



Professor Michael Laskowski, Junior
1930-2004

Michael Laskowski Junior urodził się 13 marca 1930 roku w Warszawie. W Polsce otrzymał wykształcenie podstawowe i średnie, którym później bardzo się szczycił. Szczególnie cenił sobie znakomite podstawy z matematyki i fizyki uzyskane w polskim liceum. Jego ojciec — prof. Michał Laskowski Senior — był znanym i cenionym chemikiem białka i enzymologiem. Można przypuszczać, że wpływ ojca był decydujący na późniejsze zainteresowanie syna nauką.

Wybuch II wojny światowej rozdzielił rodzinę Laskowskich. Ojciec, nominowany na profesora tuż przed wybuchem wojny, wziął udział w kampanii wrześniowej jako oficer rezerwy, a następnie walczył na froncie francuskim. W 1941 roku, dzięki pomocy Fundacji Rockefellera, znalazł się w Stanach Zjednoczonych, gdzie podjął pracę w laboratorium J.B. Sumnera w Cornell University. Synowi natomiast przyszło tułać się w czasie zawieruchy wojennej po Polsce pod opieką babci, aby połączyć się z rodzicami w USA dopiero w 1947 roku. Wcześniej jednak młody Michał Laskowski brał udział w Powstaniu Warszawskim jako kurier. Wtedy to, ochraniając kolegę, został ranny granatem. Przeżycia wojenne musiały wywrzeć silny wpływ na prof. Laskowskiego — nawet znacznie później, z perspektywy amerykańskiej, niechętnie do nich wracał.

Po połączeniu z rodzicami w USA Michael Laskowski studiował w Lawrence College, a wolny czas lubił spędzać w laboratorium ojca. Pierwsze fascynacje pracą laboratoryjną szybko przerodziły się w partnerskie stosunki — wspólnie pracowali nad oczyszczaniem oksydazy ksantynowej. Dodawaniu trypsyny w pierwszych etapach preparatyki towarzyszyły kłopoty związane z powtarzalnością wyników. Młody Michael szybko zorientował się, że wynikają one z obecności inhibitora trypsyny w wyjściowym wyciągu. Nieco później stwierdził obecność inhibitora trypsyny także w siarze bydłowej i wykrył go mając zaledwie 19 lat, co było początkiem Jego błyskotliwej kariery badawczej. W tym czasie, po ukończeniu z wyróżnieniem college'u w 1950 roku, Michael Laskowski zaczął pracować w laboratorium prof. H. Scheragi w Cornell University. W 1954 roku został promowany na doktora jako pierwszy z licznej grupy doktorantów prof. Haralda Scheragi. Jego doktorat dotyczył termodynamiki reakcji, w których biorą udział białka. Tematyka ta będzie dominować w Jego późniejszej działalności naukowej.

W roku 1957 Michael Laskowski, Jr. został powołany na stanowisko profesora uniwersyteckiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Johna Purdue. Z uniwersytetem tym związana będzie cała Jego

działalność naukowa. W 1965 roku, w wieku 35 lat, zostaje powołany na stanowisko profesora. W początkowym okresie niezależnej działalności badawczej rozwinął technikę powszechnie znaną jako *solvent perturbation*, która umożliwia ocenę stopnia ekspozycji do rozpuszczalnika grup chromoforowych białek. W latach 60. i 70., a więc w okresie, gdy metody krystalografii i jądrowego rezonansu magnetycznego w zastosowaniu do badania struktury makrocząsteczek były w powijakach, technika ta była szeroko stosowana jako jedna z nielicznych umożliwiających precyzyjny wgląd w otoczenie łańcuchów bocznych aminokwasów aromatycznych.

Na początku lat 60. prof. Laskowski wraca do tematyki inhibitorów proteaz serynowych. Wspólnie z doktorantami precyzyjnie określa energię oddziaływania trypsyny z sojowym inhibitorem trypsyny (STI) poprzez pomiar liczby zwolnionych protonów jako sygnału wskazującego na tworzenie kompleksu. Szczegółowa analiza faz kinetyki procesu zwalniania protonów pozwoliła zaproponować Mu tzw. standardowy mechanizm oddziaływania proteaza serynowa — inhibitor białkowy. Zgodnie z tym mechanizmem inhibitory białkowe są rozpoznawane jak substraty, a wiązanie peptydowe P_1 - P_1' , nazwane przez Niego centrum reaktywnym, może być selektywnie hydrolizowane i resyntetyzowane przez proteazę. Mechanizm ten oryginalnie zaproponowany dla oddziaływania trypsyny — STI został później potwierdzony dla wszystkich 18 rodzin białkowych inhibitorów proteaz. Drugim poważnym osiągnięciem tamtego okresu była enzymatyczna wymiana reszty aminokwasowej P_1 flankującej centrum reaktywne w inhibitorze STI. Stosując ciąg reakcji odwracalnej proteolizy z użyciem trypsyny oraz karboksypeptydazy B wymienił resztę argininy pozycji P_1 na Lys, a później używając chymotrypsyny i karboksypeptydazy A „zmutował” argininę do fenyloalaniny i tryptofanu. Osiągnięcia te były możliwe, gdyż doskonale rozumiał On zasady odwracalności reakcji chemicznych, nawet tak „nieodwracalnych” jak hydroliza wiązań peptydowych. Były to pierwsze udane doświadczenia wymiany reszt aminokwasowych w białkach, dokonane na wiele lat przed wprowadzeniem metod genetycznych.

W latach 70. laboratorium prof. Laskowskiego zwróciło się w kierunku badań owomukoidów jaj ptasich. Te glikozylowane białka zbudowane są z trzech domen typu Kazala liczących po około 60 reszt aminokwasowych. Każda z domen odpowiedzialna jest za oddziaływanie z proteazą. Szczególne zainteresowanie wzbudziła trzecia domena: była ona tylko częściowo glikozylowana i dawała się stosun-

kowo łatwo wyodrębnić z całego owomukoidu poprzez zastosowanie ograniczonej proteolizy. W latach 70 i 80. laboratorium prof. Laskowskiego dokonało ogromnego wysiłku sekwencjonowania 159 trzecich domen owomukoidów, a ponadto wielu pierwszych i drugich domen. Jaja ptaków pozyskiwane były z ogrodów zoologicznych całego świata, z ferm ptasich, a szczególnie dzięki uprzejmości ornitologów. Badania te pozwoliły odkryć zdumiewającą cechę owomukoidów — reszty aminokwasowe odpowiedzialne za kontakt z enzymem, a więc funkcjonalne, okazały się być daleko bardziej zmienne ewolucyjnie niż reszty pozostałe. Jak wiadomo, zazwyczaj w białkach reszty funkcjonalne należą do najbardziej ewolucyjnie zachowywanych. Ponadto efekt podstawień aminokwasowych na oddziaływanie z proteazą był zwykle addytywny, tzn. nie zależał od innych podstawień. Właściwość addytywności efektów energetycznych jest jedną z najważniejszych cech reakcji chemicznych, a w zastosowaniu do inżynierii białka w znakomity sposób upraszcza liczbę wariantów potrzebnych do ustalenia zależności między sekwencją białka a jego reaktywnością.

Badania nad naturalnie występującymi owomukoidami pozwalały prof. Laskowskiemu rozwijać zainteresowania ewolucją białek a także ptaków, lecz nie dostarczały one danych o wariantach białek o systematycznie zmienianej sekwencji aminokwasowej. Badanie efektów addytywnych dla oddziaływania trzecich domen owomukoidów z proteazami serynowymi wymagały tymczasem pełnej kolekcji 191 wariantów, w których każda z dziesięciu pozycji typu dzikiego tego białka (za typ dziki przyjął on sekwencję trzeciej domeny owomukoidu z jaj indyka) wchodzących w kontakt z enzymem byłaby zmutowana do każdego z naturalnie występujących aminokwasów. Wszystkie potrzebne mutanty białka szczęśliwie udało się uzyskać w formie rekombinowanej. Zmierzenie ich oddziaływania z sześcioma proteazami serynowymi dostarczyło informacji o wkładzie energetycznym każdej z pozycji kontaktowej w energię asocjacji. Zakładając efekty addytywne, prof. Laskowski mógł teraz przetestować zależność między sekwencją białka a jego reaktywnością. Algorytm został przetestowany na szeregu naturalnie występujących białek, które różnią się wieloma podstawieniami od sekwencji typu dzikiego. Ostateczny wynik testów-obliczeń był wielkim sukcesem — analiza pokazała, że w około 90% przypadków można przewidzieć z dużą dokładnością wartość energii asocjacji poprzez założenie efektów addytywnych, tzn. sumując efekty energetyczne zmierzone dla mutantów jednopodstawionych.

Dalsze prace nad rozwijaniem algorytmu prze-
rwała przedwczesna śmierć prof. Laskowskiego
2 sierpnia 2004 r. Michał zmarł w wieku 74 lat na roz-
legły zawał serca w czasie letnich wakacji spędza-
nych, jak corocznie, w ukochanych górach Grand Te-
tons. Posiadał silną osobowość, której nie sposób
było się oprzeć. Miał precyzyjny i analityczny
umysł, w codziennych dyskusjach przytaczał z pa-
mięci ogromne ilości danych literaturowych. Kochał
liczby i dążył do ilościowego ujmowania rzeczywi-
stości, także biologicznej. Wielkie nadzieje wiązał z
komputerami. Zawsze gotów był do dyskusji, lubił

formułować oryginalne hipotezy, czasem tylko po to,
aby innych wciągnąć w dyskusję i zmusić do myśle-
nia. Do ostatnich dni życia był człowiekiem całkowi-
cie oddanym nauce. W końcowych trzech latach
swojego życia utrzymywał swoją dużą grupę z fun-
duszy własnych. Naukę rozumiał jako formułowanie
testowalnych hipotez. Dewizą Michała było stwier-
dzenie: „Badacz, który chce traktować mały obszar
nauki jako swoje lenno, powinien dążyć do tego, aby
zostawić go prostszym i bardziej spójnym niż je za-
stał.”

Jacek Otlewski