

REMÉNYI ATTILA

FEHÉRJEKINÁZOK

ÚJ TUDOMÁNYOS ZSEBKÖNYVTÁR

ÉLETTUDOMÁNYOK

REMÉNYI ATTILA

FEHÉRJEKINÁZOK

FUNKCIÓ ÉS SZERKEZET



TYPOTEX

A könyv megjelenését
az Eötvös Loránd Kutatási Hálózat Titkársága támogatta.

ELKH | Eötvös Loránd
Kutatási Hálózat

© Reményi Attila, Typotex, Budapest, 2022
Engedély nélkül semmilyen formában nem másolható!

Lektorálta
Sarkadi Balázs
Természettudományi Kutatóközpont

ISBN 978 963 493 198 0

ISSN 2939-6131

Kedves Olvasó!
Köszönjük, hogy kínálatunkból választott olvasnivalót!
Újabb kiadványainkról, akcióinkról a www.typotex.hu
és a facebook.com/typotexkiado oldalakon értesülhet.

Typotex Kiadó
Alapította Votisky Zsuzsa, 1989
A kiadó az 1795-ben alapított Magyar Könyvkiadók
és Könyvterjesztők Egyesülésének tagja.
Felelős kiadó: Németh Kinga
Felelős szerkesztő: Kovács Zoltán
Tördelés: Jankovič Milán
Borítóterv és tipográfia: Somogyi Péter
Készült a Multiszolg Bt. nyomdájában
Felelős vezető: Kajtor Bálint

TARTALOM

ELŐSZÓ	7
1. BEVEZETÉS	11
2. A FEHÉRJEFOZFORILÁCIÓ JELENTŐSÉGE ÉS EVOLÚCIÓJA	23
3. A FEHÉRJEKINÁZOK ÉS -FOSZFATÁZOK SZEREPE A SEJTES JELÁTVITELI FOLYAMATOKBAN	39
4. A FEHÉRJEKINÁZOK SZERKEZETI FELÉPÍTÉSE	51
5. A HUMÁN KINÓM	63
6. SZERIN-/TREONIN- ÉS TIROZINKINÁZOK	71
7. PSZEUDOKINÁZOK	83
8. A FEHÉRJEKINÁZOK KÖLCSÖNHATÁSAI MÁS FEHÉRJÉKKEL ÉS EGYMÁSSAL	91
9. FEHÉRJEKINÁZ ALAPÚ JELÁTVITELI KASZKÁDOK	105
10. A FEHÉRJEKINÁZOK PATOLÓGIÁS MŰKÖDÉSE	119
11. HATÓANYAG-TERVEZÉS	131
12. SZERKEZETALAPÚ RENDSZERBIOLÓGIA	147
IRODALOM	157

ELŐSZÓ

A tudományban fontosak a jól megfogalmazott kérdések. A jó kérdéseknél pedig talán csak az ezekre adott jó válaszok érnek többet. A fehérjekinázok szerepe a sejszintű jelátvitelben az utóbbi három évtized intenzíven kutatott területe, amely látványosan fejlődött az első kináz térszerkezetének a meghatározása után; hasonlóan ahhoz, ahogyan sok-sok évvel ezelőtt az anatómia mint az emberi szervezet struktúrájának tudománya nagy lökést adott a későbbi humánélet-tani kutatásoknak. A sejtjes jelátvitel olyan biológiai folyamat, amely során sejtjeink a külvilágból érkező ingerekre azok összességének megfelelő, sejten belüli fiziológiai válaszokat adnak. Ezek alapján nem meglepő, hogy az orvosbiológia számára is fontos területről van szó, ahol ma már az atomi struktúra ismeretében történhet a gyógyszerhatóanyag-fejlesztés. A könyv célja, hogy betekintést nyújtson vegyészek, biológusok és orvosok számára a sejtjes jelátviteli folyamatokat meghatározó fehérjekinázok világába, valamint bemutatassa a biokémiai szerkezet és a biológiai funkció összefüggéseit.

A kinóm (azaz a kinázokat kódoló gének összessége egy organizmusom belül) az emberben több mint 500 gént tartalmaz. Ezek legnagyobb része olyan enzimet kódol, amely a fehérjék működését foszforiláció révén módosítja. Ez a fajta posztttranszlációs módosítás az emberi fehérjék több mint egyharmadát érinti – bár ez a szám a foszfoproteomikai technikák érzékenységének fejlődésével folyamatosan növekszik. Egyes tanulmányok ma már 50-80% ilyen fehérjéről írnak – így ez a folyamat a sejtés élet szinte minden aspektusát (például növekedés, osztódás, halál, differenciáció, mozgás) befolyásolja. A fehérjekinázok molekuláris kapcsolóként működnek, ahol ők maguk is gyakran fehérjefoszforiláció révén szabályozhatóak. A foszfotranszfer-reakciót végrehajtó kinázdomén meglepően egységes szerkezeti felépítést mutat, de a kinázok hét nagy csoportjához tartozó fehérjék (CMGC, CAMK, AGC, CKI, STE, TKL, TK) teljes felépítése és szabályozása eltérő. A körülbelül fél évszázada tartó funkcionális kutatások, amelyeket már 1992-ben orvosi Nobel-díjjal jutalmaztak, az utóbbi három évtizedben kiegészültek a fehérjekinázok 3D szerkezetének feltárásával, ami lehetővé tette a szerkezetalapú racionális gyógyszerhatóanyag-fejlesztést olyan betegségek ellen, mint a rák vagy a krónikus gyulladások.

A könyv 12 fejezetében tárgyaltak az egyes fejezetek alcímében feltett konkrét kérdéshez kapcsolódnak, és a jelenségek mögötti szerkezeti okokra vagy az ezekből eredő funkcionális lehetőségekre és korlátokra fókuszálnak. Számomra a funkciónak, amit biokémikusként vizsgálok, mindig van egy szerkezeti aspektusa, és az olvasót is arra biztatom, hogy vizsgáljuk meg az alábbi kérdéseket a szerkezet-funkció összefüggések szemszögéből:

Hogyan segített a szerkezeti biokémia a fehérjekináz alapú jelátvitel megértésében?

Miért a foszforiláció lett a legelterjedtebb fehérjemódosítás a sejtes jelátvitelben?

Miért nincs minden kináznak egy semlegesítő foszfatáza?

Hogyan működnek a fehérjekinázok mint molekuláris kapcsolók?

Hány fehérjekináza van az embernek?

Milyen konkrét jelpályákban működnek a szerin-/treonin-, illetve a tirozinkinázok?

Mire jók a katalitikus aktivitás nélküli álkinázok?

Milyen kölcsönhatások biztosítják a fehérjekinázok specificitását?

Miért foszforilálják egymást a kinázok?

Hol vannak a fehérjekinázok gyenge pontjai?

Hogyan tervezhetünk fehérjekinázok működését befolyásoló vegyületeket?

Hogyan segíti a szerkezeti biokémia a fehérjefoszforiláció rendszerszintű leírását?

A sejtes jelátvitel szakirodalma hatalmas és tematikailag is változatos. A kinázoknak meghatározó szerepük van abban, ahogyan a sejtek a külvilág milliányi ingerére reagálnak, de természetesen ezt más fehérjékkel (például receptorok, más köztes enzimek, transzkripciós faktorok) együttműködve teszi. A biokémiai jelenségen túlmutató biológiai funkciók ezekkel a fehérjékkel együtt tárgyalva válnak nyilvánvalóvá, a kinázok szerepe pedig ebben a nagyobb kontextusban nyer

értelmet. Munkám során sokszor meglepődtem azon – és abban bízom, hogy az olvasót is éri majd ehhez hasonló élmények –, hogy látszólag komplex jelenségek mögött milyen egyszerű biokémiai törvényszerűségek rejlenek.

Végül itt szeretném megköszönni Reményi Franciskának az ábrák elkészítésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségét.

Budaörs, 2022. március

Reményi Attila