

# Tervezhető az élet molekulái

## Beszélgetés Arieh Warshel Nobel-díjas kémikussal

Arieh Warshel izraeli-amerikai elméleti kémikus 1940-ben született Palesztinában, a Sde Nahum kibucban. A középiskola elvégzése után katona volt az izraeli hadseregben, ahonnan századosként szerelt le. Ezután kémiát tanult a híres Technion Intézetben, ahol 1966-ban szerezte meg a diplomáját kémiából, 1969-ben fizikai kémiából doktorált ugyanitt. 1972 és 1976 között az egyesült államokbeli Harvard Egyetemen, majd az izraeli Weizmann Intézetben és a Cambridge-i Egyetemen dolgozott. 1976 óta munkahelye a Los Angeles-i University of Southern California kémiai intézete. Az Egyesült Államok Nemzeti Tudományos Akadémiájának tagja, számos kitüntetés mellett Michael Levitt-tel és Martin Karplus-szal együtt a 2013. évi kémiai Nobel-díj egyik nyertese. Kutatási területe a fehérjék működésének, térszerkezetének és átalakulásainak megértéséhez szükséges molekulamodellzési módszerek kidolgozása és alkalmazása. Munkásságával jelentős mértékben hozzájárult a gyógyszerek működési mechanizmusának megértéséhez, a biológiailag aktív kis molekulák és fehérjék számítógépes tervezési módszereinek a kidolgozásához. E módszerek segítségével terveztek számos gyógyhatású anyagot, melyek ma már elérhetőek a kereskedelmi forgalomban. Az interjú készítője 1988-ban három hónapig dolgozott Warshel laboratóriumában, ahol közös kutatásaik eredményeképpen közelebb kerültek az enzimek működésének pontos megértéséhez.



NSZG: 1940-ben egy izraeli kibucban született. A Természet Világa olvasói csak nagyon keveset tudnak erről a hagyományos együttműködő közösségről. Meséljen nekünk róla!

AW: A kibuc valódi kommuna volt, minden lakójáról feltételezték, hogy éppen annyit ad, amennyire képes és éppen annyit kap, amennyire szüksége van. A gyerekeket együtt, elkülönítve nevelték egy „gyermekházban”.

– Melyek voltak első gyermekkori benyomásai, mi érdekelte? Álmodozott arról, hogy tudós lesz? Milyen könyveket olvasott a legszívesebben?

– Viszonylag boldog gyermekkorom volt, de nem álmodoztam arról, hogy kutató leszek, bár játékból puskákat és hasonló tárgyakat készítettem. Folyton olvastam, főleg kalandregényeket, de számos klasszikust is.

– Hogyan kezdett érdeklődni a kémia iránt? Szerette a kísérleteket?

– Gondoltam egyet és elhatároztam, hogy egyetemre megyek, ami nem volt egyszerű, mivel kibucban tanultam. A kémiát véletlenül választottam anélkül, hogy tisztán láttam volna, miről szól.

– Mint az izraeli hadsereg tisztje, harcolt az 1967-es hatnapos háborúban és az 1973-as jóm kippúri háborúban is, ezalatt elérte a kapitányi rangot. Milyen volt az élet a seregben?

– Katonai szolgálatomat közkatona-ként és tisztként teljesítettem, főként bé-

keidőben, miközben készültem az érettségi vizsgára is. Ez szükséges volt ahhoz, hogy az egyetemre bejussak. A háborúk tartalékos időmben zajlottak, és természetesen nem adtak okot nagy öröme.

– Beszéljen életéről és tanulmányairól a Technionban és a Weizmann Intézetben! Mi volt közöttük a különbség?

– A Technion, mint a legtöbb más egyetem az akkori időkben, nagyon magas követelményeket állított, igen szigorú vizsgákkal és hatalmas megtanulandó anyaggal. A Weizmann Intézetben főleg a kutatásra összpontosítottunk, bár voltak egyetemi kurzusaink. Mindkét helyen jól éreztem magam.

– Mi volt első tudományos eredménye, hogyan érte el azokat? Mikor kezdett érdeklődni a számítási kémia iránt?

– Első tudományos eredményemet a Technionban egyetemi hallgatóként értem el. A mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópiát alkalmaztam (talán bárki más előtt) a kimotripszin leggyorsabb reakciólépésének azonosítására. A doktori munkám elején ismerkedtem meg a számítási kémiával.

– Első közleményének címe a következő volt: Egy konzisztens erőter a cikloalkánok és n-alkán molekulák konformációjának, rezgési szintjének és entalpiájának számítására. Gondolta akkor, hogy ezt a módszert fehérjékre is ki lehet terjeszteni?

– Az első naptól kezdve világos volt,

hogy a kutatás a fehérjéről szól. A meszképzés során végzett kutatásaim lényegileg egy laktámokra alkalmazható konzisztens erőter kidolgozásáról szóltak (ezekben a molekulákban is van a fehérjék alkotórészét képező peptidkötés). Ezt a munkát csak 1970-ben közzöltük.

– Hogy is volt az a posztdoktori állás a Harvardon?

– Ezen idő alatt folytattam a kvantummechanikai és klasszikus mechanikai számítási módszerek kombináció-

### University of Southern California (USC)

Kalifornia legrégebbi magánegyeteme 1880-ban ötvenhárom diákkal indult, ma negyvenezer hallgatója van, közülük több mint kilencezer külföldi, az intézmény ezzel első helyen áll az Egyesült Államokban. A világ ötven legjobb egyeteme között van, jelentős mértékű, minőségi kutatás folyik itt. Nyolcvan oktatójuk tagja az USA különböző tudományos vagy művészeti akadémiajának. Itt dolgozik a kémiai Nobel-díjas magyar származású Oláh György is. Kiemelkedő a sporttevékenységük, sportolók összesen 135 aranyérmert nyertek az olimpiai játékokon, többet, mint bármely más egyetem a világon. Klinikáin évente több mint egymillió betegeget ápolnak.

jára vonatkozó ötlet kidolgozását, amit már a Weizmann Intézetben elkezdtem (Warshel, A. and A. Bromberg, Oxidation of 4a,4b-Dihydrophenanthrenes. 3. A Theoretical Study of Large Kinetic Isotope Effect of Deuterium in Initiation Step of Thermal Reaction with Oxygen. Journal of Chemical Physics, 1970. 52(3): p. 1262). A Harvardon elhatároztuk, hogy felhasználjuk az ötletet konjugált molekulák számítására úgy, hogy a pi elektronokat kvantummechanikailag kezeljük.

– *Alapvető jelentőségű cikke a Nature-ben Michael Levitt-tel (A fehérjék feltekeredésének számítógépes szimulációja) első, és egyszerre igen sikeres próbálkozása volt komplex biológiai molekulák kezelésére. Hogyan jött az ötlet, hogy fehérjékre végezzén számításokat?*

– Ténylegesen 1972 óta dolgoztam nagyon szorgalmasan egy közelítésen, mely enzimreakciók leírására alkalmas, de ez sok időt vett igénybe. A feltekeréssel kapcsolatos ötlet szinte a semmiből jött elő, és úgy tűnt, hogy kiemelkedően jól működik.

– *Másik alapvető jelentőségű cikkét, megint csak Michael Levitt-tel, egy enzim, a lizozim működési mechanizmusának szentelték. Ebben lefektették az alapjait a kombinált kvantummechanikai-molekulamechanikai számítási módszereknek, egyúttal fontos állításokat fogalmaztak meg az enzim működési mechanizmusáról. Például azt, hogy inkább az elektrosztatika, mint a feszülés szabályozza a mechanizmust. Mondja el e cikk történetét!*

– Ez hosszú történet. Már a Technionban érdeklődtem az enzimkatalízis iránt. Korai próbálkozásaim a kvantummechanika és a molekulamechanika együttes alkalmazására kudarcot vallottak, amikor a konzisztens erőter programunk Levitt által a feszülés leírására alkalmazható volt változtatással megpróbáltam tanulmányozni a lizozim által katalizált reakciót. Felismertem, hogy a környezet elektrosztatikus hatásának a kvantumrendszer Hamilton-operátorában való figyelembevételére egy ténylegesen csatolt kvantummechanikai-molekulamechanikai módszer a megoldás kulcsa. Ez a módszer tette számunkra lehetővé, hogy a lizozim esetében megalapozzuk az elektrosztatikus hatások alapvető jellegére vonatkozó állításunkat.

– *Már 1976-ban a Los Angeles-i Dél-kaliforniai Egyetemen vállalt munkát és a mai napig ott maradt. Kapott meghívást más állásokra is?*

– Különösen mostanság.

– *Mi magyarok nagyon büszkék vagyunk Oláh György professzorra, aki Nobel-díjat kapott a karbokation kémiához tett kiemelkedő hozzájárulásáért. Ő a Loker Intézetben dolgozik a Dél-kaliforniai Egyetemen, akárcsak Ön. Mondjon róla valamit!*

## Mire vezethető vissza az enzimek katalitikus hatása?

Ismeretes, hogy az enzimek az élő szervezet vegyi gyáraiként működő biomolekulák, legtöbb esetben fehérjék. Közreműködésükkel a lombikban lejátszódó reakciókhoz képest alapvetően új utak nyílnak, így lehetőség van a molekulák igen specifikus, egy adott életfolyamathoz nélkülözhetetlen irányú és sebességű átalakulására. Ez elsősorban annak köszönhető, hogy az enzimek rendkívüli mértékben, akár több tucat nagyságrenddel felgyorsítják a reakciókat. A gyorsításra több mint száz éve a híres német szerves kémikus, Emil Fischer adott igen szemléletes magyarázatot. Az enzimek és a velük reakcióba lépő molekulák (szubsztrátok) úgy illeszkednek egymáshoz, mint kulcs (szubsztrát) a zárhoz (enzim). Az illeszkedés optimális feltételeket biztosít, ezért gyorsul fel a reakció. Elsősorban Warshel munkásságának köszönhetően tisztázódott, hogy mit jelent az illeszkedés az enzimreakció világában (ábra). A vizes oldatban a nyíllal jelzett, poláris vízmolekulák össze-vissza helyezkednek el a szubsztrát körül (felül), ezért a polarizált átmeneti állapotban a stabilizáláshoz, ezáltal a reakció gyorsításához szükséges rendeződés energiát igényel. Ezzel szemben az enzim molekulájában már eleve adott a rendezett állapot (alul), jobban stabilizálódik az átmeneti állapot, felgyorsul a reakció. A stabilizáció elsősorban elektrosztatikus kölcsönhatások következtében jön létre, ezért beszélhetünk sok esetben elektrosztatikus enzimkatalízisről. Korábban úgy gondolták, hogy az enzimmel való kölcsönhatás következtében a reagáló szubsztrát megfeszül, ezért lesz kiemelkedően reakcióképes. Warshel és Levitt említett cikkében ezt meggyőzően cáfolták.



– Oláh professzor figyelemre méltó tudós és remek kolléga. Sokat segített a tudományban, amikor az egyetemre érkeztem, még a lizozimban található karbóniumionokra vonatkozó tanulmányaimban is. Nincs olyan területe a kémiának, melyben ne lenne otthon, és természetesen a kémia egyik legnagyobb szószólója a világon. Mindig nagy megtiszteltetés volt, hogy a társam, talán a barátja voltam.

– *Őn a legfontosabb tudós, aki hozzájárult az enzimreakciók sebességnövekedésének elméletéhez. Nobel-elődásában azt mondta, hogy az enzimkatalízis titka az elektrosztatikus preorganizáció. Kérem, magyarázza el ezt kicsit részletesebben!*

– Köszönöm. Valóban úgy gondolom, hogy a számításaim segítettek az enzimkatalízis rejtélyének tisztázásában, sajnos azonban a magyarázat nem egyszerű. Úgy tűnik, hogy a katalízis nem annak az

eredménye, hogy az enzim és a szubsztrát kölcsönhatásba lép, hanem az, hogy az enzim nélküli (vizes oldatban lejátszódó) reakcióban a vízmolekuláknak át kell rendeződniük az alapállapotból az átmeneti állapot felé mozdulva, ami energia-befektetéssel jár. Az enzim aktív helyén lévő poláris csoportoknak nem kell már lényegesen átrendeződniük, miután már a megfelelő irányban állnak.

– *Mi a molekuladinamika és mire jó?*

– A molekulamechanika alkalmas többek között arra, hogy a látás első lépésében lezajló, nagyon gyors biológiai reakciókat modellezzük. Nagyon hasznos eszköz a szabad energiák becslésére. Mindazonáltal, a dinamika körül tapasztalható izgalom lényegesen zavarhoz vezetett, és ahhoz a feltételezéshez, hogy hozzájárul a katalízishez.

– *Kérem, mesélje el az F10-ATP szintáz, a legkisebb molekuláris motor történetét!*

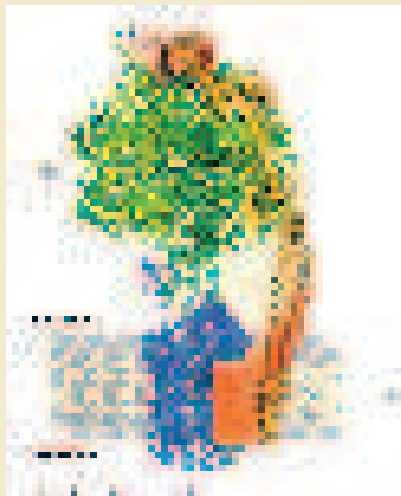
– Ez túl hosszú történet ahhoz, hogy itt

## A „coarse grained” (durva őrlésű) módszer

A molekulamechanikai módszerek atomi paraméterekkel dolgoznak, a sokszor több ezer atomot tartalmazó fehérje vagy nukleinsav minden egyes atomjához akár több tucat különböző paramétert kell rendelni. Ez jelentősen megnöveli a számítási munkát, amiért az igazán nagy rendszerek vizsgálata igen sok számítógép időt igényelne, akár meg is hiúsulhatna. A probléma egyszerűsítésére alkalmazta Warshel és Levitt az ún. „durva őrlésű” módszert, mely egyszerűen több atomot, általában egy egész aminosav-oldallancot összefogva, egyetlen részecskeként kezel. Ezáltal jelentősen csökken a számítási munka és igen nagy rendszerek modellezése is lehetővé válik.

### F1F0-ATP szintáz, a legkisebb forgó motor

Az F1F0-ATP szintáz nevű enzim két összetevőből áll (ábra). Az F1 komponens az adott reakciót felgyorsító, katalitikus egység, mely öt alegységből áll. Az F0 egység be van ágyazva a sejtmembránba, melyben a sejt két oldala között nátrium- és káliumionokat szállító csatorna-ként működik. A gamma alegység alkotja azt a központi törzset, mely összeköti az F0 és az F1 egységet. A két egység forgó motorként működik, egyik az álló, a másik a forgó rész, a motort elektrosztatikus erő hajtja. Ha a membrán két oldalán megfelelően nagy az ionerősség, vagyis az elektromos potenciálkülönbség, a katalízis az F1 egységben zajlik. Ha átfordul a potenciálkülönbség iránya, az ATP-molekula elbomlik, miközben az F0 egység proton-pumpaként működik.



elmondhassam. Csak arra szeretnék rámutatni, hogy az ATP-áz enzimek kémiai energiát használnak ahhoz, hogy biológiai energiát végezzenek, és az, hogy ez hogyan történik, nagy rejtély, annak

ellenére, hogy ismerjük a legfontosabb szerkezeteket. Mi arra koncentráltunk, hogy az ún. „coarse grained” (durva őrlésű) fehérjemodellt alkalmazzuk, mely kiemelve az elektrosztatikus energia je-

lentőségét, magyarázatot ad arra, hogyan működik ez a rendszer és a hasonló molekuláris motorok.

– *Mit kell tudni az elektromos feszültségkülönbség által aktivált ioncsatornákról?*

– Az ioncsatornák aktiválása elektromos feszültség által ugyancsak nagy kihívást jelent a molekula-szimuláció számára. A közvetlen mikroszkopikus szimuláció alkalmazása a probléma tisztázására egyelőre problematikus. Itt is azt találtuk, hogy a modellünk nagyon hatékony és betekintést nyújt a problémába.

– *Kérem, meséljen valamit a munkatársairól és a tanítványairól!*

– Nagyon szerencsés voltam, mert sok igen tehetséges diákom és posztdoktori ösztöndíjasom volt, akik óriási mértékben járultak hozzá a sikereimhez.

– *További tervei?*

– Azon igyekszem, hogy kitoljam a biológiai szimuláció határait és felfedezem, hogyan működnek a biológiai rendszerek.

Az interjút készítette:  
NÁRAY-SZABÓ GÁBOR

### Részlet Arieh Warshel munkatársainak tablóképéből

