

Heparán szulfát szerkezet-funkció vizsgálatok: a bioszintézistől a molekuláris felismerésig

Heparan sulfate structure-function relationships in neuronal signaling

Dr. NAGY Gergely Nándor^{1,2}

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

1111, Budapest, Műegyetem rakpart 3.

<https://abet.vbk.bme.hu/>, nagy.gergely.nandor@vbk.bme.hu

²HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Élettudományi Intézet
1117, Budapest, Magyar Tudósok Körútja 2.

<https://www.ttk.hun-ren.hu/>

ABSTRACT

Heparan sulfate (HS) proteoglycans regulate nervous system development through their protein interactions; however, their structural complexity presents challenges in deciphering their specific roles. NDST enzymes (NDST1-4) catalyze the initial HS modifications through glucosamine deacetylation and sulfation, with a decisive effect on mature HS structure and function. The neuronal-specific NDST3 exhibits distinct modification patterns and reduced activity compared to other isoforms, but its role in neuronal HS biosynthesis remains poorly characterized. Our research investigates NDST3-mediated HS patterns and compares its specificity with that of other NDST isoforms to understand the enzymatic contributions to HS structural diversity. To demonstrate how specific HS modifications modulate signaling interactions, we determined the structural basis for heparan sulfate and chondroitin sulfate binding to axon guidance protein Semaphorin-5A (Sema5A). Using X-ray crystallography, biochemical assays, and cell-based studies, we identified a novel GAG-binding site on Sema5A, characterized the HS modifications required for high-affinity binding, discovered HS-mediated Sema5A oligomerization, and demonstrated the functional significance of this interaction in neuronal migration during brain development.

Keywords: Heparan sulfate, protein crystallography, NDST3 enzyme, Semaphorin-5A, neuronal signaling

ÖSSZEFOGLALÓ

A heparán-szulfát (HS) proteoglikánok létfontosságú kölcsönhatásokkal járulnak hozzá az idegrendszer fejlődéséhez, azonban kémiai módosításainak változatossága megnehezíti funkciójuk megértését. Bioszintézisük során az NDST enzimek (NDST1-4) az első kezdeti dezacetilálás és szulfatálás módosításokat katalizálják, meghatározva az érett HS szerkezetét és funkcióját. Kutatásaink során az idegsejtekre specifikus NDST3 egyedi módosítási mintázatát és más NDST enzimekhez képest csökkent aktivitásának jellemzőit vizsgáljuk, hogy jobban megérthessük ezen enzimes család hozzájárulását a HS szerkezeti sokféleséghez. Annak bemutatására, hogy a specifikus HS módosítások hogyan modulálják az idegsejtek jelátviteli kölcsönhatásait, meghatároztuk a heparán-szulfát és kondroitin-szulfát kötődésének szerkezeti alapjait a Semaphorin-5A (Sema5A) axonvezető fehérjéhez. Röntgenkristallográfia, biokémiai vizsgálatok és sejtes tanulmányok segítségével azonosítottunk egy új GAG-kötő helyet e fehérjén, jellemeztük a nagy affinitású kötődéshez szükséges HS módosításokat, felfedeztük a HS-közvetített Sema5A oligomerizációt, és igazoltuk a Sema5A-HS kölcsönhatás funkcionális jelentőségét az agyfejlődés során történő idegsejt-vándorlásban.

Kulcsszavak: Heparán szulfát, NDST3, fehérje kristallográfia, szemaforin-5A, idegi jelátvitel