

MOTORFEHÉRJÉK A DNS-SZÁLAKON

a hét kutatója

Magyar alapkutatókat bemutató sorozatunkban Kovács Mihállal készítettünk interjút, aki az ELTE Biokémiai Tanszékén működő Motorenzimológiai Kutatócsoportot vezeti. A csoport a motorenzimek fizikai és kémiai mechanizmusait vizsgálja, összekötve ezt a DNS-hibajavító folyamatok iránt érzett kíváncsisággal. A Magyar Tudományos Akadémia Lendület programjának korábbi díjazottját arról kérdeztük, hogy mik a legújabb eredményeik a DNS-hibajavításban szerepet játszó helikáz enzimek működési mechanizmusainak feltárásában.



– A kutatócsoport egyik fő érdeklődési területe a DNS-helikázok működésének minél alaposabb megismerése. Mít érdemes tudni ezekről az enzimekről?

– Az általunk kutatott enzimesaládot RecQ helikázoknak nevezzük – az enzimesalád az *Escherichia coli* baktérium recQ génje által kódolt helikáz enzim-

ről kapta a nevét. A RecQ helikázok minden sejtés élőlényben megtalálhatóak: az a jellemző, hogy a prokariótákban és az

egyszerű szerveződésű egysejtű eukariótákban – mint például az élesztő – egyetlen RecQ helikáz forma található, míg a magasabb rendű szervezetekben – növényekben, állatokban és az emberben – többféle. Emberben ötféle típust (úgynevezett izoformát) ismerünk, melyek közül – eddigi ismereteink szerint – háromnak a mutációi okoznak genetikai rendellenességeket. Ezeket a kórképeket Bloom-, Werner-, illetve Rothmund-Thomson-szindróma néven ismerjük.

– Miért épp ezt az enzimesaládot kezdték el vizsgálni?

– Azért választottuk a RecQ helikázokat, mert jó modellrendszerek, azaz jól vizsgálhatóak velük az enzimekre jellemző működési mechanizmusok. A bakteriális helikázok mellett a Bloom-szindróma helikáz kutatjuk intenzíven, mivel ennek ismert a fenotípusa (tudjuk, hogy a hibásan működő enzim pontosan milyen sejtteni elváltozásokért, illetve betegségért felelős), sokrétű molekuláris aktivitással bír, továbbá úgy tűnik, hogy a DNS-hibajavítás során – amelynek folyamatai különösen érdekelnek minket – ez az enzim játssza a legfontosabb szerepet.

– A Bloom-szindróma helikáz jellemzően a homológ rekombinációnak nevezett folyamatban vesz részt. Mi az a homológ rekombináció, és miért nagyon fontos a DNS-hibajavítás szempontjából?

– Ha a DNS megsérül, és a kettős spirál mindkét szála eltörik, akkor a sérült molekulából hiányzó információ egy vele homológ – közel vagy teljesen megegyező – bázissorrendű testvérkromatidából pótolható. Ehhez arra van szükség, hogy a homológ DNS-szakaszok felismerjék egymást, és párt tudjanak alkotni. A sérült szál vége

ilyenkor a hiányzó információt tartalmazó DNS két szála közé kerül, és létrejön a D-huroknak nevezett, három szálból álló DNS-struktúra. Ezt követően indul el a sérült szál hiányzó információinak pótlása a rekombináció folyamata során.

– Immár több mint öt éve dolgoznak a helikázok működési mechanizmusainak feltárásán. Mik a legújabb eredményeik?

– Nagyon röviden két új eredményünket szeretném kiemelni. Nemrég jelent meg egy összefoglalónk a *Trends in Biochemical Sciences* című folyóiratban, ami az egyik legrangosabb, biokémiai témájú összefoglalókat közlő lap. A cikkben Harami Gábor és Gyimesi Máté kollégákkal tekintettük át, hogy a RecQ helikázok úgynevezett szárnyas hélix modulja (doménje) milyen szerkezeti, illetve funkcionális adaptációkra képes. Egy másik – épp megjelenés előtt álló – cikkünkben szintén a szárnyas hélix doménnel foglalkozunk. Azokat a megfigyeléseinket szeretnénk közölni, amelyeket részletes biofizikai kísérletsorozataink során tettünk. A helikáz enzimek felépítését általánosságban úgy kell elképzelni, hogy van

OIKA

85613

egy „motor mag”, ami lehetővé teszi, hogy az enzim végighaladjon a DNS-szálon. Ez a mag két hasonló domén egymásutánjából áll, amelyek a hernyók araszoló mozgásához hasonló, koordinált mozgást indítanak be. A mozgatóegységhez két másik, a legtöbb RecQ helikázban jelen lévő részegység kapcsolódik. Az egyik a szárnyas hélix domén, ami a kettős szálú DNS-t köti, a másik pedig az egyszerű DNS-t köti. A szárnyas hélix alegység kifejezetten azokat a régiókat ismeri fel, ahol a kettős szálú szakaszok véget érnek: az enzim ezeken a szakaszokon bulldózerlapátként képes a két DNS-szál közé ékeledni, szétválasztva őket egymástól. Kimutattuk, hogy ha az enzim rövid szakaszon bázispárosodott DNS-régiókkal találkozik, akkor – az éppen szétválasztott DNS-szál végéhez érve – mindjárt vissza is fordul. Szárnyas hélixével ekkor újra megkeresi a kettős szálú DNS-szakaszokat, és ismét szétválasztja őket. Egyáltalán nem triviális, hogy mindez miért épp így történik, és milyen élettani előnnyel jár az enzim visszafordulása. Publikálás előtt álló közleményünkben új hipotézist javaslunk a jelenség magyarázatára: az enzim viselkedése – feltételezésünk szerint – azt a célt szolgálja, hogy a sejtek képesek legyenek megelőzni a homológ rekombináció imént említett folyamatának hibás lezajlását.

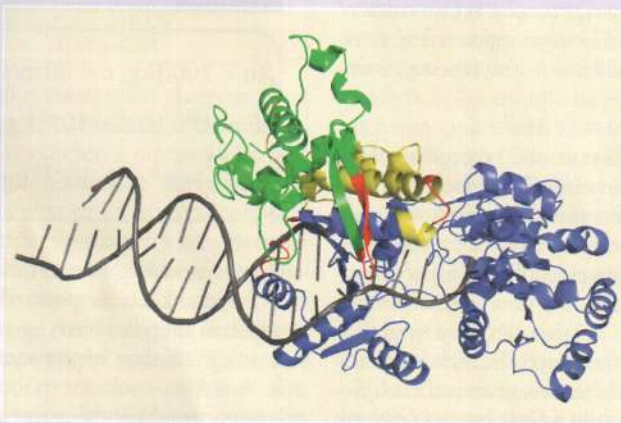
– Miért különösen fontos, hogy a sejtek megelőzzék ezt a hibát?

– Már szóba került a D-hurok, ami a homológ rekombináció során a sérült DNS-szál információpótlását szolgálja. A problémát az jelenti, hogy ilyen hurkok „véletlenül”, mintegy balesetszerűen is kialakulhatnak. A hibásan lezajló folyamat neve illegitim rekombináció. Ennek eredményeként olyan DNS-szakaszok között is végbemehet rekombináció, amelyek nem allélikusak, vagyis nem a testvérkromatidák azonos génhelyei között jön létre a genetikai anyag kicserélődése. Átkeresztződés is bekövetkezhet, pedig a DNS-hibajavítás során – az ivarsejtek képződésével ellentétben – ez egyáltalán nem cél. Illegitim rekombináció esetén – a helyi, hibamen-

tes javítás helyett – a genetikai állomány nagyléptékű átrendeződése is megtörténhet. Az érintett gének ennek következtében az eredeti helyüktől eltérő genetikai környezetbe kerülhetnek, ami különféle jelítviteli és egyéb problémákhoz vezethet.

– A sejtek rákhoz vezető, kontrollálatlan osztódása is beindulhat emiatt?

– Igen. A jelítviteli folyamatok megváltozása akár daganat kialakulásához is vezethet, a sejteknek emiatt fel kell tudniuk ismerni és le kell tudniuk állítani a nem azonos génhelyek között zajló – tehát illegitim – rekombinációs eseményeket. Általánosan elfogadott elmélet, hogy a legitim és illegitim rekombinációs események megkülönböztetésében a RecQ helikázok is fontos szerepet játszanak. Ami még nem világos, hogy pontosan hogyan. Mi azonosítottuk a RecQ helikáz bakteriális formájának molekuláris viselkedését, és kimutattuk, hogy rövid bázispárosodású DNS-szakaszoknál az enzim visszafelé is elvégzi a szálak szétválasztását. Szelektíven, tehát például a D-hurok rövidebb homológ szakaszainál, amelyek balesetszerűen is létrejöhetnek.



DNS-helikáz enzim szerkezete (FORRÁS: PROTEIN DATA BANK, 2WVY)

– Miért kezdett biokémiával foglalkozni, mi vonzotta a leginkább ebben a tudományágban?

– Általánosságban véve az élet fizikai és kémiai alapjainak a megismerése érdekelt. Ezen belül két terület vonzott: a biológiai információ feldolgozásának és kifejeződésének mechanizmusai, amivel a genetika tudománya foglalkozik, valamint az élő szervezetekben lejátszódó konkrét kémiai és fizikai mechanizmusok, amelyeket



Szent-Györgyi Albert kezdte el Magyarországon a motorfehérjék kutatását

pedig a biokémikusok, illetve a biofizikusok vizsgálják. A biológusképzésen ennek megfelelően genetika szakirányra jártam, majd az ELTE Biokémiai Tanszékén kezdtem dolgozni, ahol a motorenzimek kutatását választottam. Az enzimmolekulák önmagukban is izgalmasak, hiszen nagy hatékonysággal képesek katalizálni a szervezetünkben lejátszódó kémiai reakciókat. Az általunk vizsgált enzimek viszont egyben motorfehérjék is: nemcsak egyszerűen felgyorsítják a kémiai reakciókat, hanem valamilyen mechanikai funkciót is kapcsolnak a reakciók katalíziséhez. Érdemes itt azt is megemlíteni, amiről talán kevesen tudnak: Szent-Györgyi Albert – aki elsősorban a C-vitamin izolálásáról és az oxidatív anyagcsere kutatásáért kapott Nobel-díjra ismert – a motorfehérjéket, nevezetesen az aktint és a miozint is aktívan kutatta. Az ELTE Biokémiai Tanszékén zajló miozinkutatás Szent-Györgyi Alberték szellemi hagyatékából indult el.

ILLYÉS ANDRÁS