

## REMÉNYI ATTILA: *FEHÉRJEKINÁZOK. FUNKCIÓ ÉS SZERKEZET*

Kíváncsian vettem kezembe Reményi Attila *Fehérjekinázok* című könyvét. A tudományos ismeretterjesztés rendkívül fontos, méghozzá több szempontból. Egyrészt az ifjabb olvasók figyelmét a tudományos kalandok izgalmába vezeti be, és ezáltal vonzóvá teheti a kutatói pályát. Természetesen a kalandok izgalma az idősebb olvasókat is megérintheti, mintegy intellektuális örömet okozva. Ráadásul, a kutatás nagyrészt adófizetői pénzből folyik, és akik a pénzt erre adják (az adófizetők), azok megérdemlik, hogy világosan elmagyarázzák nekik a tudósok, hogy mire is költődött el az a pénz. Akár azt is, hogy lett-e belőle azonnali haszna a társadalomnak – ez alapkutatás (ma inkább „felfedező” kutatásnak nevezzük) esetén egyszerűen magyarázható, ugyanis a kutatás célja a világ – beleérve magunkat és az általunk létrehozott társadalmat is – jobb megismerése. Ha sikeresek vagyunk, akkor a szerzett ismeretek birtokában eredményesebben tudunk a „világhoz” alkalmazkodni. Ez nem biztos, hogy azonnali – ráadásul üzleti – sikereket hoz, de könnyű belátni, hogy ez vezet a jobb, boldogabb, hosszabb élethez. Nos, ennyi amatőr filozofálgatás után az elolvasás előtt azzal kezdtem, hogy átlapoztam a könyvet.

Ekkor kicsit megijedtem, és az a kérdés kezdett foglalkoztatni, hogy kinek is íródott ez a könyv? Ugyanis, a felületes átnézés közben komplikált ábrákra, szakmai kifejezésektől súlyos ábramagyarázatokra bukkantam. Fogja ezt érteni egy kíváncsi gimnazista, egy vegyész- vagy biológushallgató? Mert ez az első átnézés számomra a túlságosan mély specializáció benyomását keltette. Aztán további kérdések merültek fel: ha ez valóban olyannyira részletes könyv, amennyire első átlapozásra látszik, akkor nyilván szakmabélieknek szól. Ez nem baj, de a szakmabéliek előtt nyitva áll az egész angol nyelvű speciális szakirodalom. Reményi könyve annál nyilván kevesebb, de elég-e a szakmabélieknek? Sok, egymásnak látszólag ellentmondó kérdés után vágtam bele az olvasásba.

A kötet már az elején levett a lábamról. Ugyanis a szerző rendkívül érdekes kérdésekre felosztva tárgyalja a kinázok (a fehérjék foszforilációs módosításáért felelős enzimek) világának rejtjelmeit. Minden egyes fejezet egy új kérdés – ezek annyira frappánsak, oly mértékben csigázzák fel az olvasó érdeklődését, hogy kedvcsinálónak idemásolok néhányat közülük:

- Miért a foszforiláció lett a legelterjedtebb fehérjemódosítás?
- Hogyan működnek a kinázok mint molekuláris kapcsolók?
- Hány fehérjekináza van az embernek?

- Mire jók az álkinázok?
- Miért foszforilálják egymást a kinázok?
- Hol vannak a kinázok gyenge pontjai?

Megtudjuk, hogy az emberi genom több mint ötszáz féle kinázfehérjét kódol. Ezeket a *Kinom-Atlas*ban rendszerezve tartja számon a tudomány. De mi a biológiai szerepük, és miért kell ilyen sok nekünk? A kinázok molekuláris kapcsolókat hoznak létre, ezt úgy kell értenünk, hogy bizonyos fehérjék meghatározott aminosav-oldalláncaira (szerin, treonin és tirozin) foszfátcsoportot építenek. Ez a két negatív töltést hordozó új csoport alapvetően képes a célfehérje térbeli szerkezetét, és ebből kifolyólag annak működését, funkcióját megváltoztatni. Bizonyos esetekben aktiváló, más, ritkább esetekben pedig inaktíváló hatást keltve. Ezért hívjuk ezeket az enzimeket kapcsoló(hatású) fehérjéknek, ez a molekuláris szintű működés egyik legfontosabb szabályozó eleme. De a kinázok a kapcsolás (be vagy ki) csak egyik lépését végzik, a másik lépés, a foszfátcsoport eltávolítása és a kapcsoló kiindulási állapotba való visszaállítása (ami lehet a be- vagy a kikapcsolt állapot) a foszfatázok feladata. Ezekkel a fehérjékkel is foglalkozik a könyv egyik fejezete.

A kötet erőssége, hogy az enzimek működését a fehérjék térszerkezetének fényében magyarázza el. Ez természetesen háromdimenziós prezentációt kíván, amit nagyon nehéz csak a szürke árnyalatait felhasználó (értsd: fekete-fehér) ráadásul kis méretű ábrákon bemutatni, illetve követni. Ez sokat elvesz az olvasás (pontosabban a könyv tanulmányozásának) örömeiből. Ezeket az ábrákat a szerző nyilván a számítógépe képernyőjén, nagy méretben és színes formában készítette el (ami nem kis munka!). Ha ezek az eredeti ábrák valamilyen szerveren hozzáférhetőek lennének, az sokat segített volna. Írom ezt, miközben elismerem, hogy az ábrák sok szellemes grafikai megoldással teszik magukat vonzóbbá. Az is szerencsés, hogy a szerző alapvetően épít a vizuális információátadásra.

A másik fontos erőssége a könyvnek, hogy részletesen bemutatja azt a tudatos gyógyszerfejlesztési „univerzumot”, amelynek célpontja valamelyik fehérje-kináz. A térszerkezet ismeretében kis molekulásúlyú gátlószereket terveznek a gyógyszerfejlesztők, és Reményi könyve részletesen tárgyalja a tervezés alapvetéseit, azt, hogy a gyógyszermolekula hová kötődjön, a kinázműködés melyik elemét gátolja. Álljon itt egy példa: az EGFR olyan sejtfelszíni tirozinkináz fehérje, amely receptorként működik. A megfelelő növekedési faktor a sejtfelszíni fehérjestruktúrához kötődve olyan térszerkezeti változást idéz elő, amely révén a receptor aktív kinázzá válik, és mindaddig az is marad, amíg a faktor jelen van. Az EGFR-kináz pedig számos olyan sejten belüli jelpályát képes bekapcsolni, amelyek a sejtosztódást szabályozzák, illetve indítják el. Nemkissejtes tüdőtumorkok (NSSLK) sejteinek felszínén gyakran olyan mutáns EGFR-molekula jelenik meg, amelyik akkor is aktív, ha nincs jelen növekedési faktor, a tumort előidéző

sejtosztódási jelpályák ennek következtében aktiválódnak. Az egyik első, igen sikeres tirozinkináz-gátló vegyület az EGFR-kináz aktív centrumába kötődve megállítja ezt a „hamis” üzenetet. Ebben a betegségben a modern antitumor medicina egyik első lépése az EGFR-mutáció meglétének vizsgálata. Ha ez jelen van, célzott terápiával az EGFR-t gátló gyógyszer az esetek nagy részében hatásos. Kialakultak azonban olyan EGFR-mutációk (az amúgy már egy másik típusú mutáció miatt „bekapcsolt”, az aktív térszerkezetben lévő EGFR-ben), amelyek következtében az ismert gyógyszermolekula nem tud az enzim aktív helyéhez, illetve az ATP-kötő zsebhez hozzáférni, így a receptor továbbra is aktív marad. Kialakult a gyógyszer-rezisztencia. Az aktív centrumában mutáns EGFR térszerkezete megismerésének köszönhetően új, már a mutáns aktív helyet tartalmazó EGFR-re ható gyógyszereket fejlesztettek.

Izgalmas és életbevágó a versenyfutás a kinázok és a szerkezeti biológia versenypályáján. Lehet, hogy a recenzió elején feltett kérésem, miszerint pontosan kinek is íródott Reményi Attila könyve, megválaszolatlanul marad. De hogy mindenki jól jár, aki nem sajnálja a fáradságot a könyv áttanulmányozására, az biztos.

*Reményi Attila: Fehérjekinázok. Funkció és szerkezet. Budapest: Typotex Kiadó Kft. 2022, 168 o., ISBN 9789634931980*

Várad András

az MTA doktora, biokémikus