



A tudomány és a sci-fi határán

Beszélgetés Beke-Somfai Tamással

Beke-Somfai Tamás vegyész; nemrég alapította meg a Biomolekuláris Önrendeződés Kutatócsoportot az MTA TTK Anyag- és Környezatkémiai Intézetében. 2015-ben tért haza Svédországból Marie Curie Individual Fellowshipgel, 2016-ban pedig a Lendület-pályázat egyik nyertese lett.¹

– Pályázataiban kiemelte, hogy az antibiotikumok körébe tartozó peptid-antibiotikumok egy csoportjában és az Alzheimer-kórban szerepet játszó amiloid szálak kialakulásakor hasonló szerkezetű egységek jelenhetnek meg.

– Kis, néhány aminosavból álló peptidok önrendeződéséből alakulnak ki az amiloid oligomerek, és ezek növekednek az Alzheimer-kóros betegekben megfigyelt, rendkívül káros amiloid szálakká. A struktúrákat nézve kiderült, hogy a vízoldható amiloid oligomerek nagyon hasonlítanak a lipid kettősrétegben, tehát membránban ülő, vízben nem oldható ionszatórnákhoz, amelyek a baktériumok vagy akár az emberi sejtek membránjaiban is kimutathatók. Mindkét szerveződés hordó alakú; az ionszatórnákat már régóta ismerjük, de az amiloid oligomerek kristályszerkezetét csak 2013-ban határozták meg.

Az antimikrobiális peptidok – amelyeket a gazdaszervezet, például az emberi szervezet is kifejleszthet a mikrobák ellen – úgy „mérgezik” a baktériumot, hogy például megkötik, gátolják az egyik enzimjét (így működik a penicillin), de a nagyobbak egymással önrendeződve hordószerű lyukat is vághatnak a baktérium membránjain. Ezzel fiziológiai egyensúlyokat rúgnak fel: a lyukon át kismolekulák járhatnak ki-be, és végül a baktérium elpusztul, mert „kifolyik” a belseje.

Ha sikerülne olyan modellrendszereket „belőnünk”, amelyeken ezeket az elsősorban hordóba rendeződő peptidszerkezeteket tanulmányozhatnánk, akkor nagyot lépnénk előre mind az amiloid oligomerek kialakulásának a megértésében és ezzel a gátlásában, mind az antimikrobiális hatású peptidok önrendeződési tulajdonságainak a megértésében.

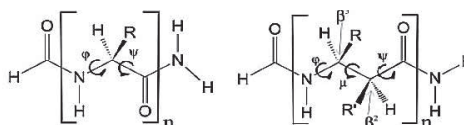
– Gondolom, ez a munka számításon alapulna.

– Jóval korábban nem természetes alapú peptidokat vizsgáltam számítógépes – kvantummechanikai, molekuladinamikai – módszerekkel. Miközben a kísérletes emberek is több tanulmányban bemutatották, hogy ezek a rendszerek hajlamosak az önrendeződésre, észrevettem, hogy a nem természetes aminosavakból álló, β -peptidok ugyanolyan típusú hordók alkotására képesek, mint egyes, természetes aminosavakból álló peptidok.

– Mi a különbség a kétféle peptid között?

– Az α -aminosavak nagy számban megtalálhatók a természetben. A β -peptidok szerkezete abban különbözik a természetes peptidékétől, hogy a β -aminosavak összekapcsolódásakor egy metilén csoport is belekerül a peptid gerincébe, amitől megváltoznak a szerkezeti tulajdonságok. Ezt 2006-ban találtam elméleti módszerekkel a Perczel

András vezette csoportban, senior kutatóként; 2006-ban és 2008-ban publikáltuk.



Balra az α -aminosavak, jobbra a β -aminosavak szerkezeti alegységei (ϕ , ψ , μ torzións szög; a β^2 és β^3 pozícióban oldalláncok kapcsolódhatnak a molekulákhoz; lásd később)

A nem természetes alapú peptidok, a foldamerek kutatása akkorig bontakozott ki. Itt szeretném megemlíteni, hogy az enyémnél sokkal magasabb, kísérleti szinten többen újík ezt a mesterséget, például Szegeden Mándity István, Fülöp Ferenc és Martinek Tamás csoportjai. A kísérletekben sokféle foldamert állítottak elő, mert érdekesek voltak, hiszen korábban nem szerepeltek a palettán. Számunkra és a kémiai közösség számára is az volt az igazi meglepetés, hogy a természetes aminosavakból felépülő peptidokhoz hasonlóan a nem természetes aminosavakból álló peptidok is alkothatnak változatos másodlagos szerkezeti elemeket, például hélixet, β -redőt, és ha ezek egymás mellé rendeződnek, fehérje-térszerkezet alakul ki.

Felvetődhet a kérdés, hogy miért hagyta ki a természet ezeket a peptidokat. Bő fél évszázada Stanley Miller nagyon híres kísérletben szimulálta az élet kialakulása előtti földi állapotokat: nagy kisüléseket (villámokat) adott egyszerű molekulák – metán, ammónia, hidrogén, vízgőz – keverékére, és egy csomó olyan molekulát talált, amely az élő szervezetekben is megjelenik. A lehűtött, kondenzált „levesben” β -aminosav is volt. Később üstökösökben is kimutattak β -aminosavakat.

Valószínűleg azért van belőlük kevés az élő szervezetben, mert túl flexibilisek. Emiatt a mozgékonyág miatt, érdekes módon, nem sokféle, hanem csak egyetlen szerkezetet vesznek fel. A természetes aminosav csak két torzións szöge mentén foroghat. Azért forog, hogy a részlegesen pozitív csoportokat hozzárendelje a részlegesen negatív csoportokhoz: ez az entalpiikus nyereség viszi előre a feltekeredés folyamatát. A β -aminosav viszont, a három torzións szög miatt, rögtön egymáshoz tudja rendezni a pozitív és a negatív töltést, ami a legerősebb kölcsönhatást adja, ezért vesz fel mindig egyetlen szerkezetet.

Vannak ennél praktikusabb kérdések is. A gazdasejtben a lebontó enzimek „megeszik” a mérgező molekulákat – mondjuk, a természetes alapú antimikrobiális peptidokat –, így ezek hatékonysága erősen csökken. Mivel a β -peptidok gerincén metilén csoportok is megjelennek, a peptidok megnyúlnak, és nem tudnak bekötődni a gazdasejt enzimeinek kötőzsebébe, ezért azok nem férkőzhetnek hozzájuk: a β -peptidok enzimmrezisztensek.

¹ Az interjú részleteket tartalmaz az OTKA Magazin számára 2016 májusában készült beszélgetésből.



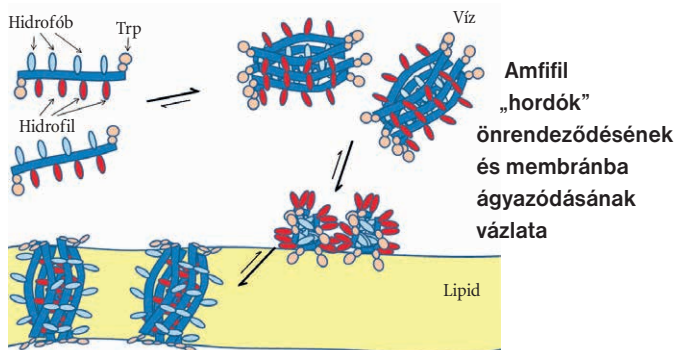
– *Emiatt szerepelnek β -peptidek a mostani kutatásukban?*

– Egyelőre nem az a célunk, hogy β -peptideket vizsgáljunk, mert az antimikrobiális tulajdonságaikat már hat–nyolc éve elkezdtek tanulmányozni (a miénknél sokkal nagyobb apparátussal rendelkező kutatói társulások), de mind a mai napig nem értjük, milyen mechanizmussal hatnak kölcsön a lipid kettősréteggel, a membránnal, és hogyan tudunk racionálisan tervezni olyan molekulákat, amelyek mindig ugyanezt a mechanizmust követik. Ezt sem a természetes, sem a nem természetes antimikrobiális peptidek esetében nem értjük, ezért szeretnénk tisztázni.

Szóval, egy ideig ezekkel a nem természetes peptidekkel foglalkoztam, aztán elmentem Svédországba, ahol majdnem hét évet töltöttem, és ott nemcsak a nagyobb enzimek reakciómechanizmusát modelleztem, hanem számos lipid kettősréteggel vagy lipid rendszerrel (a membránok egyszerű modelljeivel) kísérletezhettem is. Azt vettem észre, hogy a kutatók nemigen próbálnak meg β -peptideket bevinni a lipid kettősrétegbe – elsősorban azért, mert egy szerves kémikus nem szeret vízben vagy egyszerű szerves oldószerben nem oldódó molekulákkal dolgozni, hiszen ez rettentő munkaidőpazarló. Ezért senki sem nézte meg – amit mi 2006–2008-ban számításokkal kimutattunk –, hogy a β -peptidek mennyire kompakt hordószerkezeteket alkothatnának, mintegy referenciaszerkezeteket, és attól függően, hogy milyen gazdasejt membránjába akarom őket beletenni, „csak” át kell rajtuk tervezni a molekulák oldalláncait, vagyis a peptid-szekvenciát. Ezt tehát senki sem vizsgálta, nekem pedig megmaradt a peptid-foldameres hátterem, amely kiegészült a kísérletes „lipid-tudással” – úgy gondoltam, érdemes körüljárni a problémát.

– *A csoport honlapján felveti, hogy a vízben oldódó peptidhordók egyfajta hidrofil-hidrofób átalakulással a membránokba is bekerülhetnek, és ott újra hordókat alkothatnak.*

– A természetes peptidekhez hasonlóan, de sokkal egyszerűbben, megtervezhető olyan szekvenciák, amelyeknek egyik oldalán hidrofób oldalláncok, a másikon pedig lipofil, hidrofób oldalláncok vannak. És akkor előállhat „a kifordítom-befordítom, mégis bunda a bunda” helyzet, amit ha önrendezőző molekulákkal „keresztelünk”, márpedig a peptidek a hidrogénkötéseken keresztül önrendezőződhetnek egymással, elvileg elérhető, hogy amikor a vízben oldódó szerkezet lipid kettősréteghez ér, és arra rátapad, akkor a hordók egymással kölcsönhatva kifordulnak, lipidoldhatóvá válnak, és beletapadnak a membránba.



Sokan kétkedve fogadják ezt az elképzelést, mert a hidrogénkötések felszakítása nagy energiával jár, és a kifordítás is energiaigényes. De például az ATP-szintáz, amivel foglalkoztam, nagy, „korona-hordó” alakú képződmény, amelyben körkörös helyezkednek el a hordórendszerek, és kölcsönhatás közben csökkentik a hidrogénhíd-szakadás energiáját, így nagy valószínűséggel oda-vissza oszcillálnak a hidrofób-hidrofil állapotok között.

Hozzá kell tennem, hogy miközben beszélgetünk, végig a tudomány és a sci-fi határvonalán mozgunk. Valóban nagy dobás lenne,

ha a peptidhordók átalakulását ki tudnánk mutatni, de most egy „start-up” pályázatot nyertünk el, amelynek jóvoltából egy „mi lenne, ha” kérdést vizsgálhatunk.

Szerencsére, sikerült hazahoznom egy technikát, és vettünk hozzá olyan készüléket, amilyen nemhogy itthon, de a környező országokban sincs. Ezzel tényleg jó lipidrendszeres vizsgálatokra nyílik alkalmunk. A molekulákat azok gyártják, akik ehhez sokkal jobban értenek.

– *Természetesen.*

– Itthon, történeti okok miatt, kevesebben nyitottak a kollaborációra, bár ez már változóban van.

– *Világszínvonalú laborokat ismerünk, ahol összedolgoznak az elméleti és a gyakorlati emberek.*

– Azt hiszem, nagyon leegyszerűsítve, a forráshiány áll az elzárkózás mögött: nem így dolgoznánk, ha „mindenkinek lenne”, és mindig lenne. Egy tudományos munkatárs, aki már elnyerte a PhD-fokozatot, 238 100 forintot keres, és nemzetközi szinten azzal kell fölvennie a versenyt, aki ennek a többszörösét viszi haza. Ha mindenkinek „sok” jutna (a fizetés csak egyetlen paraméter, az ember nem azért megy kutatónak, hogy meggazdagodjon, de azért laknia kell, vannak gyerekei), ha a kutatásra többet költenénk, miközben Magyarországon átlagosan feleannyi kutató van, mint máshol, akkor többet kooperálnánk egymással.

Volt mentorom, Perczel András azért hozta létre a „MedInProf”-ot a fehérjetudomány területén, hogy az emberek kimozduljanak a laborokból és beszélgessenek egymással. A japánok abban mérik egy kutató sikerességét, hogy hány ezer kilométert utazik egy évben. Ez erős túlzás, de jól mutatja, hogy a modern világban nehezen képzelhető el kutatás konferenciák, megbeszélések, nemzetközi együttműködések nélkül. Ebbe a vérkeringésbe viszont csak úgy lehet belekerülni, ha az ember nem sajnálja a pénzt egy félmillió konferenciára – miközben itthon ebből a pénzből kifizetheti valakinek a kéthavi bérért, mert ha nem teszi meg, akkor esetleg el kell bocsátania.

– *Az önéletrajzában megemlíti, hogy a Molecular Frontiers Foundation önkéntese. Mit tudhatunk erről a szervezetről?*

– A svédországi mentorom, Bengt Nordén hozta létre részben azért, hogy a gyerekek kiváló tudósokkal, Nobel-díjasokkal vagy az MIT-n, a Harvardon dolgozó kutatókkal találkozhasanak, és ez inspirálja őket a kutatói pályára.

Szeretnénk, ha az egyik találkozó Budapesten lenne, és már el is kezdtük szervezni. Még nem tudjuk hivatalosan bejelenteni, de úgy tűnik, 2017 októberére sikerül egy Molecular Frontiers-szimpozíumot Magyarországra hoznunk. Ilyenkor két-három nap alatt tíz-tizenkét nagyon neves kutatóval találkozhatnak a – rendszerint még középiskolás – gyerekek, és persze a felnőtt szakmabeliek sem hagynak ki egy ilyen alkalmat. Bengt Nordén „mindenkit ismer”, hiszen nagyon sokáig a kémiai Nobel-bizottság tagja volt.

– *Hogyan került a csoportjába?*

– Bár itthon akartam eltölteni még egy évet, jelentkeztem a *Nature Nanotechnology* folyóirat egyik álláshirdetésére. Pár hónap múlva felhívtak, hogy elmennék-e interjúra. A „semmitől”, mindenféle ajánlás nélkül vettek fel.

– *Mesebeli történet.*

– Inkább mázli. Egy számítógépes gyerek jelentkezik egy kísérleti folyóirat hirdetésére, mert a kísérlet és a számítás is érdekli, és van valaki, aki eredetileg ugyan nem ilyen munkatársra gondolt, de nincs számítógépes a tanszékén, és megengedheti magának, hogy felvegyen egyet.

– *Miért jöttek haza, vagy miért haza jöttek Svédországból?*

– Világos volt, hogy nem tudunk ott megállapodni. Én jól érzem magam Magyarországon, sokkal jobb ország, mint ahogy sokan gondolják.

Silberer Vera