

## **6. Atomok, molekulák, makromolekulák**

**H**álóvilág kapujában állunk. Tervezett utazásunk során először az egyszerűbb, molekuláris szintű hálózatokat látogatjuk sorra. Baj van. Még át se léptük a kaput, és rögtön meg el kell, hogy álljak egy pillanatra. Az előző kijelentés ugyanis hamis. A hálózatok ugyanis minden szintjükön bonyolultak, és nincs közöttük „egyszerű”. Mégis: a mindannyiunkra jellemző gyermeki öntömjénezésen túl („én vagyok a legbonyolultabb a világon”) vajon miért gondolja az ember, hogy a molekuláris hálózatok egyszerűbbek lennének, mint a társadalmi hálók? A kérdésre a legjobb választ az egymásbaágyazottságban lehet fellelni. Minél feljebb megyünk az önszerveződés szintjein, a hálózatok egyes elemei annál több alhálózati szintet tartalmaznak. Ma még nagyon nehéz vizsgálni, és tisztán megfogalmazni azt, hogy az egyes alhálózatok a közvetlenül fölöttük lévő szinten túl még hány szinttel feljebb (és mikor) képesek a hatásaikat kifejteni (nyilván egyre csökkenő mértékben). Annyi azonban már a megismerés mai szintjén is elfogadható, hogy bizonyára egy adott hálózati szint – például az e fejezetben tárgyalt molekuláris szint – hatóköre a közvetlenül ráépülő szintnél (a jelen esetben molekulahálózatok, sejt) magasabban is jelentkezik. Érdemes tehát a következő fejezetet ilyen szemmel is figyelni. A fehérjék furcsa és elvont mozgásai ugyanis sokkal közelebb állhatnak a mindennapi életünkhöz, mint azt hinnénk. Ahhoz, hogy a fehérjékhez és más makromolekulákhoz eljussunk, először az energiaszintekkel kell, hogy megismerkedjünk. A következő rész meg fogja mutatni, hogy az energiahálózatok nemcsak a makromolekulák szépségének megértéséhez szükséges kellékek, hanem izgalmas hálózatokat alkotnak önmagukban is. Felkészültünk? Akkor átléphetjük a kaput.

### **6.1. Energiahálózatok**

Energiahálózatok. A kedves Olvasó azt hiheti, hogy itt ismét 1996 forró augusztusával és az Oregon és Dél-Kalifornia közötti fővezeték leégésével fogom traktálni oldalakon át. Jó hírem van. Kedvenc történetemtől megmenekült. Rosszabbra kell felkészülnie... Elsőként ott kell hagynia a karosszékét, ahol eddig a könyvem olvasta. Most ugyanis fejenállás következik. E rész energiahálózataiban minden fordítva van. Az amerikai áramhálózat esetén a hálózat elemei az erőművek és a fogyasztók voltak, a közöttük lévő kapcsolatot pedig a távvezetékek jelentették. Máshogy fogalmazva, az amerikai áramhálózat elemeit az az energia kötötte össze, amely a fővezetéken áramlott. Az itt tárgyalt energiahálózatokban minden a feje tetejére állt

(ahogy – remélem – a kedves Olvasó is tette az előbb). A hálózat elemei az energiaszintek, a közöttük lévő kapcsolatokat pedig azok a részecskék biztosítják, amelyek az energiájukat e szinteknek megfelelően változtatják meg. Ez az elképzelés, amelyet először Bianconi és Barabási (2001a) fogalmazott meg, igen sikeresnek bizonyult, hiszen a 4.4. fejezetben már tárgyaltak szerint hasznos analógiát adott a sok komplex rendszerre jellemző skálafüggetlen → csillag fázisátmenetekre az abszolút nullához igen közeli hőmérsékleteken.

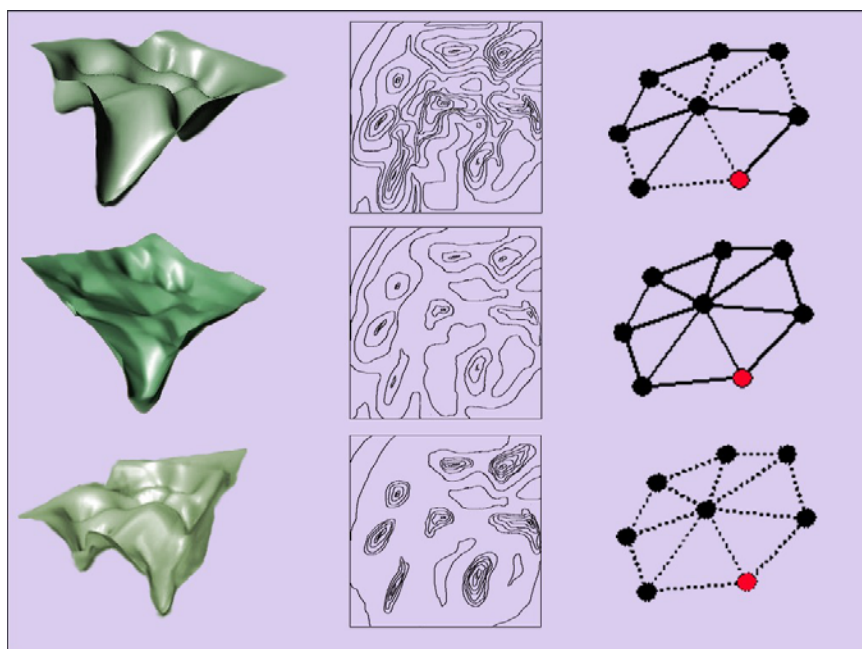
Van egy másik fajta energiahálózat is. Ennek a vizsgálata már nem kíván fejenállást, így a kedves Olvasót, az előző együttműködését megköszönve, a karosszékben üdvözölhetem megint. Nehézség azonban itt is akad. Meg kell értenünk az energia (vagy tágabb elnevezése szerint stabilitási) felületeket. A stabilitási felületek fogalmát 1932-ben az evolúció magyarázatára vezették be először (Wright, 1932). Ötven évvel később ezt a nagyon hasznos megközelítési módot alkalmazták a fehérjék szerkezetének és betekeredésének megértésére (Bryngelson és Wolynes, 1987; Bryngelson és mtsai, 1995; Dill, 1985; 1999). Azóta a stabilitási felületek számos tudományágban alkalmazást nyertek, és igen fontos elemét fogják képezni e könyv legfontosabb mondanivalójának is, amelyet a 13. fejezetben foglalok majd össze. Ahhoz hogy ezt majd megértsük, ismerkedjünk már most meg a stabilitási felületekkel az energiafelületek példáján. A 9. ábra baloldali legfelső képe egy energiafelületet mutat be. A kép megértéséhez haladjunk lépésről lépésre.

A 9. ábra három baloldali energiafelületén dombok és völgyek váltogatják egymást. A vízszintes síkban a fehérje különböző alakjainak (konformációjának) egy rendkívül leegyszerűsített képe látható.<sup>1</sup> Az egyes fehérjealakokhoz tartozó energia szintjét a függőleges tengelyen tüntettem fel. Az energiafelületek elején található mély lyuk a fehérje legstabilabb, legmélyebb energiaállapotát jelöli. Ha a kedves Olvasó szeret golfozni, akkor ezt utolsó lyuknak is hívhatja. A fehérjekutatók az energiafelület legalacsonyabb pontját a fehérje természetes, natív állapotának hívják. Az energiafelület minden más völgye helyi energiaminimumokat jelöl. A völgyek közötti hágók pedig azokat az aktiválási energiákat jelképezik, amelyeket a fehérjének ahhoz kell leküzdenie, hogy az egyik helyi stabilitást jelző állapotból (az egyik völgyből) a másikba jusson át. Az energiafelületet kontúrvonalakkal is jellemezni lehet. Erre mutat be példákat a 9. ábra középső oszlopának képsora. Itt az egyes kontúrvonalak a térképészethen megszokott módon azonos tulajdonságú pontokat kötnek össze. Ami a térképek esetén a magasság, az itt az energia.

Az energiafelület hálózati megjelenítését Doye (2002) vezette be. E megközelítés megértésére az energiafelületekből levezethető energiahálózatokat a 9. ábra jobboldali oszlopán tüntettem fel. Ebben a hálózatban az elemek az egyes energiaminimumoknak felelnek meg, az elemeket összekötő energiakapcsolatok (amelyeket a más hálózatokra jellemző fizikai kapcsolatokról való megkülönböztetésképpen neveztem el így) pedig azokat az aktiválási energiákat jelképezik, amelyekkel a hálózat mentén alakját megváltoztató fehérjének legalább átmenetileg rendelkeznie kell ahhoz, hogy az egyik energiaminimumból átkerülhessen egy másikba. A fehérjék energiafelületéből

<sup>1</sup>A valóságban a fehérjék energiafelülete a bemutatottnál jóval bonyolultabb a konformációs állapotok sokasága és a hozzájuk tartozó energiaszintek változatossága miatt.

levezethető energiahálózat mind a kisvilágság, mind a skálafüggetlenség jellemzőivel rendelkezik (Doye, 2002; Doye és Massen, 2004; Rao és Caflish, 2004; Scala és mtsai, 2001). Miért fontos ez? Ha a fehérjének az összes olyan energiaállapotot véletlenszerűen kellene bebolyongania, amely az energiafelületen megjelenik (és ne feledjük, hogy ebből a valóságban sokszorosán-sokszorta több van, mint amennyit a 9. ábrán bemutatam), akkor *Cyrus Levinthal* számításai szerint a világegyetem egész eddigi életkora sem lett volna elég arra, hogy akár az első fehérje mára megtalálja a natív állapotát (Levinthal, 1968). A fehérjéknek éppen az energiahálózatuk kisvilágsága és skálafüggetlensége biztosítja azt, hogy a betekeredésük közben végbemenő alakváltoztatásaik során az utolsó lyukat, a natív állapotuk abszolút energia minimumát a világegyetem koránál jóval gyorsabban is megtalálhassák. A fehérjék tekercelését az energiahálózat modularitása is segítheti. Sok esetben magas aktiválási energiák (gyenge kapcsolatok!) védőbástyája „zárja el” a fehérjetekercelés számos lehetőségét, és teszi ezzel a maradék játékteret könnyebben bejárhatóvá (Otzen és Oliveberg, 1999; Plotkin és Wolynes, 2003).



**9. ábra. A gyenge kapcsolatok megfelelő mennyisége kell a hálózatok stabilizálásához: az energiahálózat, mint egy példa.** Egy (igen leegyszerűsített) képzeletbeli fehérje alakjának energiafelületeit mutatom be az ábra első oszlopában. A vízszintes síkban az adott fehérjealakokat, a függőleges tengelyen az alakokhoz tartozó energiaértéket tüntettem fel. Mind a nyolc energiaminimum ugyanaz a felső sorban lévő „valós”, a középső sorban lévő „csak erős” és az alsó sorban lévő „csak gyenge” kapcsolatokkal jellemezhető esetekben. Ugyanakkor az aktiválási energiákat a három sorban megváltoztattam. A felső („valós”) sorban alacsony és magas aktiválási energiák egyaránt előfordulnak, a középső sorban minden aktiválási energia alacsony, a legalsó sorban pedig az összes magas. A baloldali oszlop az energiafelületeket, a középső oszlop a kontúrvasalásukat, a jobboldali oszlop pedig a belőlük képezhető energiahálózatokat mutatja be Doye (2002) szerint. Az energiahálózatok esetén a világosabb pont jelöli az abszolút energiaminimumot, a gyenge kapcsolatokat (magas aktiválási energiákat) szaggatott vonallal, az erős kölcsönhatásokat (alacsony aktiválási energiákat) folytonos vonallal jelöltem (Csermely, 2004).<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Az ábráért köszönettel tartozom a LINK-csoport tagjának, Szalay Máténak.

Az energiahálóok igen alkalmasak arra, hogy kiegészítsék a hálózatok stabilitásáról eddig megszerzett ismereteinket. Az energiafelületen egy energiakapcsolatot erősnek nevezhetünk, ha az energiafelületen hozzá tartozó aktiválási energia alacsony. Fordítva: egy energiakapcsolat gyenge akkor, ha a hozzátartozó aktiválási energia magas. A gyenge energiakapcsolatok tehát itt azt jelentik, hogy a két egymás melletti hálózati elem (azaz két olyan fehérjealak, amely helyi energiaminimummal rendelkezik, és egymásba képes átalakulni) kis valószínűséggel kötődik össze (a két fehérjealak kis valószínűséggel alakul át egymásba, mert az őket összekötő aktiválási energia magas).

Az energiahálózat szélső eseteinek bemutatására a 9. ábra felső sorában megjelenített energiafelület minden aktiválási energiáját mesterségesen alacsonyra (a 9. ábra középső sora; csak erős energiakapcsolatok), illetve mesterségesen magasra (a 9. ábra alsó sora; csak gyenge energiakapcsolatok) állítottam be. Ha minden energiakapcsolat erős, akkor egy instabil, meghatározatlan energiahálózatunk van, ugyanis a fehérjénk minden átmenet nélkül, azonnal behuppan az utolsó lyukba.<sup>3</sup> Ez a fehérje és a fehérje gazdája (pl. a kedves Olvasó) számára kedvező, mert így a fehérje nagyon hamar megtalálja a natív állapotát (a valóságban a kisméretű fehérjék tekeredése kb. ilyen). Ugyanakkor az energiahálózat szempontjából ez az eset eléggé szegényes, mert ilyen esetben nincs is értelme hálózatról beszélni, hiszen a hálózatnak csak egyetlen eleme, a legmélyebb energiaszint bír valós tartalommal (az ilyen golfjáték meglehetősen nagy sikerélmény lenne egy kezdő játékosnak, de a nézők minden bizonnyal igen hamar más csatornára kapcsolnának a TV-n). A másik szélső esetben csak gyenge energiakapcsolatok vannak az energiahálózat elemei között. Ebben az esetben a rendszer „szuperstabil”. Bárhol van a fehérje, ott marad. E helyzetben annyira mélyek az energiavölgyek az energiafelületen, hogy a fehérje semelyik helyi energiaminimumból nem tud máshová eljutni a magas aktiválási energiák miatt. Az energiahálózat ismét csak virtuális. (Ráadásul ebben az esetben a golfjátékosok, és a TV néző egyaránt elégedetlen marad.) A természetben előforduló fehérjék tekeredése legtöbbször a 9. ábra felső sorában leírt esetet követi, ahol a megfelelő energiahálózatban az erős energia-kölcsönhatások és gyenge energiakapcsolatok közötti arány kiegyensúlyozott (Csermely, 2004).

Az energiahálózatok utolsó példaként egy olyan példát mutatok be, ahol két, a fentieknél kisebb részecskékből álló rendszer stabilitási viszonyait lehet az energiahálózatok segítségével összehasonlítani. Az egyik rendszer 19 argon atomot, a másik 32 kálium-klorid molekulát tartalmaz (Ball és mtsai, 1996). A modell tanulsága szerint az argonkristály növekedése során az argon atomok egyesével, vagy legfeljebb kettesével léptek be a növekvő kristályrácsba. Ugyanakkor a kálium-klorid kristály kialakulásában ionok nagyobb csomagjai is részt vettek. Más szavakkal megfogalmazva ugyanezt: a kálium-klorid kristály ionhálózata moduláris volt. Az energiaszintekben még egy ennél is sokkal fontosabb különbséget lehetett találni. Az argon esetében az energiaszintek monoton növekedését lehetett megfigyelni. Ezzel szemben a kálium-klorid kristály esetén az energiaszintek a különböző kristályszerkezeteknek megfelelően nagyon egyenlőtlenül oszlottak meg és a betöltöttségük igen nagy változatosságot mutatott. Összefoglalásként: az argonkristály mind szerkezetét, mind energiahálózatát

<sup>3</sup>Az ilyen energiahálózatokat Plotkin és Wolynes (2003) felpuhított hálózatoknak nevezte el.

tekintve szabályos volt, ezzel szemben a kálium-klorid kristály sokkal diverzebb, szabálytalanabb struktúrát alkotott.

Ezek a különbségek egy újabb magyarázatát adják annak, hogy a kálium-kloridot miért lehet sokkal egyszerűbben kristályosítani, mint az argont. *“Péter! Most állj meg. Attól tartok, annyira belefeledkezted a hálózatokba, hogy kémiaórát kell tartanom neked. Az argon nemes gáz. A betöltött héja miatt az atomjai között nincs számottevő vonzóerő. A kálium meg a klorid ezzel szemben ionok. Ráadásul ellentétes töltésű ionok. Lehet, hogy már hallottál róla, de azért elmondom, hogy ezek vonzani szokták egymást. Attól tartok Péter, nem kell a hálózat hókuszpókuszod ahhoz, hogy ezt a különbséget meg tudd magyarázni. Baráti viszonyunkra való tekintettel nem számítok fel neked semmit a kémiaóráért...”* Ne aggódj, Kecec. Már feltörölgettem azt a sok epét a padlóról, ami most belőled egyben kijött... De azért a baráti viszonyunkra tett célzásod értékelem. Meg a megjegyzésed is. Igazad van. Csakhogy. Az argon még annál is rosszabbul kristályosodik, mint amit az általam említett különbségekből várnál. Ez a pótlólagos (nem energetikai, hanem kinetikai) különbség magyarázható meg az argon és a kálium-klorid hálózatok különböző szerkezetével. Az argonkristály a kialakulása közben gyakran megreked a rendezetlen, üvegszerű állapotok valamelyikén, ezzel szemben a kálium-kloridnak éppen a fenti szerkezetből következően olyan, tölcészerű energiafelület jut, mint a valós fehérjéknek, és emiatt a rácsképződés szinte akadálytalanul gyors lehet.



**Egy erős ion gyenge kapcsolatai.** Nem tudom megállni, hogy ne tegyek itt még egy megjegyzést. Tulajdonképpen nem is megjegyzést fogok tenni, csak két kérdést teszek fel. Milyen kapcsolatok fognak feldúsulni a diverz, modulszerű kálium-klorid rácsszerkezetében az egyforma argonrácsban találhatóéhoz képest? Milyen kapcsolatok tudnak hozzájárulni a kialakulásban lévő kálium-klorid rács fokozott stabilitásához? A választ az Olvasóra hagyom.

## 6.2. Gyenge kötések a fehérjék és az RNS felépítésében

Ricard Sole jegyezte meg a fehérjékről, hogy “ezek azok a nanogépek, amelyek a sejt legtöbb funkcióját ellátják” (<http://complex.upf.es/~ricard/>). Ezek a nanogépek lehet, hogy sokkal kisebbek és ügyesebbek, mint azok, amelyeket a jelenlegi nanotechnológia elő tud állítani, de az összeszerelésük hasonlóképpen bonyolult feladat. Hogyan képesek megtalálni a fehérjék a soktrillió lehetséges szerkezetből azt az egyet, ami a natív és aktivitással bíró állapotuk (Levinthal, 1968)? Hogy képet adhassak a feladat bonyolultságáról, arra kérem az Olvasót, képzeljen el párszáz LEGO alkatrészt. Ráadásul ezek a nano-LEGO-k nem is egyformák, hanem 21-féle van belőlük (a legkisebb aminosav, a glicin, csak egy protonnyi oldallánccal rendelkezik, ezzel szemben a legnagyobb, a triptofánnak, két komplex gyűrűje is van, amelyek darabonként csaknem százszor akkora térfogatot foglalnak el). Ha ezek után arra kérem az Olvasót, hogy a párszáz LEGO-t úgy illessze össze, hogy semekkora hely se maradjon köztük üresen, már elkezd vakarni a fejét. (Emlékezzünk vissza a 4.1. fejezetre: ilyenkor elképzelhető, hogy az Olvasó egy olyan külső zajt generál, ami az idegsejtjeit szinkronizálja...). Ezek után még azt is közlöm az Olvasóval, hogy további szabályok is vannak. Néhány nano-LEGO szürke (ezeket hidrofil aminosavaknak

hívjuk, mint pl. a glutaminsavat) ezeknek a végső formáció felszínén kell elhelyezkedniük. A többi nano-LEGO narancsszínű (ezeket hidrofób aminosavaknak hívjuk, mint pl. az előbb már említett triptofánt), ezek meg még véletlenül sem maradhatnak kint a felszínen. Ráadásul a párszáz nano-LEGO mindegyike össze van kötve egy rövid fonállal, így sorrendjük adott. Végezetül pedig azt közlöm, hogy az Olvasónak kevesebb mint egy másodperce van arra hogy elvégezze a feladatot... Gondolom ha idáig eljutok, az Olvasó már nem vakarja a fejét, hanem jóízűen kacag, hiszen azt hiszi, hogy nyilvánvalóan vicceltem. Közben sajnos elvesztegette az értékes másodpercét, pedig a példa nem volt vicc egyáltalán. Amíg ezt a részt az Olvasó végigolvasta, a szervezetében sok-sok millió frissen született, vagy újrateremtett fehérje megoldotta a fenti feladatot.

Mi segít a fehérjéknek abban, hogy a végső szerkezetüket ilyen hatékonyan ki tudják alakítani? A hálózatok tudománya segít a válasz megtalálásában. Már az előző részben megtanultuk, hogy a fehérjék energiafelülete egy kicsiny világ, ahol az abszolút energiaminimum (a natív állapot) bármelyik energiaminimum felől haladva igen hamar elérhető (Doye, 2002). A kisvilágság nemcsak a fehérjék energiahálóinak, hanem a fehérjéket alkotó aminosavak (a nano-LEGO-k) térbeli hálózatának is egy fontos jellemzője (Greene és Higman, 2003; Scala és mtsai, 2001). Néhány kulcsfontosságú aminosavat tekeredési centrumnak hívunk, mert körülöttük indul meg a fehérjék betekeredése. Bizonyára nem véletlen, hogy ezek az aminosavak az aminosav hálózat kicsiny világának fontos csomópontjait alkotják (Vendruscolo és mtsai, 2002). A tekeredés folyamata alatt az aminosav hálózat egyre jobban összekötött, egyre kisebb világgá kondenzál, amely tovább gyorsítja a végső állapot (az utolsó lyuk) megtalálásának folyamatát (Dokholyan és mtsai, 2002).

A kisvilágság tehát a fehérjék energiahálójának és aminosav hálózatának közös tulajdonsága. Kezdünk túl sokat követelni a fehérjeszerkezettől... Hogyan tud ennek eleget tenni? Az aminosavak hálózatát a legtöbbször a fehérjéknek egy kisebb részére, egy fehérje doménre lehet értelmezni. Az egymással összeköttetésben álló fehérje domének tulajdonképpen hálózati moduloknak tekinthetők. A domének általában egymástól függetlenül tekerednek be, meghatározott funkcióval rendelkeznek, és az evolúció során a szerkezetük megőrződött. A fehérje domének nem vehetnek fel akármilyen alakot. A domének leggyakoribb alakjának eloszlása skálafüggetlen jelleget mutat (Koonin és mtsai, 2002). Ez azt jelenti, hogy néhány fehérjealak rendkívül népszerű, és lépten-nyomon előfordul a szervezetünkben. A „jól sikerült” fehérje ritka. Ha egyszer az evolúció rátalált, ahol tudja, felhasználja. Így már valamivel kisebb csoda az, hogy ezek a sokmilliárd év szelekciója után fennmaradt fehérjealakok egyszerre képesek az energiaháló és az aminosav hálózat kisvilágságát megvalósítani.

Ha a domének hálózati modulokként viselkednek, az eddigiek ismeretében nem meglepő, hogy a domének közötti kapcsolatok gyengék (emlékezzünk a gyenge intermoduláris kapcsolatokra a 3.4. fejezetben). Ez segíti a fehérjeszerkezet stabilizálását, és segíti a különböző fehérjék komplexképzését is, ami nélkül a bonyolultabb élőlények kialakulása elképzelhetetlen. A domének közötti gyenge kapcsolatokat nagyon sokszor a domének között lévő vízmolekulák segítik elő (Csermely, 2001b). A vízmolekulák nemcsak a kötőfelszíneken töltenek be fontos szerepet, hanem a monomer fehérjék tekeredésében is. A vízmolekulák által közvetített

kapcsolatok hosszú távú kapcsolatok is lehetnek, ami azt jelenti, hogy néhány rendezett vízmolekula a fehérjék egészen meglepően távoli részei között is létesíthet gyenge kapcsolatot (Kovács és mtsai, 2004; Levy és Onuchic, 2004; Papoian és mtsai, 2004; Pertsemlidis és mtsai, 1999).



**Fehérjemosógépek.** A következő fejezet jelentős része a stresszfehérjékről fog szólni. A stresszfehérjék (funkciójuk szerinti nevükön: chaperonok) olyan fehérjék, amelyek segítik a többi fehérje betekeredését (Csermely, 2001c). Itt csak azért említem őket, hogy működésük egy idetartozó elemére felhívjam a figyelmet. „*Gondolom a víz lesz az...*” Igen Kecec, eltaláltad, valóban a víz. A stresszfehérjék egy része mosógépként viselkedik. Az energia ezekbe a mosógépekbe nem vezetéken, hanem ATP molekulák formájában érkezik. Működésük során periodikusan széthúzzák a betekerendő (vagy újrateretendő) fehérjét, majd eleresztik (Chan és Dill, 1996), hogy a tekeredő fehérje újra tudja játszani azt az összehúzódot, aminek lejátszását a nano-LEGO-val az Olvasó rövid idővel ezelőtt feladta. Ez alatt a ciklikus mozgás alatt (húzó-ereszttem-húzó-ereszttem) a stresszfehérjék a tekeredő fehérjék egyébként zárt, hidrofób belső részét újra meg újra átmoszák vízzel. Ez önmagában is megkönnyíti a tekeredő fehérjéknek, hogy megtalálják végső alakjukat (Csermely, 1999; Kovács és mtsai, 2004).

A víz a fehérjék tekeredését és komplex képzését azzal is segíti, hogy egyfajta „síkosító anyagként” a fehérjék mozgását felgyorsítja (Barron és mtsai, 1997). Annak ellenére, hogy néhány fehérje nem vizes közegben is megtartja funkcióját, a legtöbb fehérje víz nélkül a mozgásra képtelenné válik, „befagy”. A szárított hús és más élelmiszer nemcsak azért tartós, mert bennük a baktériumok elhaltak, vagy spórás állapotba kerültek a vízhiány miatt, hanem azért is, mert az egyébként aktív bontóenzimek víz hiányában lelassultak. A száraz fehérjéknek emlékezőtehetsége lesz. Ha a szerkezetüket az aktív állapotban stabilizáljuk a vízmentesítés előtt, ezt a szerkezetet (mozgás híján) megőrizve a vízmentes közegben is aktivitásra képesek (Klibanov, 1995).

A fenti megfigyelések már önmagukban is felhívták a figyelmet a víz különleges szerepére a fehérjék hálózataiban, de az igazi áttörés csak néhány hónappal ezelőtt következett be, amikor Peter Wolynes munkacsoportja (Papoian és mtsai, 2004) modellkísérleteikben megmutatták, hogy a víz igen hatékonyan lecsökkenti a korábban bemutatott energiafelületek hágóit (aktiválási energiáit).<sup>4</sup> A víz ezáltal olyan konformációs átmenetek létrejöttét is lehetővé teszi, ami víz hiányában éppen a magas aktiválási energia miatt lehetetlen.<sup>5</sup> A vízmolekulák gyenge kapcsolatban állnak egymással, és a velük kapcsolatba kerülő fehérje minden érintkező atomjával. Így a fenti megállapítás a következőképpen is átfogalmazható: a gyenge kapcsolatok kisimítják a stabilitási felületeket (Kovács és mtsai, 2004).

<sup>4</sup>Hadd jegyezzem meg, hogy a 9. ábra megállapítása (t.i., hogy az energiafelület kisebb hágóinak az erős energiakapcsolatok feleltek meg) azért kerül csak látszólagos ellentmondásba az itt leírtakkal (a gyenge kapcsolatok azok, amelyek lecsökkenti az energiafelület hágóinak magasságát), mert az ottani erős energiakapcsolatok a konformációs átmenetek nagy valószínűségét jelentették, az itt szereplő gyenge kapcsolatok pedig a tényleges, fizikai kontaktusokat jelölik.

<sup>5</sup>Mosógép-funkciójuknál fogva nem meglepő, hogy a korábban említett stresszfehérjék is valószínűleg képesek a tekeredő fehérjék energia felületének kisimítására (Brinker et al, 2001).



### A víz hatása összhangban van a gyenge kapcsolatok funkcionális

**definíciójával.** Az összehasonlítás kedvéért hadd ismétljem meg a gyenge kapcsolatokra az 5.2.-es fejezetben adott funkcionális definíciót: „egy kapcsolatot akkor nevezünk gyengének, ha hozzáadása vagy elvétele nem befolyásolja statisztikailag kimutatható mértékben a hálózat külső paramétereinek átlagértékét”. Berlow (1999) e definíció megfogalmazása során azt is kimondta, hogy a gyenge kapcsolatok megszüntetése a rendszer zajának és diverzitásának növekedéséhez vezet. Az egyedi vízmolekulák nem változtatják meg az energiaháló energiaminimumainak az értékét. Így elvételükkel a fehérje végső alakjában sem lesz változás. Ugyanakkor a változatlan stabilitású alakok közötti átmenet megnehezül. Így a fehérje alakjainak egymásmelletti megjelenésével – emlékszünk? a Klibanov-féle (1995) molekuláris memória vízmentes közegben – a fehérje rendszer diverzitása nő. Egészen jó egyezés két olyan hálózat esetén, amelyet egymástól legalább két hálózati szint választ el.

Remélem nem „magyaráztam túl” ezt a jelenséget. Ha az Olvasó úgy érzi, hogy igen, van egy mentségem. Ez a kijelentés (a gyenge kapcsolatok kisimítják a stabilitási felületeket) egy nagyon fontos kijelentés. Ugyanez a kijelentés fogja megmagyarázni azt, hogy miért tudják szabályozni a gyenge kapcsolatok a diverzitást és a szaggatott (punctuated) egyensúly szakaszosságát (Gould és Eldredge, 1993; Kovács és mtsai, 2004). A 7.2.-es és a 13.4-es fejezetekben vissza fogok térni ezekre a gondolatokra, és az elképzelések végső formáját a 13.4. fejezet szintézisében foglalom majd össze.

Térjünk azonban vissza a vízhez. A víz segíti tehát a fehérjék konformációs átmeneteit. Mi történik akkor, ha ezek a konformációs átmenetek nem simák, és a fehérjével történik valami? Hálóvilágbeli utazásunknak ezen a pontján megint összetalálkozunk régi ismerősünkkel, Zavar úrral. Bizony, Zavar úr itt is dühöngeni kezd, és ennek következményeként itt is egy lavina keletkezik. Ansari és mtsai (1985) már korai munkájukban rámutattak a fehérjerengések létezésére, amikor relaxációs kaszkádok kialakulását figyelték meg a miogloblin fehérjemolekula és a szénmonoxid fotodisszociációja után. A fehérjerengés ugyanolyan skálafüggetlen statisztikát mutatott, mint ahogy azt más akadályozott relaxációjú folyamatoknál a 4.3. fejezetben már megmutattam.<sup>6</sup>

A fentiekkel összefüggésben számos fehérjekinetikai folyamat (így a fenti fotodisszociáció, a fehérjék és a körülvevő víz protonjainak kicserélődése, és a fehérjetekeredés maga) éppen olyan Levy-utak, mint amilyenekről a skálafüggetlen eloszlások során már korábban szó esett (Dewey és Bann, 1992; Metzler és mtsai, 1998). A Levy-utak és a fehérjerengések egyaránt arra utalnak, hogy a fehérjék legtöbb átrendeződése kicsi, és szűk területre terjed csak ki. Ugyanakkor néha a fehérjék egy nagyobb ugrást is tehetnek, amely a szerkezetük alapos átrendeződéséhez vezet. Ezek a skálafüggetlen kinetikai jelenségek összefüggésben állnak a fehérjék skálafüggetlen, fraktálszerű felszínével (Goetze és Brickmann, 1992) valamint a fehérjéken belül feltételezett skálafüggetlen (fraktál)szerkezetű csatornákkal (West és mtsai, 2002).

<sup>6</sup>A fentiekből az következik, hogy a fehérjerengések nagyobbak vízmentes közegben, mint víz jelenlétében. Ennek bizonyítása a jövő egyik érdekes kísérlete lehet.





**A fehérjéket és az RNS-eket gyenge kapcsolatok stabilizálják.** A fehérjéknek mind a másodlagos, mind a harmadlagos szerkezetét gyenge, meglehetősen diszperz jellegű erők (hidrogénhid-kötések, hidrofób erők, és van der Waals erők) stabilizálják. Az erős kölcsönhatások, így pl. a diszulfid hidak vagy a sókötések nagy hatással vannak a fehérjék szerkezetére, de ezek a többihez képest meglehetősen ritkán fordulnak elő (Csermely, 2001c). Miért hiányoznak ennyire az erős kölcsönhatások? A hálózatstabilitásról eddig megtanultak választ adhatnak e kérdésre. Ha több erős kölcsönhatás lenne a fehérjék szerkezetében, a fehérje egyes energiaminimumai egymástól sokkal jobban el lennének szigetelve, azaz a fehérje nehezebben tudna betekeredni, és a mozgása is visszaszorítottabb lenne. Jó erőkre tervezett fehérjéink alaktalanok maradnának, és natív alakjukban is csak lusta enzimekként tudnának működni. A fehérjékhez hasonlóan az RNS szerkezetét is erős és gyenge kapcsolatok tartják össze. Itt az erős kölcsönhatásokat a bázispárok közötti hidrogénhid kötések, a gyenge kapcsolatokat pedig az RNA molekula távolabbi részei között kialakuló van der Waals kötések alkotják. Nem véletlen hogy a kettő közül az utóbbi adja meg az RNS molekula harmadlagos szerkezetének stabilitását (Csermely, 1997; Sclavi és mtsai, 1998).



**A fehérjekomplexeket is gyenge kapcsolatok stabilizálják.** A kísérletes módszerek finomodásával egyre több példa gyűlik fel az irodalomban arra, hogy a legkülönbözőbb fehérje-fehérje (és minden bizonnyal fehérje-RNS, fehérje-DNS) komplexeket gyenge kapcsolatok egész sora stabilizálja (Smith és mtsai, 2004; Swanson és mtsai, 2003).

Elértük a Hálóvilágban tett első kirándulásunk végét. Ideje hogy megvizsgáljuk a poggyászunkat. Mit tanultunk? Az egyszerű, kémiai rendszerek (kálium-klorid molekulák kis csoportjai, vagy fehérjemolekulák) megmutatták az első példáit annak, hogy a gyenge kapcsolatok hogyan stabilizálják a komplex rendszereket. (Ebből a szempontból érdemes felidézni, hogy az argonkristály kevésbé komplex rendszere valóban kevesebb gyenge kapcsolatot is tartalmazott). A fejezet egyik legfontosabb megállapításaként megtanultuk, hogy a gyenge kapcsolatok kisimítják a stabilitási felületeket, és így az e felületeket generáló hálózat átmeneteit megkönnyítik. A következő utunkon Hálóvilág eggyel magasabb szintjére kerülünk. A jelenlegi fejezet hálózatai, a fehérjék, a következő fejezet hálózatainak elemeit fogják képezni. Mi lesz akkor a hálózat? Az első olyan hálózat, amely már elérte a komplexitás azon szintjét, amit életnek hívunk: a sejt.