

# Fehérjék, amelyek megkérdőjelezték a szerkezet–funkció paradigmát

## Proteins that defy the structure-function paradigm

Csizmók Veronika, Kovács Dénes,  
Hegyi Hedvig, Tompa Péter

MTA SZBK Enzimológiai Intézet  
1113 Budapest, Karolina út 29.

Veronika Csizmók, Dénes Kovács,  
Hedvig Hegyi, Péter Tompa

Institute of Enzymology, Szeged Biology Center,  
Hungarian Academy of Sciences  
H-1113 Budapest, Karolina út 29, Hungary

### Összefoglalás

A rendezetlen fehérjék a fehérjék világának egy teljesen új, a közelmúltban felfedezett osztályát képviselik. Ezek a fehérjék funkcionális állapotukban sem rendelkeznek jól definiált 3D szerkezettel, szerkezetük leginkább egy folyamatosan egymásba alakuló konformációs sokaságként írható le. Ez a rendezetlen szerkezeti állapot szorosan összefügg funkcióikkal, melyek leggyakrabban a jelátviteli folyamatokban, a transzkripció és sejtciklus szabályozásában nyilvánulnak meg. E fehérjék igen gyakoriak a különböző genomokban, például valószínűsíthető, hogy az eukarióta proteomok mintegy 5–15%-át teljes hosszúságukban rendezetlen fehérjék teszik ki. A rendezetlen fehérjék létezése nyomán a fehérjék klasszikus szerkezet–funkció paradigmáját újra kellett gondolni, amellet, hogy mára már az is kiderült, hogy nagyon sok rendezetlen fehérjében megfigyelhetők állandó vagy átmeneti másodlagos szerkezeti elemek és/vagy hosszú távú kölcsönhatások. Szerkezetükkel és funkcióikkal kapcsolatban ugyanakkor nagyon sok megválaszolatlan kérdés maradt, így vizsgálatuk napjaink molekuláris és szerkezeti biológiájának egyik legizgalmasabb és leggyorsabban fejlődő ága.

### Summary

Intrinsically unstructured/disordered proteins (IUPs/IDPs) constitute a newly recognised class in the protein world. These proteins, in their functional states exist without a well-defined folded structure, best described as an ensemble of rapidly interconverting alternative conformations. Their structural disorder is directly linked to their functions, which are often associated with signal transduction, cell-cycle regulation, and gene expression. IDPs are very common in different genomes, e.g. in eukaryotes about 5–15% of proteins are entirely disordered. The widespread occurrence of these proteins has called for the re-assessment of the classical structure-function paradigm, even though many IDPs are not fully unstructured, but have permanent or transient secondary structural elements and/or long-range interactions. Because the existence and effective functioning of IDPs represent a significant challenge to our view of protein structure and function, studying IDPs is one of the most exciting and most rapidly developing fields in molecular and structural biology today.

A hagyományos szerkezet–funkció paradigma szerint a fehérjefunkció elengedhetetlen feltétele egy jól definiált 3D szerkezet, amely biztosítja a molekuláris felismerés és katalízis kulcsfontosságú aminosavainak megfelelő térbeli elrendeződését. A nézet relevanciáját és sikerességét mutatja az a megszámlálhatatlanul sok tudományos közlemény, amelyek a különböző enzimek, receptorok és szerkezeti fehérjék funkcióit taglalják. A hatalmas mennyiségű példa ellenére azonban az utóbbi évtized-

ben számos szakcikk látott napvilágot, melyek megkérdőjelezzik az elképzelés egyedüli helyességét, mivel számos fehérje és fehérjedomén esetében rámutatnak, hogy e peptidek funkcionális állapotukban nem rendelkeznek jól definiált térszerkezettel, vagyis rendezetlenek [1–4].

Szerkezeti értelemben ezek a rendezetlen fehérjék a globuláris fehérjék denaturált állapotaival mutatnak rokonságot, leginkább úgy írhatnánk le őket, mint gyorsan egymásba alakuló, alternatív konfor-

mációk elegyét. Ilyen szerkezeti állapotot írtak le számos esszenciális fehérje, mint a p53, BRCA1, CREB, RNS polimeráz II és a prion fehérjék esetében (I. táblázat). A bioinformatikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a rendezetlen fehérjék igen gyakoriak a különböző proteomokban, és gyakoriságuk az organizmus komplexitásával együtt növekszik. A fehérjerendezetlenség funkcionális jelentőségét mutatja, hogy igen gyakori a jelátvitel, a sejtciklus (1. ábra) és a transzkripció szabályozásával kapcsolatos fehérjékben és a dajkafehérjékben [5,6]. A rendezetlenség számos előnyös tulajdonságot biztosít a fehérje számára, ilyen például, a kölcsönhatás megnövekedett sebessége, a nagyobb specificitás a kötése erősség növekedése nélkül, illetve hogy ezek a fehérjék egyszerre több, egymástól független funkció ellátására is képesek lehetnek [7]

**1. ábra** (lásd a címlapon jobbra lent) Partnerükhöz kötött rendezetlen fehérjék szerkezete. Néhány rendezetlen fehérje esetében a röntgenkristallográfiás vagy NMR-spektroszkópiái

vizsgálatokból ismert a komplexben lévő szerkezetük. Az ábrán a p27<sup>Kip1</sup> sejtciklus-inhibitor kinázgátló doménje (sötétkék) látható a ciklinA–ciklindependens kináz 2 (türkizkék) fehérjével komplexben (balra), illetve a Tcf3 transzaktivátor doménje (sötétkék) a  $\beta$ -kateninhez (türkizkék) kötött állapotában (jobbra). Ezek a szerkezetek jól szemléltetik azokat a tulajdonságokat, melyek kulcsfontosságúak a rendezetlen fehérjék partnerükhöz való kötődésekor, ilyen például a nyújtott kölcsönhatási felszín, a kötődés indukálta feltekeredés vagy a már előre kialakult másodlagos szerkezeti elemek kötődése.

## A rendezetlenség bizonyítékai

A rendezetlen fehérjék natív, fiziológiás körülmények között sem rendelkeznek jól definiált harmadlagos szerkezettel. Alapvetően két vonatkozásban térnek el a globuláris fehérjéktől: i) a harmadlagos kölcsönhatások hiányának köszönhetően nem rendelkeznek semmiféle globularitással, illetve ii) sokkal kevesebb másodlagos szerkezeti elemmel rendelkeznek, vagyis a köteg (*coil*) konformáció előfordulása jóval nagyobb bennük. Ezek a különb-



**Csizmók Veronika** okleveles biológusként végzett az Eötvös Loránd Tudományegyetemen (ELTE) 2002-ben, PhD-fokozatát ugyanitt szerezte 2006-ban. 2000-ben csatlakozott Friedrich Péter csoportjához az MTA SZBK Enzimológiai Intézetben, majd a Tompa Péter által alapított rendezetlen fehérjékkel foglalkozó csoport tagja lett. Jelenleg tudományos munkatárs. 2006–2007-ben a firenzei *Center of Magnetic Resonance* intézetben egy rendezetlen fehérje szerkezetének NMR-spektroszkópiával történő felderítésén dolgozott. Jelenleg is a rendezetlen fehérjék *in vitro* és *in vivo* szerkezeti és funkcionális vizsgálataival foglalkozik.

**Kovács Dénes** 2003-ban végzett az ELTE vegyész szakán, jelenleg utolsó éves PhD-hallgató az ELTE szerkezeti biokémia doktori iskolájában. Tudományos érdeklődése főként a rendezetlen fehérjék szerkezeti és funkcionális jellegzetességeinek felderítésére összpontosul, többek között egyes növényi stresszfehérjék funkcionális vizsgálatával foglalkozik. Ezenkívül részt vett az agyi fehérjék ismétlődő szakaszainak a memóriára kifejtett hatásvizsgálatában is.



**Hegyi Hédi** okleveles fizikusként végzett a József Attila Tudományegyetemen 1985-ben, ahol 1993-ban egyetemi doktori fokozatot, 2007-ben PhD-fokozatot szerzett. 2005 óta tudományos főmunkatársként dolgozik az MTA Enzimológiai Intézetében. Előtte mintegy 10 évig dolgozott külföldön posztdoktorális kutatóként, 3-3 évet a Yale és Columbia Egyetemeken, kettőt a heidelbergi Európai Molekuláris Biológiai Laboratóriumban, egyet pedig Londonban. Fő kutatási területe a fehérjék szerkezetének és funkciójának vizsgálata volt a bioinformatika, elsősorban szekvenciaanalízis segítségével. Az Enzimológiai Intézetben a globuláris fehérjedomének szerkezeti integritásának vizsgálatával és azoknak a fehérjék alternatív átszabásában (*splicing*) játszott szerepével foglalkozott. Jelenleg a rendezetlen fehérjék különböző aspektusait, biokémiai és orvosi vonatkozásait, valamint az alternatív átszabásban és kromoszomális transzlokációkban játszott szerepét kutatja. Az összes kutatását *in silico* végzi.

**Tompa Péter** 1984-ben az ELTE TTK vegyész szakán végzett, azóta az MTA SZBK Enzimológiai Intézetben dolgozik, jelenleg tudományos tanácsadó, 2002 óta az intézet Rendezetlen Fehérje Kutatócsoportját vezeti. 2006-ban lett az MTA doktora. Korábban az oldható fehérjék kölcsönhatásait, majd a kalciumaktivált intracelluláris proteáz (kalpain) szerkezet–funkció összefüggéseit vizsgálta. Jelenlegi érdeklődési területe a fehérjék rendezetlenségének szerkezeti, funkcionális és evolúciós vizsgálata, kutatásait a *Wellcome Trust* támogatja.



I. táblázat *Rendezetlen fehérjék és domének funkcionális osztályai*

| Fehérje (IDP)                           | Partner(ek)                                      | Funkció                                                          |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>entropikus láncok</b>                |                                                  |                                                                  |
| neurofilamentum-H KSP domén             | nem releváns                                     | entropikus sörte, neurofilamentumok közötti távolság fenntartása |
| Nup2p FG ismétlődő régió                | nem releváns                                     | a nukleáris pórus komplexben a nagyobb fehérjék kizárása         |
| titin PEVK domén                        | nem releváns                                     | entropikus rugó, passzív erő generálása az izomban               |
| <b>módosítási helyek</b>                |                                                  |                                                                  |
| CREB kináz indukálta domén              | protein kináz A                                  | a CREB–CBP kölcsönhatás szabályozása foszforiláció révén         |
| MAP2 mikrotubuluskötő domén             | mikrotubulushoz való affinitást szabályozó kináz | mikrotubulus-kötés szabályozása foszforiláció révén              |
| ciklin B N-terminális domén             | anafázist elősegítő komplex                      | ubikvitinálódás és degradáció a sejtciklusban                    |
| <b>dajkafehérjék (chaperonok)</b>       |                                                  |                                                                  |
| a-synuclein                             | különböző fehérjék                               | fehérjechaperon                                                  |
| nucleocapsid protein 7/9                | virális RNS                                      | RNS-chaperon                                                     |
| prion fehérje N-terminális domén        | RNS/DNS                                          | nukleinsavchaperon                                               |
| <b>effektorok</b>                       |                                                  |                                                                  |
| kalpasztatin                            | kalpain                                          | kalpain gátlása/aktiválása                                       |
| p21 <sup>Cip1</sup> /27 <sup>Kip1</sup> | CycA/Cdk2                                        | ciklinfüggő kinázok gátlása a sejtciklusban                      |
| 4EBP1                                   | eukarióta transzlációs iniciációs faktor eIF4E   | eukarióta transzlációs iniciáció gátlása                         |
| FlgM                                    | sigma28 transzkripció faktor                     | bakteriális flagellum szintézisének szabályozása                 |
| <b>összeszerelők</b>                    |                                                  |                                                                  |
| I fág N protein                         | mRNS, NusA, RNS Pol II                           | transzlációs antitermináció                                      |
| p53 transzaktivátor domén               | MDM2, transzkripció komplex                      | sejtciklusból való kilépés, apoptózis                            |
| RNS Pol II C-terminális domén           | mRNS splicing, poliadenilációs enzimek           | transzkripció iniciáció és mRNS-érés                             |
| <b>raktározók</b>                       |                                                  |                                                                  |
| kazein                                  | kalcium-foszfát                                  | a kalcium-foszfát-precipitáció gátlása a tejben                  |
| prolingazdag glikoprotein nyálban       | növényi polifenolos összetevők (tanninok)        | tanninok semlegesítése                                           |

ségek számos technika segítségével könnyen azonosíthatók. A globularitás hiányának kimutatására leginkább a hidrodinamikai technikák alkalmasak, mint például a kisszögű röntgenszórás (SAXS), ultracentrifugálás és gélfiltrációs kromatográfia, ame-

lyek a rendezetlen fehérjék nagy látszólagos hidrodinamikai térfogatát mutatják. A differenciálpáztázó kalorimetria (DSC) szintén rávilágíthat a kompakt, feltekeredett állapot hiányára, a kooperatív olvadási átmenet hiánya révén. A kémiai, illetve

hőindukált denaturációval szembeni rezisztencia is a kompakt hajtogatódás hiányának eredménye, de a rövid távú rendeződés hiányát, illetve a polipeptidlánc flexibilitását leginkább a hiányzó röntgenkrisztallográfiás koordináták mutatják. Az NMR-spektroszkópia esetében a rendezetlenséget a kémiai eltolódások igen kicsi diszperziója mutatja. A másodlagos szerkezeti elemek hiányára a távoli UV cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia utalhat, míg más spektroszkópai technikák, mint a Raman optikai aktivitás (ROA) és a Fourier-transzformált infravörös (FTIR) spektroszkópia az ismétlődő, másodlagos szerkezeti elemek viszonylag kis mennyiségét is képesek felfedni. Közvetett megközelítések szintén segíthetnek a rendezetlen fehérjék nem hagyományos szerkezeti állapotának felderítésében. A polipeptidlánc nagymértékű flexibilitása és hozzáférhetősége eredményezi az extrém proteolitikus érzékenységet. A rendezetlen fehérjékben igen gyakoriak a rendezetlenséget elősegítő aminosavak, mint például az Ala, Arg, Gly, Gln, Ser, Pro, Glu, és Lys, míg csaknem teljesen hiányoznak belőlük a rendezettséget elősegítő aminosavak a Trp, Tyr, Cys, Phe, Ile, Val, Leu és Asn [1]. Jellemző rájuk a nagy nettó töltés és alacsony átlagos hidrofobicitás, s ez a globuláris fehérjéktől eltérő aminosav-összetétel okozza hőstabilitásukat és az SDS-gélen történő anomáliás futásukat is.

Ezek a technikák, amellet, hogy bizonyítékot szolgáltatnak egy fehérje rendezetlenségéről, jóval részletesebb szerkezeti karakterizálást is lehetővé teszik. Nagyon gyakran ezek a vizsgálatok mutatnak rá a rendezetlen fehérjékben megfigyelhető, a funkcióval összefüggő szerkezeti elemekre, mint például kisebb-nagyobb mennyiségű  $\alpha$ -hélix vagy  $\beta$ -csavar elem, vagy a nyújtott, és teljesen hidratált másodlagos szerkezeti motívum, a PPII hélix jelenlétére, ez utóbbi igen gyakran játszik szerepet a molekuláris felismerő folyamatokban. Valójában számtalan adat utal arra, hogy a rendezetlen fehérjék sem teljesen rendezetlenek, hanem jelentős mennyiségű szerkezeti elemet tartalmazhatnak, és például egy nyújtott, ún. *premolten globula* vagy egy kompaktabb, ún. *molten globula* konformációt vehetnek fel [8]. Igen fontos kérdés ezeknek a szerkezeti elemeknek a rendezetlen fehérje funkciójában betöltött szerepe. Nemrégiben kimutatták, hogy ezen fehérjéknek a szerkezeti preferenciái igen erős korrelációt mutatnak azzal a szerkezettel, amelyet

a kötött állapotban vesznek fel, s ami arra utal, hogy e fehérjék is rendelkeznek valamilyen előre kialakult szerkezeti elemekkel [9]. Ezeket az elemeket hívjuk ún. elsődleges kötőhelynek (PCS) [10], molekuláris felismerő elemeknek (MoRE) vagy a kötődés forró pontjainak (*hot spot*). Ezen régióknak a funkcionális jelentőségét mutatja, hogy lényeges hozzájárulásuk van a partnerhez való kötődés kinetikájában és/vagy termodinamikájában.

## A fehérjerendezetlenség gyakorisága

A rendezetlenséget kísérletes úton ez idáig mintegy 480 fehérje esetében igazolták (DisProt, a fehérjerendezetlenség adatbázisa), és ezeknél a fehérjéknél a legtöbb esetben kimutatták azt is, hogy rendezetlenségük alapvető szerepű a funkció ellátása szempontjából [11]. Tudjuk például, hogy a p53 transzaktivátor doménje, amely kulcsfontosságú kölcsönhatásokat alakít ki a sejtosztódás-szabályozás, illetve az apoptózis során, teljesen rendezetlen. Ugyanígy, a BRCA1 középső szegmense, ami számos igen fontos kölcsönhatást alakít ki nemcsak a DNS-sel, de a p53, c-myc, Rad50 és más fehérjékkel, szintén nagymértékben rendezetlen. Az RNS polimeráz II C-terminális doménjének koordinátái szintén hiányoznak a komplex röntgenszerkezetéből, ugyanakkor tudjuk, hogy ez a régió felelős az mRNS-érés folyamatainak összehangolásáért. A prionfehérje N-terminális fele, ami a rézionok kötéséért az RNS-chaperon-aktivitásért és részben a prion állapotba történő szerkezeti átalakulásért is felelős, ugyancsak nem rendelkezik jól definiált térszerkezettel. Ismert az  $\alpha$ -synuclein – egy teljes hosszúságában rendezetlen fehérje – patológiás szerepe is, ez képezi ugyanis a Parkinson-betegség során megfigyelhető amiloid fibrillumokat.

A rendezetlenség biológiai jelentőségét az is igazolja, hogy különböző bioinformatikai becslések szerint ezek a fehérjék igen gyakoriak a különböző proteomokban. A predikciós algoritmusok – mint a PONDR, DISOPRED és FoldIndex – a rendezetlen fehérjék speciális szekvenciális összetételén alapulnak, és hasonló pontossággal működnek, mint a másodlagos szerkezeti elemeket prediktáló algoritmusok. Egy ezektől különböző algoritmus, az IUPred, a különböző aminosavpárok közötti kölcsönhatás energiáját becsüli, ami a rendezetlen fehérjék esetében jelentősen kisebb, mint a globuláris

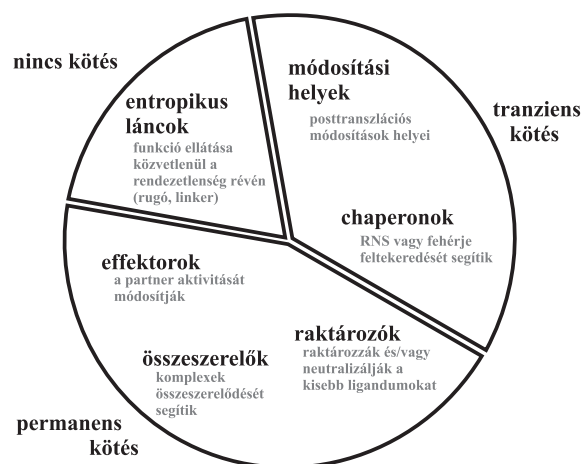


fehérjék esetében [12]. Az ezeken alapuló, egész proteomokra vonatkozó predikciók azt mutatják, hogy a prokariótákban a fehérjék 10–20%-a rendelkezik legalább egy hosszabb (>30 aminosav) rendezetlen régióval, míg az eukarióták esetében ez a szám 30–50%. Sőt, az eukariótákban a fehérjék 5–15%-a teljesen rendezetlen, vagyis gyakorlatilag teljesen hiányoznak belőlük a másodlagos szerkezeti elemek. Az eukariótákban megfigyelhető nagy gyakoriság valószínűleg azzal magyarázható, hogy a rendezetlenség gyakran kapcsolódik olyan funkciókhoz, mint például jelátvitel, a sejtciklus-szabályozás és génexpresszió, amelyek kiemelkedő jelentőségűek a magasabb rendű szervezetekben [6].

## A rendezetlen fehérjék működési módjai és funkciói

A rendezetlen fehérjék funkciója vagy közvetlenül abból származik, hogy ezek a fehérjék több szerkezeti állapot között folyamatosan fluktuálnak, vagy pedig abból, hogy adaptív módon különböző szerkezettel képesek egy vagy több partnermolekulához is kötődni. Ez igen sokféle molekuláris folyamatban történő részvételt tesz lehetővé, melyek alapvetően 6 különböző kategóriába sorolhatók (2. ábra, 1. táblázat) [3].

A rendezetlen fehérjék első funkcionális osztálya az entropikus láncok, amelyek nem kötnek semmilyen partnert, és funkciójuk ellátását közvetlenül a rendezetlen szerkezet teszi lehetővé. Ezek a fehérjék a szerkezeti változásokkal szemben fejtenek ki ellenállást (elasztikus funkciók), a kapcsolt domének orientációját/lokalizációját befolyásolják (flexibilis linkerek/spacerek) vagy hosszú távú entropikus kizárás (távartók) révén funkcionálnak. A következőkben leírt 5 funkcionális osztály esetén a rendezetlen fehérjék valamilyen molekuláris felismerésben vesznek részt, vagyis átmenetileg vagy permanensen kötnek más makromolekulákat, illetve kisebb ligandumokat. A partnerüket tranziensen kötő fehérjék rendelkezhetnek olyan poszttranszlációs módosítási helyekkel (például foszforilációs vagy ubikvitinációs helyek), melyek jórészt rendezetlenek. Egy másik funkcionális alkategória a dajkafehérjék (chaperonok) szintén tranziensen kötnek partnerüket. Statisztikai analízisük azt mutatta, hogy az RNS-chaperonokban a rendezetlenség mértéke jóval nagyobb, mint más funkcionális osztályokban, közel 40%-uk tartalmaz hosszú ren-



2. ábra A rendezetlen fehérjék funkcionális osztályozása. A rendezetlen fehérjék működésük során tranziensen vagy permanensen köthetnek valamilyen partnermolekulát, illetve bizonyos funkciók egyáltalán nem igénylik partner kötését. Az ábra feltünteti az egyes funkcionális alosztályokat, a funkció rövid leírásával együtt.

dezetlen régiót (>30 aminosav), míg ugyanez az érték a fehérjechaperonok esetében 15% [5]. Ezekben a fehérjékben a rendezetlen régiók a rosszul feltekeredett ligandumok felismerésére, illetve a hibás szerkezet fellazítására szolgálnak.

Azok a rendezetlen fehérjék, amelyek permanensen kötnek partnerüket, 3 alosztályba sorolhatók, ezek az „effektorok”, „összeszerelők” és „raktározók”. Közös sajátosságuk, hogy a kötődés során indukált feltekeredésen mennek keresztül, és igen gyakran ismert a komplexben lévő szerkezetük is. Az „effektorok” a partner aktivitását módosítják, ez általában gátlás, de ritkábban lehet aktiválás is. Az „összeszerelők” a nagy, több fehérjéből álló komplexek szervezésében vesznek részt és/vagy a kapcsolt domének aktivitását irányítják. A transzkripciós faktorok rendezetlen transzaktivátor doménjei tipikus „összeszerelők”, a CREB transzaktivátor doménjének rendezetlen szerkezete egy igen jól ismert példa [4]. A „raktározók” raktározzák és/vagy neutralizálják a kisebb ligandumokat, ennek klaszikus példája a kazein, amely megakadályozza a kalcium-foszfát-szemcsék kiválását a tejben azáltal, hogy megköti a kisebb kicsapódott szemcséket. Egyes „raktározókat” fémszivacsoknak is neveznek, mivel ezek a fehérjék több, gyenge fémionkötő helyet is tartalmaznak [1].

## A rendezetlenség funkcionális előnyei

A lehetséges funkciók sokfélesége, illetve a rendezetlenség eukarióta proteomokban megfigyelhető gyakorisága azt sugallják, hogy a globuláris szerkezet hiánya a fehérje funkciója szempontjából igen lényeges előnyökkel járhat. A legkézenfekvőbb előny az entropikus láncok esetében mutatkozik meg, melyeknél a rendezetlen állapot feltétlenül szükséges a funkció ellátásához.

A molekuláris felismerés során jelentős előnyt jelent a partner kötődése által a rendezetlen fehérjében indukált feltekeredés. Ekkor a konformációs entrópia jelentősen csökken, és emiatt a nagy specificitás alacsony affinitással párosul, így a specifikus kölcsönhatások is reverzibilisek, s ezzel szabályozhatók lesznek. További előnyt jelent a rendezetlen fehérjéknél, hogy a szabályozó funkciók esetében nagymértékben megnövekedhet a kölcsönhatás sebessége. Ez annak köszönhető, hogy a rendezetlen fehérjék ún. elfogási sugara nagy a globuláris fehérjékhez viszonyítva [13], ami megnöveli a kezdeti, viszonylag nem specifikus kölcsönhatások valószínűségét és ezáltal a kezdeti komplex életidejét.

Ezenkívül a rendezetlen fehérjék nagy, nyitott kölcsönható felszíne lehetővé teszi, hogy a fehérje sok ponton kötődjön a partnerhez és/vagy egyszerre nagyszámú partnert kössön. Ezáltal egy viszonylag kisebb, rendezetlen fehérje is nagy kölcsönható potenciállal rendelkezik, és a kölcsönhatása igen specifikus lehet, hiszen a partner több, távoli régiójához is kötődni képes. Ez szintén előnyös nagy komplexek összeszereléskor és a különböző partnerek térben egymáshoz közel történő koordinálásakor is. Ugyanakkor a rendezetlenség magában hordozza annak lehetőségét is, hogy a fehérje különböző partnerekhez adaptálódjon, mint ahogy azt a Cdk-inhibitor, a p21<sup>Cip1</sup> esetében is láthatjuk, ami képes számos, különböző ciklin-Cdk-komplexszel és más kinázokkal is kölcsönhatásba lépni [14]. A szerkezeti plaszticitás egy szélsőségesen funkcionális manifesztációja, amikor a rendezetlen fehérje több, különböző funkciót lát el, különböző partnerek esetében [7]. Ez nagymértékben megnövelheti a fehérje-kölcsönhatások komplexitását a gének számának növekedése nélkül.

A rendezetlen fehérjék extrém proteolitikus érzékenysége lehetővé teszi hatékony szabályozásukat is. A nemrégiben felfedezett, a PEST régiók és a ren-

dezetlenség között fennálló erős korreláció szintén ezt támasztja alá. Sőt, a rendezetlenség két értelemben is fontos részét képezi az ubikvitin/proteasóma lebontási útvonalnak. A nem ubikvitinálódott rendezetlen fehérjéket a 20S proteasóma közvetlenül is képes lebontani, illetve az ubikvitinációs szignál részét képezi maga a rendezetlenség is.

## További kutatási irányok a rendezetlenség terén

Bioinformatikai elemzések azt mutatják, hogy a rendezetlenség a magasabb rendű szervezetekben, például a humán proteomban nagyon magas szintet ér el. Ugyanakkor kísérletes úton még csak néhány száz rendezetlen fehérjét vizsgáltak meg, így még hosszú utat kell bejárni ezeknek a fehérjéknek a teljes megismeréséig. Számos olyan kutatási terület van tehát, amelyekkel érdemes foglalkozni, mint például *i)* a rendezetlen fehérjék nagy számban történő azonosítása, valamilyen nagy szűrőképességű technika kidolgozásával, *ii)* a rendezetlen fehérjék részletes szerkezeti vizsgálata, oldatban és komplexben is, hogy jobban megértsük a szerkezetüket és a különböző kötődési módzataikat, *iii)* a kötődés kinetikai és termodinamikai vizsgálata, hogy megértsük a rendezetlenség előnyeit, valamint *iv)* a rendezetlen fehérjék funkcionális vizsgálata, a rendezetlenség funkcionális aspektusainak megértéséhez. Ezeknek a területeknek egyike vagy mindegyike komoly előrelépést jelenthet a rendezetlenség és tágabb értelemben a fehérjék funkciójának mélyebb megértése szempontjából.

## Köszönetnyilvánítás

A kutatásainkat az OTKA K60694, a Wellcome Trust ISRF 067595 és a Marie Curie IRG-046572 pályázat támogatja.

## Irodalomjegyzék

- [1] Dunker, A. K., Brown, C. J., Lawson, J. D., Iakoucheva, L. M., Obradovic, Z. (2002) Intrinsic disorder and protein function. *Biochemistry*, **41**: 6573–6582.
- [2] Dyson, H. J., Wright, P. E. (2005) Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **6**: 197–208.
- [3] Tompa, P. (2002) Intrinsically unstructured proteins. *Trends Biochem. Sci.*, **27**: 527–533.
- [4] Wright, P. E., Dyson, H. J. (1999) Intrinsically unstructured proteins: re-assessing the protein structure-function paradigm. *J. Mol. Biol.*, **293**: 321–331.
- [5] Tompa, P., Csermely, P. (2004) The role of structural disorder in the function of RNA and protein chaperones. *FASEB J.*, **18**: 1169–1175.
- [6] Iakoucheva, L. M., Brown, C. J., Lawson, J. D., Obradovic, Z., Dunker, A. K. (2002) Intrinsic disorder in cell-signaling and cancer-associated proteins. *J. Mol. Biol.*, **323**: 573–584.

- [7] Tompa, P., Szasz, C., Buday, L. (2005) Structural disorder throws new light on moonlighting. *Trends Biochem. Sci.*, **30**: 484–489.
- [8] Uversky, V. N. (2002) Natively unfolded proteins: a point where biology waits for physics. *Protein Sci.*, **11**: 739–756.
- [9] Fuxreiter, M., Simon, I., Friedrich, P., Tompa, P. (2004) Preformed structural elements feature in partner recognition by intrinsically unstructured proteins. *J. Mol. Biol.*, **338**: 1015–1026.
- [10] Csizmok, V., Bokor, M., Banki, P., Klement, É., Medzihradsky, K. F., Friedrich, P., Tompa, K., Tompa, P. (2005) Primary contact sites in intrinsically unstructured proteins: the case of calpastatin and microtubule-associated protein 2. *Biochemistry*, **44**: 3955–3964.
- [11] Sickmeier, M., Hamilton, J. A., LeGall, T., Vacic, V., Cortese, M. S., Tantos, A., Szabo, B., Tompa, P., Chen, J., Uversky, V. N., Obradovic, Z., Dunker, A. K. (2007) DisProt: the Database of Disordered Proteins. *Nucleic Acids Res.*, **35**: D786–793.
- [12] Dosztanyi, Z., Csizmok, V., Tompa, P., Simon, I. (2005) The pairwise energy content estimated from amino acid composition discriminates between folded and intrinsically unstructured proteins. *J. Mol. Biol.*, **347**: 827–839.
- [13] Shoemaker, B. A., Portman, J. J., Wolynes, P. G. (2000) Speeding molecular recognition by using the folding funnel: the fly-casting mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**: 8868–8873.
- [14] Kriwacki, R. W., Hengst, L., Tennant, L., Reed, S. I., Wright, P. E. (1996) Structural studies of p21Waf1/Cip1/Sdi1 in the free and Cdk2-bound state: conformational disorder mediates binding diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**: 11504–11509.

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS!

A Magyar Biokémiai Egyesület 2008. évi Vándorgyűlése (Szeged, 2008. augusztus 31 – szeptember 3.)



A **BIO-SCIENCE Kft.** pályázatot hirdet 2007–2008-ban, nemzetközi folyóiratban megjelent, molekuláris biológiai témájú közlemény szerzője/szerzői részére. Pályázatot nyújthat be minden résztvevő, korhatár nélkül. A pályázatokat a Magyar Biokémiai Egyesület elismert szakemberekből álló bizottsága bírálja el.

**A pályázat díja nettó 400 000 Ft**

Az összeg felhasználható a BIO-SCIENCE Kft. által forgalmazott termékekre, vagy tudományos kongresszuson való részvétel finanszírozására. Előnyben részesülnek azok a munkák, amelyek döntően hazai tudományos műhelyekben készültek.

A pályázatokat (1 db különlenyomatot a közleményből) a Magyar Biokémiai Egyesület Titkárságára kérjük beküldeni:  
 Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,  
 H-4010 Debrecen, Egyetem tér 1., Life Science Building  
 Postacím: MBKE, Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,  
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4012 Pf. 6

**Beküldési határidő: 2008. május 30.**

## ÁLLÁSHIRDETÉS

PhD- és posztdoktori álláslehetőség

Várjuk az érdeklődők jelentkezését az újonnan megalakult Evolúciós Rendszerbiológiai Csoportunkba (SZBK Biokémiai Intézet, Szeged). Az ideális jelentkező háttere bioinformatika/rendszerbiológia vagy (evolúciós) mikrobiológia. Egyes témák igénylik a *S. cerevisiae*/*E. coli* molekuláris biológiai gyakorlati ismereteket, ezen szakismerettel rendelkező pályázók előnyben részesülhetnek. Az aktuális témák és további részletek a csoportról a <http://www.brc.hu/~sysbiol> honlapon érhetők el. Az érdeklődőktől a következő dokumentumokat várjuk (E-mail útján):

- önéletrajz (angolul) • publikációs jegyzék • érdeklődési terület, szakmai háttér (angolul)
- módszertani tapasztalatok (angolul) • 2 db ajánlólevél



Cím: Pál Csaba, Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, E-mail: [cpal@brc.hu](mailto:cpal@brc.hu) <http://www.brc.hu/~sysbiol/>