

ALLOSZTÉRIA-II: EVOLÚCIÓ ÉS TERVEZÉS

Maksay Gábor
MTA Kémiai Kutatóközpont

Összefoglalás

Az allosztéria termodinamikai jelenség, melynek során ligandumok kötődése megváltoztatja egy biopolimer egymástól távoli kötőhelyeinek affinitását, alegységei kooperativitását, vagy funkciója hatékonyságát. Az allosztérikus kölcsönhatásokat újabban nem determinisztikus, hanem sztochasztikus jellegűnek tekintik. A Biokémia folyóirat decemberi számában áttekintettük az allosztéria fogalmának változását, modelljeit és mechanizmusát ioncsatorna funkciójú neurotranszmitter receptorokkal illusztrálva. Jelen közlemény az ioncsatorna és receptor oligomerek allosztériájának molekuláris evolúcióját, az evolúció termodinamikai hajtóerejét és az allosztéria tervezésének, hasznosításának lehetőségeit tárgyalja.

Bevezetés

Az allosztéria kölcsönhatások láncolata, melynek során a ligandumok kötődése megváltoztatja egy biopolimer egymástól távoli kötőhelyeinek affinitását, alegységei kooperativitását, vagy funkciója hatékonyságát. A kooperativitás pedig (fehérje)alegységek kölcsönhatása, amely során egy alegység konformációs változása megváltoztatja a többi alegység konformációját. A két definíció összevetése érzékelteti, hogy a kooperativitás és allosztéria fogalma összefonódik; a kooperativitás az alegységek egészének, az allosztéria viszont távoli (kötő) doméneknek a kölcsönhatására utal. Az alábbiakban áttekintjük a korábban tárgyalt ioncsatorna funkciójú receptor, majd általában a fehérje allosztéria evolúcióját.

Ioncsatorna receptor pentamerek evolúciója

A (homo)pentamer ligandum-kapuzott ioncsatorna (*pentameric ligand-gated ion channel*, pLGIC) receptorok elektrofiziológiai vizsgálata következtetéseket tett lehetővé a pLGIC receptorok evolúciójára [1]. Eszerint az archetípus homopentamer alegységeinek mutációs diverzifikációja olyan heteropentamer létrejöttéhez vezethetett, amelynek aktivációjához, a maximális ionválasz kiváltásához elégséges, ha az agonisták az öt fázishatár közül csak háromban kötődnek. Eszerint a harmadik agonista ionválaszt fokozó hatása olyan, mint ahogyan két agonista hatását erősíti egy allosztérikus ágens a harmadik kötőüregben. Az előző számban tárgyaltuk a γ -aminovajsav A-típusú (GABA_A) receptorai és benzodiazepinek, valamint glicin receptorok és tropeinek allosztérikus kölcsönhatását. Az evolúció során tehát allosztéria, homotróp, majd heterotróp kooperativitás jöhet létre. A pLGIC alegységek genetikai kódjának elemzése is hasonló következtetésekhez vezetett [2]. A mintegy 3 milliárd éves archetípus különböző agonistákra specializálódott, homopentamer szerkezettel és kation- vagy anioncsatorna funkcióval. Erre emlékeztetnek a nikotinos acetilkolin receptor α_7 és α_8 , valamint a szerotonin 5-HT_{3A} receptor alegységek, amelyek homopentamerjei

kation-csatornaként működnek. Régen kifejlődött a GABA_A receptor δ alegysége is [2]. Ez azért érdekes, mert ha a GABA_A receptor pentamerben δ alegység van γ helyett, ami a receptort posztzinaptikus mátrixfehérjékhez (tubulin) horgonyozná, az $\alpha\beta\delta$ alegységtartalmú GABA_A receptorok nem a szinapszisban, hanem szétszórtnak, extraszinaptikusan helyezkednek el. Ez az extraszinaptikus gátló neurotranszmisszió folyamatos [3], ellentétben az összehangoltan pulzáló (fázisos) szinaptikus jelátvitellel, ami feltehetőleg később alakult ki.

(Receptor)fehérjék és allosztéria evolúciója

Ioncsatornák és receptorok példái illusztrálták, hogy az allosztéria és a fehérjék szerkezete elsősorban röntgenkristallográfiával tárható fel. Működésük igen gyors és törzsfajlásuk nagyon lassú folyamatainak követése azonban lényegesen nehezebb. A fehérjék konformáció változása a másodperc tört része alatt történik. Spektroszkópiai módszerekkel, elsősorban NMR alkalmazásával követhető, míg a jelátvitel, kooperativitás és allosztéria dinamikája leginkább molekuladinamikai szimulációval vizsgálható [4]. Az évmilliók változásait viszont az evolúció kutatása tárja fel. A protein-protein kölcsönhatások és allosztéria evolúcióját Kuriyan és Eisenberg ko-lokalizációból vezette le [5]. Eszerint két alapvető elv érvényesül: egyrészt a fehérjék ko-lokalizációja nagyságrendekkel növeli lokális koncentrációjukat, másrészt érvényesül a tömeghatás törvénye, vagyis a koncentráció növelésével nő a kötődés mértéke. A ko-lokalizációnak négy alapvető formája ismeretes: 1) mikrokompartmentek (pl. riboszóma, a belezsúfolt félszáz fehérje szerkezetének és együttműködésének feltárásáért 2009-ben adtak kémiai Nobel díjat); 2) génfúzió, majd az összekötő lánc rövidülése; 3) protein-DNS kölcsönhatás (pl. transzkripciós faktoroknál); 4) plazmamembránba ágyazódás, ami az ionotróp és metabotróp receptorok jellemzője. A ko-lokalizáció lehetővé teszi, hogy spontán mutációkkal a molekuláris evolúció nonspecifikus protein-protein kölcsönhatásokat specifikussá fokozzon, ami oligomerizációt és allosztériát eredményezhet funkcionális előnyökkel. A foszforiláció a leggyakoribb poszttranszlációs folyamat az allosztérikus szabályozásban [5]. Összefoglalva és általánosítva, a fehérje kölcsönhatások hálózata fizikai-kémiai törvényszerűségek alapján működő természetes szelekció szükségszerű következménye.

Több ezer oligomerszerkezet és ezek disszociációjának (*disassembly*) analízise röntgenkristallográfiával és tömegspektrometriával figyelemreméltó és merész következtetésekhez vezetett [6]. A membránba ágyazott oligomerek (pl. ioncsatornák) centrális szimmetriát mutatnak. Az alegységek fej/láb kapcsolatot létesítenek, amelynek erőssége a kontaktfelület nagyságával nő. Az oligomer felbomlása, majd helyreállása (*disassembly-assembly*) azonos útvonalon zajlik. Alig hihető, mégis a (*dis*)*assembly* útvonal mímelni látszik az evolúció útvonalát! A szerzők szerint a fehérjék kristályszerkezete lehetővé teszi az oligomer szerkezetének és molekuláris evolúciójának előrejelzését [6]. Egy másik pLGIC, a nikotinos acetilkolin receptor *assembly* útvonalát modellezték a homológ szerkezetű, acetilkolint kötő fehérje (AChBP) pentamer alegységei kontaktfelületének számítógépes analízisével is [7].

Az *assembly-disassembly* fenti reverzibilitásából azonban nem következik az evo-

lúció megfordíthatósága. Legalábbis a stressz hormon glükokortikoid receptorának, egy DNS-hez kötődő transzkripció faktorának az evolúciója megfordíthatatlannak tűnik [8]. Az evolúciós „ifjanc” receptort kortizol aktiválja, egy ősi formáját viszont más mineralokortikoidok. Az ősi szekvencia két pontmutációjával reprodukálták a szubsztrátspecifitás evolúcióját [8]. Azonban ezen ősi aminosavak visszavitele a fiatal fehérjébe inaktív receptort eredményezett. Találtak ugyanis öt olyan spontán mutációt is, amelyek blokkolták a visszaállított ősi receptor funkcióját. Ezt a gátlást „episztatikus retesz”-nek nevezték, de allosztérikusnak is tekinthetjük. Akár a szubsztrát-kulcslyuk, akár a funkció-retesz aminosavait cserélték vissza előbb, funkció nélküli receptorokat kaptak. Vagyis a természetes szelekció megfordítása zsákutcába vezetne.

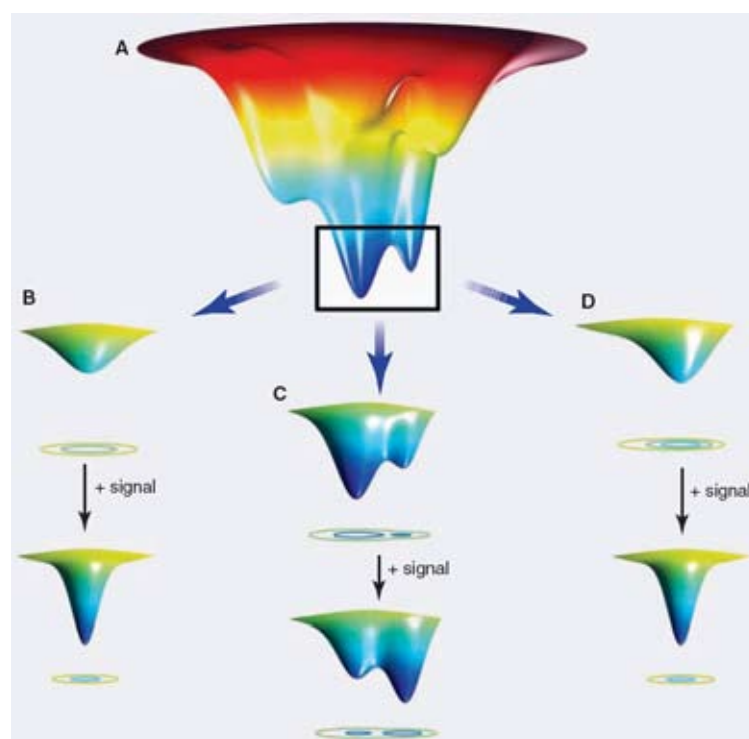
Figyelemre méltó, hogy az evolúció és a rövidtávú élettani adaptáció a fehérjék szerkezetére és működésére különbözőképpen hat. Legalábbis a kooperativitás és allosztéria legalaposabban vizsgált modellje, a hemoglobin vizsgálata ezt sugallta [9]. Az allosztéria Monod-Wyman-Changeux (MWC) „concerted” modellje [10] alapján meghatározták a hemoglobin oxigén telítési görbe paramétereit különböző fajoknál a pH függvényében (élettani hatás). Csak a féltelítés parciális nyomása, tehát az O_2 affinitása változott a pH függvényében, fajspecifikus különbségek pedig elsősorban a négy alegység kooperativitásában mutatkoztak. Tehát a környezet, legalábbis a pH hatása a ligandum kötőhelyére szorítkozik, míg az evolúció inkább az alegységek fázishatárát és együttműködését módosítja, mintsem az O_2 kötőhelyet [9].

Fehérje és receptor családok szekvencia homológijának statisztikai elemzéséből is lehet az allosztéria evolúciójára következtetni. Ha egy pozícióban az aminosavak mutációs megjelenése kisebb mérvű, mint gyakoriságuk a fehérjékben, ez a molekuláris evolúció, szelekció korlátaira utal, a funkció megőrzése céljából [11]. Sőt, két - akár távoli - pozíció funkcionális csatoltsága kölcsönösen korlátozhatja az evolúciót, ami az aminosavak statisztikai csatolásában nyilvánul meg. Ezzel a módszerrel különféle fehérjecsaládokban, pl. membránfehérje transzportereknel mutatták ki egyes aminosav pozíciók evolúciósan konzervált energetikai csatolását, valamint különböző szekvencia-szakaszok, domének összehangolt változását, ko-evolúcióját [11, 12, 13]. A metabotróp receptorok szupercsaládjában például klaszter analízissel kimutatták aminosavak ko-evolúciós csatolását, amelyek összekötik az agonista kötőüreget a G-proteint kötő régióval, illetve a hét transzmembrán hélixet egymással. Ezek az aminosavak *van der Waals* kölcsönhatások hálózatát képezik a fehérje belsejében [14]. Ilyen allosztérikus csatolás biztosítja az összehangolt funkció konzerválását, míg a szekvencia nagyobb része függetlenül változhat a mutagenézis során [14]. A laza szerkezetű, rendezetlen, konformációsan fluktuáló fehérjék evolúciós készsége a legnagyobb [15].

Az allosztéria termodinamikai hajtóereje

A receptor és fehérje oligomerek allosztériáját tehát molekuláris evolúció alakítja ki. De mi az allosztéria működésének termodinamikai hajtóereje? A biokémiai folyamatokat - így a receptorkötődést és ioncsatorna-nyitást is - szabad-

energia csökkenés hajtja, vagyis az entalpia és entrópia változása [16]. Egyes ligandumok fehérje-kötődése konformációváltozást eredményez, amit entalpia-csökkenés hajt. Másrészt vannak olyan fehérje-ligandum kölcsönhatások, amelyeket nem kísér konformációváltozás a peptidvázban [17]. A fehérje eleve létező konformációk dinamikus egyensúlyában létezik [18]. Ha egy ligandum csak a konformációk eloszlását tolja el, a folyamatot az entrópia növekedése hajtja [17]. A fehérjekötődés és *folding* szabadenergia profilja egyaránt az ábrán látható tölcsérre (A) hasonlít [18]. A tölcsér alján található lokális minimumok a konformációknak felelnek meg. Alapesetben a szignál (ligandum kötődése) a legstabilabb natív konformációt (B) tovább stabilizálja. De a konformációk egyensúlya (C) eltolódhat a kötődő ligandum számára legkedvezőbb irányba, mint az allosztéria MWC modelljében, amikor az agonista eltolja a pLGIC receptorok zárt és nyitott állapotának egyensúlyát a nyitott irányába [10].



1. ábra. A fehérjekötődés és *folding* szabadenergiaprofilja (A) [18]. Az eleve létező, fluktuáló konformációk egyensúlya (C) a szignál (pl. ligandum kötődése) hatására eltolódhat.

A konformációs fluktuációk tükrözik a fehérje rendezetlenségét, ami az allosztérikus csatolást közvetíti [19]. Az allosztérikus csatolási képesség mértéke úgy is meghatározható, mint a ligandumot kötő konformációk érzékenysége egy másik helyen történő perturbációra (pl. ligandum kötődésére) [19].

Hangsúlyozni kell, hogy az allosztéria nem korlátozódik a fehérjékre. A nukleinsavak is dinamikus együttest alkotnak. A konformációs szelekció egyaránt érvényes a ligandumok, fehérjék és nukleinsavak egymással való kölcsönhatásaira [20]. A transzkripció faktorok és a DNS degenerált válasz szekvenciái (*degenerate response elements*) közti szelektív kölcsönhatásokat is allosztérikus

szabályozás biztosítja [21]. Összefoglalva, az allosztéria termodinamikai jelenlétének és molekuláris evolúció során jön létre.

Allosztéria tervezése

Lehet-e allosztériát tervezni és hasznosítani a fehérjeszerkezet és funkció, valamint a molekuláris evolúció ismeretében? Az a számítógépes algoritmus, amellyel egyes ligandumokhoz erősen kötődő fehérjéket terveztek, kétségeket ébresztett [22]. Fordítva viszont, receptorokhoz lehet allosztérikus modulátort tervezni és gyógyszerre fejleszteni. Az allosztéria működése alapján lássuk tervezésének néhány kritériumát. Vannak algoritmusok, amelyek megtalálják a fehérjék felszínén azokat az üregeket, amelyek egy leendő ligandum nagyaffinitású megkötésére alkalmasak [23]. Ahhoz, hogy a kötődésnek messze ható funkcionális következménye is lehessen, a kötőüreg lehetőleg legyen alegységek között (lásd pLGIC). Receptor esetén legyen a jelátviteli útvonal vége felé, olyan kritikus keresztvezetési pontokban, amelyekhez flexibilis szerkezeti elemek kapcsolódnak. Az ilyen kvalitatív kritériumokon túl léteznek prediktív algoritmusok is, amelyekkel funkcionális építők és a kötődési allosztéria „forró pontjai” lokalizálhatók [11, 23]. A fehérjeszerkezet termodinamikai vizsgálata inhomogén stabilitást mutat. Flexibilis régiók lehetővé teszik aktív helyek megnyílását és ligandumok behatolását, a stabilabbak pedig a kötődés affinitásáért és szelektivitásáért felelősek [18]. Az inaktív és aktív konformációikat összehasonlítva a következő szerkezeti paramétereket találták az allosztéria szempontjából jelentősnek: csuklószerű régiók, deformációs energia, hidrogén hidak hálózata, lokális szerkezeti entrópia és az oldószer számára hozzáférhető felszín [23].

Genetikai módszerekkel is létrehozható allosztérikus szabályozás. A biotechnológia biokatalizátorok és bioszenzorok előállítására alkalmazza. Ko-lokalizációval lehet heterotróp kooperativitást előidézni. Irányított evolúciós algoritmussal összekapcsolták két fehérje génjét β -laktám hidrolízis allosztérikus szabályozására [24]. Egy bakteriális maltóz-kötő fehérje és a β -laktamáz hibridjének hidrolitikus aktivitása nagyságrendekkel megnőtt maltóz jelenlétében.

Citokinek, kalmodulin és különféle rendezetlen fehérjék, valamint mRNS-alapú ribokapcsolók (*riboswitch*) ligandum-indukált konformációs változása bizonyult legalkalmasabbnak bioszenzorok készítésére [25]. Racionális szerkezetmódosítással, mutációkkal két ellentétes hatás viszonyát kell optimalizálni. Egy rosszul kötő konformáció irányába módosított szerkezethez ugyan kisebb affinitással kötődik a ligandum, de kötődése nagyobb jelt, változást hoz létre. A mutációk termodinamikai vizsgálata rávilágít arra is, hogy az evolúció hogyan optimalizálta az élővilág biomolekuláris kapcsolóit [25]. Hideghez alkalmazkodott fehérjék felszínén glicin mutációk eredményeznek lokális *unfolding*-ot, konformációs fluktuációt, ezáltal a natív alapállapotból több gerjesztett állapotot hoznak létre [26]. Ezek a mutációk egy bakteriális adenilát kináz általános szerkezetét nem változtatták meg, de már egyetlen távoli glicin is erős eltolódást eredményezett egy AMP-származék kötődésének termodinamikai paramétereiben és az adaptációs hőmérsékletben ($\Delta T = -10^\circ\text{C}$) [26]. Kis fehérjék pontmutációival is el lehet érni, hogy a ligandum kötődése jelentős konformációs változást hozzon létre.

Például a β -redős FynSH3 *folding*-ja megakadályozható négy C-terminális aminosav eltávolításával [27]. Egy kis peptid kötődése a csonka fehérje *folding*-ját váltja ki, mert a szabadenergia nyereség túlkompenzálja a *folding* okozta veszteséget.

Az allosztéria tervezési lehetőségeit összegezve, lehet 1) a funkciót hordozó (receptor) fehérjén allosztérikus szabályozásra alkalmas kötőhelyet találni és ehhez ligandumokat gyógyszerre fejleszteni; 2) a potenciális kötőhelyet pontmutációkkal kötődésre és szabályozásra optimalizálni; és 3) ismert kötőfehérjét génfúzióval összekapcsolni a szabályozni kívánt fehérjével.

Ismeretelméleti nézőpont

A baktériumok flagelluma az „értelmes tervezettség” világnézete híveinek eszközévé vált [28]. A modern flagellánsok az evolúciót ostromozzák vele, mondván: ezt a nano-motort, amely a baktérium ostorát oda-vissza forgatja, evolúció nem fejleszthette tökélyre, mert köztes állapotai zsákutcába vezették volna a *chemotaxis* jelátvitelét. Ez az anomália nemcsak az evolúció, hanem az allosztéria kutatás számára is méltó kihívás. Az allosztéria klasszikus modelljei determinisztikus („minden-vagy-semmi”) jellegűek; a „concerted” (MWC) modellben az alegységek csatolása abszolút, az „induced fit” (KNF) modellben pedig egy ligandum kötődésének a hatása az abszolút a kötő alegység konformációjának változására. Azonban az allosztérikus kölcsönhatásokat újabban nem determinisztikus, hanem valószínűségi, sztochasztikus jellegűnek tekintik [29]. Az állapotok valószínűsége szabadenergia különbségüktől függ, az állapotváltozás folytonos és (fehérje) konformációváltozások útján terjed (*conformational spread*) [29]. Az allosztérikus szabályozásnak ezt a sztochasztikus modelljét nemrég támasztotta alá a *Coli* baktérium flagelluma forgási kapcsolójának optikai mikroszkópiás vizsgálata [30]. Mivel a gyűrűs motor alegységeinek sokállapotú (*multistate*) rendszere erős kooperativitást mutat, az oligomer leggyakrabban mégis csak kétféle állapotban tartózkodik, az MWC modellnek megfelelően [30].

Az evolúció és allosztéria fogalma a társadalmi szaktudományokat sem hagyta érintetlenül. Changeux, aki az allosztéria MWC modelljének egyik szülő-nevelő apja [10], merész és messze mutató következtetésekre jutott: az idegrendszer aktív kölcsönhatása a környezettel eleve létező, belső reprezentációk (mentális objektumok) kiválasztódását eredményezi, ami lényegében tanulás szelekció útján [31]. Edelman, a Nobel-díjas (1972) biológus ezt az 'ismeretelméleti allosztériát' (*nomen est omen*) fejlesztette tovább a *neurális darwinizmus* elméletében, ami pszichológiai irányzattá nőtte ki magát [32].

Az evolúció-biológus és ontológus Ernst Mayr „*This Is Biology*” című könyvében a biológiai megismerés folyamatában három alapvető kérdésre összpontosít: mi, hogyan és miért [33]? A „miért” hatol legmélyebbre, az adott jelenség, folyamat hajtóerejét firtatja. Aligha vitatható Mayr véleménye, hogy Charles Darwin evolúciós elmélete teljesítette ki leginkább a biológiát „miért-tudományá”. Ez Darwin kettős jubileuma alkalmából külön hangsúlyozandó. Másrészt az allosztéria fogalmának meghatározása (mi?) és működésmódjai (hogyan?) korábbi bemutatása után jelen írásomban arra igyekeztem rámutatni, hogy az

allosztéria kialakulásának hajtóereje (miért?) a természetes szelekció, molekuláris evolúció, és így fizikai-kémiai, termodinamikai törvényszerűségeken alapul. Bármennyire redukcionista és általánosító ez az állítás, alighanem a biokémia számos területére érvényes. Maga az allosztéria fogalma pedig átvitt értelemben híd, összefüggés a mikrovilág területei között.

Irodalom

- [1] Rayes, D., De Rosa, M.J., Sine, S.M., Bouzat, C. (2009) Number and locations of agonist binding sites required to activate homomeric Cys-loop receptors. *J. Neurosci.* 29, 6022-6032.
- [2] Ortells, M.O., Lunt, G.G. (1995) Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends Neurosci.* 18, 121-127.
- [3] Oláh, S., Füle, M., Komlósi, G., Varga, C., Báldi, R., Barzó, P. Tamás, G. (2009) Regulation of cortical microcircuits by unitary GABA-mediated volume transmission. *Nature* 461, 1278-1282.
- [4] Rousseau, F., Schymkowitz, J. (2005) A systems biology perspective on protein structural dynamics and signal transduction. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 15, 23-30.
- [5] Kuriyan, J., Eisenberg, D. (2007) The origin of protein interactions and allostery in colocalization. *Nature* 450, 983-990.
- [6] Levy, E.D., Erba, E.B., Robinson, C.V., Teichmann, S.A. (2008) Assembly reflects evolution of protein complexes. *Nature* 453, 1262-1266.
- [7] Ortells, M.O., Barrantes, G.E. (2008) A model for the assembly of nicotinic receptors based on subunit-subunit interactions. *Proteins* 70, 474-488.
- [8] Bridgham, J.T., Ortlund, E.A., Thornton, J.W. (2009) An epistatic ratchet constrains the direction of glucocorticoid receptor evolution. *Nature* 461, 515-519.
- [9] Milo, R., Hou, J.H., Springer, M., Brenner, M.P., Kirschner, M.W. (2007) The relationship between evolutionary and physiological variation in hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 16998-17003.
- [10] Monod, J., Wyman, J., Changeux, J.P. (1965) On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *J. Mol. Biol.* 12, 88-118.
- [11] Lockless, S.W., Ranganathan, R. (1999) Evolutionally conserved pathways of energetic connectivity in protein families. *Science* 286, 295-299.
- [12] Yeang, C.H., Haussler, D. (2007) Detecting coevolution in and among protein domains. *PLoS Comput. Biol.* 3, 2122-2134.
- [13] Jeon, J., Yang, J.S., Kim, S. (2009) Integration of evolutionary features for the identification of functionally important residues in major facilitator superfamily transporters. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000522.
- [14] Süel, G.M., Lockless, S.W., Wall, M.A., Ranganathan, R. (2003) Evolutionally conserved networks of residues mediate allosteric communication in proteins. *Nature Struct. Biol.* 10, 59-69.
- [15] Tokuriki, N., Tawfik, D.S. (2009) Protein dynamism and evolvability. *Science* 324, 203-207.
- [16] Maksay, G. (2005) Activation of ionotropic receptors and thermodynamics of binding. *Neurochem. Intern.* 46, 281-291.
- [17] Tsai, C.J., Del Sol, A., Nussinov, R. (2008) Allostery. Absence of a change in shape does not imply that allostery is not at play. *J. Mol. Biol.* 378, 1-11.
- [18] Smock, R.G., Gierasch, L.M. (2009) Sending signals dynamically. *Science* 324, 198-203.
- [19] Hilser, V.J., Thompson, E.B. (2007) Intrinsic disorder as a mechanism to optimize allosteric coupling in proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 8311-8315.

- [20] Boehr, D.D., Nussinov, R., Wright, P.E. (2009) The role of dynamic conformational ensembles in biomolecular recognition. *Nature Chem. Biol.* 5, 789-796.
- [21] Pan, Y., Tsai, C.J., Ma, B., Nussinov, R. (2009) How do transcription factors select specific binding sites in the genome? *Nature Struct. Mol. Biol.* 16, 1118-1120.
- [22] Hayden, E.C. (2009) Key protein-design papers challenged. *Nature*, 461, 859-859.
- [23] Demerdash, O.N.A., Daily, M.D., Mitchell, J.C. (2009) Structure-based predictive models for allosteric hot spots. *PLoS Comput. Biol.* 5(10), doi e1000531.
- [24] Guntas, G., Mansell, T.J., Kim, J.R., Ostermeier, M. (2005) Directed evolution of protein switches and their application to the creation of ligand-binding proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 11224-11229.
- [25] Vallée-Bélisle, A., Ricci, F., Plaxco, K.W. (2009) Thermodynamic basis for the optimization of binding-induced biomolecular switches and structure-switching biosensors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 13802-13807.
- [26] Schrank, T.P., Bolen, D.W., Hilser, V.J. (2009) Rational modulation of conformational fluctuations in adenylate kinase reveals a local unfolding mechanism for allostery and functional adaptation in proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 16984-16989.
- [27] Kohn, J.E., Plaxco, K.W. (2005) Engineering a signal transduction mechanism for protein-based biosensors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 10841-10845.
- [28] <http://ertem.hu>
- [29] Duke, T.A.J., Le Novère, N., Bray, D. (2001) Conformational spread in a ring of proteins: a stochastic approach to allostery. *J. Mol. Biol.* 308, 541-553.
- [30] Bai, F., Branch, R.W., Nicolau, D.V., Pilizota, T., Steel, B.C., Maini, P.K., Berry, R.M. (2010) Conformational spread as a mechanism for cooperativity in the bacterial flagellar switch. *Science* 327, 685-689.
- [31] Changeux, J.P., Connes, A. (1998) *Conversations on Mind, Matter and Mathematics*.
- [32] Edelman, G.M. (1987) *Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. Basic Books, New York.
- [33] Mayr, E. (1997) *This is biology: the science of the living world*. Cambridge, Mass. USA: Belknap Press of Harvard University Press.



Maksay Gábor vegyészként diplomázott az ELTE-n 1973-ban. Azóta az MTA Kémiai Kutatóközpontban dolgozik, 1984-től a Biomolekuláris Kémiai Intézet Molekuláris Farmakológiai Osztályán, osztályvezető és tudományos tanácsadó munkakörökben. MTA Ifjúsági Díjas (1982), a biológiai tudomány doktora (1993), az MTA Bioorganikus Kémiai Munkabizottság titkára (1986-2005), a Current Molecular Pharmacology szerkesztőbizottsági tagja. Hosszabb tanulmányút: Univ. of Texas Health Science Center at San Antonio, TX, USA, associate professor (1982-1984). A Max-Planck-Institute für Hirnforschung (Frankfurt/M, NSzK) és Neuroscience Research Centre of MSD (Harlow, UK) intézetekben töltött el rövidebb időt. Szakterületei: receptorológia, ionotróp neurotranszmitter receptorok, kötődés, funkció és modellezés.