

Magyar Tudomány

A MAGYAR BIOFIZIKAI TÁRSASÁG
XXV. KONGRESSZUSA
vendégszerkesztő: Závodszky Péter

Az égi glóbuszok történetéből

Mire jó egy companion?

Genetikai stabilitás *vs.* dinamizmus

A Magyar Tudomány Ünnepe 2015

2016•I

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA FOLYÓIRATA. ALAPÍTÁS ÉVE: 1840
177. ÉVFOLYAM – 2016/I. SZÁM

Főszerkesztő:

CSÁNYI VILMOS

Felelős szerkesztő:

ELEK LÁSZLÓ

Olvasószerkesztő:

MAJOROS KLÁRA, SELEANU MAGDALÉNA

Lapterv, tipográfia:

MAKOVECZ BENJAMIN

Szerkesztőbizottság:

BENCZE GYULA, BOZÓ LÁSZLÓ, CSÁSZÁR ÁKOS,
HAMZA GÁBOR, LUDASSY MÁRIA, SOLYMOSSI FRIGYES,
SPÄT ANDRÁS, SZEGEDY-MASZÁK MIHÁLY, VÁMOS TIBOR

A lapot készítették:

GIMES JÚLIA, HALMOS TAMÁS, HOLLÓ VIRÁG, MATSKÁSI ISTVÁN, PERECZ LÁSZLÓ,
SIPOS JÚLIA, SZABADOS LÁSZLÓ, F. TÓTH TIBOR, ZIMMERMANN JUDIT

Szerkesztőség:

1051 Budapest, Nádor utca 7. • Telefon/fax: 3179-524
matud@helka.iif.hu • www.matud.iif.hu

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Zrt. Hírlap Igazgatóság, Postacím: 1900 Budapest.

Előfizethető az ország bármely postáján, a hírlapot kézbesítőknél.

Megrendelhető: e-mailen: hirlapelofizetes@posta.hu • telefonon: 06-80/444-444

Előfizetési díj egy évre: 11 040 Ft

Terjeszti a Magyar Posta és alternatív terjesztők

Kapható az ország igényes könyvesboltjaiban

Nyomdai munkák: Inferno Reklám Kft.

Felelős vezető: Farkas Dóra

Megjelent: 11,4 (A/5) ív terjedelemben

HU ISSN 0025 0325

TARTALOM

A Magyar Biofizikai Társaság XXV., jubileumi kongresszusa

Vendégszerkesztő: Závodszy Péter

Závodszy Péter 2

1. *Makromolekuláris és membránbiofizika – I. és II. szekció* • Bérczi Alajos, Galajda Péter, Nyitrai Miklós, Szöllősi János 5 | Bugyi Beáta 8 | Mészáros Bálint 12 | Szalontai Balázs, Dér András 15
2. *Modern biofizikai módszerek* • Smeller László, Nagy Péter 19 | Osváth Szabolcs, Herényi Levente, Agócs Gergely, Kis Petik Katalin, Szigeti Krisztián, Kellermayer Miklós 21 | Búzás András, Badri L. Aekbote, Fekete Tamás, Grexa István, Vizsnyicai Gaszton, Ormos Pál, Kelemen Lóránd 23 | Lukács András 26
3. *Fényszimpózium* • Závodszy Péter, Mátyus László 29 | Málnási-Csizmadia András, Rauscher Anna 31 | Barna László, Dudok Barna, Miczán Vivien, Horváth András, Katona István 35
4. *Bioenergetika és fotobiológia* • Csík Gabriella, Dér András 39 | Varsányi István, Máthé Domokos, Horváth Ildikó, Veres Dániel Sándor, Szigeti Krisztián 42 | Bagyinka Csaba 46 | Gróf Pál, Knapp Krisztina, Schlosser Gitta, Nagy Tamás Milán, Timári István, Borics Attila, Kövér Katalin, Csík Gabriella, Majer Zsuzsa 50
5. *Orvosfizika, sugárbiológia* • Csige István, Sáfrány Géza 55 | Hideghéty Katalin, Szabó Rita, Ughy Bettina, Polanek Róbert, Szabó Zoltán, Tőkés Tünde 57 | Madas Balázs Gergely, Hanusovszky Livia, Drozsdik Emese 62
6. *Bioszenzorika és bio-nanotechnológia* • Horváth Róbert, Vonderviszt Ferenc 68 | Horváth Róbert 70
7. *Elméleti biofizika* • Simon István, Hegedűs Tamás 78 | Derényi Imre, Szöllősi Gergely J. 80

Tanulmány

- Klinghammer István: Az égi glóbuszok történetéből... 84
Takács László: Mire jó egy companion? 88
Kollár István: Plágium vagy mások eredményeinek összefoglalása? Egy kutató tűnődései ... 92
Kosztolányi György: Genetikai stabilitás vs. dinamizmus.
Az idő szerepe a genetikai szabályozásban az élet során 97
Benda József: Az utolsó esély. A demográfiai krízis mint lehetőség 103

Tudós fórum

- A veszély valós, az időnk véges • A Tudomány Világfóruma 2015 112
A Magyar Tudomány Ünnepe 2015 • Kitüntetések 119

Kitekintés (Gimes Júlia) 121

Könyvszemle (Sipos Júlia)

- Pagoda és krizantém (*Umemura Yuko*) 124
Lexikon a statisztika és népegytstudomány kutatóiról (*Gazda István*) 126
-

A Magyar Biofizikai Társaság XXV., jubileumi kongresszusa Budapest, 2015. augusztus 25–28.

ELŐSZÓ ÉS BEVEZETŐ

Závodszy Péter

a tudományos bizottság elnöke, az MTA rendes tagja
zavodszy.peter@ttk.mta.hu

A Magyar Biofizikai Társaság hagyományosan két évente rendez meg ezt a találkozót és tudományos fórumot. Nem nehéz kiszámítani a sorszámából, hogy a társaság több mint 50 éves. Valóban, 1961. március 3-án alakult, száz-tizenegy taggal. Köszönet jár elődeinknek, hogy felismerve az idők szavát és a tudomány fejlődését, az elsők között – a Brit Biofizikai Társasággal egy időben – alapították meg társaságunkat, alapul szolgál a büszkélkedésre, hogy a világ egyik legelső biofizikai társasága lehetünk. A múlt ismerete nélkül nehéz értelmezni és értékelni a jelent. Érdemes ezért a jubileumi alkalomból emlékezni. Amikor a hazai biofizika történetére visszatekintünk, két korszakot kell megkülönböztetnünk. A korai időben nem is annyira biofizikáról, mint inkább fizikai orientációjú biológiáról és orvostudományról beszélhetünk, s ennek nagy hagyományai vannak Magyarországon. Az izom-biofizika jeles iskolája volt például Szegeden Szent-Györgyi Albert tanszéke, ahol Ernst Jenő kifejezetten fizikai jellegű kutatá-

sokat folytatott. A második világháború után, viszonylag hamar megalakult Pécsett az első – valóban annak nevezett – Biofizikai Intézet, 1947-ben Ernst Jenő, majd Tigyi József vezetésével. Biofizikai tevékenység a legtöbb magyar egyetemen már ekkor is fellelhető volt, de szervezeti háttér nélkül, ezek elszigetelten és más néven nevezett tanszékek keretében folytak. A társaság megalakulása után sorra szerveződtek a biofizikai intézetek: 1968-ban Tarján Imre Budapesten, az Orvostudományi Egyetemen alapított Biofizikai Tanszék, ezt követte Szegeden a József Attila Tudományegyetemen Szalai László intézete 1969-ben, majd Debrecenben az Orvoskaron Tóth Lajos intézete 1970-ben. Az Eötvös Loránd Tudományegyetemen 1965-ben e sorok írója indította el a biofizika oktatását Láng Ferenc kezdeményezésére a Növényélettani Tanszék keretében, a Budapesti Műszaki Egyetemen Greguss Pál szervezett biofizikai laboratóriumot 1966-ban. Az MTA keretében az első Biofizikai Intézet a Szegedi Biológiai Központ-

ban szerveződött Garay András, majd Keszthelyi Lajos vezetésével 1971-ben. 1998-ban Vicsek Tamás önálló Biológiai-Fizika Tanszéké szervezte a biofizikai oktatást és kutatást az ELTE-n.

Érdekes megfigyelést tehetünk így ötven év távlatából. A kezdetekben a biofizika más, elsősorban élettudományi diszciplínák keretében és azokkal szoros kölcsönhatásban alakult és működött, és ma, fél évszázad múltán egyre jobban integrálódik a természettudományok egészébe. Hogy ezt belássuk, elegendő csak a jelen konferencia tematikáját és előadóinak sorát áttekinteni. Konferenciáinkat az teszi színessé, hogy jeles biokémikusok, neurobiológusok, ökológusok, fizikusok és vegyészek sor tartott előadást, vegyült el közöttünk, adtak módot interdiszciplináris eszmecserékre. Azt gondolom, ez jó dolog; súlyt is helyeztek a szervezők arra, hogy ez így legyen.

A jubileumi konferencia hét tudományági szekció, egy szimpózium – a *Fény éve* alkalmából – egy kiemelt plenáris előadás és poszterszekciók keretében zajlott. Konferenciánk tulajdonképpen vándorgyűlés, amely „vándorol” egyetemi városaink között, és most, tizennégy év után ismét Budapest és a Semmelweis Egyetem Elméleti Orvostudományi Központjának új, impozáns épülete adott neki otthont a Tűzoltó utcában. Házigazdánk és a Szervezőbizottság elnöke Kellermayer Miklós ugyancsak kitett magáért, és emlékeztet konferenciát szervezett. A zökkenőmentes lebonyolítás, a szép környezet, a társas események oldott hangulata – reményeim szerint – minden résztvevőnek emlékeztet marad.

A konferencia tudományos programjának összeállításánál az volt a fő szempont, hogy teret adjon a hazai biofizika minél több részterületének és iskolájának a megjelenésre.

Ez a szempont egybeesett azzal a törekvéssel, hogy a multidiszciplinaritás kerüljön a középpontba. A magyar biofizika nagyon sokszínű, de egy-egy szakterület létszámában nem elég nagy ahhoz, hogy szűkebb témában hazai szakkonferenciákat rendezhessen. A szükség-ből erényt kovácsolván így fő törekvésünk az volt, hogy „sokszínű” tudományos programot állítsunk össze, amelynek keretében mindenki bemutathatja munkáját, ugyanakkor találkozhat és konzultálhat más területeken dolgozó kutatókkal. Ezek a beszélgetések sokszor vezetnek új együttműködéshez és „nem ortodox” megközelítéshez.

A konferencia egy másik fontos célja, hogy szereplési lehetőséget biztosítson a fiataloknak. Ez nemcsak a poszter szekcióban valósul meg, de a szekcióvezetők több, pályája elején járó fiatal számára is biztosították a szóbeli előadás lehetőségét. Ez jó alkalom a nemzetközi kongresszusi szereplésekhez való tapasztalatszerzésre.

2015 a fény nemzetközi éve. Ernyőszeretünk, az Európai Fizikai Társulat kezdeményezésére az UNESCO és az ENSZ támogatásával nemzetközi tudományos eseménysorozat zajlik. Célja az, hogy felhívja a figyelmet, milyen fontos szerepet játszik a fény és a fénnel kapcsolatos technológia az életünkben. Jeles évfordulók is vannak e tárgyban: ezer éve jelent meg az első optikai témájú könyv, Al-Hajszam arab tudós műve a *De Aspectibus*, vagyis *A látásról*. Száz éve, hogy megszületett Albert Einstein általános relativitás elmélete, ötven éve fedezték fel a kozmikus háttérsugárzást. A rendezvénysorozathoz csatlakozott a mi konferenciánk is, egyrészt, a plenáris előadás megválasztásával: plenáris előadónak sikerült megnyernünk a neves biofizikust, Forró Lászlót, a Lausanne-i Műszaki Egyetem professzorát, aki nagy érdek-

lődéssel kísért előadást tartott a széles spektrumú, nagy fényerejű, szinkrotron sugárforrásra épített pásztázó infravörös mikrospektroszkópia biológiai alkalmazási lehetőségeiről. Ezt a Huntington-betegség és a „sclerosis multiplex” hátterében meghúzódó kóros fehérjeaggregátumok kimutatásának és lokalizálásának példáin mutatta be. Másrészről egy kiemelt „Fény szimpózium” beiktatásával csatlakoztunk. Ennek keretében részletes ismertetést hallhattunk a Szegeden épülő ELI-ALPS lézeres kutatóközpont terveiről, az építkezés állásáról és azokról a lehetőségekről, amelyeket ez az új intézet a biofizikai kutatások előtt is megnyit. Ugyancsak élenjáró technikát és annak alkalmazását mutatta be a terahertzes (10^{12} Hz) sugárzásokkal kapcsolatos két előadás, valamint a Közpon-ti Orvostudományi Kutató Intézetben kifejlesztett VividSTROM új mikroszkópos szoftvereszköz, amely új biológiai alkalmazások előtt nyitva meg az utat megszorozza

a hagyományos mikroszkópok felbontóképességét. Kihasználtuk az alkalmat, és érdeklődő középiskolások számára „fénykurzust” rendeztünk, melynek keretében a Semmelweis Egyetem Kerpel-Fronius Ödön Tehetséggondozó Program diákjai számára előadások és laboratóriumi gyakorlatok segítségével adtunk lehetőséget, hogy bepillantassanak a spektroszkópia, a mikroszkópok és a látás fizikájának rejtelseibe.

Összegezve: a Magyar Biofizikai Társaság XXV., jubileumi kongresszusa ünnepi esemény volt, amely mind tudományos tartalmában, mind a szociális programok tekintetében maradandó élményt nyújtott, s jól szolgálta a hazai biofizikus közösség kohézióját. Jó dolog, hogy tudunk egymásról. Ismerjük, becsüljük és segítjük a rokon területeken tevékenykedők munkásságát.

Kulcsszavak: *Magyar Biofizikai Társaság XXV., jubileumi kongresszusa, multidiszciplinaritás*



I. Makromolekuláris és Membránbiofizika

I. és II. Szekció

BEVEZETŐ

Bérczi Alajos

az MTA doktora, tudományos tanácsadó
berczialajos@brc.mta.hu

Galajda Péter

PhD, tudományos főmunkatárs
galajda.peter@brc.mta.hu

Nyitrai Miklós

az MTA doktora, egyetemi tanár, intézetigazgató
miklos.nyitrai@aok.pte.hu

Szöllősi János

az MTA doktora, egyetemi tanár, intézetigazgató
szollo@med.unideb.hu

a Makromolekuláris és Membránbiofizika I. és II. Szekciók elnökei

Egy tudományos konferencia előadásainak témák szerinti logikus elrendezése mindig nagy kihívást jelent a Tudományos Szervező Bizottság részére, hiszen a konferencia meghirdetésekor kiadott szekciócímek szinte soha nem képesek lefedni a konferencia tematikai lehetőségeinek teljes skáláját, valamint a tudományterületen dolgozók technikai gazdagságát. Ezzel a problémával találta magát szemben most is az eredetileg a *Biológiai Membránok*, *Ioncsatornák* és *Membránfehérjék Szekció* és a *Molekuláris Biofizika Szekció* előadásainak összeállítását végző két bizottság, amit aztán azzal a huszárvágással oldottak meg, hogy a két szekció tagjaitól érkezett előadásokat egységes szerkezetbe rendezték el, és ezek a *Makromolekuláris és Membránbiofizika I. és II. Szekció* nevek alatt hangoztak el. Tudománytörténeti háttérrel szolgálhatott ehhez a lépéshez az a talán kevésbé ismert tény, hogy mind a *Molekuláris Biofizika Szekció*, mind

az *Ioncsatorna Szekció* 1995-ben – azaz éppen húsz évvel ezelőtt – túlnyomó többségében éppen olyan Magyar Biofizikai Társaság (MBFT) tagokból alakult meg, akik előtte a már 1983-ban megalakult *Membrán Szekcióban* tevékenykedtek. Az MBFT XXV. Kongresszusán tehát a Makromolekuláris és Membránbiofizika I. és II. Szekciókban olyan előadások hangzottak el, amelyeknek szerzői jelenleg három különböző MBFT-szekcióban tevékenykednek.

A szekció előadásai a tudományos találkozó első napjának délelőttjén hangzottak el, és megadták a kongresszus alaphangulatát. A dupla szekcióban elhangzott tizenkét előadás közül tíz tematikailag egységes egészet alkotott, és a biológiai makromolekulák, illetve membránok egy-egy speciális egységével, elemével foglalkozott. Bugyi Beáta (PTE ÁOK) előadásában egy, az aktin fehérje működésében szabályozó szerepet játszó fehérje,

az ún. DAAM-fehérje szerepét taglalta. A kísérleti eredmények alapján bizonyította a DAAM-fehérjék bizonyos speciális részeinek szerepét az aktin fehérje dinamikai szabályozásában. Sávoly Zoltán (MTA TTK) előadásában a fehérjék stabilitásának kérdése állt a középpontban. Megtudhattuk, hogy szinte minden fehérjében definiálható egy vagy több ún. stabilizációs centrum, amely az átlagosnál jobban ellenáll a denaturációnak. Az is kiderült, hogy az ilyen helyeken található aminosavak mutációs gyakorisága kisebb az átlagosnál. Smeller László (SE ÁOK) előadásában adalékokkal szolgált az aszparaginsav nevű aminosav szerepére a fehérjék aggregációjának (összetapadásának) folyamatában. A probléma fontosságát mutatja, hogy ilyen folyamatok jelentős szerepet játszhatnak például az ún. fehérje konformációs betegségek (például az Alzheimer-kór) kialakulásában. Kengyel András (PTE ÁOK) előadásában, a pécsi biofizika iskola nagy elődeinek munkáját folytatva, az izomműködésben is meghatározó szerepet játszó miozin fehérjecsald egyik kevésbé ismert tagjának (a nem-izom miozin 16 fehérjének) szerepével foglalkozott. Rámutatott, hogy ezen kevésbé ismert fehérje egy jól meghatározott részének biokémiai aktivitása (más fehérjékkel való kölcsönhatása) szabályozó szerepet játszik a fehérje működésében. A szerkezeti biokémia egyik legjelentősebb közelmúltbeli felfedezése szerint egyes fehérjék működéséhez nem szükséges egy időben állandó térbeli szerkezet megléte. Mézszáros Bálint (MTA TTK) – aki Ernst Jenő-díjat vehetett át a konferencián – bemutatta az általuk megalkotott ANCHOR nevű bioinformatikai módszert, amely a világhálón bárkinak a rendelkezésére áll a rendezetlen fehérjeszerkezetek kutatásában. Igen dinamikus, időnként a hallgatóságot is hangos de-

rűltsegre készítő előadást tartott Maróti Péter (SZTE ÁOK), aki a transzmembrán fehérjéken keresztüli protontranszport kérdésével foglalkozott. Megmutatta, hogy ha valami ok miatt (például pontmutáció) megsérül a protontranszport útja, akkor szerencsés esetben ez az út több-kevesebb mértékben regenerálható gyenge savakkal és/vagy pufferekkel. Szalontai Balázs (MTA SZBK) a víz szerepével foglalkozott a fehérjék közötti és a fehérjék és membránok közötti kölcsönhatás kialakulásában. Kísérleti eredményekkel igazolta, hogy a fehérjék felszínénél jelen levő víz szerkezete eltérő azoknál a fehérjéknél, amelyek egymással kölcsönhatásban szeretnek lenni (és így tudnak dolgozni), összehasonlítva azokkal a fehérjékkel, amelyek önmagukban szeretnek lenni (és így aktívak). Hajdú Péter (DE FTK) előadása egy autoimmun betegség új terápiás lehetőségeihez mutatott be biofizikai alapokat. Ennek során egy, az autoimmun betegség kialakulásában szerepet játszó káliumionokat áteresztő csatorna-fehérje aktivitásának megváltoztatási lehetőségét mutatták ki speciálisan kezelt nanovezikulák segítségével, amely aktivitásváltoztatás – a pillanatnyi tudásunk szerint – szükséges az immunbetegség gyógyulásához vezető úton. Kis Petik Katalin (SE ÁOK) egy, a vörösvértestek lézercsipesszel történt csapdázásakor megfigyelt szokatlan jelenségre próbált magyarázatot adni. Értelmezésükben fontos szerepet tulajdonítottak a hemoglobin molekulák többfotonos abszorpciója után bekövetkeztetett fehérje-szerkezetváltozásnak. A Hajdú Péter által említett káliumioncsatorna fehérjéktől eltérő, másik káliumioncsatorna fehérje reverzibilis inaktivációjának mechanizmusáról szólt Szántó G. Tibor (DE ÁOK) előadása. Nehésvíz (D_2O) alkalmazásával arra a következtetésre jutottak, hogy a

víz molekuláknak jelentős szerepük lehet a káliumion-csatorna szelektivitásának (és nyitott vagy zárt állapotának) kialakulásában és működésében.

A tematikailag kissé elkülönülő két előadás közül az egyikben Szöllősi J. Gergely (ELTE TTK) *in silico* technikák alkalmazásával mutatott rá arra, hogy a horizontális géntranszfer fontos szerepet játszhatott a gombák evolúciójában. A másik előadásban Egri Ádám (ELTE TTK) – aki a másik Ernst Jenő-díjas előadó volt – a polarizált fény érzékelésével, annak speciális növény- és állatélettani problémáival foglalkozott.

Az előadások nagyszámú hallgatóságának aktivitását tekintve nyugodtan kijelenthetjük, hogy a *Makromolekuláris és Membránbiofizika I. és II. Szekció* nagyszerű indulást és izgalmas tudományos alaphangulatot adott a MBFT XXV. Kongresszusának.

Érdemesnek tartjuk megemlíteni, hogy a dupla szekció tematikájában – az elhangzott előadások mellett – további huszonegy poszteren találkozhattak a kongresszus résztvevői igen színvonalas munkákkal; az ezeken a posztereken bemutatott eredményeket a délutáni poszterszekciók alatt vitathatták meg az érdeklődők a munkák szerzőivel.



FORMINFEHÉRJÉK: AKTINÖSSZESZERELŐ MOLEKULÁRIS GÉPEZETEK

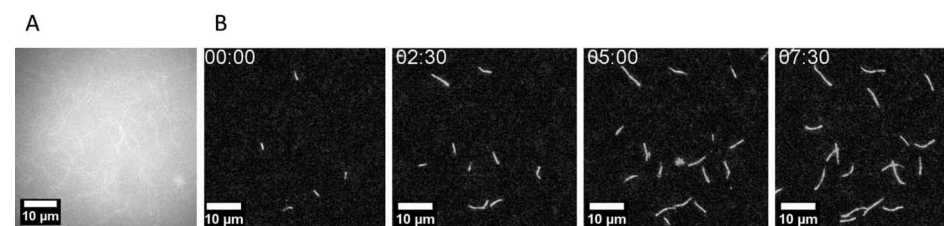
Bugyi Beáta

egyetemi adjunktus, habilitált doktor
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biofizikai Intézet
beata.bugyi@aok.pte.hu

Az élő szervezetek működésében meghatározó szerepet játszanak a sejtekben található dinamikus fehérjerendszerek, amelyek azok szerkezeti és funkcionális vázát biztosítják. Ennek egyik nélkülözhetetlen eleme az aktin sejtváza vagy aktin citoskeleton. Az aktin citoskeleton esszenciális szerepet játszik szinte minden sejt folyamatban. Meghatározó a változatos sejtfunkciók kialakításában, azok pontos térbeli és időbeli szabályozásában és összehangolásában. Az aktin sejtváza alapvető alkotóeleme az aktinfehérje. Az aktin a sejtben két formában fordulhat elő: globuláris monomerként vagy az ezekből kialakuló szálszerű filamentumként (Bugyi – Carrier, 2010). A monomerek spontán módon is filamentumokba szerveződhetnek, ezt polimerizációnak nevezzük. A folyamat első szakasza, a nukleáció során két, ill. három monomer összekapcsolódása révén nukleációs magocskák alakulnak ki. Ezek további monomerek hozzákapcsolódása következtében növekednek (elongáció), így létrejönnek a filamentumok. A spontán polimerizáció viszonylag lassú folyamat a nukleációs magok instabilitása miatt, így egy filamentum kialakulása akár órákat is igénybe vehet. Gondoljuk meg, hogy ez a sejt működése szempontjából nem szerencsés,

egyrészt a sejt „óráját” tekintve rendkívül lassú, másrészt térben és időben szabályozatlan, anarchikus filamentum képződéshez vezetne. Hogyan képes a sejt ezt a folyamatot felgyorsítani, azaz katalizálni, valamint szabályozni? Miként tudnak ezek az „egyszerű” aktinszálak változatos funkciókat létrehozni? Ezek a kérdések az aktin szabályozó fehérjéinek színes világához vezetnek minket, amelyek az aktin sejtváza működésének finomhangolását végzik.

A sejtben az aktin filamentumok polimerizációjának szabályozásáért apró molekuláris fehérjégek felelősek, az úgynevezett összeszerelő faktorok felelősek (Bugyi – Carrier, 2010). Ezek közé tartozik a formin fehérjecsalád is. A forminfehérjék széles taxonómiai eloszlást mutatnak, az egysejtű élőlényektől az emberig találjuk meg őket. Az 1990-es évek végi felfedezésük óta a család számos taggal bővült, jelenleg tizenöt humán formint kódoló gént ismerünk, amelyről átíródó fehérjék hét családba sorolhatóak. Bizonyos forminok diszfunkciója betegségekhez vezethet, mint a krónikus limfómás leukémia, petefészek-elégtelenség vagy különböző típusú rákos megbetegedések. A forminok doménszerkezetű molekulák, azaz egyes régióikhoz jól meghatározott funkciók köthetők. Azonosításuk az úgyne-



1. ábra • (A) Fluoreszcens próbával ellátott aktin filamentumok megfigyelése hagyományos fluoreszcencia-mikroszkópiai technikával (széles látóterű mikroszkópia). (B) Fluoreszcens próbával ellátott aktin filamentumok nukleációjának és elongációjának megfigyelése teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia-megvilágításban. Az aktin filamentumok fényes, szálszerű struktúráként jelennek meg a felvételeken. A filamentumok száma a nukleáció hatékonyságával, hosszuk az elongáció sebességével arányos. Az idő *perc:másodperc* egységekben.

vezett formin homológia (FH) 1 és 2 domének megléte alapján történik. Ma már tudjuk, hogy az FH2 domén a fehérje legkonzerváltabb egysége, amely alapvető fontosságú az aktinnal kialakított kölcsönhatásban, az FH1 domén pedig egy másik aktinkötő fehérjéhez, a profilinhez kapcsolódik. Hogyan működik ez a fehérjégek között, miként képes az aktin filamentumok összeszerelődését elősegíteni?

Ezzel a kérdéssel a 2000-es évek elején, a Dia (Diaphanous-related) formin család működésének szerkezeti és működésbeli jellemzőinek vizsgálata révén kezdtem el foglalkozni. Kutatásaink során partnerünkkel (Prof. Alfred Wittinghoffer, Max Planck Intézet, Dortmund, Németország) elsőként határoztuk meg a Dia formin izolált FH2 doménjének atomi felbontású térszerkezetét. A funkcionális vizsgálataink azonban arra világítottak rá, hogy ez a régió nem elegendő az aktin polimerizációjának gyorsításához, épp ellenkezőleg, gátolja ezt a folyamatot. Azonosítottunk egy rövid (72 aminosavból álló), az FH2 domént megelőző szakaszt, ami két FH2 domén összekapcsolódását, vagyis dimerizációját biztosíthatja. Megmutattuk azt is, hogy a dimerizáció alapvető szerepet játszik abban,

hogy a Dia fehérjék hatékony aktin filamentumösszeszerelő faktorként működjenek, mégpedig feltételezhetően úgy, hogy az FH2 dimer az instabil nukleációs magok szerkezetét stabilizálja (Shimada, 2004).

A későbbiekben kutatócsoportom érdeklődése a DAAM-család (Dishevelled-associated activator of morphogenesis) forminjai-ra terelődött. Bár a forminok FH2 régiója alapvető fontosságú a forminok aktinnal kialakított kölcsönhatásában, érdekes módon azt találtuk, hogy a DAAM ezen régiója önmagában semmilyen módosulást nem okoz az aktin sejtvázaiban, míg az FH1–FH2 domének együttesen drámai morfológiai és dinamikai változásokat képesek előidézni (Barkó et al., 2010). A megfigyeléseink pontosabb megértése érdekében izolált FH2 és FH1–FH2 doméneknek az aktin polimerizációjára kifejtett hatásait tanulmányoztuk teljes belső visszaverődésen alapuló fluoreszcencia-mikroszkópia (TIRFM)¹ módszerével. A technika viszonylag új, első gyakorlati alkalmazása az 1990-es évek végére tehető. Ez a speciális fény-mikroszkópiai eljárás egy optikai jelenség, a

¹ Total internal reflection fluorescence microscopy, TIRFM.

teljes belső visszaverődés során keletkezett, ún. evanescens (tovatűnő) elektromágneses mező révén lehetővé teszi a vizsgálandó minta csupán egy vékony rétegének szelektív megvilágítását. Így, a hagyományos fluoreszcencia-mikroszkópiai technikákkal szemben a TIRFM alkalmazása segítségével egyedi aktin filamentumokat tehetünk láthatóvá (1. ábra). Ez pedig lehetőséget ad a polimerizáció egyes szakaszaira (nukleáció és elongáció) kifejtett hatások elkülönített vizsgálatára.

A módszer alkalmazásával azt találtuk, hogy mind az FH1–FH2, mind pedig az FH2 domén jelenlétében lényegesen több aktin filamentum volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy ezek a régiók képesek felgyorsítani a nukleációs fázist. Azonban, meglepő módon a DAAM ezen szakaszai szinte teljes mértékben gátolták a filamentumok növekedését, az elongációt. Ez a megfigyelés egy külső faktor irányába terelte a figyelmünket. Más forminokkal kapcsolatos vizsgálatok alapján már ismert volt, hogy az FH1 régió profilint képes kötni. Így a fenti vizsgálatainkat elvégeztük ennek a fehérjének a jelenlétében is. Igazán izgalmas megfigyeléseket tehetünk; míg az FH2 domén továbbra is gátló hatást fejtett ki, az FH1–FH2 régió az eddigiekkel ellentétben profilin jelenlétében elősegítette a filamentumok növekedését. Mindezek arra engedtek következtetni, hogy a profilin molekuláris kapcsolóként szolgál a DAAM funkciójában; a filamentumnövekedést gátló faktorból hatékony filamentumösszeszerelő gépezetté alakítja (Barkó et al., 2010). Kutatásainkkal egy időben más családból származó forminok izolált FH1–FH2 doménjeinek aktivitásai is feltérképezésre kerültek. Az átfogó vizsgálatoknak köszönhetően ismertté vált, hogy az FH1–FH2 szakaszok nélkülözhetetlenek a formin fehérjecsald megfelelő

funkcionalitásában. Talán mondhatjuk, hogy ezek a felismerések jelentették a forminkutatás első forradalmi időszakát.

De ne gondoljuk, hogy a forminfehérjék nem tartogatnak több meglepetést. Együttműködő partnerünk (Mihály József, MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Genetikai Intézet) *Drosophila melanogaster* (ecetmuslica) modell rendszerben végzett vizsgálatai feltárták, hogy a DAAM-formin működése igen változatos biológiai funkciókban érhető tetten, és nélkülözhetetlen a különböző szervek morfogenezise, valamint megfelelő működése során. A DAAM, az aktin sejtvezetési alapvető szabályozó molekulája például az idegsejtek axonális nyúlványainak létrehozásában az idegrendszerben és az idegsejtek közötti kapcsolatok kialakításában (Matusek et al., 2008), a vázizom szarkomerikus vékony filamentumainak összeszerelésében és az izomösszehúzódnásban (Molnár et al., 2014), valamint a légzőrendszer funkcionalitásában (Matusek et al., 2006). E megfigyelések izgalmas kérdéseket vetnek fel. A DAAM-formin polimerizációt elősegítő hatása hogyan képes ilyen változatos funkciókat eredményezni? Ez az aktivitás áll-e a DAAM különböző biológiai funkcióinak hátterében? Módosítják-e egyéb tényezők az FH1–FH2 aktinnal kialakított kölcsönhatását az egyes funkciókhoz való adaptációhoz? Amennyiben igen, mik ezek az elemek, és miként működnek? Úgy gondolom, hogy ezek a felvetések a forminkutatás új és izgalmas irányát indították el, amely minden bizonnyal érdekes felfedezésekhez fog vezetni, amelyeknek köszönhetően még részletgazdagabb képet kaphatunk majd erről a lenyűgöző molekuláris gépezetről.

Kulcsszavak: *aktin, formin, polimerizáció, fluoreszcencia-mikroszkópia*

IRODALOM

- Barkó Szilvia – Bugyi Beáta et al. (2010): Characterization of the Biochemical Properties and Biological Function of the Formin Homology Domains of *Drosophila* DAAM. *The Journal Of Biological Chemistry*. 285, 17, 13154–13169. DOI: 10.1074/jbc.M109.093914
- Bugyi Beáta – Carlier, Marie-France (2010): Control of Actin Filament Treadmilling in Cell Motility. *Annual Review Of Biophysics*. 39, 449–470. DOI: 10.1146/annurev-biophys-051309-103849
- Matusek Tamás – Djiane, Alexandre et al. (2006): The *Drosophila* Formin DAAM Regulates the Tracheal Cuticle Pattern through Organizing the Actin Cytoskeleton. *Development*. 133, 5, 957–966. DOI: 10.1242/dev.02266 • <http://dev.biologists.org/content/133/5/957>

- Matusek Tamás – Gombos Rita et al. (2008): Formin Proteins of the DAAM Subfamily Play a Role during Axon Growth. *Journal of Neuroscience*. 28, 49. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2727-08.200 • <http://www.jneurosci.org/content/28/49/13310.full.pdf>
- Molnár Imre – Migh Ede et al. (2014): DAAM Is Required for Thin Filament Formation and Sarcomerogenesis during Muscle Development in *Drosophila*. *PLOS Genetics*. 10, 2. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004166 • <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004166>
- Shimada, Atsushi – Nyitrai Miklós et al. (2004): The Core FH2 Domain of Diaphanous-Related Formins Is an Elongated Actin Binding Protein that Inhibits Polymerization. *Molecular Cell*. 13, 4, 511–522. DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00059-0 • <http://tinyurl.com/qy7z42b>



FUNKCIONÁLIS HELYEK BECSLÉSE RENDEZETLEN FEHÉRJÉKBEN

Mészáros Bálint

tudományos munkatárs,
MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet
meszaros.balint@ttk.mta.hu

A szerkezeti biokémia talán legismertebb sarokpontját John Kendrew 1958-as cikke jelentette, melyben munkatársaival leírta az első, általuk meghatározott fehérje térszerkezetet. Ez a szerkezet, mely megmutatta, hogy a humán miogloblin lineáris polimer molekula milyennek háromdimenziós szerkezetet vesz fel, több fontos esemény kiindulási pontját jelentette. Egyrészt, ez alapján vált érthetővé, hogy a mioglobin hogyan köti meg és szállítja az oxigént, vagyis a szerkezet alapján magyarázható meg a fehérje biológiai funkciója. Másrészt, ezért a felfedezésért kapta meg Kendrew Max Perutz-cal megosztva 1962-ben a kémiai Nobel-díjat. Harmadrészt pedig ez a felfedezés, illetve az általa alátámasztott elv, mely összekötötte a fehérje térszerkezetét a funkcióval, meghatározta a szerkezeti biokémiai kutatások következő évtizedeit.

A mioglobin és a később meghatározott fehérjeszerkezetek példájából rövidesen egy általánosan igaznak tartott elv, a *szerkezet-funkció paradigma* bontakozott ki. Eszerint egy fehérjének csak akkor lehet biológiai funkciója, ha rendelkezik egy jól meghatározott, időben állandó térszerkezettel. Bár ez az elv évtizedekig megkérdőjelezhetetlen volt, az 1990-es évek második felére nyilvánvalóvá vált, hogy bizonyos fehérjék más mechaniz-

must követnek. Ennek hatására következett be a szerkezeti biokémia elmúlt két évtizedbeli egyik legnagyobb hatású felfedezése, melyben felülbírálták a szerkezet-funkció paradigmát, és felismerték, hogy bizonyos, úgynevezett *rendezetlen fehérjék* stabil térszerkezet nélkül is el tudnak látni biológiai funkciókat.

A felismerésük óta eltelt közel két évtizedben ezen fehérjék kutatása a biológiai tudományok egyik leggyorsabban fejlődő területévé vált. Egyrészt a nagyskalás genomi szekvenálásoknak köszönhetően világossá vált, hogy a fehérje-rendezetlenség evolúciós előnyt jelent: jelenlegi becslések szerint az emberi fehérjék közel fele tartalmaz hosszabb rendetlen részt, szemben a prokariótáknál megfigyelhető pár százalékos aránnyal. Másrészt a funkcionális vizsgálatok megmutatták, hogy a rendetlen fehérjék olyan kritikus fontosságú folyamatok irányításában vesznek részt, mint a transzkripció, a jelátviteli folyamatok, a sejtosztódás és az apoptózis. E biológiai folyamatok központi jellegéből fakad, hogy a rendetlen fehérjék hibás működése egy sor betegséghez kapcsolódik, mint a rák számos változata, az Alzheimer- és a Parkinson-betegség, illetve szív- és érrendszeri betegségek.

A rendetlen fehérjék által betöltött funkciók ellátása megköveteli, hogy nagyszámú

kölcsönhatást alakítsanak ki más fehérje- és DNS-molekulákkal, mely által a fehérje-kölcsönhatási hálózatok és jelátviteli útvonalak központi elemeivé váltak. Ezen kölcsönhatások általában nagyon specifikusak (vagyis csak jól meghatározott molekulákkal alakulnak ki), de egyben tranziensek is (vagyis könnyen fel tudnak bomlani), ami kísérletes szempontból különösen nehezen kutathatóvá teszi őket.

A rendetlen fehérjék kutatása a biológia azon viszonylag ritka területei közé tartozik, amelynél a kísérletes és az elméleti/bioinformatikai kutatások a kezdetektől fogva együtt haladnak. Az 1990-es évek végére, mikor a rendetlen fehérjék célzott és szisztematikus keresése elindult, a számítógépek kapacitása már bőven elég volt ahhoz, hogy a bioinformatikusok ezen azonosított példák alapján egyre újabb és fejlettebb predikciós módszereket dolgozzanak ki. A szerkezeti biokémia talán legklasszikusabb problémája az úgynevezett folding-probléma: ha adott egy fehérje szekvenciája, vagyis az, hogy milyen aminosavak milyen sorrendben következnek benne, hogyan lehet megmondani, hogy milyen háromdimenziós szerkezetet fog felvenni a molekula? A kidolgozott rendezetlenség-predikciók ezt a problémát még egy szinttel mélyebben közelítik meg: ha ismert egy fehérje szekvenciája, akkor ebből hogyan mondható meg, hogy mely részei képesek felvenni egy jól meghatározott térszerkezetet (vagyis mely részeknél érdemes egyáltalán nekiállni a folding-probléma megoldásának), és melyek lesznek rendetlenek?

Kutatócsoportunk több mint tíz évvel ezelőtt csatlakozott a rendetlen fehérjék kutatásához. Egyik legismertebb munkája a Dosztányi Zsuzsanna által kifejlesztett rendezetlenség-predikció (IUPred), mely mind a mai napig egy népszerű és széles körben

használt módszer. A rendezetlenség sikeres becslése után a következő lépés a rendetlen fehérjék kölcsönhatásainak vizsgálatával folytatódott. Itt a kezdeti lépést a kísérletes módszerekkel leírt példákon keresztül a kölcsönhatások által létrehozott molekulakomplexek jellemzőinek leírása adta. E jellemzők meghatározása lehetővé tette a rendetlen fehérjék kötődésének biofizikai leírását ún. statisztikus potenciálok segítségével. E potenciálok vannak az IUPred mélyén is, vagyis segítségükkel leírható egy fehérjeszakasz hajlama a térszerkezet kialakítására. Ezen túlmenően azonban így az is modellezhető, hogy a rendetlen fehérjék mely szakaszai lesznek képesek kölcsönhatni egy rendezett fehérje partnerrel. Az így létrehozott, ANCHOR nevű bioinformatikai predikciós módszer (Mészáros, 2009) a világhálón szabadon elérhető akár egyedi fehérjékre, akár teljes proteomszintű futtatásokra. A módszer egyetlen kötelező bemenete a vizsgálni kívánt fehérje aminosavsorrendje; ebből a módszer automatikusan kiszámolja, hogy mely részekben a legvalószínűbb, hogy egy rendetlen kötőhely alakul ki, vagyis hol található az azon szakaszok, melyek önmagukban nem, de egy megfelelő partnerrel kölcsönhatva felvesznek egy jól meghatározott szerkezetet.

Az ANCHOR kifejlesztése során használt szerkezetalapú modell mellett az általunk is vizsgált kölcsönhatásoknak más alternatív leírásai is léteznek. Az egyik legismertebb ilyen leírás az úgynevezett lineáris motívumokkal történik. Itt a rendetlen fehérjék azon aminosavait határozzák meg (elméleti vagy kísérletes módszerekkel), melyek elengedhetetlenül szükségesek a partner (rendezett) fehérjével való kölcsönhatásban. Ezek a *motívumok* alkotó aminosavak a szekvencia többi részétől nagyrészt függetlenül felelősek

a kölcsönhatásért, így (egy erősen leegyszerűsített modellben gondolkodva), ha ezek az aminosavak szerepelnek egy fehérje szekvenciájában, akkor az a fehérje képes lesz az adott kölcsönhatásra. Bár a lineáris motívumok a kölcsönhatások leírására nagyon jól működnek, a predikciós erejük (vagyis az, hogy mennyire igaz, hogy egy pár aminosav jelenléte a szekvenciában elég a kölcsönhatás kialakításához) nagyon gyenge.

A kutatás során az ANCHOR és a hozzá kapcsolódó webszerver kifejlesztése mellett meghatároztuk az ANCHOR alapját képező szerkezeti/biofizikai leírás és a szekvenciaalapú lineáris motívumok elmélete közötti összefüggést is (Mészáros, 2012). Bár a két leírás alapja nagyon más megközelítést követ (szerkezeti *vs.* szekvenciaalapú), a leírt kölcsönhatások nagyrészt azonosak, ami jól mutatja, hogy egy biológiai jelenség két komplementer oldalát fogják meg. Munkánk során az elméleti kapcsolaton túl egy gyakorlati útmutatót is adtunk arra, hogy hogyan lehet a két kép előnyeit egyesíteni nagyskálás vizsgálatokban. Ezáltal olyan integrált módszert tudtunk kifejleszteni, mely képes teljesebb, szerkezeti és

szekvenciális információt is adni a vizsgált fehérjéről. Az így elméletileg leírható és azonosítható kölcsönhatások ismerete kiemelten fontos nemcsak az alapkutatásban, de ipari/gyógyterfejlesztési szempontokból is, mivel ezek állnak számos kritikusan fontos biológiai folyamat mögött (például a p27-CDK2/ciklinA kölcsönhatás a sejtciklus-szabályozásnál vagy a p53-MDM2 a tumorszuppresszió-nál). Emellett ezen kölcsönhatások modulációs betegségek mögött áll, hanem számos patogén is így képes a humán gazdasejtekkel kölcsönhatásba lépni, illetve kikerülni az immunválaszt. Ezen betegségek megértéséhez és a hozzájuk kapcsolódó célzott farmakológiai kutatások sikeréhez azonban elengedhetetlen, hogy molekuláris szinten képesek legyünk megérteni és felismerni az ezek mélyén lévő kölcsönhatásokat. Ehhez a munkához adhatnak hatékony eszközöket a kísérletes biokémiai munkákkal szinergizmusban fejlesztett bioinformatikai módszerek.

Kulcsszavak: *bioinformatika, rendezetlen fehérjék, predikció, lineáris motívumok, folding*

IRODALOM

Mészáros Bálint – Simon I. – Dosztányi Zs. (2009): Prediction of Protein Binding Regions in Disordered Proteins. *PLOS Computational Biology*, 5(5):e1000376. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000376 • <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1000376>

Mészáros Bálint – Dosztányi Zs. – Simon I. (2012): Disordered Binding Regions and Linear Motifs—Bridging the Gap between Two Models of Molecular Recognition. *PLOS One*, 7(10):e46829. DOI: 10.1371/journal.pone.0046829 • <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046829>

A VÍZ SZEREPE FEHÉRJE–FEHÉRJE ÉS MEMBRÁN–FEHÉRJE KÖLCSÖNHATÁSOKBAN

Szalontai Balázs Dér András

az MTA doktora, tudományos tanácsadó, az MTA doktora, tudományos tanácsadó,
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biofizikai Intézet
szalontai.balazs@brc.mta.hu

A víz, bár egyike a legegyszerűbb kémiai összetételű anyagoknak, ugyancsak egyike a legkomplikáltabb fiziko-kémiai viselkedést felmutatóknak is. Különleges tulajdonságai teszik lehetővé az életnek azt a formáját, amit ismerünk, olyannyira, hogy a biológiai molekulák (fehérjék, lipidek, nukleinsavak stb.) szerkezete és funkciója csak a körülöttük levő vízzel együtt értelmezhető. Erről az „együttes létről” azonban sokszor elfeledkeznek még a biológia területén kutatók is, és úgy értelmezik a jelenségeket, mintha azok csak az adott biológiai molekula viselkedésének következményei lennének, nem pedig egy biomolekula–víz–(+más biomolekulák) komplexnek.

A víz szerkezetének például a fehérjék viselkedésére való direkt hatásáról már 1888 óta vannak ismereteink, amikor is Franz Hofmeister úgy tudott sorba rendezni ionokat (elsősorban az anionok – $F^- \approx SO_4^{2-} > HPO_4^{2-} > CH_3COO^- > Cl^- > NO_3^- > Br^- > ClO_3^- > I^- > ClO_4^- > SCN^-$ – bizonyultak érdekesnek), hogy azok a sorban balról jobbra haladva a kicsapástól (kozmotróp hatás) a fokozott oldódásig (kaotróp hatás) tudták befolyásolni a fehérjék viselkedését. Kiderült, hogy a látható hatáshoz szükséges magas koncentrá-

ciójuk (>100 mM) nem általában változtatja meg a víz szerkezetét, hanem az a döntő, hogyan befolyásolják a fehérjékkel érintkező/azokhoz igen közel levő vízmolekulák rendezettségét, illetve kölcsönhatási lehetőségeit.

Mivel ilyen koncentrációjú sók az élőlényekben nincsenek, de maga az „élő anyag” olyan sűrű, hogy általában csak néhányszor tízmolekulányi vízréteg választja el a sejt belsőjében a biomolekulákat, kíváncsiak voltunk, vajon maguk a biomolekulák képesek-e a velük érintkező víz szerkezetének befolyásolására, és ezen keresztül saját szerkezetük, illetve a pár molekulányi vízréteg másik felén levő más biomolekulák körülményeinek megváltoztatására.

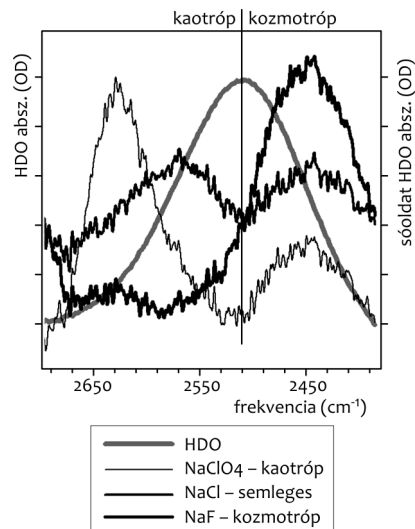
A méréseket infravörös spektroszkópiával végeztük, annak olyan módjával, amikor egy nagy törésmutatójú kristály (ATR-kristály) belsejében haladó fény a kristály felszínénél teljes visszaverődést szenved, és abszorbeálódik a felszínen kívül levő molekulákban. Így fel tudjuk venni azok infravörös spektrumát (attenuated total reflection [ATR] spectroscopy). A vizsgálatokhoz a 95% H_2O + 5% D_2O keverékből előálló kb. 10%-nyi HDO molekula 2500 cm^{-1} közelében levő O-D rez-

gését használtuk, mert az nem fed át semmilyen más víz-, vagy biomolekula-eredetű rezgéssel.

Először azt néztük meg, hogy meg tudjuk-e látni a várhatóan legnagyobb effektust, a Hofmeister-sók által okozott szerkezetváltozást a víz-spektrumokban. Mint az 1. ábrán látható, a tiszta HDO O-D rezgéséhez képest, a (0,9 M sóoldat [szintén HDO-ban] mínusz tiszta HDO) spektrumokban oldalsávok jelennek meg; a kaotróp só esetében magasabb, a kozmotróp esetében pedig alacsonyabb hullámszámoknál (cm^{-1}). A Hofmeister-hatás szempontjából semleges NaCl kis intenzitású, szimmetrikus oldalsávokat adott a tiszta HDO O-D sávjának két oldalán.

A víz szerkezete szempontjából a kozmotróp hatás azt jelenti, hogy a vízmolekulák között a tiszta vízhez képest nagyobb számban alakulnak ki (erős) hidrogénhidak, amikben mind az O, mind a D atom részt vesz. Az O/D atomra irányuló külső vonzás következtében az O-D kötés távolsága valamelyest nő, ezért a köztük levő vonzóerő csökken, aminek következtében kisebb energia kell az O-D kötés menti rezgés gerjesztéséhez. Ez látszik meg az alacsonyabb hullámszámban (NaF spektrum az 1. ábrán). Kaotróp hatás esetén a vízmolekulák közti hidrogénhidak száma csökken, ezért a fenti logika szerint esetünkben az O-D kötés átlagos távolsága csökken, a megrezgetéséhez szükséges energia pedig nő (lásd a magasabb hullámszámot a NaClO_4 esetében az 1. ábrán). Az ilyen hatások révén átalakult szerkezetű vizet a továbbiakban *kozmotróp*, illetve *kaotróp víz* néven említjük.

Ezután azt vizsgáltuk meg, vajon a fehérjék a felszínükön levő víz infravörös spektrumában képesek-e hasonló oldalsávokat létrehozni, amelyek ott szintén a szabadtól eltérő szerkezetű víz jelenlétére utalnak. Azt, hogy



1. ábra • H_2O és D_2O keverékből (95:5) előállított kb. 10%-nyi HOD-molekula O-D nyújtási rezgésének Fourier-transzformációs infravörös spektruma, illetve az ilyen vízkeverékekben feloldott sók (0,9 M) mínusz tiszta HDO-spektrumok.

tényleg csak a molekulák felszínén levő vízmolekulákat lássuk, úgy értük el, hogy fokozatosan beszárítottuk az ATR-kristály felszínére kis cseppekben (kb. 10 csepp, összesen 20 μl) felvitt mintákat. Az oldalsávok megjelenését a szárítás során sorozatban felvett infravörös spektrumokból egy, tisztán algebrai módszerrel (ami tehát nem kívánt meg semmilyen előzetes feltevést), határoztuk meg (szinguláris értékre való lebontás [SVD]).

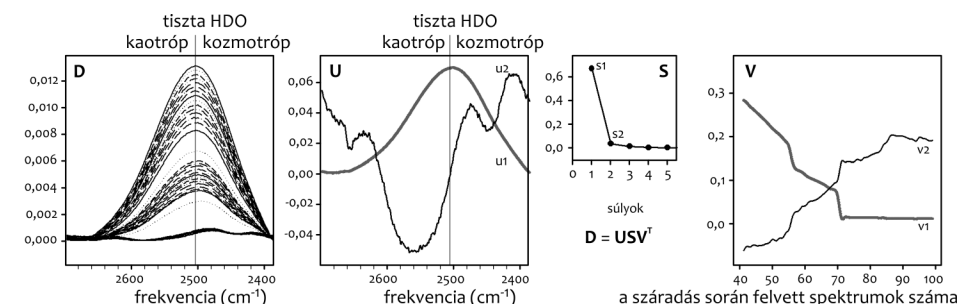
Egyik példaként a β -kazeint vizsgáltuk. A 2. ábrán látható, hogy az U első komponense (u_1) jól egyezik a tiszta HDO O-D rezgés sávjának alakjával, amint annak lennie is kell, hiszen ez a komponens az „átlagos” – esetünkben a szabad – víz spektrumát jelenti. A második komponens (u_2) azonban mind a kaotróp, mind a kozmotróp oldalon mutat

sávokat, jó egyezésben a β -kazein amfifil természetével. A β -kazein tartalmaz egy nagy hidrofób régiót (kaotróp sáv), amely révén más kazeinmolekulákkal aggregálódik a Ca^{++} -szállító kazeinmicellák kialakulásának első lépésében, illetve egy erősen poláros, foszforil oldalláncokat tartalmazó régiót, amelyhez a Ca-foszfát tud kötődni (kozmotróp sáv).

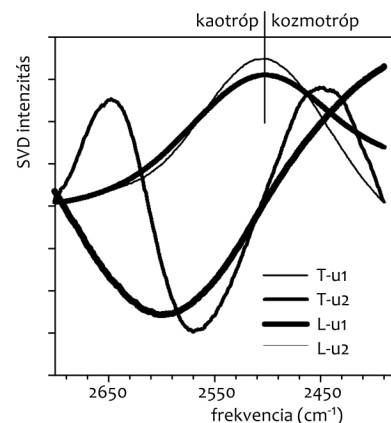
Más fehérjékre is megmutatható, hogy a fehérje felszíne olyan módon befolyásolja az őt burkoló víz rendezettségét, ami megfelel a fehérje biológiai funkciójának. Például, annak ellenére, hogy térszerkezetük hasonló, a mioglobinnal elsősorban „kaotróp vizet”, a hemoglobinnal „kozmotróp vizet” alakít ki maga körül. Ez megfelel annak, hogy a mioglobinnak elsősorban más fehérjékkel kell kölcsönhatnia, és ehhez segítség, hogy a felszínén levő, „önmagát szerető” kaotróp víz ki tud menekülni a kölcsönható fehérjék közül. Ezzel szemben a hemoglobinnak elsősorban az oxigént/szén-dioxidot kell nagy, akár makroszkopikus távolságban levő rendeltetési helyére juttatnia, ebben kerülendőek a más fehérjékkel való kölcsönhatások. Ehhez a neutralitáshoz a

hemoglobint körülvevő „fehérjeszerető” rendezett kozmotróp víz, a fehérje-fehérje kontaktusok valamelyes „leárnékolásával”, segítséget tud nyújtani. (Ezeket az adatokat terjedelmi okok miatt nem mutatjuk.)

Az élőlényekben a membránok rendkívül fontos szerepet játszanak mind az egyes térszerek elválasztásában, mind a térszerek közötti anyagtranszport, illetve jelátadás lehetővé tételében/gátlásában. Mivel az elválasztott térszerek mindegyike vizes fázisú, megnéztük, meg tudjuk-e mutatni, megváltozik-e a víz szerkezete egy lipid modell membrán (dioleoil-foszfatidilkolin [DOPC]:koleszterol [Kol], 10:1), illetve egy biológiai membrán (tilakoid) felszínén (3. ábra). Jól látszik, hogy a modellmembrán felszínén a víz szerkezete kozmotróp irányba tolódik el (lásd a negatív sávot a kaotróp oldalon és a folyamatos növekedést a kozmotróp oldalon. Ezzel szemben a valódi biológiai membránban jelen van mind a kozmotróp víz (2450–60 cm^{-1} körül), mind a kaotróp víz (2640–50 cm^{-1} körül). A kaotróp víz minden valószínűség szerint a jelenlevő membránfehérjék következménye, amelyek



2. ábra • A víz szerkezetének megváltozása β -kazein felületén szinguláris értékre való lebontással (SVD) kiértékelve. Az SVD-eljárás során az adatokat tartalmazó $\mathbf{D}$ mátrixot három mátrix szorzatára ($\mathbf{USV}^T$) bontjuk fel. Az $\mathbf{U}$ mátrix tartalmazza a független komponenseket, amelyekkel a súlyok ($\mathbf{S}$) figyelembevételével a $\mathbf{V}^T$ mátrixszal való összeszorítás révén állíthatók vissza a mért spektrumok ($\mathbf{D}$). A módszer hatásosságát az adja, hogy a súlyok általában nagyon gyorsan csökkennek, így elegendő csak néhány (esetünkben kettő) komponens figyelembe venni.



3. ábra • Dioleoil-foszfatidilkolin (DOPC) és koleszterol (Kol) 10:1 arányú keverékéből készített liposzómák, illetve egy *Cyanobaktérium* tilakoid membrán szuszpenzió beszárítása során a környezetükben levő víz szerkezetváltozásának nyomon követése SVD-analízissel (csak a komponens spektrumokat mutatjuk, részletek az előző ábrán). A HDO-molekulák O-D rezgésének első (u_1), második (u_2) komponens spektruma tilakoid (T), illetve DOPC/Kol-membránok (L) környezetében.

sok (más fehérjékkel való kölcsönhatásra, receptor feladatokra stb. szolgáló), a vizes fázisba benyomuló oldallánccal rendelkeznek.

Összefoglalva: sikerült megmutatnunk, hogy a biológiai molekulák megváltoztatják a velük kölcsönhatásban levő vízmolekulák egymás közötti kapcsolódásának rendjét. Képesek felszínükön kaotróp, illetve kozmotróp vízből álló „párna” kialakítására. A kaotróp vízben a vízmolekulák közötti kölcsönhatások általában erősebbek, mint a vízmolekulák és

az adott biológiai molekula közötti kölcsönhatások; a kozmotróp vízben a vízmolekulák és a biológiai molekulák közötti kölcsönhatás – erős hidrogénhidak révén – erősebb, mint a vízmolekulák közötti átlagos kölcsönhatás. Egy ilyen vízpárnának nagy jelentősége lehet például a stresszfehérjék esetében, ahol egy-egy fehérje sok különféle folyamatban tud hatásként részt venni; olyanokban, amelyekben nem lehet feltételezni, hogy a fehérjékre egyébként jellemző, atomi szintű specificitáson alapuljon a hatékonyság. Ha például egy membrán stabilizálásáról lenne szó, egy, a stresszfehérjét körülvevő, rendezett vizet tartalmazó kozmotróp vízpárna a stresszfehérje és a membrán közé „szorulva” a membránnal kialakított hidrogénhidak révén megvédheti a membránt a túlzott fellazulástól. A rosszul feltekeredett fehérjék térszerkezetét helyreállítani képes „dajkafehérjék” működése is alapulhat olyan mechanizmuson, hogy belsejükben erősen kaotróp vizet kialakítva az áttekerendő fehérje döntően csak saját térszerkezeti információira, energetikai viszonyaira kénytelen támaszkodni, amíg meg nem találja energia-minimumát. Ebben a dajkafehérjével való kölcsönhatások a közöttük lévő kaotróp vízpárna miatt nem fogják zavarni.

Egy ilyen általános, „vízalapú”, elsődleges kölcsönhatási rendező elv egyelőre csak egy hipotézis, melyet az eddigi eredmények nem bizonyítanak be, de lehetséges voltát, és így a további ilyen irányú kutatásokat bátorítják.

Kulcsszavak: *HDO, Hofmeister-effekt, fehérjeszerkezet, fehérjestabilitás, vízszerkezet*

2. Modern biofizikai módszerek

BEVEZETŐ

Smeller László

egyetemi tanár
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
smeller.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

Nagy Péter

egyetemi tanár
Debreceni Egyetem Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
nagy.p@med.unideb.hu

A jelenleg folytatott sejt- és molekuláris biológiai kutatások fontos hiányossága, hogy a vizsgált paramétereket legtöbbször csak kvalitatív vagy szemikvantitatív módon jellemzik. A szekcióban olyan eljárások kerültek bemutatásra, melyekkel a biológia számára fontos paramétereket (például: sejtadhézió erőssége, struktúrák 3D kiterjedése) lehet pontosan elemezni.

A sejtektől a makroszkopikus élőlényekig terjed azoknak az élő rendszereknek a sora, amelyek mozgása analizálható. Osváth Szabolcs új módszerével. A hagyományos képalkotó módszereknél a megfigyelt objektum mozgása általában a képminőség rovására ment, az új eljárás viszont éppen az élő szervezetben mindig előforduló mozgásokra koncentrált. Erről részletesebben is olvashatnak Osváth Szabolcs és munkatársai cikkében.

A fénymikroszkópok z irányú (az optikai tengellyel párhuzamos) felbontóképessége sokkal rosszabb, mint az x - y irányú felbontás, ezért a objektumok az optikai tengellyel párhuzamosan megnyúlnak a három dimenziós képeken. Ezen hiba kiküszöbölésére mutatott be egy ötletes eljárást Búzás András, aki a sejteket egy fényvel vezérelhető mikromanipulátorra helyezte. A sejteket ezután a

mikroszkópban forgatva javult a kapott mikroszkópi kép minősége. A részletekről Búzás András és munkatársai írása számol be.

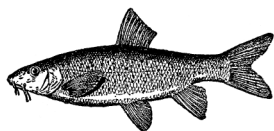
A sejtek és egyes makromolekulák kötődése fontos szerepet játszik az immunválasz elindításában. Ennek vizsgálatáról beszélt Ungai-Salánki Rita (Pannon Egyetem). A makromolekulákat egy mikroszkóp tárgylemez felületére vitte fel, majd a hozzájuk tapadt sejtek adhéziójának erősségét úgy vizsgálta, hogy ezeket egy mikropipettával próbálta lehúzni. A leszíváskor alkalmazott vákuum mértéke jellemző a sejt adhéziójának erősségére. Ezzel a módszerrel szelektíven lehet sejteket válogatni a kötődés erőssége szerint, valamint a módszer további előnye, hogy viszonylag gyors és automatizálható.

A Patkó Dániel (MTA Energiatudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet) által bemutatott nagy érzékenységű optikai bioszenzor mind fehérjék, mind sejtek jelölésmentes detektálására alkalmas. Az optikai hullámvezető elvén alapuló szenzor már néhány pikogramm tömegű anyagot képes érzékelni. A módszer kiválóan alkalmas a felületre kitapadt sejtek különböző bevonatokkal való kölcsönhatásának tanulmányozására.

Lukács András az ultragyors spektroszkópiai módszereket állította csatasorba a fotoliáz fehérje kinetikájának megismeréséhez. Erről részletesen az ő cikkében olvashatnak.

A mikroorganizmusok közti sejt–sejt kommunikáció kémiai jelekként a kémiai jelek révén valósulhat meg. Ezt a jelátvitelt egy mikrofluidikai chip segítségével tanulmányozták Nagy Krisztina és munkatársai (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont). A mikrocator-

nában a sejteket membrán választja el, amelyen azonban a kémiai jelátvivő anyagok átjuthatnak. Ilyen módon sikerült több jelátvivő ágenszt azonosítani különböző baktériumok esetén. Szintén fontos, hogy a chip segítségével antibiotikum gradienst is létre lehet hozni, és mikroszkóp segítségével meg lehet figyelni a térben változó antibiotikum-koncentrációnak a baktériumok eloszlására való hatását.



MOZGÁSOK ELEMZÉSE ÉLŐ RENDSZEREKBEN

Osváth Szabolcs

PhD, tudományos főmunkatárs,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
MTA–SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport
osvath.szabolcs@med.semmelweis-univ.hu

Herényi Levente

PhD, egyetemi docens,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
herenyi.levente@med.semmelweis-univ.hu

Agócs Gergely

PhD, egyetemi tanársegéd,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
agocs.gergely@med.semmelweis-univ.hu

Kis Petik Katalin

PhD, tudományos munkatárs,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
MTA–SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport
kispetik@gmail.com

Szigeti Krisztián

PhD, a NanoSpect/CT-labor vezetője,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
szigeti.krisztian@med.semmelweis-univ.hu

Kellermayer Miklós

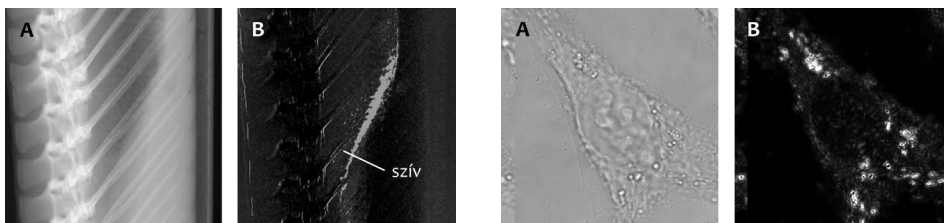
PhD, DSc, intézetigazgató,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
MTA–SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport
kellermayer.miklos@med.semmelweis-univ.hu

Az életnek talán a legfontosabb jellemzője a mozgás. A sejtek tele vannak zsúfolva mozgó sejtsejtszervekkel, membránokkal és makromolekulákkal, amelyek az élet fenntartásához szükséges feladatokat végzik. Ezek rákormányt mozgatnak, csatornákat nyitnak, szintetizálnak, lebontanak, reprodukálódnak stb. Mindezek az élettani funkciók egymásba kapcsolódnak, hogy egy mozgásokkal és transzportfolyamatokkal teli rendkívül összetett rendszert alkossanak. Mozgások természetesen magasabb szinteken is jelen vannak. A szív, a tüdő, a vér és az izmok mind olyan szervek, amelyek jól meghatározott, rájuk jellemző mozgásokat végeznek.

Az elmúlt években olyan nemspecifikus képalkotó technikákkal vizsgáltuk az élő

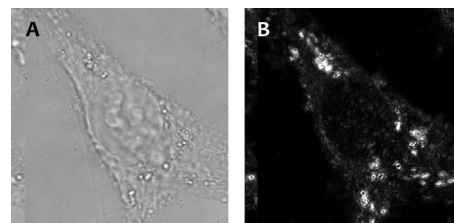
rendszerekben előforduló időbeli mintázatok, amelyek gyakorlatilag minden mozgásra és transzportfolyamatra érzékenyek. A munkánk célja az élő rendszerekben megfigyelhető időbeli mintázatok feltárása és megértése. Ezen időbeli mintázatok a mögöttük meghúzódó élettani folyamatokat tükrözik. Kifejlesztettünk egy olyan új képalkotó módszert (szabadalmaztatás alatt), amely lehetővé teszi élőlények belső mozgásainak megjelenítését (Szigeti et al., 2014). Vizsgálatainkat a szubcelluláristól a szervi szintig terjedő széles skálán végeztük.

A szabadalmaztatás alatt álló röntgen képalkotási módszerünk segítségével a mérési idő és a sugárdózis növelése nélkül a hagyományos kép helyett két képet kaphatunk. Ezek



1. ábra • Az új módszerrel egy kígyóról készített statikus kép (a) és mozgást mutató kinetikus kép (b).

közül a fontosabb az új, úgynevezett kinetikus kép, amely a lokális mozgások mértékét ábrázolja a vizsgált testben. Az újfajta képpel a funkcióról árulkodó olyan információ jut a diagnózist végző orvos birtokába, amely eddig nem volt elérhető. A kinetikus kép és a hagyományos kép kontrasztviszonyai gyökeresen eltérnek. A kép mozgásalapú kontrasztja lehetővé teszi a mozgó szervek vizsgálatát. Az eljárás segítségével a jól ismert hagyományos képet is megkapjuk, azonban a



2. ábra • Az új módszerrel egy HEP2-sejtről készített statikus kép (a) és mozgást mutató kinetikus kép (b).

jelenlegi módszereknél jobb mozgási műtermék korrekcióval.

A klinikai alkalmazáson túl az új technológiát hasznosítani lehet minden olyan képalkotó eljárásban is, ahol átvilágító sugárzást használunk képalkotásra. Fáziskontraszt-mikroszkópiával kombinálva a módszer felhasználható sejtek mozgásának a jellemzésére is.

Kulcsszavak: *celluláris mozgások, szervi mozgások, mikroszkópia, röntgenképfalkotás*

IRODALOM

Szigeti Krisztián – Máthé D. – Osváth Sz. (2014): Motion Based X-Ray Imaging Modality. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33, 2031–2038. DOI:10.1109/TMI.2014.2329794



EGYEDI SEJTEK 3D-S KÉPALKOTÁSÁNAK JAVÍTÁSA INDIREKT OPTIKAI SEJTMANIPULÁCIÓVAL

Búzás András¹

MSc, tudományos ügyintéző
buzas.andras@brc.mta.hu

Badri L. Aekbote¹

MSc, tudományos ügyintéző

Fekete Tamás¹

BSc, MSc-hallgató

Grexa István¹

BSc-hallgató

Viznyiczai Gaszton²

MSc, posztgraduális tudományos munkatárs

Ormos Pál¹

az MTA rendes tagja, tudományos tanácsadó

Kelemen Lóránd¹

PhD, tudományos munkatárs

¹MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont • ²La Sapienza Egyetem, Róma

Az optikai csipesz igen széles körben elterjedt az élettudományok területén, mivel segítségével akár egyedi sejtek is vizsgálhatók. A módszer alapja egy nagy numerikus apertúrájú fókuszált lézernyaláb, amely képes mikrométerű objektumokat három dimenzióban csapdázni (Grier, 2003). Optikai csipesz alkalmazásával többnyire csak a sejtek helyzete manipulálható. Komplex vizsgálatok elvégzése során azonban gyakran nem elegendő csupán a helyzetüket kontrollálni, orientációjukat is irányítani kell. A sejtek direkt csapdázása során ez korlátozottan vagy egyáltalán nem lehetséges. Ráadásul direkt csapdázás során erős sugárzás éri a sejteket, ami a károsodásukhoz, elpusztulásukhoz vezethet. Kísérleteink célja, hogy optikai csipesz segítségével

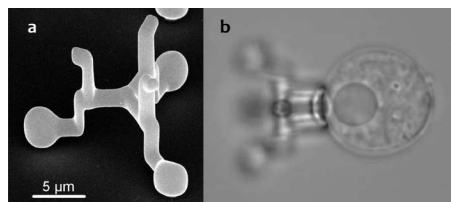
a sejteket az eltoláson túl forgatással (6 szabadsági fokkal) is tudjuk manipulálni, úgy, hogy a sérülésüket is elkerüljük. Az említett problémának általunk megvalósított megoldása a sejtek indirekt manipulációja. Ennek során egy speciálisan kialakított mikroeszközhöz rögzítjük a sejteket, majd a mikroeszközt optikai csipesszel csapdázva indirekt módon mozgathatjuk.

A feladat megvalósításának első lépésében kétfotonos polimerizációval előállítottuk a mikroeszközt. A fotopolimerizáció során lézertérítést fókuszáltunk SU8 fotopolimerbe, és a fókusz három dimenzióban mozgattuk. Utólagos hő- és kémiai kezelés hatására csak azok a tartományok maradtak meg, amelyeket előzőleg megvilágítottunk (Viznyiczai,

2014). Az így előállított sejtmanipulátorról elektronmikroszkópos felvétel látható az 1.a ábrán. A struktúrák előállítását követően mind a sejtek (K562 sejtvonallal), mind a mikromanipulátorok felületét biokémiai úton kezeltük. A mikroeszköz felületét sztreptavidinnel, a sejtek felületét biotinnal vontuk be. Ez az eljárás tette lehetővé, hogy a manipulátorok és a sejtek nagy hatékonysággal összeragadjanak, ahogy az 1.b ábrán megfigyelhető.

A 6 szabadsági fokú mozgathatóság megköveteli, hogy legalább három ponton egymástól függetlenül mozgatni tudjuk a mikromanipulátort. Ezt hagyományos, egy csapdával működő optikai csípessel nem lehet megvalósítani, ezért holografikus eljárást alkalmaztunk. A holografikus optikai csipesz a hagyományos technika kiterjesztése, melynek során tetszőleges számú (jellemzően néhány száz) pontra tudjuk a fényt egyidejűleg fókuszálni, és ezeket egymástól függetlenül tudjuk irányítani. A több nyalábot speciális eszköz – térbeli fénymodulátor (SLM) – segítségével állítjuk elő, melynek aktív felületén megjelenő fáziskép vagy hologram határozza meg a csapdák számát és helyzetét. Holografikus optikai csipesz alkalmazásával meg tudtuk valósítani a 6 szabadsági fokú mozgathatóságot (Vizsnyiczai, 2013).

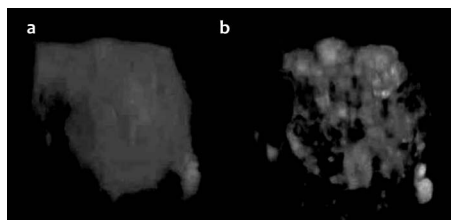
A forgatással kiterjesztett manipuláció lehetőségeinek bemutatására fluoreszcensen jelölt egyedi sejtek háromdimenziós szerkezetét határoztuk meg úgy, hogy a feloldás minden irányban a laterális feloldással legyen azonos. Általánosságban igaz, hogy a mikroszkópok feloldása az optikai tengely (a megfigyelés iránya) mentén sokkal rosszabb, mint laterálisan. Azonban, ha különböző irányú felvételeket össze tudunk illeszteni, akkor ez a probléma megszüntethető. A sejtek háromdimenziós leképezését úgy valósítottuk meg,



1. ábra • a – elektronmikroszkópos felvétel a fotopolimerizációval előállított manipulátorról; b – az összeragadt sejt és struktúra optikai mikroszkópos képe

hogy a mikromanipulátor segítségével a sejtet az optikai tengely mentén lépésekben mozgattuk, és minden lépésben egy felvételt készítettünk. Egy sorozat elkészítése után a sejtet elforgattuk (itt kihasználtuk, hogy tetszőlegesen tudjuk orientálni a sejteket), majd újabb felvételesorozatot készítettünk. A különböző irányból kapott adatokat számítógépes algoritmussal összeillesztettük. A 2.a ábrán jól megfigyelhető az optikai tengely mentén fellépő elnyújtottság. A 2.b ábrán látható, hogy a különböző irányú felvételek egyesítése után a struktúra megnyújtottsága megszűnt, a feloldás az optikai tengely mentén megegyezik a laterális irányú feloldással.

Összegezve, a fotopolimerizációval előállított sejtmanipulátorhoz sikeresen rögzítettük a sejteket, majd holografikus optikai



2. ábra • K562 sejt vonal felvételesorozatokról: a – az eredeti; b – különböző irányú felvételek összeillesztésével kapott háromdimenziós kép. Az optikai tengely a függőleges irányba mutat.

csipesz alkalmazásával sikerült megvalósítani a 6 szabadsági fokú indirekt sejtmanipulációt. A manipuláció lehetőségeinek bemutatására egyedi sejtek olyan háromdimenziós képét állítottuk elő, ahol a feloldás minden irány-

ban megegyezett a mikroszkóp laterális feloldásával.

Kulcsszavak: optikai csipesz, fotopolimerizáció, sejtmanipuláció, 3D-képfalkotás

IRODALOM

- Grier, David G. (2003): A Revolution in Optical Manipulation. *Nature*. 424, 810–816. DOI:10.1038/nature01935
- Vizsnyiczai Gaszton – Kelemen L. – Aekbote, B. (2013): Indirect Optical Manipulation of Live Cells with Functionalized Polymer Microtools. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters*. 42, S114–S114. • https://www.researchgate.net/publication/262030153_Indirect_optical_manipulation_of_live_cells_with_functionalized_polymer_microtools

- Vizsnyiczai Gaszton – Kelemen L. – Ormos P. (2014): Holographic Multi-focus 3D Two-photon Polymerization with Real-time Calculated Holograms. *Optics Express*. 22, 20, 24217–24223; DOI: 10.1364/OE.22.024217 • <https://www.osapublishing.org/oe/fulltext.cfm?uri=oe-22-20-24217&cid=301702>



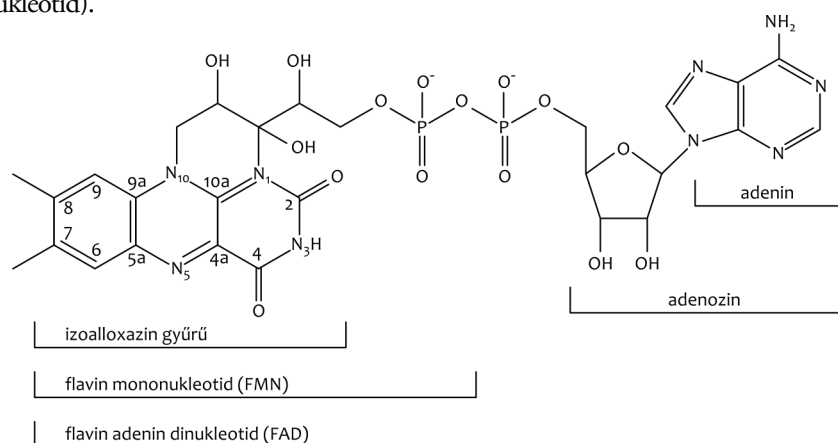
HOGYAN ALAKÍTSUNK ÁT EGY FOTOLIÁZT KRIPTOKRÓMMÁ?

Lukács András

PhD, egyetemi adjunktus,
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biofizikai Intézet
andras.lukacs@aok.pte.hu

A természetben számos fehérje vesz részt a fény érzékelésében, illetve rendelkezik fény által „hajtott” funkcióval: a látás, a fény irányába való növekedés a növények esetében a fototaxis vagy éppen a napi ritmus szabályozása fényérzékeny vagy úgynevezett fotoaktív fehérjék segítségével valósul meg. A fotoaktív fehérjék nagy családját alkotják a fotoaktív flavoproteinek, amelyek esetében a fény érzékelésében kulcsszerepet játszik valamelyik flavin, vagyis a B-vitamin valamelyik származéka, leggyakrabban az FAD, (flavin adenin dinukleotid) valamint az FMN (flavin mononukleotid).

A fotoaktív flavoproteinek között különleges helyet foglalnak el a kriptokróm/fotoliáz fehérjecsalcba tartozó fehérjék, amelyek számos egzotikus funkcióval rendelkeznek. A kriptokróm/fotoliáz fehérjecsalc egyetlen ismert tagja sokáig a fotoliáz volt, amelyről több mint ötven évvel ezelőtt fedezték fel, hogy kék fény hatására képes a DNS-ben létrejött hibák javítására. A DNS-javítás mechanizmusát közel tíz éve sikerült tisztázni: ennek megfelelően a fényabszorpciót követően a flavin kofaktorról egy elektron „ugrik” a hibás DNS-kötésre, a pirimidin dimerre,



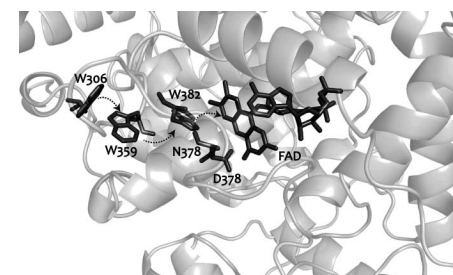
1. ábra • Az ábrán a flavin adenin dinukleotid (FAD) és a flavin mononukleotid szerkezete látható. A flavinok fiziológiás körülmények között több redox állapotban (például: teljesen redukált, félig redukált, oxidált) létezhetnek.

aminek következtében a kötés felhasad – vagyis a DNS-szal javítása megtörténik –, majd az elektron visszaugrik a flavinra. A javítási folyamat fontos feltétele, hogy a flavin kofaktor (FAD) teljesen redukált (FADH⁻) állapotban legyen, aminek következtében a fehérjének halványsárga színe van. A fotoliázban azonban, az expresszáást és tisztítást követően a flavin a félig redukált állapotban van, aminek a jele a fehérje kékes színe. Klaus Brettel és Marten Vos kollégáim az ezredfordulón fedezték fel, hogy látható fény hatására a flavin teljesen redukálódik, méghozzá a javítási folyamatban megismerttől eltérő módon. A FAD egy elektrontranszfer kaskád segítségével redukálódik, amelyben az FAD-hez közeli három triptofán vesz részt (Aubert et al., 2000). A folyamatot fotoaktivációnak nevezték el, amelyet közös munkánk során az elmúlt néhány évben sikerült részletesen jellemeznünk.

Kísérleteink során sikerült igazolnunk, hogy a flavin fényabszorpcióját követően a legközelebbi triptofánról (W382) egy elektron ugrik a flavinra, amely (a javításhoz szükséges) FADH⁻ állapotba kerül. Ezt követően egy elektron ugrik a második (W359) triptofánról az elsőre, majd a terminális triptofánról (W306) a másodikra, hogy pótolja az elektronhiányt (Lukács et al., 2006, 2008; Byrdin et al., 2010).

Hozzá kell tennünk, hogy a fotoliázban erre a folyamatra fiziológiás körülmények között nagy valószínűséggel nem kerül sor, az általunk leírt jelenségnek azonban a kriptokrómokban jut kiemelkedő szerep. A kriptokrómokban a fotoliázokhoz szerkezetileg hasonló (vagyis homológ) fehérjék, amelyek azonban nagyon eltérő funkcióval rendelkeznek.

A kriptokrómok felfedezésekor – a kilencvenes évek elején – eleinte az sem volt világos,



2. ábra • Az *E. coli* fotoliáz szerkezete: a FAD és az elektrontranszferben részt vevő triptofán aminosavak.

hogy mi a fehérje funkciója, innen származik az elnevezés is. Később kiderült, hogy a fehérje egy kék fény fotoreceptor, amely a növényekben a növekedés szabályozásában vesz részt. 1996-ban fedezték fel, hogy a kriptokrómok emberekben és egerekben is megtalálhatóak, majd 1998-ban sikerült bizonyítani, hogy ezek a fehérjék fénytől függően vagy akár attól függetlenül is a cirkadián ritmus szabályozásában vesznek részt (Chaves et al., 2011). Nemrégiben vált ismertté a kriptokrómok talán legeg egzotikusabb funkciója, a Föld mágneses terének „érzékelése”, amivel a költöző madarak tájékozódása megvalósul. A fényabszorpciót követően a kriptokrómokban ugyanis egy flavin és egy triptofán gyökpár jön létre, ami kölcsönhat a föld mágneses terével (Dodson et al., 2013).

Munkánk során arra a kérdésre keressük a választ, hogy a nagyfokú homológia ellenére mi az oka a fotoliázok és kriptokrómok funkciójában tapasztalt jelentős eltérésnek. Tekintettel arra, hogy a kriptokrómokban a FAD oxidált állapotban található meg, a fotoliázokban pedig félig redukált állapotban, abból indultunk ki, hogy a két fehérje működését a FAD redox állapota befolyásolja. Martin Byrdin és Klaus Brettel kollégáim korábban arra a következtetésre jutottak,

hogy a FAD redox állapotát a flavin gyűrű-jéhez közel eső aminosav határozza meg (Baland et al., 2009). Kriptokrómokban ez egy aszpartát, a fotoliázban pedig egy aszparagin. Elsőként tehát létrehoztuk az N378D fotoliáz mutánt, amelynek esetében az aszparagint egy aszpartátra cseréltük. Ennek eredményeként a FAD oxidált állapotba került, szemben a vad típusnál megfigyelt félig redukált állapottal.

Tekintettel arra, hogy a fényabszorpciót követő elektrontranszfer kaskád kevesebb mint 100 ps alatt megvalósul, vizsgálatainkhoz tranziens abszorpciót és femtoszekundumos lézereket – az impulzushossz tízezerszer rövidebb, mint a másodperc milliárdod része – használtunk. (Ez érthető, ha arra gondolunk,

hogya ha egy gyorsan mozgó tárgyról akarunk fényképet készíteni, akkor a zársebességnek nagyon rövidnek kell lennie, hogy a kép ne legyen elmosódott).

Tranziens abszorpciók méréseink azt mutatták, hogy a mutáns fotoliáz – amelynek esetében az aminosavcsere oxidált állapotba vitte a FAD-t – fotociklusa jelentősen megváltozott, és nagyon hasonló lett a kriptokrómoknál megismert fotociklushoz. Ez gyakorlatilag arra utal, hogy az FAD redox állapotának „kapcsolgatóásával” megváltoztathatjuk a funkciót is.

Kulcsszavak: *flavin, FAD, elektrontranszfer, fotoliáz, kriptokróm, DNS-javítás, tranziens abszorpció, femtoszekundumos lézerek*

IRODALOM

- Aubert, Corinne – Vos, M. H. – Mathis, P. – Eker, A. P. – Brettel, K. (2000): Intraprotein Radical Transfer during Photoactivation of DNA Photolyase. *Nature*. 405, 586–590. DOI:10.1038/35014644
- Baland, Véronique – Byrdin, M. – Eker, A. P. – Ahmad, M. – Brettel, K. (2009): What Makes the Difference between a Cryptochrome and DNA Photolyase? A Spectroelectrochemical Comparison of the Flavin Redox Transitions. *Journal of the American Chemical Society*. 131, 426–427. DOI: 10.1021/ja80654oj
- Byrdin, Martin – Lukacs A. – Thiagarajan, V. – Eker, A. P. – Brettel, K. – Vos, M. H. (2010): Quantum Yield Measurements of Short-lived Photoactivation Intermediates in DNA Photolyase: Toward a Detailed Understanding of the Triple Tryptophan Electron Transfer Chain. *The Journal of Physical Chemistry A*. 114, 3207–3214. DOI: 10.1021/jp9093589
- Chaves, Inês – Pokorny R. – Byrdin, M. – Hoang, N. – Ritz, T. – Brettel, K. – Essen, L.-O. – van der Horst, G. T. J. – Batschauer, A. – Ahmad, M. (2011):

The Cryptochromes: Blue Light Photoreceptors in Plants and Animals. *Annual Review of Plant Biology*. 62, 335–364. DOI: 10.1146/annurev-arplant-042110-103759

Dodson, Charlotte A. – Hore, P. J. – Wallace, M. I. (2013): A Radical Sense of Direction: Signalling and Mechanism in Cryptochrome Magnetoreception. *Trends Biochem. Sci.* 38, 435–446. DOI:10.1016/j.tibs.2013.07.002

Lukacs Andras – Eker, A. P. M. – Byrdin, M. – Brettel, K. – Vos, M. H. (2008): Electron Hopping through the 15 Å Triple Tryptophan Molecular Wire in DNA Photolyase Occurs within 30 ps. *Journal of the American Chemical Society*. 130, 14394–14395. DOI: 10.1021/ja805261m

Lukacs Andras – Eker, A. P. – Byrdin, M. – Villette, S. – Pan, J. – Brettel, K. – Vos, M. H. (2006): Role of the Middle Residue in the Triple Tryptophan Electron Transfer Chain of DNA Photolyase: Ultrafast Spectroscopy of a Trp→Phe Mutant. *The Journal of Physical Chemistry B*. 110, 15654–15658. DOI: 10.1021/jp063686b

3. Fényszimpózium

BEVEZETŐ

Závodszy Péter

az MTA rendes tagja, kutatóprofesszor,
MTA Természettudományi Kutatóközpont
Enzimológiai Intézet
zavodszy.peter@ttk.mta.hu

Mátyus László

az MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár,
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Biofizikai és Sejtbiológiai Int. Biomatematikai Tanszék
lmatyus@med.unideb.hu

A 2015-ös évet az ENSZ a Fény Nemzetközi Événak (*International Year of Light and Light-based Technologies*) nyilvánította. Az Európai Fizikai Társulat kezdeményezését az UNESCO is támogatta. A tudománynépszerűsítő programsorozat hazánkban a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával jött létre. A Fény Nemzetközi Éve Programbizottság elnöke Kroó Norbert akadémikus. A rendezvénysorozat fő komponensei a tudomány, az oktatás, az ipar, a művészet és a nemzetközi kapcsolatok, a tudomány területén szervezett programokhoz csatlakozott a Magyar Biofizikai Társaság 25. jubileumi kongresszusa is. Ugyancsak a Fény Éve program keretében, a kongresszus részeként középiskolások számára rendezett különleges „fénykurzus” nyújtott alkalmat arra, hogy a fény fizikáját és biofizikáját közelebbről is megismerhessék a résztvevők egyrészt ismeretterjesztő előadás, másrészt közvetlen laborgyakorlatok és bemutató során. Mártonfalvi Zsolt és Somkuti Judit az emissziós spektroszkópiát, Bócskei-Antal Barnabás az abszorpciók spektroszkópiát, Agócs Gergely a fénymikroszkópok működését, Veres Dániel pedig a szem optikáját ismertette meg az érdeklődőkkel.

A Fényszimpóziumban jeles hazai műhelyek kutatói tartottak meghívott előadásokat. Az első előadásban Osvay Károly Az ELI-ALPS lézeres kutatóközpont kutatási infrastruktúráját mutatta be. Az európai Extreme Light Infrastructure (ELI) kutatóintézet három ország területén valósul meg más és más kutatási profillal. A szegedi ELI Attoszekundumos Fényimpulzusok Intézete (ELI-ALPS) célja az anyag szinte minden formájában (atomok, molekulák, plazmák, klaszterek stb.) lejátszódó ultragyors folyamatok feltérképezése, dinamikájának vizsgálata. Ehhez néhány optikai ciklusú, időben rendkívül, akár 10–18 másodperc rövidegű fényimpulzusokat állítanak elő az elektromágneses spektrum széles tartományán, a THz-sugárzástól kezdve az infravörös és látható tartományon keresztül a lágy és közepkemény röntgenig. A négy fő lézerrendszer segítségével 10 Hz–100 kHz ismétlési frekvenciával közvetlenül vagy közvetve előállított fényimpulzusok elsősorban alap-, illetve alkalmazott kutatások számára jelentenek majd nehezen nélkülözhető forrásokat, ugyanakkor ipari kutatások számára is – korlátozott mértékig – igénybe vehetőek lesznek majd. A világon egyedülál-

ló fényforrások mellett nagy hangsúlyt fektetnek a sikeres kutatásokhoz nélkülözhetetlen előkészítő laboratóriumi, diagnosztikai és mérnöki háttér biztosítására is.

A kísérleti berendezéseket befogadó rezgésbiztos épület csúcstechnológiával épül, miközben Európa vezető lézerfizikai laboratóriumai már azokat az eszközöket fejlesztik, amelyeket 2016-tól itt tesztelnek. A várhatóan 2017-ben induló kutatások nemcsak az ultragyors fizikai alapfolyamatok, de a biológiai, orvosi és anyagtudományok terén is kiemelkedő eredmények elérését teszik majd lehetővé. Az első lézerrendszer 2016 áprilisában érkezik a szegedi kutatóközpont addig elkészülő technológiai épületébe. A kutatási infrastruktúra további elemeinek beüzemezése a teljes épületegyüttes 2016. augusztusi átadását követően is folytatódik. Az első próbakísérletek 2016 végén várhatóak, míg a külső, hazai és nemzetközi tudományos felhasználók számára 2018 második felétől válik elérhetővé a világszínvonalú eszközpark.

Almási Gábor *Terahertzes sugárzás előállítása és alkalmazásai* című előadásában részletesen ismertette a Pécsi Tudományegyetem Fizikai Intézetében működő kutatócsoport műszerparkját, kísérleti lehetőségeit. A modern tudomány kiterjedten használja az elektromágneses sugárzást anyagok, illetve struktúrák vizsgálatára. A mikroszkópia a

látható tartomány használatával forradalmasította a biológiai kutatásokat. A röntgensugárzás előállítása és orvosi célokra történő alkalmazása mind a mai napig meghatározza a modern diagnosztika fejlődését. A 0,1–10 THz frekvenciatartomány megfelelő forrás hiányában egészen a közelmúltig hozzáférhetetlen volt az alkalmazások számára. Az 1980-as évek második felétől azonban nemcsak a források, hanem az ebben a frekvenciatartományban működő detektorok is rohamos fejlődésnek indultak. Az előadás során bemutatták azokat az eljárásokat, eszközöket, amelyek a terahertzes sugárzás képalkotási és spektroszkópiai alkalmazását lehetővé teszik. A terahertzes sugárzás előállításáról áttekintő képet adtak, ismertették a folytonos és impulzusforrásokat is, és kitértek azokra a nagyenergiájú forrásokra is, amelyek vizsgálatában a kutatócsoport vezető szerepet játszik. Részletesen ismertették a terahertzes sugárzás detektálására alkalmas eszközöket is. Az előadás végén a nagyenergiájú terahertzes impulzusok néhány élettudományi alkalmazási lehetőségét is felvillantották.

Málnási-Csizmadia András *A molekuláris rezgések és az enzimműködés* című előadásáról és Barna László *A CB₁ kannabinoid receptor sejt típus-specifikus eloszlásának vizsgálata VividSTORM segítségével* címmel elhangzott munkájáról külön fejezetben olvashatnak.



A MOLEKULÁRIS REZGÉSEK ÉS AZ ENZIMMŰKÖDÉS

Málnási-Csizmadia András

az MTA doktora, kutatóprofesszor
www.malnalab.hu

ELTE Természettudományi Kar Biokémiai Tanszék
MTA–ELTE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport

Rauscher Anna

PhD, tudományos munkatárs

Régen tudjuk, hogy a molekuláris folyamatok háttérében atomi és molekuláris mozgások vannak, azonban a mai napig nem sikerült kísérletileg demonstrálni ezek közvetlen funkcionális jelentőségét.

Több mint hat évvel ezelőtt, Lányi Szabolccsal, a Sapientia Egyetem csíkszeredai kampuszának dékánjával beszélgettem, és azon morfondíroztunk, hogy nem lehetne-e egy enzim működését befolyásolni azáltal, hogy az atomjait specifikusan rezgetjük rádió vagy THz frekvenciájú elektromágneses hullámokkal. A kísérletek tervezése után hat év megfeszített munkába került, mire sikerült olyan kísérleti rendszert összeállítani, amellyel – tudomásunk szerint – a világon elsőként sikerült atomi vibrációk megváltoztatása révén enzimreakciót kiváltanunk. A világon egyetlen olyan szabadelektron lézerközpont van, a drezdai Helmholtz Centrum, ahol megfelelő frekvencián olyan hatalmas energiát tudtunk bejuttatni a fehérjébe igen rövid idő alatt, amely hatékony módon specifikus vibrációs változásokat hoz létre. Éveket vett igénybe, amíg ebben a központban felépítettük a különleges műszeregyüttest. Budapestről kisteherautóval szállítottuk az eszközöket Drezdába, ahol a speciális műszereket össze-

építettük a szabadelektron lézerrel. Ugyanakkor évekig tartott, amíg számtalan próbálkozás eredményeként sikerült olyan enzimet előállítanunk, amely a kísérlethez megfelelt. A siker nem jöhetett volna létre, ha a munkát nem interdiszciplináris csapat végzi, amelyben molekuláris biológus, fizikus, mérnök, lézerfizikus és enzimológus is van: Rauscher Anna, Lőrincz István, Schay Gusztáv, Michael Gensch és Málnási-Csizmadia András. Őriási élmény ilyen hosszú, kitartó munka révén egy régi tudományos problémát felderíteni.

...és miért jó ez? Úgy gondoljuk, meggyőző, direkt bizonyítékot sikerült szolgáltatnunk arra vonatkozólag, hogy a molekuláris rezgések közvetlenül meghatározzák az enzimfunkciót. Eddig például a gyógyszer- és enzimtervezést szinte kizárólag a molekulák atomi szerkezetére alapozva végezték. Eredményeink megnyithatják a kaput az új alapon álló molekulatervezéshez, amelyben az atomi vibrációkat és mozgásokat közvetlen módon is figyelembe vesszük.

Büszkék vagyunk, hogy a European Research Council (ERC) tizenegy másik mellett ezt a projektet választotta, hogy az ERC által kiadott ötödik pályázat jubileuma alkalmából bemutassa az európai tudomány értékeit.

Az alábbiakban ízelítőt szeretnénk adni kísérleteinkből.

A kutatók régi álma, hogy megfejtsék az enzimek működését, hiszen minél jobban értjük, hogyan működnek, annál célzottabban tudjuk a működésüket gyógyszerekkel befolyásolni, annál hatékonyabban tudjuk gyógyítani a működésük hibáiból fakadó betegségeket. Ha pontosabban megismerjük a működésük alapjait, jobban tudnánk tőlük tanulni is, vagy másolni őket. Így hatékonyabban tudnánk felhasználni őket a szervezetünkön kívül, mesterséges körülmények között gyógyszerek előállítására, szennyvezetések eltávolítására, diagnosztikai eszközök, érzékelők tervezésére.

Az enzimek működésének megismeréséhez először a szerkezetük megfejtésére van szükség. Az ötvenes években sikerült először röntgendiffrakció segítségével kristályosított fehérjék szerkezetét megfejtetni, így láthatóvá vált az enzimek belső felépítése egy-egy pillanatképen. Később különböző állapotú enzimek pillanatképeinek összehasonlításakor kiderült, hogy az enzimek működése közben ez a szerkezet változik. Az is láthatóvá vált, hogy a gyógyszerek hova kötődnek az enzimeken. Azóta a röntgenteknikák olyan magas szintűre fejlődtek, hogy SAXS (*small angle X-ray scattering*) segítségével képesek vagyunk „lefilmezni” az enzimeket, és jól látszik, hogy minden enzim a saját feladatára specializált jellegzetes mozgást végez működése közben.

Vajon mi hajtja ezeket a mozgásokat? Vannak-e rugók, racsnik, kapcsolók az enzimekben? Hogyan derítsük ki, mi romlott el abban a nem működő enzimben, amelynek látszólag sértetlen a szerkezete? Mi az oka, hogy egyes gyógyszerek ránézésre egyformán kötődnek ugyanahhoz az enzimhez, mégis ellentétes hatást váltanak ki? Hogyan tudnak

ránézésre egyforma, rokon enzimek egész különböző feladatokat ellátni a sejtekben? Erre a röntgendiffrakciós felvételek közvetlenül nem adnak választ.

A röntgendiffrakciós felvételek alapján az enzimek szerkezetéről pillanatképet tudunk készíteni akár nagyon nagy felbontásban is. Ekkor a több tízezer atomból álló fehérje minden egyes atomjának pontos helye látszik. Ha ismert egy ilyen nagy pontosságú szerkezet, onnantól az atomok közötti vonzások, kölcsönhatások és az ezek hatására történő elmozdulások a fizika törvényeinek segítségével kiszámíthatók. Így számítógépen modellezhető, szimulálható az enzimek működése, mozgása, és számítógépes kísérletek is folytathatók. A molekuláris dinamikai szimulációk során kiderült, hogy a nagyobb amplitúdójú, röntgendiffrakciós felvételeken is látható mozgások mellett az enzimek atomjai folyamatos rezgésben vannak, és az aminosav oldalláncok, valamint a fehérjelánc gerince is jellegzetes vibrációs mintázattal rendelkezik. Érdekes korrelációk is megfigyelhetők ezekben a kis amplitúdójú rezgésekben, ami arra utalhat, hogy akár távoli, egymással közvetlenül nem érintkező atomcsoportok érzékelhetik egymás állapotát. Azt már régóta sejtjük, hogy ezeknek a molekuláris rezgéseknek lehet szerepük az enzimek működésében. Hogyan lehetne ezeket a rezgéseket kísérletekkel vizsgálni, a jelentőségüket, szerepüket kideríteni?

Az anyagok színe arról tudósít, hogy milyen hullámhosszú fényt nyelnek el a molekulák elektronjai, ha látható fénnel világítjuk meg őket. A fehérjék, az enzimeink legtöbbször színtelenek vagy fehérek. Ha viszont infravörös sugárzással világítjuk meg őket, akkor az elnyelésük a frekvencia függvényében egy infravörös mintázatot ad, amelynek az egyedi fehérjékre jellemző szakaszát infra-

vörös ujjlenyomatnak szokás nevezni. Ez az ujjlenyomat a molekuláris rezgéseket jellemzi, így az infravörös spektroszkópia segítségével az enzimek működése közben vizsgálható a fehérjén belüli rezgések dinamikája. Az utóbbi években kiderült, hogy a nagy, egész enzimre kiterjedő mozgásokhoz hasonlóan ezek a kis amplitúdójú rezgések is összehangoltan követik az enzimek működési lépéseit. Vajon mi lehet a szerepük? A kis amplitúdójú mozgások, molekuláris rezgések következményei vagy okozói a nagy szerkezetváltozásoknak, az enzimműködésnek?

Számítógépes szimulációs kísérletben teszteltük, hogy ha a molekuláris rezgések frekvenciáját megcélozva egy infravörös impulzussal besugarazunk egy enzimet, akkor átrendeződnek a rezgések, és ennek következtében megváltozik az enzim szerkezete. Vajon létre tudunk-e hozni kísérletesen ilyen jelenséget valódi fehérjékben? Lehetséges-e kívülről közvetlenül szerkezeti változást kiváltani azáltal, hogy bizonyos rezgéseket vagy térbeli rezgési mintázatokat közvetlenül módosítunk? Ha sikerülne, az közvetlenül bizonyítaná, hogy a szerkezet mellett a rezgési mintázatok is kulcsfontosságúak, és ezek együtt határozzák meg a fehérjeszerkezeti átalakulásokat, vagyis az enzimműködést. Annyira a műszereink érzékenysége a határán van egy ilyen jelenség vizsgálata, hogy ezekre a kérdésekre előttünk a világon még senkinek nem sikerült válaszolnia. Nekünk is évekbe telt, mire áttörést értünk el, és sikerült a világon először a rezgéseket kívülről gerjesztve megváltoztatni a fehérje szerkezetét.

Két dolgot tartva szem előtt építettünk egy saját mérőkészüléket. Egyrészt, legyen minél több esélyünk arra, hogy ezt a nehezen előidézhető és nehezen észrevehető folyamatot előidézhesük és jellemezhesük. Másrészt,

a kísérleti körülményeket igyekeztünk minél természetesebbnek megőrizni, hogy a kísérleti enzimünk minél inkább egy élő sejt beliséjéhez hasonló közegben legyen. Fontos volt, hogy az enzimeinket erő viszonylag magas infravörös háttérsugárzásnál nagyságrendekkel nagyobb sugárzást tudjunk a mintánkra fókuszálni, ezért Európa legerősebb infralézer berendezését választottuk helyszínül, hogy biztosra menjünk a rezgések gerjesztésekor. A rezgések gerjesztéséhez olyan különleges lézert használtunk, amely nagyon rövid pillanatokig – a másodperc billiárdod részéig (pikoszekundumig) – a Nap felszíni energiájának tizenötezerszeresét bocsátja ki infravörös sugárzás formájában. Európában csak egyetlen intézetben, a drezdai Helmholtz Centrumban van ilyen lézer, ott végeztük a kísérleteket. Ezen kívül három kihívást kellett megoldanunk. Egyrészt az enzimek természetes közege a vizes közeg, de a víz nagyon hatékonyan nyeli el az infravörös sugarakat, ezért tized/század milliméter vastagságúra kellett vékonyítanunk a mintatartót, hogy az infravörös sugarakat elnyelő vízréteg elég vékony maradjon, és mindenhol biztosan eljusson az infravörös besugárzás. Másrészt mivel hatalmas besugárzási energiát közlünk a mintával, speciális hűtést kellett alkalmaznunk, hogy szobahőmérsékleten tudjunk minden kísérletet végezni. Harmadrészt, olyan enzimet kellett választanunk, amelynek a mozgása, szerkezete röntgenberendezés nélkül is könnyen és azonnal látható. Ahogy korábban már írtuk, a fehérjék, enzimek többnyire fehérek vagy átlátszók. De van néhány színes kivétel, a fluoreszkáló fehérjék, melyeknek a fluoreszcenciája nagyon érzékeny a fehérjegombolyag szerkezetének változásaira, és ez minden pillanatban könnyen mérhető jelzést ad az aktuális állapotukról.

Mi egy narancsszínű fehérjét választottuk (LSS-mOrange), amely ráadásul annyira stabil, hogy a sejten kívül, kísérleti körülmények között is napokig megőrzi natív formáját.

Mit tapasztaltunk a kísérlet során? Az infravörös besugárzás megnövelte a narancs színű fehérjénk fluoreszcenciáját, ezzel jelezve, hogy a fehérje szerkezete megváltozott. Az új szerkezet csak a besugárzás ideje alatt volt stabil, a besugárzás megszüntetésekor a szerkezet visszaalakult, melyet a fluoreszcencia csökkenése jelezett. Ismételt besugárzásra ismét kialakult a módosult szerkezet, amely bizonyítja, hogy a fehérje mindvégig funkcionált, nem egy természetellenes, visszafordíthatatlan folyamatot indítottunk el a rezgések gerjesztésével. Ezzel az áttöréssel a fenti számítógépes kísérletünket a valóságban igazoltuk, bebizonyítottuk, hogy az infravörös frekvenciákra rezonáló molekuláris rezgések a fehérjében képesek nagyléptékű szerkezetváltozást előidézni, így meghatározó szerepük lehet az enzimek mozgásában, működtetésében.

A felfedezett jelenség különlegessége, hogy az infravörös besugárzás frekvenciájától függ a szerkezetváltozás hatékonysága, így valószínűsíthető, hogy a molekuláris rezgéseknek speciális szerepük van ebben a szerkezetváltozásban. Szkeptikusok mondhatnák, hogy az infravörös sugarak melegítő hatása régóta ismert, és a melegedéstől mozgó enzim egyáltalán nem újdonság. Ellenőriztük azonban, hogy irányított infravörös besugárzás nélkül, kizárólag melegítéssel nem váltható ki ez a jellegzetes szerkezetváltozás, ami a fluoreszcencia emelkedésével jár.

Kijelenthetjük tehát, hogy a molekuláris rezgések befolyásolásával sikerült közvetlenül beavatkoznunk egy fehérje mozgásába, működésébe. Valószínűsíthető, hogy ezeknek a rezgéseknek alapvető szerepük van abban, hogy hatékonyan működnek az enzimek. Szerepük lehet például abban, hogy közvetlenek az enzim távoli pontjai között, illetve ezeknek a rezgéseknek a mintázatában lehet különbség, amikor látszólag egyforma szerkezetű enzimek vagy gyógyszerek eltérően viselkednek. Felfedezésünk új irányokat nyithat az enzimek vizsgálatában. A rezgések tanulmányozásával és figyelembevételükkel jobb gyógyszerek és hatékonyabb mesterséges enzimek fejleszthetők.

A kutatásainkat az egzotikus fluoreszcens fehérjék mellett a jövőben első lépésben kiterjesztjük az emberi szervezetben kulcsfontosságú membránfehérjékre és ioncsatornákra. Ezek a fehérjék szabályozzák a sejt és a külvilág összeköttetését, kulcsszerepük van a sejtek közötti kommunikációban és idegi ingerületátvitelben. Mivel kísérletünkben az infravörös besugárzásra kialakuló elektromos térerő változások hasonlítanak a szervezetünk sejtjeit határoló membránokban kialakuló elektromos térerő változásokhoz, így közelebb kerülhetünk annak megértéséhez, hogy a sejteink életében mi a szerepük a most felfedezett, enzimeket működtető molekuláris rezgéseknek.

Kulcsszavak: *fehérjedinamika, enzimműködés, molekuláris rezgések, infravörös spektroszkópia, konformációváltozás*

A CB₁ KANNABINOID RECEPTOR SEJT-TÍPUS-SPECIFIKUS ELOSZLÁSÁNAK VIZSGÁLATA VIVIDSTORM SEGÍTSÉGÉVEL

Barna László¹

MSc, tudományos segédmunkatárs
barna.laszlo@koki.mta.hu

Dudok Barna^{1,2}

MSc, PhD-hallgató

Miczán Vivien¹

MSc, PhD-hallgató

Horváth András³

PhD, tudományos munkatárs

Katona István¹

az MTA doktora, tudományos tanácsadó

¹ Molekuláris Neurobiológia Lendület Kutatócsoport, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

² Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

³ Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Kar

Az agykutatás egyik alapvető kérdése, hogy az egyes szinapszisekben előforduló jelátvivő fehérjék elhelyezkedése, sűrűsége hogyan befolyásolja a szinaptikus kapcsolatok kvalitatív és kvantitatív tulajdonságait. A szinaptikus működés hátterében rejlő molekuláris folyamatok megértésének azonban jelenleg is számos módszertani korlátja van, mint például a fénymikroszkópia felbontásának korlátozottsága. Jelen munkában a STORM szuperfelbontású mikroszkópiát kombináltuk konfokális képalkotással és *patch-clamp* elektrofiziológiával, hogy egy azonosított sejtben egy célfehérje nanométeres pontossággal mért eloszlását korrelálni tudjuk annak fiziológiai és anatómiai tulajdonságaival. Az egyedi idegsejteket az élettani elvezetés alatt biocitinnel töltöttük fel, majd konfokális mikro-

szkópiával vizualizáltuk az idegvégződéseket és a CB₁-receptorok lokalizációját STORM-mikroszkópiával 20–30 nm laterális és 40–60 nm axiális pontossággal határoztuk meg. Végül a konfokális képek és a STORM-képek korrelált vizsgálatának megkönnyítésére kifejlesztettük a VividSTORM szabadon hozzáférhető szoftvereszközt.

A fénymikroszkópia az élettudományok, így az idegtudományok egyik legfontosabb és legszélesebb körben elterjedt vizsgálati módszere. Nagyon régen ismert, hogy a fény hullámtermészete miatt ez a módszer korlátozott felbontású képalkotást tesz csak lehetővé. Ernst Abbe 1873-ban publikált számításai szerint ez a felbontási határ kb. 200 nm XY és 500 nm Z irányban. A szinaptikus kapcsolat kutatásában például ez a korlát jelentős

nehézséget okoz, hiszen a transzmitter vezikulák jellemző mérete 40 nm-es, vagy például egy pre- és egy posztzinaptikus fehérje távolsága a 30 nm-es nagyságrendbe esik. Az utóbbi tíz évben olyan fénymikroszkópos technikák jelentek meg, melyek különböző módszerekkel áttörnek a diffrakciólimitált felbontási határt, így biztosítva újabb lehetőségeket az élettudományi alkalmazásokra.

A terület fontosságát jelzi, hogy 2014-ben három olyan kutató kapta meg a kémiai Nobel-díjat, akik két egymástól jelentősen eltérő szuperrezolúciós módszert fejlesztettek ki.

Jelenleg három elterjedt módszer van, amely alkalmas a diffrakciós határnál nagyobb felbontású képalkotásra, az egyedimolekula-lokalizáción alapuló STORM és PALM (Eric Betzig, Xiaowei Zhuang, Marcus Sauer); a STED (Stefan Hell) és a SIM (Mats Gustafsson).

Az egyedimolekula-lokalizáción alapuló szuperfelbontású mikroszkópia már a nyolcvanas évektől rendelkezésre állt, de csak akkor működött, ha a látótérben olyan sűrűségben voltak a jelölések, hogy a pontátviteli függvények nem voltak egymással átfedésben, mert így lehetőség nyílik arra, hogy az egyes pontszerűnek tekinthető fényforrások (például egy fluoreszcens kismolekula vagy kvantumpötty) képére egy görbét illesszünk (jellemzően Gauss-görbét), és ennek centroidját vegyük lokalizációnak. Az így meghatározott lokalizációk pontossága elsősorban a fényforrás által kibocsátott fotonoktól függ, és elérhető vele a néhány nanométeres felbontás is (például FIONA). A biológiai mintákban a jelölések a legtöbb esetben olyan sűrűségűek, hogy az egyes fluoreszcens jelölések képei átfednek, így nem lehet a görbeillesztést elvégezni. Ha a fluoreszcens fényforrásaink nem egyszerre világítanak, hanem csak egy kis

részük, akkor lehetséges az egyedimolekula-lokalizáció, majd egy következő felvételen megint csak egy kis részük, de már más jelölések, akkor sok kép felvétele után lehetséges a szuperrezolúciós kép összeállítása. Ezt az alapvetően használja ki a PALM (*Photoactivated Localization Microscopy*), mely fluoreszcens fehérjéket, és a STORM (*Stochastic Optical Reconstruction Microscopy*), mely fluoreszcens kismolekulákat használ ki-be kapcsolható fényforrásként. A képalkotás során először az összes fényforrás sötét, majd aktiváló megvilágítás hatására egy kis részük bekapcsol, és a képkészítés után kikapcsolnak. Ezen fázisok sokszori ismétlése után, ami jellemzően ezer-től néhány tízezer lépést jelent, 20–30 nanométeres laterális és 50–60 nanométeres axiális felbontású kép állítható elő. Az elektronmikroszkópiához képest az a nagy előnyük a fenti módszereknek, hogy a mintaelőkészítés jóval gyorsabb, akár élő sejteken is alkalmazható, és a többes jelölés is megoldható.

Az idegtudományok egyik nagyjelentőségű felfedezése volt, hogy egyes szinapszisokban a jól ismert anterográd irányú jelátvitel mellett megtalálható egy visszafelé működő (retrográd) információátvitel is. Ez a mechanizmus igen fontos lehet szinaptikus túlműködés esetében (pl. epilepszia, isémiás stroke vagy neuropátiás fájdalom), amikor a posztzinaptikus sejtnak egy negatív visszacsatolással csökkenteni kellene a rá érkező bemenetet.

A kannabisztartalmú kábítószeres hatásmechanizmusának vizsgálata közben kiderült, hogy az indiai kender fő pszichoaktív hatóanyaga, a Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC), egy G-fehérje-kapcsolt receptoron, a CB₁ kannabinoid receptoron keresztül fejti ki hatását, amely az idegvégződéseken található, és ott gátolja a neurotranszmitterek felszabadulását. A CB₁-receptor endogén ligandja, a

2-arachidonol-glicerol pedig a posztzinaptikus sejtekből, de a preszinaptikus idegvégződés aktivitásától függő módon szabadul fel. Az endokannabinoid rendszer tehát egy olyan retrográd jelátviteli rendszer, amely a kémiai szinapszisok működésének féken tartását valósítja meg a negatív visszacsatolás elve alapján.

Annak ellenére, hogy az endokannabinoid rendszer az egyik legelterjedtebb szabályozója a szinaptikus jelátvitelnek, a működés pontos molekuláris mechanizmusa és a CB₁-receptorok eloszlásának sejttípusonkénti szabályozása még nem ismert. A pontosabb megértés érdekében olyan módszert kell alkalmazni, melyben a sejtek fiziológiai viselkedését, anatómiáját és a CB₁-receptor nanoszkopikus eloszlását együtt lehet vizsgálni. Az endokannabinoid rendszer működése a hippocampus GABAerg szinapszisokban nagyon jól demonstrálható, melyeknek két fő CB₁-et tartalmazó típusa van – a dendritikus és a kósársejtek. A patch-clamp technika lehetőséget teremt egyetlen sejt elektrofiziológiai jellemzésére, és jelölőanyaggal, esetünkben biocitinnel való feltöltésre túlélő egér agyszelvényben. A jelölt sejt a fixálás után láthatóvá tehető fluoreszcens jelöléssel, és a teljes sejtről felvétel készíthető konfokális mikroszkóppal az anatómiai jellemzéshez. A fixált agyszelvények újrametszése után a CB₁-receptorok immunhisztokémiai módszerrel jelölhetők. Mivel a metszetekben a biocitines feltöltés miatt láthatóak azok a struktúrák, melyek a célsejthez tartoznak, a STORM szuperrezolúciós képalkotás elvégezhető specifikusan az adott sejt axonvégződésein, ahol a CB₁-receptorok találhatóak.

A konfokális kép alapján tehát azonosítani tudjuk azokat a STORM-lokalizációkat, melyek az adott célsejthez tartoznak. A

konfokális rétegfelvétel sorozat egy voxel-intenzitás jellegű adat, míg a STORM-kép egyszerűen csak lokalizációk sorozata koordinátahármasokkal megadva, így teljesen különböző modalitást képviselve. A két modalitás együttes kezelésére és a STORM-adaton való mérések elvégzésére egy új szoftvert írtunk, a szabadon használható Vivid-STORM-ot.

Az elektronmikroszkópiához képest nagy hátrány, hogy a STORM-ban speciális jelölés nélkül nem látható a sejtmembrán. Mivel a CB₁-receptor a dendritikus és kósársejtekben nagyon nagy sűrűséggel található meg a membránban, az egy *bouton*hoz tartozó lokalizációkra illesztett konvex burkolóval a membrán modellezhető. A szoftver segítségével számos analízis végezhető el, például a CB₁-receptorok távolsága mérhető a membránon, azaz a konvex burkoló felszínén az aktív zónától, megkapható a boutonok térfogata és felszíne, a lokalizációk klaszterezettsége, felszíni sűrűségeloszlás, valamint az internalizációs index is kiszámolható.

A kannabinoid jelátviteli rendszer tulajdonságai sejttípusfüggően megváltoznak egyes patofiziológiai folyamatokban. THC-kezelés hatására például erősen csökken a retrográd kannabinoid rendszer határfoka a GABA-felszabadulásra, de ez nem igaz a glutamatra. Ennek molekuláris mechanizmusa nem pontosan ismert, így egereket kezelünk THC-val egy marihuánafogyasztónak megfelelő dózisban, hat és fél napon keresztül. A 3D STORM-képalkotás drámai (74%) CB₁-receptorszám-csökkenést és megnövekedett internalizációt mutatott a kósársejtek axonvégződésein. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a csökkent CB₁-receptor-mennyiség felelős a THC-bevitel után tapasztalható kannabinoid hatás csökkenéséért a GABA-áramokra. A receptorok visszatérésé-

nek nyomon követésére megmértük a CB₁-szintet a THC megvonása után 11,5 nappal, amikor már teljesen visszatért a klasszikus kannabinoid viselkedés. Ennyi idő elteltével is még 35%-kal kevesebb receptor volt megtalálható a kezelt egerekben a kezeletlenhez képest, azonban hat hét után már nem volt kimutatható a különbség.

Az elektrofiziológiával kombinált korrelált konfokális és 3D-STORM szuperrezolúciós mikroszkópia tehát egy gyors és hatékony módszer a sejttípus-specifikus nanoskálájú képalkotásra. A VividSTORM, python-ala-

pú, szabadon hozzáférhető és nyílt forráskódú szoftverrel a különböző modalitások (konfokális, EPI fluoreszcens vagy elektron mikroszkópos és STORM) együtt kezelhetők, és különböző mérések végezhetők el. A nyílt kódnak köszönhetően könnyen továbbfejleszthető.

Kulcsszavak: *szuper-rezolúciós mikroszkópia, egyedi molekula lokalizáció, STORM, korrelatív konfokális és STORM-mikroszkópia, endokannabinoid rendszer, CB₁-receptor, marihuána, THC, elektrofiziológia*

FORRÁSOK

Barna László – Dudok B. – Miczán V. – Horváth A. – László Z. I. – Katona I. (2016): Correlated Confocal and Super-resolution Imaging by VividSTORM. *Nature Protocols*. in press.
Dudok Barna – Barna L. – Ledri M. – Szabó S. I. – Szabadits E. – Pintér B. – Woodhams, S. G. – Henstridge, C. M. – Balla Gy. – Nyilas R. – Varga

C. – Lee, S. H. – Matolcsi M. – Cervenak J. – Kacsokovics I. – Watanabe, M. – Sagheddu, C. – Melis M. – Pistis M. – Soltesz I. – Katona I. (2015) Cell-specific STORM Superresolution Imaging Reveals Nanoscale Organization of Cannabinoid Signaling. *Nature Neuroscience*. 18, 75–86. DOI: 10.1038/nn.3892 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281300/>



4. Bioenergetika és fotobiológia

BEVEZETŐ

Csík Gabriella

kandidátus, egyetemi docens,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
csik.gabriella@med.semmelweis-univ.hu

Dér András

az MTA doktora, tudományos tanácsadó,
MTA Szegedi Biológiai Központ
Biofizikai Intézet, Szeged

A fénnel – mint a földi élet egyik alapvető feltételével – kapcsolatos kutatások eredményei hagyományosan helyet kapnak a Magyar Biofizikai Társaság kongresszusain.

Általánosan ismert, hogy a növények zöld színanyaga, a klorofill kialakulásához fényre van szükség, így a fénytől elzárt, föld alatti növényi részek nem tartalmaznak klorofillt. Bizonyos esetekben azonban a föld alatti, de a földfelszínhez közeli szöveti rétegekben is kimutatható klorofill a talaj árnyékoló hatása ellenére. Ennek okát vizsgálva Böddi Béla (ELTE Növényiszervezettani Tanszék) és munkacsoportja kiderítette, hogy a hajtás által elnyelt külső fény egy részét a hajtás fényvezetőként a talaj alatti rétegekbe vezeti, ahova a talajon keresztül nem juthatna fény. Ez a speciális körülmények között végbemennő fotoszintézis számos újabb kérdést, növénybiológiai problémát vet fel, így például azt, hogy mi a föld alatti fotoszintézis széndioxid-forrása, hogyan működik a szintestek működésének szabályozása stb.

A napsugárzásnak a földi élet számára nélkülözhetetlen pozitív hatásai mellett azonban károsító hatása is lehet. A növényekben megjelenő reaktív oxigénformák közül a szingulett oxigén (¹O₂) keletkezése szinte

teljes egészében a fotoszintetikus apparátus feldolgozókéességét meghaladó mennyiségű energiaelnyelés okozta fénystresszhez köthető. Hideg Éva (Pécsi Tudományegyetem Növénybiológiai Tanszék) és munkatársai (MTA Szegedi Biológiai Központ) a szingulett oxigén hatásait tanulmányozzák laboratóriumi körülmények között a növényi sejtekbe juttatott mesterséges színanyagok segítségével. Kutatásaik alapján talán arra is választ kaphatunk, hogy hogyan képesek a növények a napsugárzás negatív hatásaival is megbirkózni.

A Nap ultrabolya (UV) sugárzása a kémiai, biokémiai folyamatok stimulálásában, valamint az élővilág evolúciójában is döntő szerepet játszott, illetve játszik. Földi körülmények között a légkör oxigén-, valamint ózontartalma – sőt, további légköri komponensek, mint például kén-dioxid, aeroszolok – jelentős mértékben védik az élővilágot a káros sugárraktól. Bérces Attila (Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet) és munkatársai egy asztrobiológiai kísérlet sorozat (BEXUS-15 BioDos) keretében a földfelszíntől 25 km távolságban vizsgálják a földfelszínre érkezőtől eltérő összetételű ultrabolya sugárzás hatásait az élet szempontjából alapvetően fontos molekulák, a nukleinsavak szerke-

zetére. Eredményeik fontos adatokkal szolgálhatnak a földi légkörön kívül feltételezhető élő rendszerek lehetséges előfordulására, az egyik bolygóról a másikra megvalósuló élő-anyagtranszportra, valamint a Marson esetleg előforduló, jelenlegi vagy valamikori élő rendszerek előfordulására vonatkozóan.

Az ultraibolya sugárzás elsődleges támadáspontja a DNS, de hatására más, az élő rendszerek működésében alapvető fontosságú molekulákban is okozhat szerkezeti változásokat. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy az UVB-sugárzás (280–315 nm) módosíthatja a fehérjék (enzimek) szerkezetét, ami módosíthatja vagy gátolhatja biokatalitikus működésüket. A fehérjéket alkotó aminosavak nem mindegyike képes elnyelni az UV-B sugárzást. Így az elnyelt sugárzás hatása ezeknek az aminosavaknak nemcsak számától, de a fehérjéken belüli elhelyezkedésétől is függ. Ezeknek, az ultraibolya sugárzás hatására a fehérjék szerkezetében okozott változásoknak a mechanizmusát kutatja Majer Zsuzsa (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) és együttműködő partnerei, Csík Gabriella és Gróf Pál (Simmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet).

A nanotechnológia korunk modern anyagtudományának egyik legdinamikusabban fejlődő alkalmazási területe. A nanoszerkezetű anyagok egyik intenzíven kutatott felhasználási lehetősége a különböző vékonyrétegek kialakítása szilárd hordozón. A nanoszerkezetű, vékony bevonatok egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert napjainkban. Felhasználási lehetőségeik között szerepel például az energiakonverzió, a katalitikus felhasználások és számos orvosi biológiai alkalmazás. A felhasználási lehetőségeket, a felhasználás eredményességét a bevonatok kémiai összetétele és szerkezete határozza meg. Ilyen, nanoszerkezetű, elsősorban titán-dioxid alapú be-

vonatok kutatásával és orvosi biológiai felhasználásuk fejlesztésével foglalkozik Hórvölgyi Zoltán és kutatócsoportja (Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék).

Az orvosi biológiai, mikrobiológiai kutatások egyik, napjainkban is kiemelten fontos területe a mikroorganizmusok elleni küzdelem és ennek keretében új és eredményes antimikrobiális eljárások kidolgozása. Ilyen eljárások egyike lehet az antibakteriális hatású, nanoszerkezetű, vékony bevonatok alkalmazása akár a mindennapokban használt tárgyak, akár orvostechnikai eszközök, berendezések felszínén. Az új technológiáktól a hatékonyság mellett elvárjuk, hogy könnyen használható formában nyújtsanak olcsó fertőtlenítési megoldásokat.

A BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék munkatársai a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetével együttműködésben tanulmányozzák ezüsttartalmú pórusos titándioxid (TiO_2) bevonatok *Escherichia coli* baktériumtörzsre kifejtett antibakteriális hatását, valamint a fény szerepét a baktérium inaktivációjának folyamatában.

A fotoszintetizáló mikroorganizmusok anyagcseréjének fontos szereplői a hidrogénázok, melyek a lehető legegyszerűbb reakciót katalizáló enzimek: protonokból és elektronokból hidrogént képesek létrehozni (hidrogénfejllesztés), illetve a hidrogént protonokra és elektronokra bontják (hidrogénoxidáció). Fiziológiai szerepük tanulmányozásán túl a hidrogénázok biotechnológiai alkalmazási lehetőségeit is intenzíven kutatják. A hidrogéntermelés irányában működő enzimek segítségével például környezetbarát energiahordozó állítható elő, hiszen a hidrogén oxidációjakor csak víz keletkezik. Másrészt, a hidrogénbon-

tás irányában működő enzimeket akár üzemanyagcellákban is hasznosíthatják, ahol azok kiválthatják a hidrogén oxidálására használt drága platinát. Az ilyen alkalmazásokhoz viszont ismerni kell az enzimek működési mechanizmusát a környezeti paraméterek függvényében. Annak ellenére, hogy a hidrogénázokat már az 1930-as években felfedezték, aktivitás- és szerkezetvizsgálatuk jelenleg is tart. A szekció két előadása is foglalkozott a témakörrel: Bagyinka Csaba (MTA SZBK Biofizikai Intézet) az enzimműködés reakciómechanizmusát értelmezte újszerű módon, Tengölics Roland (SZTE Biotechnológiai Tanszék) pedig a biológiai hidrogéntermelés membrán-bioenergetikai hátterét elemezte.

Ugyancsak a biológiai anyag technikai alkalmazási lehetőségével foglalkoztak az SZBK Biofizikai Intézetének kutatói (Krekity Szilvia és mtsai, valamint Mathesz Anna és mtsai). Megmutatták, hogy egyes fényérzékeny fehérjékből (például bakteriorodopszimból vagy fotoaktív sárga fehérjéből) készített felületi vékonyrétegek („filmek”) kiváló optikai tulajdonságaiknak köszönhetően felhasználhatók az integrált optikában optikai áramkörök aktív elemeiként („optikai kapcsolóként”), vagy optikai bioszenzorok hangolóelemeiként. Mindezek alapján remélhető a kutatások eredményeinek gyakorlati felhasználása például az optoelektronikában, a gyógyszerkutatásban és az orvosi diagnosztikában.



AGYI GLÜKÓZMETABOLIZMUS TÉRKÉPÉNEK KÉSZÍTÉSE KVANTITATÍV IN VIVO KÉPALKOTÓ MÓDSZEREK SEGÍTSÉGÉVEL

Varsányi István

BSc-hallgató,
Eötvös Loránd Tudományegyetem
stvnvrn@gmail.com

Máthé Domokos

PhD, ügyvezető igazgató,
CROmed Kft.,
domokos.mathe@cromedresearch.com

Horváth Ildikó

vezető képalkotó asszisztens,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
horvath.ildiko@med.semmelweis-univ.hu

Veres Dániel Sándor

PhD, tudományos segédmunkatárs,
SOTE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
veres.daniel@med.semmelweis-univ.hu

Szigeti Krisztián

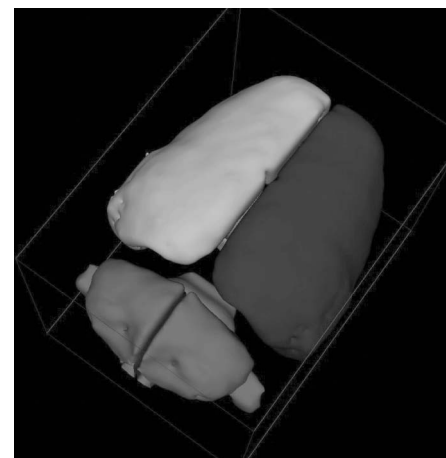
PhD, In vivo Képalkotó Labor vezetője,
Sемmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
szigeti.krisztian@med.semmelweis-univ.hu

A molekuláris képalkotás az elmúlt huszonöt évben az általános klinikai gyakorlat részévé vált. A klasszikus, anatómiai alapú röntgen képalkotás segítségével kapott – morfológiai alapú képalkotás mellett – megjelent a funkcionális képalkotás. Ennek segítségével kvantitatívan határozhatjuk meg egy szerv vagy sejtszövet működésére jellemző biokémiai paramétereket. Jellemzően ezek normálistól való eltéréséből vagy térbeli elhelyezkedésük megváltozásából fontos diagnosztikai eredményeket kaphatunk.

A molekuláris képalkotásban mind a radiofarmakonok, mind a képalkotási modalitások és protokollok fejlődnek. A kutatók újabb receptorokat, jelátviteli folyamatokban kulcsszerepet játszó fehérjéket keresnek, ame-

lyek új radiofarmakonok célpontjai lehetnek. A radiokémikusok a korábbiaknál specifikusabb és szelektívebb molekulákat terveznek és tesztelnek preklinikai, valamint klinikai munkakörnyezetben. A radiofarmakonok biodisztribúciójának meghatározása a módszerek fejlődésével pedig egyre szenzitívabb, jobb időbeli és térbeli felbontású lett. Az újabb módszerek segítségével olyan élettani különbségek váltak kvantitatívan meghatározhatóvá, amelyeket korábban lehetetlen volt megmérni.

A glükózfelvétel az agy legfontosabb energetikai tényezője. Ennek segítségével meg tudjuk határozni, mely agyterületekben zajlik nagyobb mértékű anyagcsere. Ennek meghatározására jelenleg két módszer alkalmas. Az



1. ábra

egyik, a szélesebb körben is ismertebb fMRI, amely közvetetten, az oxigénfogyáson keresztül mutatja ki a metabolikus folyamatokat. A másik, a radioaktív, pozitronsugárzó fluor-18 atommal jelzett glükóz, vagyis FDG. Az FDG időbeli és térbeli megoszlásának vizsgálatával meg tudjuk határozni a fontosabb biokémiai paramétereket, mint a felvételi érték (Ki) és a megoszlási hányados (DV). Míg az első az irreverzibilis folyamatokat, vagyis a valódi glükózhasználatot, a második a reverzibilis folyamatokat, vagyis a glükóztranszporterek funkcióját jellemzi.

A kvantitatív képalkotási módszerek fejlesztése az elmúlt tíz-tizenöt évben jelentős lendületet kapott a laboratóriumi állatok vizsgálati képalkotás fejlődésével. Például számos, az agyi gyulladásos folyamatok vizsgálatára alkalmas betegségmodell jelent meg a gyakorlatban. A gyulladásos folyamatok modellezése nagyon fontos a öregkori krónikus neurológiai betegségek mechanizmusának felderítéséhez. A képalkotás segítségével a biokémiai paraméterek monitorozásával nagyon hasznos diagnosztikai módszereket fejleszthetünk ki.

A klinikai gyakorlatban ismert, hogy a különböző nemű emberek eltérően viselkednek egyes kezelések hatására, és egyes biokémiai (például metabolikus ráta) paraméterek más tartományban mozognak. Sajnálatos módon azonban az állatok nemére vonatkozólag ezt a problémakört nem vizsgálták behatóbban, és a kísérletek során gyakran csak hím egyedeket vizsgálnak, ezzel kikerülve a problémát, és elszalasztva a különbségek okainak megértését.

Vizsgálataink során a dinamikus glükózfelvétel paramétereit vizsgáltuk *in vivo* multimodális kvantitatív képalkotó rendszerek segítségével. Az alkalmazott radiofarmakon a klinikumban is használt glükózanalóg (FDG) volt. A kisállatok (n=12 egészséges Wistar-patkány, hét nőstény és öt hím) képalkotását a jelenleg klinikumban még éppen csak elterjedő PET/MRI-készülék segítségével végeztük. Kísérleteinkben a jelenlegi legmodernebb nanoScan PET/MRI multimodális kisállat képalkotó eszközt használtuk, amelyet a Mediso Kft. bocsátott rendelkezésünkre. Ezen eszközben egy iT kriogénmentes – vagyis He-hűtésű szupravezető elektromágnes helyett egy statikus mágneset használó – mágnes segíti a morfológiai képalkotást, amelyet kisállatok laboratóriumi képalkotására optimalizált FDG-detektálást lehetővé tevő PET-gyűrű egészít ki, lehetővé téve a radiofarmakonok biodisztribúciójának meghatározását. A kisállatok agyának anatómia felépítését az MRI-képek segítségével analizáltuk. Az MRI szerepe csak annyi volt, hogy meg tudjuk állapítani az egyes agyterületek elhelyezkedését (1. ábra). A vizsgált agyterületek a kortex, striatum, cerebellum, hippokampusz, amygdala, talamusz, hipotalamusz, pons és medulla oblongata voltak. Természetesen az egyes állatok között voltak minimális eltérések, de

kijelenthetjük, hogy anatómia eltérés nem mutatkozott a hím és nőstény állatok között.

Az FDG-vizsgálatokhoz szükséges $12,07 \pm 2,03$ MBq aktivitásokat farokvénán keresztül injektáltuk. Az injektálást követően a radiofarmakon eloszlását dinamikus vizsgálat keretében időben és térben nyomon követtük a beadást követően hatvan percig. A kiértékeléshez az úgynevezett grafikus analízis modelljeit alkalmaztuk (Logan-, Gjedde-Patlak-, RE-plot), amelyek segítségével az adott szerv sejtjeiben lévő biokémiai folyamatokra (GLUT1 és 3 transzporter, hexokináz enzimek működése) következtethetünk az FDG alkalmazása esetében (2. ábra).

Ezen matematikai algoritmusok nagyon elterjedtek a klinikai gyakorlatban, és felhasználásuk széles körben alkalmazott. Számos új radiofarmakon esetében nagyon hasznos biokémiai folyamatokat mutattak meg, ezzel segítve a jobb klinikai radiofarmakonok fejlesztését. Sajnálatos módon Magyarországon nem alkalmazzák még FDG esetében sem. Pedig a dinamikus mérés a statikus méréshez

képest számos előnnyel bír, egyetlen hátránya, hogy hosszabb ideig tart a betegben a radiofarmakon-eloszlás meghatározása, így nem minden klinikai esetben alkalmazható.

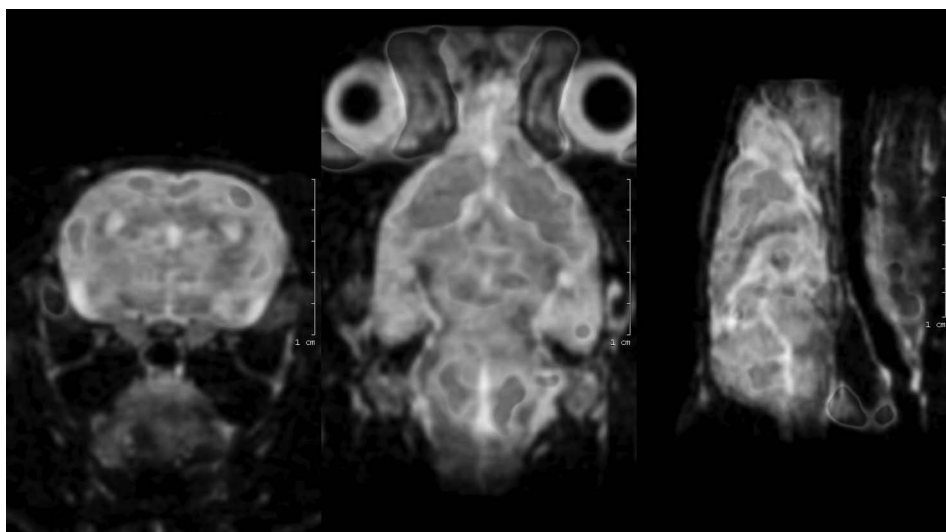
A fenti paramétereket meghatározó matematikai modellek kritikus pontja a vérben mérhető radiofarmakon időben változó koncentrációjának pontos ismerete. A klinikai képalkotásban alkalmazható módszerek – a) a vérvételből *ex vivo* határozzák meg a vér radiofarmakon-tartalmát, b) a vizsgált szervet tápláló artéria *in vivo* szegmentációjából számítják a radiofarmakon-koncentrációt, vagy c) a véraktivitás tartalmára előzetesen felállított modell segítségével számolnak – csak korlátozottan alkalmazható a kisállatok esetében. Ennek oka az anatómiai méretkülönbség és az érzékenység (jel/zaj viszony). Szerencsére az *in vivo* módszerek gyorsan fejlődnek, és ha sikerült egy érzékeny módszert kifejleszteni, az gyorsan átvihető a klinikai gyakorlatba.

A hím és nőstény patkányok egyes agyte-
rűleteiben találtunk különbséget a glükózfel-

vétel és a metabolikus ráta között. Ezen eredmények megvitatása azonban még számos kérdést vet fel, amelyek megválaszolása még várat magára. Az előadásban bemutattuk a fenti terveinket és olyan algoritmusokat, amelyek segítségével a jövőben pontosabban tudjuk ezen eredményeket interpretálni.

Célunk volt, hogy létrehozzunk egy olyan agyi glükóz metabolizmusra jellemző adatbázist vagy más néven térképet, amely jó kiindulási alap lehet a későbbi kisállatokon végzett kutatásokhoz, így segítve például egy korai, egyszerű, de érzékeny humán Alzheimer-diagnosztikai módszer kifejlesztését.

Kulcsszavak: *metabolizmus, in vivo képalkotás, glükózanalóg, patkány, agy*



2. ábra

EGY KÜLÖNLEGES ENZIM: A HIDROGENÁZ

Bagyinka Csaba

az MTA doktora, tudományos tanácsadó,
MTA Szegedi Biológiai Központ Biofizikai Intézet, Szeged
csaba@brc.hu

Mi a hidrogenáz?

A hidrogenáz enzim, amely a $\text{H}_2 \rightleftharpoons 2 \text{ proton} + 2 \text{ elektron}$ reakciót katalizálja. A protonok jól elvannak a vízben, ezek koncentrációja határozza meg az oldat pH-értékét. Az elektronok viszont nem szeretnek magukban lenni, ezért valamilyen elektronhordozóhoz kapcsolódnak. Ez olyan vegyület, mely meg tud kötni vagy le tud adni egy elektront. A hidrogenáz működésének mérésekor szép színes elektronhordozókat használunk, benzilviologént vagy metilviologént. Ezek kék színűek, ha az elektron rajtuk van (vagyis, ha redukáltak), s színtelenek, ha nincs rajtuk az elektron (vagyis, ha oxidáltak). Ezért az elektronok átadása igen jól megfigyelhető, mert a megjelenő intenzív kék szín jól látható és mérhető.

Mit csinálnak az enzimek?

Az enzim (katalizátor) a katalizált reakció sebességét növeli meg. Kétszer annyi enzim duplájára növeli a sebességet, négyszer annyi négyszeresére. Az enzim a reakció során egy körfolyamatban vesz részt. Különböző, egymástól kissé eltérő enzimformák alakulnak ki, például az enzim megköti az átalakítandó anyagot, apró konformációs változásokon

megy keresztül stb., ezek az enzimformák egymásba alakulnak. De az enzimmolekulának végül ugyanabba az állapotba kell megérkeznie, ahonnan elindult, hogy újra képes legyen a reakciót katalizálni. A körfolyamat persze lehet egészen bonyolult, elágazó útvonalak, hurkok jöhetnek létre, de az enzim szempontjából alapvetően egy körben forgó reakcióról beszélhetünk.

Az enzim természetesen mindkét irányban katalizálja a reakciót, tehát esetünkben nemcsak a hidrogén elbontását elektronokra és protonokra, hanem a hidrogéngáz keletkezését is elektronokból és protonokból. Ha a reakciót zárt rendszerben békében hagyjuk, tehát megvárjuk, amíg egyensúlyba jut, akkor a hidrogén pontosan ugyanakkora sebességgel fog elbomlani elektronokra és protonokra, mint amilyen sebességgel az elektronokból és a protonokból hidrogéngáz keletkezik. Ez az egyensúly mindig a reakcióra jellemző, s az egyensúlyt az határozza meg, hogy a kezdetén a reakcióban szereplő anyagokból mennyit helyeztünk el a reakcióterfogatban. Az enzim (a katalizátor) ezt az egyensúlyt – elvileg – sosem változtatja meg, mert ha ez lehetséges lenne, akkor örökmozgót lehetne építeni, egyszerűen azzal, hogy az enzimet (katalizátort) ki-be tesszük a reakcióterfogatba.

Persze, ha a reakcióban valamilyen módon a katalizátor is részt vesz (például egy nemkívánatos mellékreakció a katalizátort tönkreteszi), akkor a reakció előbb-utóbb „nem katalizálttá” válik, mert a katalizátor elfogy. Ilyenkor „nem katalizált” reakció zajlik, mely esetleg olyan lassú is lehet, hogy az átalakulás megfigyelhetetlenné válik, a reakció gyakorlatilag megáll (például a hidrogéngáz magától igen-igen lassan bomlik le elektronokra és protonokra, a reakció katalizátor nélkül praktikusán megfigyelhetetlen).

Miért különleges a hidrogenáz?

A hidrogenáz azért különleges, mert úgy viselkedik, ahogy más, „normális” enzimek nem szoktak. Több olyan tulajdonsága is van, amelyik nem illik a „normális enzim” kategóriába.

Nem lineárisan növeli a sebességet • A többi enzimmel ellentétben, ha a hidrogenázból kétszer annyit adunk a reakcióhoz, a reakció sebessége nem duplázódik meg. Ha gondosan végigmérjük, hogy mennyivel növekszik meg a sebesség, akkor azt kapjuk, hogy kétszer annyi enzim csak 1,41-szeresére növeli a sebességet, négyszer annyi enzim növeli kétszeresére, és kilencszer annyi enzim hatására lesz háromszoros a sebesség. Vagyis a változás gyökös, az enzimkoncentráció négyzetgyökével arányosan nő a sebesség.

A reakció lag fázissal indul • A „normál” enzimek reakciósebessége rögtön a reakció elindulásának pillanatában maximális (miért is lenne másként?). A hidrogenáz ezzel szemben sokáig látszólag semmit nem „csinál”; „nem történik semmi”. Aztán egy bizonyos idő múltán (ezt az időt hívjuk *lag fázisnak*) a reakció egyszer csak elindul. Ezt követően a reakció már villámgyorsan zajlik, például megtörténhet, hogy egyórás várakozás után a reakció percek alatt egyensúlyba jut.

A reakció inhomogén • Egy enzimreakcióban az enzim igen kis koncentrációban van jelen. Az enzimek darabszáma azonban igen nagy, tehát azt látjuk (mérjük), hogy a reakcióterfogatban a reakció mindenhol elindul, a reakció homogén. Minden enzimmolekula egyformán dolgozik. A hidrogenáznál azonban a reakció nem mindenhol indul el, hanem véletlenszerűen, a térfogat egyes pontjaiban, s onnan terjed ki a teljes reakcióterfogatra. Ha a reakcióterfogatot igen vékonyra alakítjuk (vékony oldatrétegben), akkor szép kék köröket láthatunk (az elektronokat felvevő festékmolekuláknak köszönhetően), melyek egyenletes sebességgel növekednek. Több kör is kialakulhat, ezek egymásba mosódnak, míg végül, az egyensúly beálltakor az egész reakcióterfogat homogénen kék nem lesz.

A végső egyensúly nem független az enzimkoncentrációtól • Az már szemre is látszik, ha az előzőekben említett táguló köröket szemléljük, hogy azok az egymást követő, más körülmények között megismételt reakciókban nem feltétlenül lesznek egyformán kék. Ha kevés enzimet használunk, akkor egészen halványszínű reakcióelegyünk lesz, ha sokat, akkor harsány kékké válik. Ez ellentétes az enzimekről eddig alkotott tudásunkkal.

Az egyensúlyi állapotban meg is mérhetjük a koncentrációkat, így numerikusan is tudható, amit szemmel is látunk, hogy az egyensúlyi koncentrációk függenek a hozzáadott enzim mennyiségétől. A függés komplikált, de a lényeg, hogy nem független.

Az általunk detektált „egyensúly” tehát nem valódi, csak látszólagos egyensúly, mert a valódi egyensúlyban az enzim koncentrációjától való függés nem jöhetne létre.

Ugyanakkor nem arról van szó, hogy a híg enzimek „elromlanak”, semmiatt hamarabb abbahagyják a reakció katalizálását, mert ha

a reakciót oda-vissza lejátszatjuk (egyszer az egyik irányba, utána a másik irányba, amit könnyen megtehetünk a hidrogén kicserélésével nitrogéngázra, majd újabb visszacsérlésével hidrogéngázra), akkor ugyanazt a kékülést kapjuk. Tehát az enzim nem romlott el, mert képes volt visszafele is katalizálni a reakciót, majd újra az eredeti irányba is. Ha elromlott volna, akkor ezt nem tudtuk volna megfigyelni. Ezt az oda-vissza katalizálást sokszor meg lehet csinálni, ennek csak az szab gátat, hogy a reakcióelegy párolog, s ha sokáig hagyjuk párologni, akkor beszárad. Tehát az enzim nem „romlik” el, mégis úgy tesz, mintha elromlott, majd újra megjavult volna.

Mivel magyarázható ez a különleges viselkedés?

Kutatócsoportunk az enzim különleges viselkedését azzal magyarázza, hogy az enzim működése során két autokatalitikus reakciólépés is történik.

Mi az autokatalitikus reakció?

Ahhoz, hogy az autokatalitikus reakció végbemenjen, szükség van arra, hogy a termék reakcióba lépjen a kiindulási anyaggal (pozitív visszacsatolás). Ha formálisan akarjuk leírni, akkor az $A+B \rightleftharpoons 2B$ reakciót hívjuk (elsőrendű) autokatalitikus reakciónak. Itt a B anyag az autokatalizátor, kölcsönhatása az A anyaggal az autokatalitikus lépés. Ha akár az A anyag, akár a B anyag hiányzik, a reakció nem jön létre. Mivel a reakció során a B anyag koncentrációja folyamatosan növekszik, ezért a reakció sebessége is folyamatosan növekszik, egészen addig, míg az A anyag csökkenése ezt a hatást nem kompenzálja.

A reakció nem annyira különleges, mint képzeljük, mert például a tisztelt olvasó is egy (kissé bonyolultabb) autokatalitikus reakció terméke. Az ő létrejöttéhez két (különnemű)

emberi egyedre és táplálékra volt szükség (formálisan $A+B+\text{táplálék} \rightleftharpoons 2A+B$ vagy $A+B+\text{táplálék} \rightleftharpoons A+2B$, ez egy másodrendű autokatalitikus reakció). Elsőrendű autokatalitikus reakciókra a legismertebb példa a sejtosztódás, ahol a táplálékból egy sejt közreműködése révén két sejtünk lesz.

Autokatalitikus reakciók nem csak az élővilághoz kapcsolódnak, „tisztá” kémiai reakciókban is ismertek.

Hol vannak autokatalitikus reakciók a hidrogenáz enzimműködése során?

A hidrogenáz a reakció kezdetén úgynevezett „inaktív” állapotban van. Az enzim aktív centruma, ahová a hidrogéngáznak be kellene kötnie, blokkolva van. Ahhoz, hogy működőképes enzim legyen belőle, „aktiválni” kell. Az aktiválás ebben az esetben azt jelenti, hogy egy (vagy több) elektront hozzá kell adni az enzimhez (redukálni kell), s ezzel az elektronnal a blokkoló anyag (ennek természete nem pontosan ismert, annyit tudunk, hogy valamilyen oxigénvegyület) eltávolítható. Az elektron jöhet valamilyen redukáló anyagtól, melyet kívülről adunk a reakcióelegyhez, de jöhet egy „aktív” hidrogenáz molekulától is, mely már megkötött és elbontott hidrogént, s ezért rendelkezik elektronnal. Ha a hidrogenázt hidrogéngáz alatt aktiváljuk, akkor más eshetőség nem is jöhet szóba. Ilyen „aktív” hidrogenáz igen kevés van, mert az enzimet általában oxigént tartalmazó közegben (levegőben) tároljuk, ahol bőven van alkalma reagálni az oxigénnel. A vékony reakciórétegben megjelenő növekvő körök középpontjában egy ilyen aktív hidrogenáz van, ezek az „aktív” molekulák a környezetünkben levő inaktív enzimeket aktiválják, ezzel a működőképes enzimek száma körkörösén nő, s ezek már tudják katalizálni a reakciót (a hidrogén-

gáz elbontását, az elektronhordozó kékülését). Ez a folyamat megmagyarázza a lag fázis jelenlétét is, és a reakció inhomogenitását is. Ahhoz, hogy a másik két furcsa jelenséget is megmagyarázzuk, nem elég ez az egyetlen autokatalitikus lépés. Ugyanis bármennyi enzimünk is van, ha az enzimek működőképesek, előbb-utóbb el kell érnünk az egyensúlyt. S ez az egyensúly nem függhet attól, mennyi enzimet helyezünk el a rendszerben (s esetünkben az aktív enzimek száma ráadásul egyre nő!).

A magyarázathoz arra van szükség, hogy az enzim körfolyamatában, a már aktivált enzimek egymás után következő különböző állapotok közötti átmeneteiben is létezzen egy autokatalitikus lépés. Ez az autokatalitikus lépés ugyanis képes arra, hogy az enzim körfolyamatát megszakítsa. Ha az autokatalitikus lépésben részt vevő valamelyik enzimforma koncentrációja lecsökken 1 molekula/össztérfogat alá (vagyis a reakcióterfogatban az adott formából már egyetlen egy molekula sem létezik), akkor az enzim körfolyamata leáll. Nem a reakció tényleges egyensúlyi állapotában, hanem jóval korábban. Ettől az enzim még működőképes marad; ha csak egyetlen „elfogyott” enzimformát elhelyezünk, vagy a reakció irányát megfordítjuk (esetünkben a gázok cseréjével), a reakció újra folytatódni fog. Azt, hogy az autokatalitikus lépésben részt vevő enzimforma elfogyása mikor következik be, az egyéb enzimformák közötti átmenetek sebességi állandói fogják meghatározni. Ez az idő függeni fog az egyes enzimformák koncentrációjától, ezen keresztül a teljes enzimkoncentrációtól is. Minél több enzimünk van, annál később következik be a körfolyamat megszakadása, így annál több termék keletkezik. A látszólagos egyensúly tehát függeni fog az enzimkoncentrációtól.

A hidrogenáz egyedi enzim, vagy van még ilyen több is?

Autokatalitikus folyamatban alakulnak ki a prionfehérjék ártalmas formái is, de ezek nem enzimek. Olyan enzim, melyet a működtetése előtt aktiválni kell, több is ismert. Olyan is van, melyet pontosan ugyanolyan reakcióban kell aktiválni (ezért autokatalitikus a reakció), amilyen reakciót ő maga is katalizál (illetve katalizálna, ha már aktív lenne). Ilyenek például a különböző foszforiláz enzimek.

Olyan enzim azonban, amely az enzimciklusában tartalmaz egy autokatalitikus lépést, eddig nem volt ismert. Kísérletileg csak a hidrogenázok esetében bizonyított, hogy egy ilyen lépés magában az enzimciklusban létezik, s ez munkacsoportunk eredménye. Egyéb enzimekről fellelhető irodalmi adatok arra utalnak, hogy más enzimek esetében is létezhet ez a jelenség. Érdekes, hogy minden ilyen gyanús esetben a katalizált reakcióban valamilyen gáz is szerepel. Ilyen például a CO dehidrogenáz nevű enzim, mely a szén-monoxidból a víz oxigénje segítségével szén-dioxidot képez, miközben protonok és elektronok keletkeznek. Itt megfigyelték a hosszú lag fázist. Szulfid-kinon-oxidoreduktáz esetében (ez a kénhidrogént bontja le), a hosszú lag fázist és a koncentrációfüggést is kimutatták.

A jelenség tehát nem egyedi. Az autokatalitikus lépés részletei azonban még nem ismertek. Nem tudjuk, mi történik, de gyanítjuk, hogy az enzimben egy kis konformációváltozás történik (kicsit megváltozik a szerkezete, elcsavarodik, meggömbül stb.). Ennek felfedezése, a részletek megértése adják az elkövetkező évek feladatait.

Kulcsszavak: *autokatalitikus reakció, enzimaktivitás, hidrogenáz*

DISZULFIDHIDAT TARTALMAZÓ CIKLIKUS PEPTIDEK UV-BESUGÁRZÁSÁNAK HATÁSÁRA KELETKEZŐ SZABADGYÖKÖK ÉS SZULFHIDRIL-CSOPORTOK DETEKTÁLÁSA

Gróf Pál^aa biológia tudományok kandidátusa,
dr. habil., egyetemi docensKnapp Krisztina^b

doktorjelölt

Schlosser Gitta^c

PhD, tudományos munkatárs

Nagy Tamás Milán^d

MSc-hallgató

Timári István^d

PhD-hallgató

Borics Attila^e

PhD, tudományos munkatárs

Kövér Katalin^d

az MTA doktora, egyetemi tanár

Csík Gabriella^aa biológiai tudományok kandidátusa,
Dr. habil., egyetemi docensMajer Zsuzsa^b

PhD, egyetemi docens

^aSemmelweis Egyetem Biofizika és Sugárbiológiai Intézet • ^bELTE Kémiai Intézet Szerves Kémiai Tanszék Kiroptikai Szerkezetvizsgáló Laboratórium • ^cMTA–ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport • ^dDebreceni Egyetem Kémiai Intézet NMR Laboratórium, Debrecen • ^eMTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet, Szeged

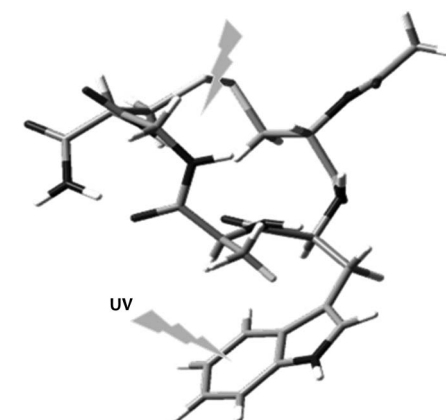
A fehérjék, peptidek diszulfidhídjaiknak fotodisszociációjával összefüggő szerkezeti és funkcionális változások tanulmányozásának, valamint a lebomlási folyamatok felderítésének biotechnológiai szempontból is óriási jelentősége van. Irodalmi adatok alapján az UVB sugárzás (280–315 nm) változást idéz elő a fehérjék (enzimek) szerkezetében, ami módosíthatja a biokatalitikus működésüket. Több fehérjénél, pl. a kecske α -laktalbumin (GLA) (Vanhooren et al., 2006) és az immunglobu-

lin fehérjék (Illyés et al., 2014) esetében végzett korábbi kutatások a triptofán szerepének tisztázására irányultak, melyek szerint a diszulfidhidakhoz kellő közelségben lévő ($d < 7 \text{ \AA}$) aromás oldallánc fotonabszorpciója révén a szerkezetstabilizáló diszulfidhidak fotolízise bekövetkezhet energia-/elektrontranszfer folyamatokban (1. ábra). A diszulfidhíd fotoredukciója során keletkező szulfhidrilcsoportok *in situ* kimutatására többféle módszer, illetve reagens alkalmas; az egyik lehetséges

kimutatás a tiolspecifikus reagensek/fluoreszcens jelzővegyületek alkalmazásával történhet, amelyek szelektíven, gyors reakcióban képesek megkötni a szabadabbá váló szulfhidrilcsoportokat ($-\text{SH}$) (Sletten et al., 2009). A képződött festék-SH adduktok fluoreszcenciával detektálhatóak és a mért fluoreszcencia intenzitásváltozásából vonhatók le minőségi és mennyiségi következtetések.

Az UV-fény hatására lejátszódó fotokémiai reakció tanulmányozása a fehérjéknél kisebb egységeken, például peptidmodelleken is lehetséges, és egyszerűbbnek tűnik a fotolízist befolyásoló szerkezeti elemek szerepének tisztázása. Főleg triptofántartalmú (W), diszulfidhíddal (S-S) ciklizált modelleket állítottunk elő, ahol a triptofán aromás oldallánca és a diszulfidhíd közötti távolság várhatóan 5–10 $\text{\AA}$: Ac-ciklo(CWKAC)- NH_2 , Ac-ciklo(CAWAC)- NH_2 és Ac-ciklo(CWAGC)- NH_2 (2. ábra). (A ciklikus peptidek szekvenciájában az aminosavak egybetűs kódja szerepel, a továbbiakban a „ciklo” rövidítése: „c”).

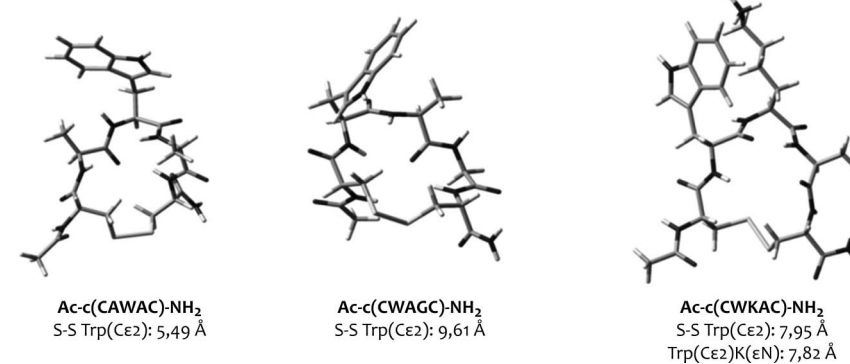
Az aminosavrész oldallancának a diszulfidhíd fotolízisére gyakorolt hatását is tanulmányozni kívántuk, így az egyes modelleknél a szekvenciákban triptofán (W) helyett tirozin (Y) vagy fenilalanin (F), vagy valin (V)



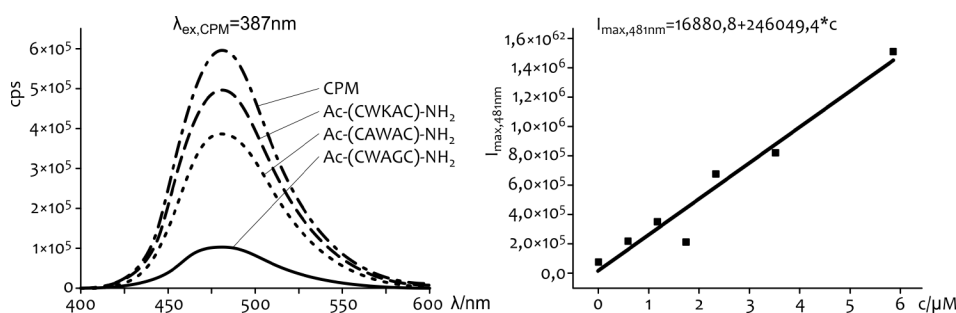
1. ábra • Az UV-fény fotodisszociációt indukálhat a fehérjeláncokon, amely során szabad szulfhidrilcsoportok keletkezhetnek.

szerepelt. A fotolízis során képződő szulfhidrilcsoportok kimutatására és kvantitatív meghatározására különböző módszereket dolgoztunk ki, de figyelembe vettük, hogy a módszer egy összetettebb fehérje esetében is sikerrel alkalmazható legyen a szulfhidrilcsoportok lokalizálására és mennyiségi meghatározására, akár igen kis mennyiségben is.

Fluoreszcencia módszert alkalmaztunk az UV-besugárzás hatására keletkező szulfhidrilcsoportok kvantitatív mérésére. A modellpep-



2. ábra • A triptofán oldallánca és a diszulfidhíd-távolságok meghatározása molekulamechanikai számolásokkal (MM) peptidmodellekben.



3. ábra • Szulfhidrilcsoportok detektálása fluoreszcencia-spektroszkópiával.
CPM-kalibráció Ac-CWAKC(Acm)-NH₂ peptiddel.

tidék oldatait oxigénmentesítettük, a besugárzást 290 nm-es hullámhosszon végeztük (16 nm rés-szélesség, 60 perc besugárzási idő, kevertetés 4 °C hőmérsékleten, argon atmoszféra) a Jobin-Yvon Fluorolog 4 spektrofluoriméter 450 W teljesítményű xenon lámpájával puffer oldatban (pH=7,5), 185–220 μM peptidkoncentrációnál. Az UV-besugárzáskor keletkező szulfhidrilcsoportok kimutatására a szulfhidrilszelektív fluoreszcens reagenst, a 7-dietilamino-3-(4-maleimidofenil)-4-metil-kumarint (Ayers et al., 1986) (CPM; $\lambda_{\text{ex}}=387$ nm, $\lambda_{\text{em}}=475$ nm) használtuk, mivel a keletkező addukt erősebben fluoreszkál, mint maga a reagens (3. ábra).

A molekulamechanikai (MM) számításokkal kapott triptofán-diszulfidhíd (W-SS) távolságokat figyelembe véve, a várt sorrend a fotolitikus reakcióban keletkező szulfhidril mennyiségére az Ac-c(CWAGC)-NH₂ <

Ac-c(CWKAC)-NH₂ < Ac-c(CAWAC)-NH₂ lenne. Kísérleteink alapján megállapítottuk (1. táblázat), hogy a fluoreszcencia alapján meghatározható sorrend Ac-c(CWKAC)-NH₂ < Ac-c(CAWAC)-NH₂ < Ac-c(CWAGC)-NH₂. Így célszerűnek látszott a CPM fluoreszcens jelzőmolekulát tartalmazó lineáris és ciklikus pentapeptid modellek vizsgálata *tömegspektrometriával*, annak érdekében, hogy a kísérlet során keletkező terméket (CPM-adduktok) azonosítani tudjuk.

A *tandem tömegspektrometria* (Bruker Esquire 3000+ ioncsapda, elektropray ionforrással) az addukt keletkezését igazolja, és a későbbiekben a kvantitatív szulfhidril-meghatározást is lehetővé teszi. Munkánk során részletesen tanulmányoztuk a CPM-jelzőmolekula pozíciójának hatását a peptidek MS/MS fragmentációjára. A tandem tömegspektrometriás mérések során ütközésindukált

peptid	W(Cε2) - SS	$I_{\text{max}}(480 \text{ nm})^*$	konc.[μM]	SH[%]
Ac-c(CWKAC)-NH ₂	7,95 Å	388 560	1,51	6,31
Ac-c(CAWAC)-NH ₂	5,49 Å	497 135	1,95	8,16
Ac-c(CWAGC)-NH ₂	9,61 Å	596 180	2,35	9,24

1. táblázat • A fotolízissel keletkező szulfhidrilcsoportok fluoreszcenciás detektálása

* mért beütésszám

disszociációt (CID) alkalmaztunk. Eredményeink azt mutatják, hogy a CPM fluoreszcens jelzőmolekula segítségével történő kvantitatív szulfhidril-meghatározás jól kombinálható a tandem tömegspektrometriára épülő szerkezetvizsgálati módszerekkel, mivel a jelzővegyület karakterisztikus módon befolyásolja a peptidek MS/MS fragmentációját. A tandem tömegspektrometria intenzíven jelentkezik a módosulást hordozó fragmentumok, függetlenül attól, hogy a peptiden belül melyik cisztein hordozza a jelzőmolekulát. A karakterisztikus fragmentumok alapján a módosulás helye a szekvenciában pontosan lokalizálható, és lehetőség nyílik az egyes módosulási pontok nagy érzékenységű, kvantitatív meghatározására is. Nagy felbontású LC-MS vizsgálataink (Waters Q-TOF Premier) szerint a keletkező CPM-peptid adduktok mellett több melléktermék is azonosítható, amelyek több csúcsban jelennek meg a kromatogramokban. Azonosítottuk a ciklikus peptidek tioéter-, illetve oxidált triptofánt tartalmazó származékait (több csúcsban) (Mozziconacci et al., 2010); a ciklikus peptideket, illetve a peptidek dimerjeit; a CPM-peptid adduktok szerkezeti izomerjeit (több csúcsban).

NMR-spektroszkópiával azért vizsgáltuk a ciklikus modellpeptidek térszerkezetét, hogy meghatározzuk az oldatbeli konformerekben a fotolitikus viselkedés szempontjából fontosnak vélt Trp-SS távolságot. A peptideknél

szokásos NMR jelhozzárendelési és szerkezet-meghatározási stratégiát követve, kétdimenziós (2D) kísérletek (¹H-¹H COSY, TOCSY, ROESY és ¹H-¹³C HSQC) sorozatát végeztük 500 MHz protonfrekvencián. A ROESY-spektrumok alapján nyert, molekulán belüli proton–proton távolságok felhasználásával az energiaminimalizált szerkezetek sokaságát kaptuk, amelyekből reprezentatív konformereket választottunk ki. A további szerkezetfinomításhoz, valamint a másodlagos szerkezeti elemek statisztikai értékeléséhez molekuladynamikai számításokat végeztünk. A másodlagos szerkezetet stabilizáló hidrogénkötések jelenlétét az amidprotonok kémiai eltolódásának hőmérsékletfüggése alapján igazoltuk. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy ugyan a kapott konformerek hasonlóak, de kisebb különbségek mutatkoznak – feltéhetőleg a másodlagos szerkezetek eltérő arányának tulajdoníthatóan – mind a főlánc konformációjában, mind a flexibilis oldalláncok elhelyezkedésében. A fotolízis szempontjából fontosnak gondolt triptofán-diszulfidhíd (W-SS) és triptofán-lizin (W-K) oldalláncok közötti távolságok előfordulási valószínűsége a konformerek sokaságában a 2. táblázatban van összesítve. A kapott értékek összhangban vannak az MM-számítások eredményével.

ESR-spektroszkópiai vizsgálatokat végeztünk annak érdekében, hogy az UV-besugárzás hatására felszakadó diszulfidhidakból

peptid	W(Cε2) - SS d < 7 Å	W(Cε2) - K(εN) 6 Å < d < 10 Å
Ac-c(CWKAC)-NH ₂	3,4%	46%
Ac-c(CAWAC)-NH ₂	33,4%	—
Ac-c(CWAGC)-NH ₂	0%	—

2. táblázat • Konformer-összetétel a fotolízis szempontjából meghatározó triptofán-diszulfidhíd (W-SS) és triptofán-lizin (W-K) oldalláncok távolságára vetítve.

keletkező tiil-gyököket csapdázunk. Méréseinkben a szabadgyök befogására 5-(dietoxifoszforil)-5-metil-1-pirrolin-N-oxid (DEPMPO) vegyületet használtunk, UVB- (280–320 nm) és UVA-tartományú (320–380 nm) besugárzás mellett, DTPA-t tartalmazó foszfátpufferben (pH~7,4). Eredményeink azt mutatják, hogy még az argongázzal oxigénmentesített pufferoldatokban is számolni kell olyan fotodisszociációkkal, melyek hidroxil-gyökök képződéséhez vezetnek. A diszulfidhidakat tartalmazó peptidek gyökös fotodisszociációjakor, a vizes oldatokban képződő szulfhidrilcsoportok mint redukálószer, hatékonyan redukálják a DEPMPO-val képződött nitroxid-szabadgyököket, amelyek EPR-inaktív hidroxilaminokat eredményeznek. A keletkező hidroxilaminokat $K_3Fe(CN)_6$ mint enyhe oxidálószer segítségével visszaoxidálva a csapdázott gyökök között elsősorban hidroxilgyökök, illetve széncentrumú szabadgyökök detektálhatók. Ezek kvantitatív meghatározása azonban csak további részletes mérések alapján lehetséges.

- Eredményeink azt mutatják, hogy a tandem tömegspektrometria mint módszer, a CPM-jelzőmolekula segítségével alkalmas a kvantitatív szulfhidril-tartalom meghatározására.

HIVATKOZÁSOK

- Ayers, Frank C. – Warner, G. L. – Smith, K. L. – Lawrencem D. A. (1986): Fluorometric Quantitation of Cellular and Nonprotein Thiols. *Analytical Biochemistry*. 154, 186–193. DOI:10.1016/0003-2697(86)90513-0
- Illyés Eszter – Staelens, S. – Vanhooren, A. – Deckmyn, H. – Hanssen, I. – Majer Zs. (2014): Role of the Trp-disulfide Triads in the UV Light Induced Degradation of a Monoclonal Antibody scFv. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 4, 5, 367–385. DOI:10.9734/IJBCRR/2014/8453 • <http://sciedomain.org/issue/483>
- Mozziconacci, Olivier – Kerwin, B. A. – Schöneich, C. J. (2010): Photolysis of an Intrachain Peptide Di-

- Az ESR-spektroszkópiai eredményeink jelzik a diszulfidhidak felszakadása következtében keletkező szabadgyök-képződést, de a tiil-gyökök kvantitatív mérése csak további vizsgálatok alapján lehetséges.
- Figyelembe véve a modell peptidek térszerkezetét és a fotolízisük eredményeit, úgy tűnik, hogy kistagszámú peptidek esetében a W–SS távolságnak nincsen meghatározó szerepe az UVB sugárzás hatására lejátszódó fotolízisben. Ennek bizonyításához más modellek (a ciklikus modellekben W helyett Y, F, V aminosav) teljes körű konformáció- és fotolízis-vizsgálata, valamint a fotolízis termékeinek további analízise szükséges.

A kutatás az OTKA (K 100720 M. Zs., K 105459 K. K.) és az MTA–MedInProt támogatásával valósult meg. Dr. Schlosser Gitta és Dr. Borics Attila munkáját a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.

Kulcsszavak: ciklopeptidek, diszulfidhid, fotolízis, szulfhidrilcsoport, fluoreszcencia, tandem tömegspektrometria, LC-MS/MS, NMR-spektroszkópia, szabadgyök-csapdázás, ESR-spektroszkópia

- sulfide Bond: Primary and Secondary Processes, Formation of H₂S, and Hydrogen Transfer Reactions. *The Journal of Physical Chemistry B*. 114, 3668–3688. DOI: 10.1021/jp910789x
- Sletten, Ellen M. – Bertozzi, Carolyn R. (2009): Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality. *Angewandte Chemie International Edition*. 48, 6974–6338. DOI: 10.1002/anie.200900942 • <http://tinyurl.com/jlks8e>
- Vanhooren, Ann – Illyés E. – Majer Zs. – Hanssens, I. (2006): Fluorescence Contributions of Individual Trp Residues in Goat a-lactalbumin. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*. 1764, 1586–1591. DOI:10.1016/j.bbapap.2006.07.011 • <http://tinyurl.com/hlyocct>

5. Orvosfizika, sugárbiológia

BEVEZETŐ

Csige István

PhD, tudományos főmunkatárs,
MTA Atomki
csige.istvan@atomki.mta.hu

Sáfrány Géza

igazgató főorvos,
Országos Közegészségügyi Központ, Országos
Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Igazgatóság

Az orvosfizika, sugárbiológia és radioökológia szekcióban hat előadás hangzott el. Ezek: 1. Hideghéty Katalin: *ELI-ALPS ionizáló sugárforrások és orvosbiológiai kutatási lehetőségek*; 2. Madas Balázs Gergely: *Hiperszenzitivitás kis sugárdózisoknál és a kialakuló mutációk számának minimalizálása*; 3. Sándor Nikolett, Léner Violetta, Harsányi Izabella, Sáfrány Géza, Hegyesi Hargita: *Vér-agy gát károsodás és regeneráció koponya-besugárzással kezelt érrelmeszesedésre hajlamos egér modellben*; 4. Bogdándi E. Noémi, Virág Piroksa, Fekete Zsolt, Brie Ioana, Barbos Ottilia, Fodor-Fischer Éva, Sáfrány Géza, Lumniczky Katalin: *A sugár- és kemoterápia hatása a regulátor T sejtek és a mieloid eredetű gátló sejtek fenotípusbeli változásaira, kolorektális daganatos betegekben*; 5. Balásházy Imre, Fűri Péter, Bálint Zsolt, Czitrovsky Blanka, Jókay Ágnes, Szántó Péter és Farkas Árpád: *A kis- és közepes dózisú ionizáló sugárzás lepkékre gyakorolt hatásának vizsgálata*; 6. Csige István, Gyila Sándor és Sóki Erzsébet: *Radonanomáliák erdélyi szén-dioxid szánzfürdők légtérben*.

Az első két előadásról önálló ismertetőt találunk ebben a lapszámban. Hegyesi Hargita és munkatársai egyszeri koponyabesugárzás hatását vizsgálták a vér-agy gát permeabilitásra,

érelmeszesedésre hajlamos, ApoE-génhiányos egerekben. Többek között tanulmányozták az érfal-regenerációban részt vevő endotél őssejtek mobilizációját és a gyulladásos immunválaszban szerepet játszó makrofágok aktivációját. A sugárzásra adott akut válaszként a vér-agy gát áteresztő képessége minden dózisonál megnövekedett, késői időpontban e hatás csak a nagy dózisonál maradt meg. Megfigyelhető volt továbbá az öregedés miatt spontán kialakuló érkárosodás is. A sugárzást követő 24 óra múlva a vérben lecsökkent az endotél őssejtek száma, míg a csontvelőben növekedést tapasztaltak, mely egy hét múlva a vérben manifesztálódott. Vizsgálataik felvetik annak a lehetőségét, hogy az érrelmeszesedésben szenvedő páciensek diagnosztikai vagy terápiás ionizáló sugárzást alkalmazó kezelése hozzájárulhat az érfal károsodásának súlyosbodásához.

Bogdándi Noémi és munkatársai olyan immunológiai markereket szeretnének azonosítani, amelyek prognosztikai értékkel rendelkezhetnek a sugárterápiára adott válasza. Kolorektális betegek vérmintáiban vizsgálták a Treg-sejtek arányát és fenotípusát a sugárterápiás kezelés előtt és után. Megállapították, hogy a Treg-sejtek aránya a sugárterápiás ke-

zelés után megnőtt, ami arra utal, hogy ezek a sejtek sugárrezisztensebbek voltak. A CD4+ sejtek osztódásának mértéke a daganatos betegekben megnőtt és kezelés után tovább fokozódott. A Treg-sejtek osztódása a kezelés után a kontroll szintjére esett vissza. Az immunrendszer gátlásáért felelős Treg-sejtek aránya a kezelés után jelentősen visszaesett, ami arra utal, hogy visszaszorult a Treg-sejtek közvetlen effektor T-limfocita-gátló és apoptózis-indukáló hatása. Jelentősen növekedett viszont a Treg-sejtek CTLA4-expressziója, ami arra utal, hogy a kezelés a Treg-sejtek dendritikus sejtekre kifejtett, kostimulációt gátló hatását fokozta.

Balásházy Imre és munkatársai feltették a kérdést: vannak-e olyan élőlények, amelyek az ionizáló sugárhatás bioindikátoraiként szolgálhatnak környezeti radioaktív szennyeződés esetén. Vizsgálataik során a természetben befogott harminc kifejlett boglárkalepke, valamint hatvan azonos fajú, laboratóriumban felnevelt hernyóból lett báb gamma- és neutron-sugárzásra adott biológiai válaszána vizsgálatára került sor. A besugárzott egyedek között 250 mGy gammadózis hatására a mortalitás 40%-os emelkedése volt megfigyelhető, ezen kívül 75%-kal csökkent a besugárzott egyedek által lerakott peteszám is. A bábok kikelése a besugárzás hatására a kontrollcsoporthoz képest későbbre tolódott. Az eredményeik összhangban vannak a fukusimai boglárkalepkékénél talált eredményekkel.

Csige István előadásában elhangzott, hogy Erdélyben, a Hargita-hegység és a Csomád-hegység környezetében a vulkáni utóműködés-ként jelentkező, főleg CO₂-ból álló mofettagázban való fürdőkúrát régóta használják érrendszeri betegségekben szenvedők terápiás kezelésére. A mofettagázok mellett radongáz is szivárog a medencékbe. Ha a radont a mofettagázok szállítják oda, akkor az jó nyomjelzője a CO₂ medencetérben való térbeli és időbeli változásainak vizsgálatára. Ebben a munkában a szerzők azonban kimutatták, hogy számos esetben (például a Bardócz-mofetta, Hargitafürdői-mofetták) a szén-dioxid-fürdők légtérben a radon anomális térbeli és időbeli változásokat mutat, amit úgy értelmeztek, hogy a medencékbe a szén-dioxid és a radon egymástól részben függetlenül, különböző helyen, és eltérő hozammal lép be. Ezeknek a radonanomáliáknak a tanulmányozásával értékes információkat nyertek a medencetér kitöltő szén-dioxid-gáznak a medencetérben történő áramlási és a szabad levegővel való keveredési viszonyairól is, amelynek birtokában jobban tervezhető a medencetér optimális kialakítása. A radongáz anomális viselkedése miatt a szárazfürdők medencehelyiségeiben rendszeresen szolgáltatott teljesítő személyzet radon elleni védelme céljából a személyi radondoziméterek alkalmazását tartják célszerűnek, ami nélkül a radon-sugárterhelések becslésében akár egy nagyságrendnyi bizonytalanság is lehet.

ELI-ALPS IONIZÁLÓ SUGÁRFORRÁSOK ÉS ORVOSBIOLÓGIAI KUTATÁSI LEHETŐSÉGEK

Hideghéty Katalin

PhD, egyetemi docens,
ELI-ALPS Nonprofit Kft., Szeged,
Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika
katalin.hideghety@gmail.com

Szabó Rita

tudományos segédmunkatárs,
ELI-ALPS, ELI_HU Nonprofit Kft., Szeged

Ughy Bettina

PhD, tudományos munkatárs,
ELI-ALPS, ELI_HU Nonprofit Kft., Szeged,
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Polanek Róbert

tudományos segédmunkatárs,
ELI-ALPS, ELI-HU Nonprofit Kft., Szeged

Szabó Zoltán

tudományos segédmunkatárs,
ELI-HU Nonprofit Kft., Szeged,
MTA Szegedi Biológiai Központ

Tőkés Tünde

PhD, tudományos munkatárs,
ELI-ALPS, ELI-HU Nonprofit Kft., Szeged,
SZTE Kísérleti Sebészeti és Műtéttani Intézet

Az elkövetkező években három, európai összefogással létesülő központban indulhatnak el ultranagy intenzitású fényt igénylő kísérleti kutatások: a Prága melletti ELI Beamline Berendezésben (ELI Beamline Facility), a Bukarest közelében, Măgurele-ben megvalósuló ELI Fotonukleáris Berendezésnél (ELI Photonuclear Facility) és a Szegeden épülő ELI Attoszekundumos Fényimpulzus Forrásnál (ELI-ALPS). A magyarországi létesítmény a lehető legnagyobb ismétlési frekvenciával biztosítja a lehető legrövidebb időtartamú (femto- és attoszekundumos) elektromágneses impulzusokat a terrahertztől (10¹² Hz) a röntgensugárzásig (10¹⁷ Hz) terjedő frekvenciatartományban, ideértve az infravörös, a látható és az ultrabolya fényt is. Ez széles spektrumú fizikai, kémiai, anyagszerkezeti, attoszekundumos kutatások számára

nyit egyedülálló teret, melyek mellett lehetővé válik széles körű orvosi biológiai kísérleti tanulmányok végzése is. A közép-infravörös (MIR) spektrális tartomány bizonyos biomolekulák szelektív gerjesztésére, detektálására vagy elbontására alkalmas, amelyek abszorpciósi vonalai, a 3–15 µm-es tartományba esnek. Az ELI-ALPS-nál beállítandó ultrarövid impulzus tartamú MIR-lézerrendszereket az eddigi orvostudományi lézeralkalmazások, így a lézeres fogászat, szemészet, bőrgyógyászat, a lézersebészet számos ága, az angioplasztika, endoszkópos lézeres beavatkozások és lézeres kötőrés (vesekő) területei tudják majd hasznosítani, valamint elősegíthetik a lézeres kezelések optimalizálását. A lézeres klinikai alkalmazások palettája is jelentősen bővíülhet az új lézerrendszerekkel végzett preklinikai kísérletek eredményei nyomán. További nagy

jelentőségű kutatási területek a lézerrendszerrel gyorsított részecskenyalábok sugárterápiás alkalmazási lehetőségeinek kidolgozása, (melyek nagy költségigényű sugárminőségeket válthatnak ki, és így széles körű elérhetőséget biztosíthatnának), illetve a lézergenerált ionizáló sugárzás potenciális előnyeinek, biológiai hatásainak vizsgálata.

Lézeres részecskegyorsítás

Ha egy közeg megfelelő hőfokot ér el, akkor atomjai ionizálódnak. Az anyagnak ezt az állapotát nevezzük plazmának. Ezt az állapotot nagy intenzitású lézernyalábbal is elérhetjük, miközben a nagy intenzitású lézer keltette elektromágneses tér hatására a töltött részecskék akár relativisztikus energiákra is felgyorsulhatnak. Az elmúlt évtized kutatásai számos mechanizmust tártak fel hatékony, lézeralapú iongyorsításra. Az ELI-ALPS a lézerimpulzusokat 1 kHz, illetve 10 Hz ismétlési frekvenciával kibocsátó lézerrendszerei közül az utóbbi, 10^{21} – 10^{22} W/cm² csúcsintenzitású fókuszált fény létrehozásával hatékony elektrongyorsítást és proton/szénion sugárforrás létrehozását teszik majd lehetővé. Ezen részecskeforrások paramétereinek monitorozására, a plazmaképződés, céltárgy-sűrűség tulajdonságainak kutatására a nagy lézerberendezéseket speciális diagnosztikai, dozimetriai mérőeszközök egészítik ki. Ezenkívül a szegedi ELI-ALPS központban az intenzív terahertzes impulzusokkal végzett lézeres utógyorsítás teljesen új megközelítéseinek tudományos kipróbálása is elvégezhető lesz. Az ELI-ALPS lézeres részecskegyorsítás révén sugárkezelésre potenciálisan alkalmas ionizáló részecske- és egyéb forrásai közül kiemelendő az ultranagy energiájú és dózisteljesítményű elektronnyaláb, a gyorsított magrészecskék, protonok, ionok létrehozása, vala-

mint az ultrarövid impulzusú infravörös lézer filamentációs mélységi ionizációja. A biztonságos humán alkalmazás előfeltétele a megfelelő komplex berendezések, körülmények kialakítása, a dóziseloszlás kalkulálása, optimalizálása és mérése, valamint széles körű összehasonlító biológiai kísérletek végzése, melyekhez a fejlett hazai orvosi biológiai, biotechnológiai kutatócsoportok nyújtanak megbízható alapot és háttérrel.

Szakirodalmi áttekintés

A technikai fejlesztések nyomán egyes nagyobb lézerkutató központokban, a 2000-es évektől elindulhatott a lézergyorsított ionizáló sugárforrások hatásának biológiai tesztelése. Lézergerjesztett, elektron-, illetve protonforrások, valamint másodlagos fotonnyalábok speciális jellemzője az ultranagy intenzitás, a pulzáló üzemmód és az egyes impulzusok extrém rövidsége. Japán szerzők (Shinohara et al., 2004) L5178Y egérsejteket és ezek XRCC4-deficiens mutáns verzióját sugarozták 10^{13} Gy/sec dózisteljesítményű fotonimpulzusokkal. A kolónia esszével meghatározott sejttúlélési görbék azonosak voltak a cézium standard sugárforrással felvett görbékkel. Ugyanígy nem volt releváns különbség a drezdai Helmholtz Központban lézergyorsított, ismétlődő, nagy intenzitású elektronimpulzusokkal *versus* folyamatos üzemmódú klinikai elektronnyalábbal besugárzott sejtek túlélése és DNS kettős szál töréseik számában sem (Laschinsky et al., 2012). Lézer által gyorsított nagyon nagy energiájú (150–250 MeV) elektronnyaláb (VHEE) Monte Carlo-szimulációval kalkulált prosztatabesugárzás dóziseloszlását elemezve, ennek számos elméleti előnyére mutattak rá a szerzők (Desrosiers et al., 2008). Továbbá felvetették, hogy ma már meg lehetne valósítani ilyen VHEE-gyor-

sított lézerplazma technológiával, nagy dózisteljesítmény, valamint szelektív dózírozhatóság mellett a kis átmérőjű mezőegységeket finoman hangolva a céltér fogat pásztázását, nagy felbontású intenzitás modulált besugárzást eredményezve. Münchenben az ATLAS titán-zafir lézerrel (400 mJ energiájú 30 fs-os impulzus) valósították meg a lézerplazma protongyorsítást. Két minikvadropól mágneset alkalmaztak a protonnyaláb 1,2 m-es távolságon történő fókuszálására és energiaszűrésére, $5,3 \pm 0,15$ MeV energiájú, kvázi monoenergetikus protonnyalábot létrehozva. Ezzel sugaroztak be humán tumorsejteket 0,13-tól 7 Gy dózistartományban, egyetlen impulzussal. Konvencionális protonforrásként a müncheni tandem gyorsító szolgált, ahol azonos protonenergiával sugarozták a sejteket. Alexa 488 festést alkalmaztak a 53bp1 és Cy3 festést γ -H2AX fókuszok kimutatására. A relatív biológiai hatékonyság meghatározását 200 keV-os referencia fotonforráshoz hasonlítva végezték. Így a lézergyorsított protonnyaláb RBE-je $1,3 \pm 0,3$ -nak adódott, egyezően a ciklotronban gyorsított konvencionális protonok RBE-jével a referencia fotonforráshoz képest (Schmid et al., 2012). Fontos lépés volt az integrált dozimetriai és sejtbesugárzó rendszer kidolgozása, mely a lézerindukált protonbesugárzás alatt lehetővé teszi a pontos dózismonitorozást (Richter et al., 2011). Az *in vitro* kísérletek után sor került az első kisállatbesugárzásra is Münchenben 23 MeV-os lézergyorsított protonnal. Humán fej-nyak laphámkarcinóma sejtek hátsó végtagi xenograftjának 20 Gy-vel történő besugárzása után ultrahanggal detektálták a tumorválaszt. Nem észleltek különbséget a hagyományos részecskegyorsítóban keltett protonok és a lézergyorsított protonnyaláb biológiai hatása között, sem pulzáló (RBE: $1,22 \pm$

0,19) sem folyamatos üzemmódban (RBE: $1,10 \pm 0,18$) (7). Összegezve tehát, az eddigi, korlátozott számú sugárbiológiai vizsgálat nem talált különbséget a lézerkeltett és a konvencionálisan gyorsított különböző ionizáló részecskenyalábok biológiai hatásában.

Szegedi sugárbiológiai kísérletek

Munkacsoportunk számos tudományos műhellyel együttműködve kezdte 2010-ben a sugárbiológiai kísérleteket a Pécsi és a Szegedi Egyetem Onkoterápiás Klinikáján elérhető, konvencionális humán sugárkezelésre használt foton-, elektron-forrásokkal (kobalt-ágú, lineáris gyorsító) és BrainLab sztereotaktikus rendszerrel, célzottan a lézerközpont ionizáló sugárforrásainak tesztelésére készülve. Minden kísérletsorozathoz speciális kollimátorok, biológiai objektumok kezelésére alkalmas kiegészítő eszközök fejlesztése történt, és ezekkel pontos dozimetriai méréseket végeztünk. A sejt kultúra-kísérletek klasszikus sugárbiológia végpontjai kutatásaink alapján kiegészíthetők a sejttúlélés dinamikus követésére alkalmas impedancia alapú mérésekkel (Mán et al., 2015). Kisállatkísérleteinkhez kidolgoztuk hat patkány egyidejű, nagy pontosságú fokális agyi besugárzási módszerét (Hideghéty et al., 2013). A besugárzás hatásának detektálását komplex neurofunkcionális, képalkotó (MRI), hisztopatológiai és molekuláris vizsgálatokkal végeztük. E tradicionális sugárbiológiai rendszerek mellett bevezettük a zebradánió (*Danio rerio*) embrió gerinces modellt, köztes lépésként az *in vitro* sejtenyészet-alapú és kisemlőállat-vizsgálatok között. A zebrahál gyorsan és bőségesen szaporodik, könnyen tartható, tenyészthető, akár a hadronforrás melletti helyen is. Az 1–2 mm-es embriók és a korai felnőtt egyedek optikailag átlátszóak, a szervi elváltozások, il-

letve egyes szervek fejlődése a fluoreszcens festéket termelő transzgenikus típusoknál könnyen detektálható. Számos kulcsfontosságú génje jól konzervált, megfelel humán DNS-szakaszoknak, amelyek fontos szerepet töltenek be a fejlődés, a sejtciklus, proliferáció és differenciálódás során, illetve a DNS-károsodások kijavító folyamataiban. Mind a megtermékenyítés, mind az embrionális fejlődés extrakorporálisan történik, jól manipulálható, tanulmányozható. A legtöbb szerv, például a szem, agy, szív, máj, izmok, csontok valamint a gyomor-bél rendszer kifejlődése közel 48 óra alatt teljessé válik. A kis méret nagy térbeli felbontást nyújt, a teljes organizmus nagyszámú egyedeinek besugárzása megbízható letalitási adatokat eredményez. Eddigi kísérleteink során különböző posztfertilizációs szakaszokban danióembriók dózistúlélés görbe meghatározását végeztük vad, illetve transzgenikus halembrió vonalaknál. Az 50%-os letalitást okozó dózis (LD₅₀) 20

Gy-nek bizonyult. Sugárvédő anyag hatására bekövetkező túlélés javulást, illetve a kutatóreaktorban elérhető neutronnyalábbal relatív biológiai hatékonyság meghatározást végeztünk, eredményeinket sejtkultúra-kísérletekkel verifikálva. A halembrió modell ígéretesnek tűnik a lézerekeltett ionizáló sugárzás által okozott károsodások vizsgálatára, különböző sugárminőségek összehasonlítására. A továbbiakban ezen gerinces modell sugárbiológiai kutatásokra optimalizált módszerének, a túlélés mellett egyéb jól reprodukálható, megbízhatóan mérhető morfológiai, funkcionális, szövettani és molekuláris végpontjainak kidolgozását végezzük az ELI-ALPS központban lézergyorsított ionizáló sugárforrások sugárbiológiai kutatásának céljából.

Kulcsszavak: lézerplazma gerjesztett ionizáló sugárforrás, ELI-ALPS, orvosi biológiai kutatás, kisállat fokális agybesugárzás, zebrafish-embrió modell

SZAKIRODALOM

DesRosiers, Colleen – Moskvina, V. – Cao, M. – Joshi, C. J. – Langer, M. (2008): Laser-plasma Generated Very High Energy Electrons in Radiation Therapy of the Prostate. *SPIE Proceedings*. 6881, Commercial and Biomedical Applications of Ultrafast Lasers VIII, 688109 (15 February 2008), DOI:10.1117/12.761663 • <http://tinyurl.com/hu63p2z>

Hideghéty Katalin – Plangár I. – Mán I. – Fekete G. – Nagy Z. – Volford G. – Tőkés T. – Szabó E. – Szabó Z. – Brinyiczki K. – Mózes P. – Németh I. (2013): Development of a Small-animal Focal Brain Irradiation Model To Study Radiation Injury And Radiation-Injury Modifiers. *International Journal of Radiation Biology*. 89, 8, 645–655. DOI: 10.3109/09553002.2013.784424 • <http://tinyurl.com/hwecnw3>

Hofmann, Kerstin M. – Schell, S. – Wilkens, J. J. (2012): Laser-driven Beam Lines for Delivering Intensity Modulated Radiation Therapy With Particle Beams. *Journal of Biophotonics*. 5, 11–12, 903–911. DOI: 10.1002/jbio.201200078 • <http://tinyurl.com/p9vepl8>

Laschinsky, Lydia – Baumann, M. – Beyreuther, E. – Enghardt, W. – Kaluza, M. – Karsch, L. – Lessmann, E. – Naumburger, D. – Nicolai, M. – Richter, C. – Sauerbrey, R. – Schlövoigt, H. P. – Pawelke, J. (2012): Radiobiological Effectiveness of Laser Accelerated Electrons in Comparison to Electron Beams from a Conventional Linear Accelerator. *Journal of Radiation Research*. 53, 3, 395–403. doi:10.1269/jrr.1108 • <http://tinyurl.com/nl65jha>

Mán Imola – Szebeni G. J. – Plangár, I. – Szabó R. E. – Tőkés T. – Szabó Z. – Nagy Z. – Fekete G. – Fajkabója R. – Puskás L. G. – Hideghéty K. – Hackler L. (2015): Novel Realtime Cell Analysis Platform for the Dynamic Monitoring of Ionizing Radiation Effects on Human Tumor Cell Lines and Primary Fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*. 12, 3, 4610–4619. DOI: 10.3892/mmr.2015.4004 • <http://tinyurl.com/ppqx225>

Richter, C. – Karsch, L. – Dammene, Y. – Kraft, S. D. – Metzkes, J. – Schramm, U. – Schürer, M. – Sobiella, M. – Weber, A. – Zeil, K. – Pawelke, J. (2011): A Dosimetric System for Quantitative Cell Irradiation

Experiments with Laser-accelerated Protons. *Physics in Medicine and Biology*. Mar, 21, 56, 6, 1529–1543. DOI: 10.1088/0031-9155/56/6/002 • <http://tinyurl.com/ogmywlh>

Shinohara, Kunio – Nakano, H. – Miyazaki, N. – Tago, M. – Kodama, R. (2004): Effects of Single-pulse (< or = 1 ps) X-rays from Laser-produced Plasmas on Mammalian Cells. *Journal of Radiation Research*. 45, 4, 509–514. DOI: 10.1269/jrr.45.509 • <http://jrr.oxfordjournals.org/content/45/4/509.full.pdf+html>

Schmid, Thomas – Allinger, K. – Bin, J. – Dollinger, G. – Drexler, G. – Humble, N. – Reinhardt, S. – Zlobinskaya, O. – Schreiber, J. – Wilkens, J. (2012): Relative Biological Effectiveness of Single-shot

Irradiation with Laser-driven Nanosecond Proton Bunches. *IJROPB – International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 84, 3, S684–S685. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.1828 • [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)02772-1/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)02772-1/fulltext)

Zlobinskaya, Olga – Siebenwirth, C. – Greubel, C. – Hable, V. – Hertzenberger, R. – Humble, N. – Reinhardt, S. – Michalski, D. – Röper, B. – Multhoff, G. – Dollinger, G. – Wilkens, J. J. – Schmid, T. E. (2014): The Effects of Ultra-high Dose Rate Proton Irradiation on Growth Delay in the Treatment of Human Tumor Xenografts in Nude Mice. *Radiation Research*. Feb; 181, 2, 177–183. DOI: 10.1667/RR13464.1 • <http://www.bioone.org/doi/pdf/10.1667/RR13464.1>



KIS DÓZIS, NAGY ÉRZÉKENYSÉG: A SUGÁRVÉDELMI SZABÁLYOZÁS ALAPFELTEVÉSE ÉS A SEJTEK HIPERSZENZITIVITÁSA

Madas Balázs Gergely

PhD, mérnök fizikus
madas.balazs@energia.mta.hu

Hanusovszky Livia

fizikus

Drozdik Emese

fizikus

MTA Energiatudományi Kutatóközpont Környezetfizikai Laboratórium

*A sugárvédelmi szabályozás alapfeltevése,
és a kis dózisok kockázatának jelentősége
mindennapi életünkben*

A sugárvédelmi szabályozás egyik alapvető kérdése, hogy a különböző mértékű sugárterhelések milyen egészségkárosodást okoznak. A szabályozás szempontjából az egészségkárosodások közül is elsősorban azoknak az úgynevezett sztochasztikus hatásoknak a dózisfüggése érdekes, amelyek nem szükségszerű következményei a besugárzásnak. E hatások közül legfontosabbak a különböző daganatos megbetegedések.

Ezek kialakulásának dózisfüggéséről elsősorban azok a felmérések nyújtanak információt, amelyek egy sugárterhelésnek kitett nagyobb embercsoportban határozták meg a betegségek, illetve az ezekből fakadó halálozások gyakoriságát, amelyet azután össze lehetett hasonlítani a sugárzásnak ki nem tett populációra vonatkozó gyakoriságokkal. E

felmérések közül a legjelentősebb a Nagaszkira és Hirosimára ledobott atombombák túlélőinek vizsgálata, amely alapján azt állapították meg, hogy a sugárterhelés függvényében a rákkockázat lineárisan nő.

Lényeges azonban, hogy ez a lineáris összefüggés viszonylag nagy dózisoknál tekinthető csak pontosnak. A dózis csökkenésével ugyanis az egyéb környezeti tényezők hatása egyre jelentősebbé válik. Ráadásul a vizsgált populáció mérete elvi minimumot határoz meg a kimutatható kockázat mértékére vonatkozóan, amelynél kisebb kockázat az adott egyedszám mellett akkor sem lenne mérhető, ha az egyéb környezeti tényezők hatását teljes mértékben ki tudnánk szűrni. Így, miközben örömmel vennénk, ha valaki egy adott felmérés révén bebizonyítaná, hogy vannak olyan kicsiny sugárterhelések, amelyeknek nincsen kockázatuk, ez elvi megfontolások alapján is lehetetlen. Nincsen tehát olyan felmérés, amely meggyőző lenne abban

a tekintetben, hogy a kockázat kis dózisoknál is arányos a sugárterheléssel. Emiatt a sugárvédelem alapjául szolgáló LNT-hipotézis,¹ amely szerint a kockázat a dózis függvényében lineárisan nő, és az origón halad át, azaz nincsen olyan kicsiny dózis, amely ne növelné a rákkockázatot, valóban feltételezés, nincsen rá bizonyíték.

Azt azonban szem előtt kell tartani, hogy miután a dózis-hatás összefüggésre sugárvédelmi szabályozás épül, ezért valamilyen kapcsolatot szükséges feltételezni a sugárterhelés és a kockázat között. Másképp fogalmazva, az nem lehetőség, hogy anélkül vessük el az LNT-modellt, hogy egy másik dózis-hatás összefüggést állítanánk a helyére. Ugyanakkor annak, hogy milyen dózis-hatás összefüggést feltételezünk, komoly gyakorlati következményei vannak.

Közismert tény, hogy a dohányzás tüdőrákot okoz, amely annál valószínűbben gyógyítható, minél korábban észlelik a daganatot. Az észlelés valószínűségét növeli a mellkasröntgen-vizsgálat, amely viszonylag csekély sugárterheléssel jár, ám valamilyen mértékben növelheti a tüdőrák kialakulásának kockázatát. Ha a kockázat nulla lenne, akkor a rendszeresen dohányzók számára célszerű lenne minél gyakrabban mellkasröntgen-vizsgálaton részt venni. Ha azonban a röntgenvizsgálat nagy kockázatot jelentene, esetleg nagyobb, mint amennyivel a korai észlelés növeli a gyógyulás valószínűségét, akkor a dohányzóknak nem lenne célszerű részt venniük egyetlen röntgenvizsgálaton sem. A vizsgálat kockázata alighanem valahol e két véglet között van. Ha a nagyságát pontosan ismerenénk, meg tudnánk becsülni, hogy milyen gyakran kellene röntgenvizsgálatra járni.

¹ LNT – *linear non-threshold*; lineáris, küszöb nélküli

*Kis dózisok kísérleti vizsgálata
és az ebből való kockázatbecslés
alapvető nehézségei*

A fenti példa is szemlélteti, hogy a dózis-hatás összefüggés megismerésének fontos következményei lehetnek. Korábban láttuk azt is, hogy a besugárzott emberi populációkból való következtetés több ok miatt is korlátokba ütközik. E korlátok miatt más eszközökhöz, pontosabban más kísérleti alanyokhoz, más élő rendszerekhez vagyunk kénytelenek fordulni, ha szeretnénk a kis dózisok hatását megérteni és egészségi kockázatukat megbecsülni. Az egyik lehetőséget az állatkísérletek jelentik, amelyek azt a problémát vetik fel, hogy az ott megfigyelt jelenségek és még inkább az ott mért dózis-hatás összefüggések hogyan alkalmazhatóak emberekre. Még ha a jelenségek egy megfelelően választott állatfajnál hasonlóak is, a szervezetszintű dózis-hatás összefüggések alighanem különbözőek a különböző fajoknál.

Egy másik kísérleti rendszert jelentenek az emberből elkülönített sejtek, esetleg szövetek, amelyek azt a kihívást állítják elénk, hogy a különböző szerveződési szinteken megfigyelhető jelenségek között találjunk kapcsolatot. Miután a különböző szerveződési szintek egymásra épülnek, legalább elviekben remélhetjük, hogy ezek az összefüggések léteznek, még ha nem is nyilvánvalóak.

Az említett módszerekkel számos olyan jelenséget sikerült megfigyelni, amelyek azt mutatják, hogy az adott kísérleti rendszerben a dózis-hatás összefüggések nem lineárisak a kis dózis tartományban. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a kockázat dózisfüggése sem lineáris. Azt azonban nem szabad elfelejteni, hogy miután a kísérleti rendszer nem azonos azzal a rendszerrel, amelyre vonatko-

zőan meg szeretnénk határozni a kockázati görbét, a sugallásnál erősebb kifejezést nem használhatunk. A kérdés tehát az, hogy ezek a jelenségek hogyan mutakozhatnak meg a szervezet szintjén. Mielőtt megnéznénk erre egy példát, ismerjünk meg néhány jelenséget, amelyek a kis dózisokra jellemzőek!

Kísérleti jelenségek, amelyek a kockázat nemlineáris dóziszfüggését sugallják

Az ionizáló sugárzás kölcsönhatásba léphet a sejtek örökítőanyagával, esetünkben a DNS-sel. Ennek következtében a DNS-ben szerkezeti változások következnek be, sérülések keletkeznek. Nem kevés fehérje felel azért, hogy a DNS szerkezetét helyreállítsa, azonban ez esetenként azzal jár, hogy a DNS információtartalma megváltozik, azaz mutáció keletkezik. Miután a keletkező DNS-sérülések száma arányos a sugárterheléssel, továbbá feltételezhető, hogy a mutációk száma arányos a sérülések számával, a rákkockázat pedig a mutációk számával, belátható, hogy ha a DNS-sérülésekkel hozzuk kapcsolatba a kockázat növekedését, akkor könnyen eljutunk az LNT-modellhez. A fent említett kisdózis-jelenségeket azonban éppen az jellemzi, hogy kiváltásukhoz nincs szükség arra, hogy az ionizáló sugárzás a sejtmaggal kölcsönhatásba lépjen, és DNS-sérüléseket okozzon.

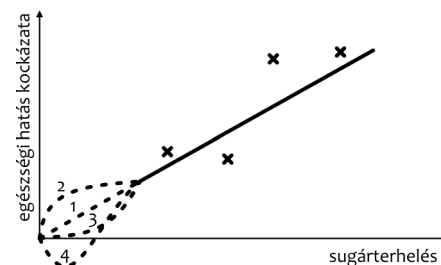
Vannak olyan jelenségek is, amelyek azt sejtetik, hogy a kis dózisok kockázatosabbak, mint amit a sugárvédelmi szabályozás feltételez. Az egyik ilyen jelenség lényege az, hogy sugárválaszt figyelhetünk meg olyan sejtekben, amelyek nem léptek kölcsönhatásba ionizáló sugárzással, csak olyan sejtekkel, amelyek kölcsönhatásba léptek ionizáló sugárzással. Ezt a jelenséget szomszédhatásnak nevezzük, hiszen a besugárzott sejtek szomszédaiban figyelhető meg. A szomszédsejtek sugárválasza

persze hasonlóan összetett, mint az eltalált sejteké, így a bekövetkező változás e komplex válasz több elemében is mérhető, például a DNS-sérülések megjelenésében is. Ezek száma azonban jelentősen elmarad attól, ami a közvetlenül eltalált sejteket jellemzi. Részben emiatt a szomszédhatás jelentősége a dózis növekedésével csökken. Ha a sugárterhelés növekedése miatt már minden sejt kölcsönhatásba lép az ionizáló sugárzással, a szomszédhatás jelentősége elhanyagolhatóvá válik. Ebből adódik, hogy a szomszédhatás kísérleti megfigyelése azt sugallja, hogy kis dózisoknál a kockázat meredekebben növekszik annál, amit az atombombák túlélőinek felmérése nagy dózisoknál mutat (1. ábra 1. szaggatott vonal).

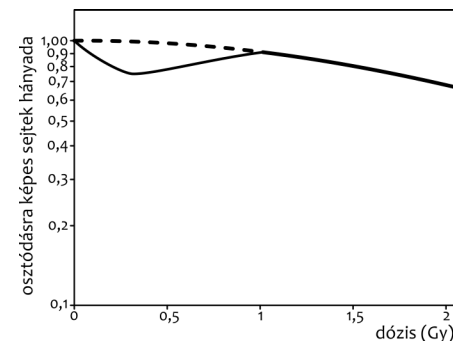
A szomszédhatás a sugárválasz besugárzástól térben távol megjelenő formájának tekinthető. Ugyanakkor a besugárzás és a hatás megjelenése nemcsak térben, hanem időben is elkülönülhet. Ennek példája a sugárzás által indukált genomikai instabilitás is, amely azt jelenti, hogy a besugárzott sejt utódaiban a mutációk keletkezési gyakorisága, azaz az egységnyi idő alatt újonnan keletkező mutációk száma jelentősen nagyobb a be nem sugárzott sejt utódaihoz képest. Ez is egy olyan jelenség, amely azt sugallja, hogy a kis dózisok kockázata nagyobb lehet annál, mint amit a nagy dózisoknál megfigyelt rákgyakoriságok alapján várnánk (1. ábra 2. szaggatott vonal).

Ugyanakkor vannak olyan jelenségek is, amelyek inkább azt sejtetik, hogy a kis dózisok kevésbé kockázatosak, mint amit a sugárvédelmi szabályozás feltételez. Ezek közé tartoznak az adaptív válaszok is. Sokféle kísérleti rendszerben megfigyelhető, hogy ha egy nagyobb sugárterhelést megelőz egy kisebb, akkor a káros hatás kisebb, mintha csak

a nagy sugárterhelés következett volna be. Ez azt jelenti, hogy a kis dózisok nyomán csökken a későbbi besugárzások kockázata. Ez már önmagában azt sugallja, hogy a kockázat a dózis függvényében lassabban nő, mint amit a nagy dózisoknál megfigyelt rákgyakoriságok alapján várnánk (1. ábra 3. szaggatott vonal). Ha azonban ehhez hozzávesszük azokat az állatkísérleteket, amelyek azt mutatják, hogy a kis dózisú besugárzások hatása akkor is pozitív, ha nincs később nagy dózisú besugárzás, akkor az már azt is jelentheti, hogy a kis dózisok nem csupán kevésbé növelik a kockázatot, mint várnánk, hanem egyenesen csökkentik azt (1. ábra 4. szaggatott vonal).



1. ábra • Az LNT-modell és esetleges alternatívái. A keresztek besugárzott populációkban megfigyelt gyakoriságokat szimbolizálnak, amelyek azt mutatják, hogy a kockázat dózisfüggése lineáris (folytonos vonal). A sugárvédelmi szabályozás ennek a kiterjesztését alkalmazza kis dózisoknál is (1. szaggatott vonal). Egyes jelenségek (például szomszédhatás, genomikai instabilitás) ennél nagyobb kockázatot sugallnak (2. szaggatott vonal), míg más jelenségek (például adaptív válaszok) ennél kisebbet (3. szaggatott vonal), akár olyat, amely a negatív tartományban is megfordul (4. szaggatott vonal). Utóbbi már a kis dózisok kockázatcsökkentő hatását jelentené.



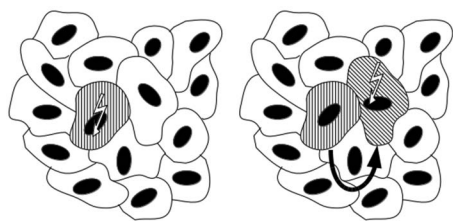
2. ábra • Hiperszenzitivitás kis dózisoknál. Az osztódásra képes sejtek hányada a sugárterhelés függvényében nem monoton csökken, hanem egy lokális minimum után a dózis növekedésével nő az utódokat létrehozó sejtek száma. Nagy dózisoknál (~1 Gy felett) a túlélési görbe jól leírható egy exponenciális függvénnyel.

Hiperszenzitivitás kis dózisoknál és a kialakuló mutációk számának minimalizálása

Egy másik, kis dózisoknál gyakran megfigyelt jelenség a hiperszenzitivitás, melynek egyik megnyilvánulási formája, hogy az osztódásra képes sejtek száma a sugárterhelés függvényében nem monoton csökken, hanem van egy lokális minimum (~0,3 Gy-nél), amit követően a dózis növekedésével nő az utódokat létrehozó sejtek száma. Előfordul az is, hogy minimum nincsen, de a kis dózisoknál (~0 és 0,3 Gy között) a túlélési görbe meredeksége jóval nagyobb, mint a valamivel nagyobb dózisoknál (~0,3 és 1 Gy között). A jelenség azért is érdekes, mert a túlélési görbe a hiperszenzitív tartományon kívül (~1 Gy felett) jól leírható egy exponenciális függvénnyel, melynek jellege a különféle sejteknél azonos, és a különböző sugárfajtáktól való függése is jól ismert, továbbá elméletileg is jól megalapo-

zott. Emiatt az ettől való eltérés, anomália még szembetűnőbb.

Ha a jelenséget önmagában nézzük, akkor az lehet az érzésünk, hogy a kis dózisok kockázata nagyobb, mint amit a nagy dózisoknál megfigyelt rákgyakoriság alapján várnánk, hiszen egységnyi dózis hatása sokkal nagyobb a kis dózisoknál, mint a valamivel nagyobbaknál. A kis dózisok nagy hatása azonban alapvetően az adott kísérleti rendszerre igaz, a jelenség szerepe az egyéni szintű rákkockázatban a korábbiakhoz hasonlóan egyáltalán nem nyilvánvaló. Meg kellene vizsgálnunk, hogy a szerveződés felsőbb szintjein milyen következményei vannak ennek a sejtszintű jelenségnek. Miután azonban a szervezetszintű válasz nagyon távol áll a sejtszintűtől, erre egyelőre nem vállalkozhatunk. Helyette csak egy szerveződési szintet lépünk, és azt vizsgáljuk meg, hogy a szövet vonatkozásában milyen következményei lehetnek a hiperszenzitív sugárválasznak.



3. ábra • Hogyan okozhat az ionizáló sugárzás mutációkat? A bal oldali ábrán a függőleges csíkozású sejt kölcsönhatásba lép az ionizáló sugárzással, aminek nyomán DNS-sérülések, majd mutációk keletkeznek benne. A jobb oldali ábrán a ferdén csíkozott sejtet éri sugárzás, az elpusztul, de a mellette álló függőleges csíkozású sejt emiatt osztódik, ami mutációkhoz vezet (a nyíl jelzi a pótlást, aminek nyomán két függőleges csíkozású sejt jelennek meg, de ezt nem ábrázoltuk).

Az első gondolat, amit meg kell fontolnunk az, hogy miközben a sejtpusztulás egy egysejtű élőlény esetén mindenképpen káros hatásnak tekintendő, addig ez korántsem egyértelmű egy többsejtű élőlényben. Sőt, a szervezetben gyakran éppen az okozza a bajt, hogy egyes sejtek megpróbálják elkerülni a szabályozott sejtpusztulást, és ehelyett a környező szövetre való tekintet nélkül és korlátok nélkül folytatják az osztódást, aminek nyomán daganat jelenik meg a szervezetben. Ebből a szempontból nézve a megfelelő sejtek pusztulása kimondottan előnyös lehet a többsejtű élőlény számára.

Ugyanakkor fontos azt is látni, hogy ha feltételezzük a sejtszám állandóságát a szövetben, akkor egy-egy sejt pusztulása egy-egy többletosztódást is maga után von. Miután a spontán mutációk többsége a sejtosztódás kapcsán keletkezik, így közvetve a sejtek pusztulása is mutációkat eredményez. Bár az ionizáló sugárzás mutagén voltát többnyire azzal magyarázzák, hogy a sugárzás növeli a DNS-sérülések és ezen keresztül a mutációk számát is, ha a sugárzás hatékonyan pusztít el sejteket, akkor a sejtpusztulás miatti többletosztódásokon keresztül is hozzájárulhat a mutációk számának növekedéséhez. Előttünk áll tehát két folyamat, amelyeken keresztül a sugárzás növeli a mutációk számát, és ezen keresztül növelheti a rákkockázatot is.

A kis dózis hiperszenzitivitás kapcsán megfigyelhető, hogy a különböző dózistartományokban különböző folyamatok aktíválódnak az élő sejtben. Az osztódási képesség kezdeti meredek csökkenése a programozott sejthalálhoz kapcsolódik, míg abban a tartományban, ahol az osztódási képesség nő a dózis függvényében, a DNS-sérülések javítása válik intenzívvé. Előttünk áll tehát két folyamat, amely ugyan különböző dózistar-

ományokban különböző intenzitású, de közös abban, hogy sejtek vagy DNS-sérülések eltüntetésével hozzájárulnak a mutációk számának csökkentéséhez.

A szakirodalomban olvashatunk arról, hogy az élő szervezet egyes tulajdonságai magyarázhatóak azzal, hogy hozzájárulnak a rákkockázat csökkentéséhez. Emiatt is felvetődik annak a lehetősége, hogy a sejtszinten megfigyelt hiperszenzitív válasz valójában egy magasabb szintű optimalizáció következménye: az élő igyekszik minimalizálni a mutációk számát, és ezen keresztül csökkenteni a rákkockázatot. A sugárterhelés hatására a sejtekben kialakulnak sérülések, amelyek mutációkhoz vezethetnek. A különböző sejtekben azonban nem azonos mennyiségű sérülés keletkezik, emiatt pedig érdemes lehet egyes sejteket hagyni elpusztulni, ami ugyan azt vonja maga után, hogy más sejteknek osztódással kell pótolni őket, de ez járhat kevesebb mutációval, mint amennyit megtakarít a szövet a sérült sejt kiiktatásával. Ugyanakkor a sejtek fogyásával egyre kevesebb sejtnek kell egyre többet pótolnia, ami egyre „költségesebb”: az újabb és újabb sejtek likvidálása egyre több mutációt eredményez. A mutációk minimális szinten tartása az optimális számú sejt elpusztításával vezethet egy hiperszenzitív válaszhoz, ahol az osztódásra képes sejtek száma nem monoton módon változik a dózis függvényében.

Ha viszont a mutációk minimalizálása magyarázza a hiperszenzitivitást, akkor nem csupán arról van szó, hogy a hiperszenzitivitás miatt a kockázat nagyobb, mint amit az atombombák túlélőinek felmérése alapján

várunk. Ehelyett arra a következtetésre juthatunk, hogy a kis dózisok kockázata ennél kisebb. Van ugyanis egy dózistartomány, ahol az élő képes csökkenteni a besugárzás következményeit, miközben az exponenciális csökkenésű túlélési hányadot jellemző dózistartományban erre sokkal kevésbé van lehetősége.

Lehetséges tehát, hogy miközben az élő rendszer szabályozása sejtszinten hiperszenzitivitásként mutatkozik meg, szövetszinten már az érzékenység csökkenéséről, sőt csökkentéséről van szó. Mindebből jól látszik, hogy egy magasabb szerveződési szinten értelmes nyerhet egy alacsonyabb szerveződési szinten meglepő és nehezen megfogható jelenség. A megértésben pedig kulcsszerepet játszhat a biológiai folyamatok matematikai modellezése, amely összekapcsolja a különböző szerveződési szinteken megfigyelhető jelenségeket.

Madas Balázs Gergely publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP 4.2.4.A/1-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott (A2-EPFK-13-0160). A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal is támogatta (VKSZ 14-1-2015-0021).

Kulcsszavak: *ionizáló sugárzás, kis dózis hiperszenzitivitás, LNT-modell, mutáció, sugárvédelem*

6. Bioszenzorika és bio-nanotechnológia

BEVEZETŐ

Horváth Róbert

tudományos főmunkatárs,
Nanobioszenzorika Lendület Kutatócsoport,
Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet,
MTA Energiatudományi Kutatóközpont
horvathr@mfa.kfki.hu

Vonderviszt Ferenc

egyetemi tanár,
Pannon Egyetem
Bio-Nanorendszerek Kutatólaboratórium
vonoo7@almos.vein.hu

Az MBFT Kongresszusainak programjában 2013 óta szerepel külön szekcióként a *bioszenzorika* és a hozzá szorosan kapcsolódó, tőle elválaszthatatlan *bio-nanotechnológia*. Ezt a döntést a nemzetközi trendek követése mellett az indokolta, hogy a már tradicionálisan működő tudományos műhelyek mellett új kutatócsoportok is megjelentek. A biológiai és kémiai szenzorok növekvő jelentősége a biológiai alap- és alkalmazott kutatásokban, a robbanásszerű technológiai fejlődésben betöltött szerepük is fontos szempont volt. A szekció elnökei *Horváth Róbert* (MTA EK Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet) és *Vonderviszt Ferenc* (Pannon Egyetem) voltak, a szekcióban *Gyurcsányi Ervin Róbert* meghívott előadó mellett *Zimányi László*, *Szabó Tibor*, *Orgován Norbert* és *Nádor Judit* mutatta be legújabb kutatási eredményeit. A szekció tematikájához kapcsolódóan több mint tíz poszter került bemutatásra.

A szekció meghívott előadásának megtartására *Gyurcsányi Ervin Róbertet* (BME Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék) kértük fel. Rendkívül inspiráló *Kémiai érzékelés szintetikus receptorokkal és nanoszerkeze-*

tekkel című harmincperces előadása keretében ismertette legfontosabb kutatási eredményeit. Az általuk kifejlesztett eljárás lényege, hogy különféle membránokban ionsugár segítségével vagy kvarc mikropipetták elvezénylése révén nanométeres átmérőjű vékony csatornákat, ún. nanopórusokat alakítanak ki. A nanopórusok két végére feszültségkülönbség kapcsolható, és mérhető a pórusokon átfolyó ionáram erőssége. Mivel a pórusok átmérője összemérhető a kimutatni kívánt biomolekulák méretével, a molekulák pórusok falán történő kitapadása jelentős mértékben modulálja az ionáramot, ezáltal akár egyedi molekulák bekötődésének kimutatása is lehetséges. A pórusok fala szintetikus receptorok (például DNS-aptamerek) segítségével módosítható, így elérhető, hogy komplex mintából (például vér) csak egy adott komponens kötődjön meg a felületen. Ezáltal rendkívül nagy érzékenységgű jelölésmentes kémiai szenzorok állíthatók elő. Gyurcsányi és munkatársai sikeresen alkalmazták a fenti elrendezéseket vírusok kimutatására is. Érdekes eredményképp az ionáram karakterisztika vizsgálatából meghatározható

volt a vizsgált vírusok méreteloszlása is, ráadásul a dinamikus fényszóráson alapuló méretmeghatározásnál jóval nagyobb pontossággal.

A tudományos ülés következő előadója *Zimányi László* (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biofizikai Intézet) volt, aki harmincperces *Fehérjével funkcionálisított porózus szilícium fotonikus kristályok* előadása keretében ismertette mexikói és francia kutatókkal együttműködésben elért eredményeit. Kutatásaikban a mikroelektronikában és a mikrotechnológiában általánosan alkalmazott szilíciumot használták fel mint újszerű kémiai és biológiai érzékelők anyagát. A szilícium előnye, hogy nagy mennyiségben és viszonylag költséghatékonyan állítható elő, megmunkálásra és eszközökbe integrálására korunk legmodernebb iparágai épülnek. Nem utolsósorban a szilícium biokompatibilis anyag is, felülete kémiaiilag könnyen módosítható. Zimányi László és munkatársai kísérleteiben megfelelő marási technikák alkalmazásával mikro- és nanopórusos szilíciumot állítottak elő, jelentősen megnövelve ez által az előállított rétegek fajlagos felületét. Ezekbe a pórusokba fehérjét juttattak be (funkcionalizálás). Ötletes optikai és elektrokémiai elrendezéseikkel a pórusos rétegben törésmutató-, illetve vezetőképesség-változásokat idéznek elő, így a bekötött molekulák mennyisége, változásaik nagy pontossággal detektálhatóak.

A következő előadás kiválóan demonstrálta, hogy a molekuláris szintű biológiai kutatások eredményei alkalmazásra találhatnak akár az anyagtudományban és az energetikában is. *Szabó Tibor* (Szegedi Tudományegyetem Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet) *Bio-nanokompozitok alkalmazása érzékenyített napelemekben* című húszperces

előadásában beszámolt kísérleteikről, melyekben növényekből vagy baktériumokból kinyert fotoszintetikus reakciócentrum fehérjét nanoszerkezetekhez rögzítettek. Számos eredmény igazolja, hogy az így rögzített komplexek aktivitásuk jelentős részét megőrizték, alkalmasak maradtak a fény energiájának befogására. Egyik érdekes kísérletükben konkrétan bíorbaktériumból kinyert reakciócentrumokból és szén nanocsövekből hoztak létre nanokompozitokat speciális molekuláris keresztkötők alkalmazásával. A kompozitok felhasználásával sikeresen mértek fotoáram-termelődést megvilágítás alatt. Fontos előny, hogy a reakciócentrum fehérje száraz körülmények között is megőrzi aktivitását, így az újszerű kompozitotéreg elektrolitokat nem tartalmazó napcellákba is építhető. Szabó Tibor és kollégái sikeresen állítottak elő napcellákat vezető polimerek felhasználásával is, amelyek száraz körülmények között is működtek, fény hatására fotoáramot generáltak. Véleménye szerint a biológiai komponensek alkalmazása költségcsökkentő lehet, csökkentheti továbbá a leselejtezett napelemek veszélyes hulladék tartalmát is.

A szekció befejező előadásait Orgován Norbert és Nádor Judit, a Nanobioszenzorika Lendület Csoport tagjai tartották, akik Élő sejtek adhéziójának monitorozása nagy átteresztőképességű jelölésmentes optikai bioszenzorral, illetve *Biológiai objektumok titán-dioxid nanorészecskés bevonaton történő kitapadásának vizsgálata nagyérzékenységű in situ Kretschmann-ellipszometria alkalmazásával* címmel mutatták be eredményeiket. A kutatócsoport összesen négy előadással és négy poszterrel képviseltette magát a konferencián (két előadás a Modern Biofizikai Módszerek szekcióban került prezentálásra), amelyek a következő cikkben kerülnek bemutatásra.

BIOSZENZORIKA ÉS BIO-NANOTECHNOLÓGIA

Horváth Róbert

PhD, tudományos főmunkatárs,
MTA Energiatudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet Nanobioszenzorika
Lendület Kutatócsoport
horvathr@mfa.kfki.hu

A jelen dolgozat célja, hogy a laikus közönség számára is érthető módon, röviden összefoglalja a MBFT XXV. Kongresszusán a bioszenzorika és bio-nanotechnológia témakörökben elhangzott előadásokat és bemutatott poszttereket. További cél, hogy a keretekhez mértén tájékoztatást adjon az MTA Energiatudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézetben (MTA EK MFA) működő Nanobioszenzorika Lendület Kutatócsoport kutatási témáiról az általunk bemutatott előadások és posztterek tükrében. Annak érdekében, hogy kontextusba helyezzük az elhangzottakat, fontos tömören összefoglalni a bioszenzorikát és bio-nanotechnológiát övező érdeklődés okait, a tudomány és technológia jelen állásában betöltött szerepüket. Igyekszem röviden kitérni a legfontosabb kihívásokra, a felkínált lehetőségekre és a felmerülő korlátokra is.

A bioszenzorika és bio-nanotechnológia tudományban elfoglalt helye és szerepe – biomolekuláris kölcsönhatások és jelölésmentes érzékelés

Az emberiség ősi törekvése, hogy az általa tapasztalt külvilág történéseit, az észlelt jelenségeket megértse, a történések mélyebb okait

felkutassa. Mérőműszerek hiányában a kísérleti vizsgálódás kezdetén csupán az *érzékszerveire* támaszkodhatott, így nem csoda, hogy a tudományterületek felosztása is szorosan kapcsolódott az érzékszervekhez. Megjelent a hőtan, fénytan, hangtan, mechanika, melyek kibontakozása és egyre egzaktabbá válása során feltárult egy olyan *valóság*, amelyet az ember közvetlenül már nem tudott megtapasztalni. A „láthatatlan fény”, „hallhatatlan hang” és az „érezhetetlen nyomás és hő” birodalmában a fizikus kiválóan eligazodik. *Mérőműszereivel* adatokat generál, számszerűsíti a valóságot. Mint Max Born is megemlíti (Born, 1973), Goethét például taszította ez a világ, az ő számára a valóságos a közvetlenül megtapasztalható. A szubjektív, egyéni szemlélet és tapasztalat elengedhetetlenül emberi. A reáltudományok módszertana – az *objektív fogalomalkotás*, a tapasztalatok megfosztása az egyéni szubjektivitástól, a *menyisígek mérése*, az adatokat felhasználó *matematikai modellalkotás* – viszont olyan sikeresnek bizonyult, hogy napjainkban néhány grafikusan kívül alig emlékeznek Goethe elkeseredett vitájára a Newton-féle színelmélettel.

A 20. században az egzaktsági reáltudományoknak köszönhetően nagyon fontos lépé-

seket tettünk a minket körülvevő fizikai világ megismerésében. Megszületett a relativitáselmélet és a kvantummechanika, kibontakozott az elektronika. Az atomok, molekulák apró, láthatatlan világa berobbant a mindennapjainkba. A múlt században még élénk tudományos vitát válthatott ki, hogy „valóságos, valóban létező-e az elektron?”. Ma az energetikánk, kommunikációnk és mérőműszereink elképzelhetetlenek lennének nélküle, a fenti kérdést a legtöbben megmosolyogják.

A tudomány, emberi megismerés egzaktsági tétele révén általános igazságok keresetők. Az egyéni szubjektivitás elvész, de ez a megközelítés óriási *lehetőségeket* is rejt. A felhasznált fogalmak letisztultak, definiáltak, jelentésük mindenki számára ismert, nem több és nem kevesebb. Az egyéni interpretáció lehetősége minimalizálódik és nem definiált, de jól körülírt *alapfogalmak* szűk körére korlátozódik (például a halmaz fogalma a matematikában). E nélkül nem lenne űrhajó, repülőgép, okostelefon, internet. Lehetőségessé vált az egyéni intellektuális kapacitások egyesítése. Ilyen mértékű szellemi összefogásra még nem volt példa az emberiség történetében.

Napjainkban a biológia egzaktsági tudományválasztásának lehetünk szemtanúi. A mai kor egyik legfontosabb vizsgálódásának tárgya az élő anyag maga, az emberi test. A modern agykutatás és pszichológia révén maga a szellem, a gondolat is a természettudományok vizsgálatának tárgyává válhatott. Ma már tudjuk, hogy a testünket alkotó szövetek sejtekből állnak. A sejtek maguk pedig biomolekulákból (lipidek, fehérjék, DNS stb.) épülnek fel. A piciny, nanométeres méretű biomolekulák kapcsolódásai, kölcsönhatásai révén valósul meg a sejt összes funkciója. Például a sejt a külvilágot a sejtfelületén található receptorokon keresztül érzékeli. A recep-

tor és kölcsönható párjának kapcsolódása eredményeképpen konformációváltozások történhetnek a sejtfelületi receptorok sejt belüli felületén (intracelluláris felület), ezáltal ott új kötőfelületek alakulnak ki, amelyhez újabb molekulák kapcsolódhatnak. A biomolekuláris kölcsönhatások sorozatának vég-eredményeként a sejt megváltoztathatja alakját, vagy akár bizonyos fehérjék termelésébe kezdhet. A biomolekuláris kölcsönhatásokon keresztül működik az immun- és hormonrendszer, jön létre a sejt–sejt közötti kommunikáció, szabályozódnak bonyolult agyi folyamatok.

Melyek ennek a megközelítésnek a korlátai? Például a biomolekuláris kölcsönhatások feltérképezése útján megmagyarázható lesz-e, mi a gondolat, mi a lélek? Niels Bohr és Max Born, a 20. század két nagy fizikusa, a kvantummechanika úttörői szerint valószínűleg az út végén ráébredünk majd foglaimaink korlátosságára. A „test” és a „lélek” között olyan viszonyt valószínűsítünk, mint amely megfigyelhető az atomi világ építőelemeinek hullám- és részecsketermészete között. Egymással komplementer fogalmak, de egymásra nem redukálhatóak (Born, 1973). Kijelenthető viszont, hogy a biomolekuláris kölcsönhatások mély megismerése révén egy olyan tudományos és technológiai forradalom bontakozik ki, amely mindennapi jelentőségét tekintve valószínűleg felül fogja múlni a 20. század tudományos és technológiai fejlődését.

A modern biológia fejlődéséhez és az eredményei gyakorlati kiaknázásához járulhat hozzá a bioszenzorika és bio-nanotechnológia. A bioszenzorika a biológia, kémia, fizika, informatika határterületén született új, *interdiszciplináris tudományág*. Kezdetekben a biomolekulák koncentrációjának gyors, pontos és költségghatékony meghatározása volt a fő

célja. Az első bioszenzor a *vércukorszintmérő*, amely a vérben található glükóz koncentrációjának meghatározását teszi lehetővé másodpercek alatt, akár egyetlen csepp emberi vérből. A terület intenzív érdeklődésnek örvend napjainkban is.

Fontos kihívás például, hogy a vércukorszintmérőhöz hasonlóan betegségekre, kóros elváltozásokra jellemző molekulák mennyiségét is meghatározzuk testfolyadékokban. Így a betegségek nagyon korai stádiumban, akár már a kialakulásuk előtt is diagnosztizálhatóak lennének. A kapcsolódó *bio-nanotechnológiák* segítségével pedig ezen a molekuláris szinten tudnánk hatékonyan beavatkozni az élettani folyamatokba. A kihívás óriási, hiszen például a rákos elváltozásokra jellemző molekulák (ún. *biológiai markerek*) koncentrációja több nagyságrenddel alacsonyabb a vérben, mint a glükóz koncentrációja. Ráadásul a piciny mennyiségeket a milliószor-milliárd-szor nagyobb koncentrációban jelen lévő szérumfehérjék intenzív háttere mellett kell kimutatni. Ezen okokból a technológiai fejlesztések egyik fontos célja a bioszenzorok érzékenységeinek drasztikus növelése, a háttérzajok minimalizálása.

A fejlesztések révén – a koncentráció-meghatározáson túl – a bioszenzorok egyéb területeken is alkalmazásra találtak. Ilyen például a biomolekulák kapcsolódásának időbeli követése, a kötések erősségének feltérképezése (affinitásvizsgálatok). Az alap kutatások mellett például igénylik ezeket a vizsgálatokat a *gyógyszerfejlesztés* is, hiszen a gyógyszerek molekuláris hatóanyagai a legtöbb esetben sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódnak, módosítják az adott receptor funkcióját. Fontos új irány a *fragmentsalapú gyógyszerkutatás*. Ebben az esetben pár 100 Da molekulatömegű építőelem (fragments) affinitásait térké-

pezik fel, ezen elemekből, tudatos tervezés eredményeként áll később össze a hatóanyag-molekula. Ezzel párhuzamosan egyre nagyobb szerepet kap az intelligens molekuladynamikai szimulációkon alapuló gyógyszer-tervezés is. Kiderült, hogy az erősebb hatóanyag-bekötődés nem feltétlenül jelent intenzívebb biológiai választ, a sejtől izolált receptorokon végzett vizsgálatok eredménye sok esetben félrevezetőek. Ezen okokból napjainkban egyre inkább előtérbe kerülnek az *élősejt-alapú bioszenzorok*, melyek segítségével a sejtfelszíni receptorok dinamikai változásai természetes környezetükben tanulmányozhatóak, a molekuláris bekötődésen túl a biológiai aktivitás is modellezhető.

Míg a molekuláris koncentráció meghatározásánál előnyös a *molekuláris jelölők alkalmazása* – a célmolekulákhoz fluoreszcens vagy radioaktív molekulák hozzákapcsolása a könnyebb és pontosabb detektálás érdekében – a jelölők alkalmazása hátrányos is lehet. Nem csupán megnövelik a biológiai tesztek költségeit, de jelenlétükkel módosíthatják a kapott eredményeket. Számos esetben a jelölők alkalmazása egyáltalán nem lehetséges. Például kis molekulák bekötődése esetén előfordulhat, hogy a kötőzsebbe már nem fér bele a megjelölt molekula, vagy a kötés maga a jelölés révén jön létre. A sejtek dinamikai válaszait is torzíthatja a jelölők alkalmazása. Így napjainkban intenzív azon érzékelők kutatás-fejlesztése, melyek nem alkalmaznak jelölőket. Ezen esetekben a bioszenzor jelet a bekötött molekula pusztán jelenléte váltja ki. A kötődés következtében lokálisan megváltozhat a törésmutató (optikai sűrűség), tömeg vagy töltés. Az említett mennyiségek nagy pontosságú követése révén a bekötődés folyamata valós időben követhető. Az ezeken az elveken működő szenzorokat *jelölésmentes*

bioszenzoroknak nevezzük. A szekció előadói is ilyen jelölésmentes szenzorokat fejlesztenek vagy használtak fel kutatásaikban.

Összességében elmondható, hogy a modern szenzorok felhasználásával a biológiai rendszerek molekuláris viszonyairól nyerhetünk értékes információt. Ezek az eszközök alkalmazásra találnak a rutin orvosi diagnosztikában. Az olcsó és egyre inkább miniatürizált eszközök segítségével a kezelést pontosan a páciens állapotához lehet igazítani, létrejöhet egy hatékony, *személyre szabott gyógyászat*. Mindezek mellett a legmodernebb bioszenzorok fontos szerepet fognak betölteni a biológiai és biofizikai alap kutatásokban is.

A Nanobioszenzorika Lendület Csoport bemutatása, tagjainak előadásai és poszterei

A 2012-ben alakult Nanobioszenzorika Lendület Kutatócsoport kutatási profilja optikai bioszenzorok fejlesztése és alkalmazása, a vizsgált biológiai-biofizikai folyamatok modellezése. Kutatásainkban olyan optikai elven működő bioszenzorokat fejlesztünk ki, amelyek minden tekintetben megfelelnek a legújabb kihívásoknak. Páratlan érzékenységük utat nyit az extrém kis koncentrációban jelen lévő molekulák kimutatásán túl az élő sejteken belüli molekuláris mozgások és átrendeződések hatékony monitorozásának is. Nagy hangsúlyt fektetünk a jelölésmentes érzékelők kutatására, mivel a napjainkban általánosan alkalmazott jelölők bizonyos esetekben befolyásolhatják a kísérletek eredményeit, a vizsgált molekulák és sejtek állapotát. A szenzorelemek, érzékelő receptorrétegek és orvosi-biológiai alkalmazások kutatására fókuszáló multidiszciplináris csoport olyan újszerű kutatási irány meghonosítását tűzi ki célul, amely az alap- és alkalmazott kutatások szempontjából is nagy jelentőséggel bír.

Nagy általánosságban az optikai bioszenzorokban a fény és a vizsgálandó minta kölcsönhatása révén a fény adott paramétere megváltozik, melyet alkalmas módon mérünk. Ez a fizikai paraméter lehet: intenzitás (abszorpciós szenzorok, gázszenzorok), a fény polarizációs állapota (például ellipszometria), fázissebesség (a legtöbb integrált optikai szenzor), de a fény speciális anyagok (markerek) fluoreszcenciáját is indukálhatja. Igen elterjedtek azok az elrendezések, amikor a mintát monitorozó fény nem szabad térben terjed, hanem egy határfelülethez kötött evaneszcens (vagy más szóval: *inhomogén*) hullám. Az *evaneszcens hullám* intenzitása a szenzorfelületen maximális, és a folyadékfázisban exponenciálisan csökken. Ilyen típusú szenzorok közé sorolhatóak a felületi plazmonokat felhasználó elrendezések is (SPR). Nagyobb érzékenységu szenzorok készíthetők integrált optikai hullámvezetők alkalmazásával, ahol a hullámvezetőben terjedő módus elektromágneses térerősség-eloszlása adja a folyadékfázisban az inhomogén hullámot (például *Optical Waveguide Lightmode Spectroscopy* [OWLS], melyet a magyar Mikrovákuum Kft. gyárt és forgalmaz).

Az evaneszcens hullám behatolási mélysége a mintába tipikusan 100–200 nm, ami kiválóan alkalmas biomolekuláris folyamatok nyomon követésére. A fenti technikákat széles körben alkalmazzák kisméretű molekulák, fehérjék, nukleinsavak, glikoproteinek, lipid kettősrétegek vizsgálatában a folyadék–szilárd határfelületen. Kutatócsoportunk az evaneszcenshullám-alapú érzékelésre fókuszál. Hazánkban elsőként alakítottunk ki egy *sejtkultúrás bioszenzorikai laboratóriumot*, lehetővé téve a jelenleg még unikális és rendkívül igényes „*élő sejtek jelölésmentes bioszenzorikája*” kutatási terület művelését. Egyik fókuszterü-

let a *sejtkitapadás* vizsgálata, a sejt–szubsztrátum kontaktzóna dinamikus változásainak feltérképezése evanescens hullámok felhasználásával. A sejtadhézió minden többsejtes élőlény esetében alapvető folyamat, nagy jelentőséggel bír a rákos sejtek terjedésében, az immunrendszer működésében is.

A csoport sikeres kollaborációkat alakított ki számos egyetem kutatóival. Vonderviszt Ferenc (PE – Pannon Egyetem) csoportjával együttműködve flagellin- és flagellárisfilamentum-alapú funkcionális filmeket fejlesztünk. Említésre méltó a Vonderviszt Ferenc által vezetett Molekuláris és Nanotechnológiák Doktori Iskolával kialakított gyümölcsöző kapcsolat. Buzás Edit csoportjával vizsgáljuk sejteredetű mikrovezikulák felületi kitapadásait. Értékes segítséget kapunk Erdei Anna (ELTE) kutatócsoportjától, kollaborációnk keretében vérből izolált immunsejtek felületi letapadásait tanulmányozzuk. Kiss Évával (ELTE) együttműködésben lipid kettősrétegek és antibakteriális polimerek kölcsönhatásait vizsgáltuk. Említésre méltóak még a Kellermayer Miklóssal (SOTE), Prohászka Zoltánnal (SOTE) és Bösze Szilviával (ELTE) megkezdett mikrofluidikai, immunológiai és peptidkémiai témájú együttműködések.

A következőkben a csoport tagjai által prezentált előadások és poszterek kerülnek összefoglalásra.

Orgován Norbert (az ELTE Fizika Doktori iskola hallgatója) *Élő sejtek adhéziójának monitorozása nagy áteresztőképességű jelölésmentes optikai bioszenzorral* című előadásában kifejtette, hogy a biológiai kulcsfontosságú sejtadhézió természeténél fogva dinamikus folyamat, ennek ellenére a karakterizálására használt jelenlegi technikák többsége vagy nagyon rossz időbeli felbontással rendelkezik, vagy csak végponti információt képes szol-

gáltatni. Vizsgálatainkat éppen ezért egy jelölésmentes optikai bioszenzoron, a kiváló időbeli felbontással és nagy áteresztőképességgel rendelkező, hullámvezető alapú Epic BT műszeren végeztük. A vázolt kísérleteinkben rákos sejtek adhéziós kinetikájának az adhéziós ligandumok felületi sűrűségétől való függését vizsgáltuk. A kiváló minőségű adatokat kinetikai elemzésnek vetettük alá. Ezt követően az adhéziós receptorok és a ligandum közötti kölcsönhatást egyszerű monovalens kötési folyamatként modelleztük, és meghatároztuk a kölcsönhatás disszociációs állandóját. Bár számos esetben a sejtadhézió időbeli fejlődése leírható egy szimmetrikus szigmoiddal, egyre több eredményünk mutat abba az irányba, hogy a folyamat ettől eltérő kinetikát is követhet. Egyes felületkémiai módosítások vagy bizonyos kismolekulás hatóanyagokkal történő kezelések hatására rákos sejtek nem triviális kinetikával kerültek ki. Humán primer immunsejtekkel végzett kísérleteinkben az adhéziós jel egy óra után kezelés hiányában is feltűnően lecsengett, nem monoton kinetika szerint alakult. Ezen eredményeink tovább hangsúlyozzák a kinetikai adatregisztráció alapvető fontosságát mindennemű sejtes vizsgálatban. Az elért eredmények alkalmazásra találhatnak a gyógyászatban, betegségek gyors és hatékony kimutatásában, újszerű sejtadhéziót gátló vagy elősegítő hatóanyagok kifejlesztésében. Orgován Norbert előadásában kiemelte, hogy a fehérvérsejtek (leukociták) közé tartozó monociták és a belőlük differenciálódó dendritikus sejtek és makrofágok adhéziós viselkedése a normál immunfolyamatokban és számos betegség patogenezisében is komoly jelentőséggel bír, ezért jelentős tudományos érdeklődésnek örvend. Komoly betegségek kialakulását vonja maga után, ha ezen im-

munsejtek adhéziója valamilyen okból nem megfelelően működik, vagy kikerül a szigorú szabályozás alól.

Nádor Judit (a Pannon Egyetem Molekuláris és Nanotechnológiák Doktori Iskola hallgatója) *Biológiai objektumok titán-dioxid nanorészecskés bevonaton történő kitapadásának vizsgálata nagyérzékenységű in situ Kretschmann-ellipszometria alkalmazásával* című előadásában az MTA EK MFA Fotonika Laboratóriumában *Petrik Péter* és *Fried Miklós* vezetésével kifejlesztett újszerű ellipszometriai elrendezés alkalmazásait foglalta össze. Az újfajta ellipszometriai elrendezésnek és a titán-dioxid nanorészecskék alkalmazásának köszönhetően a mérési érzékenység javulása volt megfigyelhető. A Kretschmann-elrendezés és a félhengeres lencse együttes alkalmazása *in situ* ellipszometriai méréseket tesz lehetővé 45 és 90 fok közötti beesési szögnél, 350–1690 nm-es hullámhossztartományon. Egy mérés elvégzése a teljes hullámhossztartományon a visszaverődő nyaláb megfelelő intenzitása esetén 1 másodpercet vagy akár még kevesebb időt vesz igénybe. Plazmongerjesztés céljából az üveghordozókra 10–50 nm vastagságú arany vékonyrétegek lettek párolgatva. Később ezeken az aranybevonatokon hoztuk létre a titán-dioxid nanostrukturált rétegeket egy nagyon egyszerű, gyors, szobahőmérsékleten is elvégezhető *spin-coating* módszerrel. A hordozók felületének csak a felét vontuk be a réteggel, a másikon a bevonat nélküli aranyfelület maradt. A cella különleges kialakításának és a mérőfolt mozgatásának köszönhetően a biológiai objektumok (például fibrinogén) kitapadási folyamatát egy időben, párhuzamosan mérhettük a két felületen, egyazon cellában és folyamatban. Nádor Judit előadásában hangsúlyozta, hogy a mintha azonos tulajdonságainak (koncentráció,

pH, áramlási sebesség stb.) és az azonos környezeti paramétereknek (hőmérséklet, páratartalom stb.) köszönhetően a két különböző felületen elvégzett mérések összehasonlítása megbízhatóbb, mint két egymás utáni mérés elvégzése esetén.

Kutatócsoportunk tagjai közül poszterprezentáció keretében mutatta be eredményeit *Kovács Boglárka* (a Pannon Egyetem Molekuláris és Nanotechnológiák Doktori Iskola hallgatója). Prezentációjában kiemelte, hogy a jelölésmentes optikai bioszenzorok alkalmazása a sejtbiológia területén egyre inkább előtérbe kerül. A modern szenzorrendszerek nagy áteresztőképességük és kis fenntartási költségük révén sok előnyös tulajdonsággal rendelkeznek: a korábban csak molekuláris kölcsönhatások vizsgálatára alkalmas analitikai műszerek lassan olyan eszközökké váltak, melyek alkalmasak akár a teljes sejt szintjén sejtbiológiai vizsgálatokra. A sejtfelszíni fehérjék specifikus családját alkotják az integrin receptorok. Feladataik közé tartozik a sejtadhéziót szabályozó biomolekulák érzékelése, a sejtek kihorgonyzásának biztosítása, mindemellett kétirányú jelátvitel bízható gépezetként is funkcionálnak, ezáltal lehetővé teszik a sejtek számára, hogy dinamikusan alkalmazkodjanak a környezet változásaihoz. Az RGD-motívum egy specifikus fehérjemotívum, melyet arra specifikus integrin receptorok képesek felismerni. Az RGD-motívum a sejtek adhézióját elősegítő tripeptid, három fehérje alkotja: arginin, glicin és aszparaginsav. Munkánk során Vonderviszt Ferencel (PE) együttműködésben rákos sejtek adhézióját vizsgáljuk olyan fehérje-(flagellin) rétegeken, melyek genetikai módosítás révén RGD-motívumot fejtenek ki. A sejtadhézió dinamikájának követését az említett fehérjerétegeken OWLS és Epic® Bench-

top szenzorrendszerek segítségével végezzük mikroszkópos kísérletekkel párhuzamosan.

Székács Inna, kutatócsoportunk tudományos munkatársa, poszterprezentáció keretében mutatta be legújabb eredményeit. A holografikus mikroszkópia új megközelítésű felhasználásában elsőként alkalmaztuk a jelölésmentes, nem invazív, nem destruktív és nem fototoxikus transzmissziós mikroszkópiai módszert a sejtek életképességének meghatározásához. Az eljárásban a besugárzó fényt két sugárra, a tárgysugárra és a referenciasugárra osztjuk, majd a tárgysugárral a tárgy (ez esetben felületre letapadó élő sejt) átvilágítása után a hologramot létrehozva újraegyesítjük és interferáltatjuk. A holografikus mikroszkópia segítségével meghatározott sejtmorfológiai paraméterek a sejtek életképességének és az ezzel összefüggő sejtmorfológiai változásoknak (ezen belül a sejt differenciációnak, a sejtosztódásnak és a sejthalálnak) jól használható leíró mutatói. A munka során a Roundup növényvédőszer-készítmény és kémiai összetevői – a hatóanyag (glyphosate) és adjuvánsa (polietoxilált faggyúamin – POEA) – citotoxikus hatásait vizsgáltuk HoloMonitor segítségével. A glyphosate hatóanyagú gyomirtószerek toxikológiai biztonságával kapcsolatban számos kísérleti adat jelez komoly aggodalmakat, melyeket holografikus mikroszkópiai vizsgálataink eredményei is alátámasztanak. A Roundup készítmény a mezőgazdasági alkalmazás szerinti 2% koncentráción azonnali sejtnekrózist váltott ki a letapadt sejteken, illetve az ennek megfelelő hatóanyag- és adjuvánskoncentrációk is erősen toxikusak voltak. A Roundup 0,01% koncentráción (a gyakorlatban használt szint kétszázad része) már tíz perc után 30% fölötti mértékű citosztatikus hatást váltott ki, s az ennek megfelelő adjuváns- és hatóanyag-koncent-

rációk 15% és 2% életképesség-csökkenést okoztak, vagyis rövid expozíció során a glyphosate és a POEA együttes hatásában (Roundup) szinergens erősödés mutatkozott. Hosszabb expozíció (egy óra és afölött) esetén ez a szinergia eltűnt: a POEA hatása a Roundup szintjére erősödött. Igen hosszú kitettség (24 óra) esetén a Roundup és a POEA már ezen a koncentráción is egyaránt sejtnekrózist okozott.

Hasonlóan újszerű eredményeket mutatott be *Péter Beatrix* (a Pannon Egyetem Molekuláris és Nanotechnológiák Doktori Iskola hallgatója). Kutatásainak tárgyáról, a zöldtea egyik legjelentősebb összetevőjéről, az epigallokatekin-gallát (EGCG) nevű polifenolról már rengeteg tudományos cikk látott napvilágot. E kivonatnak számos egészséget javító és támogató hatást tulajdonítanak (például csökkenti a gyulladást, rákellenes aktivitású, csökkenti a csontritkulás kockázatát stb.). A mi kutatócsoportunkban a rákos sejtekre (HeLa) gyakorolt hatását vizsgáljuk olyan modern műszerekkel, amelyek nemcsak hazánkban, hanem az egész világon még ritkaságnak számítanak. A Corning Epic Benchtop RWG (*resonant waveguide grating*) jelölésmentes bioszenzorral a sejtek kitapadási kinetikáját, adhézióját, viselkedését tudjuk nyomon követni, akár hatóanyag hatására is. Az adhézió tanulmányozása kiemelkedő fontosságú a sejtekkel kapcsolatos vizsgálatok során. A Holomonitor M4 holografikus transzmissziós mikroszkóppal a sejtekről 3D képeket és videókat tudunk készíteni. Nagy előnye ennek a műszernek továbbá az, hogy behelyezhető az inkubátorba, így a sejteket normál fiziológiai körülmények között tudjuk megfigyelni. Kiemelte, hogy speciális kiértékelő program segítségével egy vagy több sejt tulajdonságainak változásait is jelölés-

mentesen tudjuk nyomon követni (pl. vastagság, terület, térfogat, motilitás, migráció).

Élő sejtek felületi adhéziójának jelölésmentes monitorozásán túl mechanikai manipulációjuk területén is sikerült fontos lépéseket tennünk az elmúlt években. Az eredmények alkalmazásra találhatnak a gyógyászatban, betegségek gyors és hatékony kimutatásában. Érdekes, újszerű kutatási irányunk az egyedi sejtek analízise, ami jelenleg még beláthatatlan, új eredményekkel gazdagíthatja a biológiai és orvosi kutatásokat, és elősegítheti például tumoros elváltozások hatékonyabb kezelését is. Említésre méltó a kutatócsoportunk tagja (*Szabó Bálint*) által a témában létrehozott *spin-off* cég (*CellSorter Kft.*). Ezen eredményeinkről *Salánki Rita* tartott összefoglaló előadást a *Modern Biofizikai Módszerek* szekcióban. Ugyanitt foglalta össze legújabb, *interferometrikus optikai bioszenzorokat* érintő kutatási eredményeit *Patkó Dániel* is. Mindketten a Pannon Egyetem Molekuláris és Nanotechnológiák Doktori Iskola hallgatói.

Fontos még megemlítenünk, hogy a bioszenzorika egyik leginnovatívabb területe a *specifikus felületi bevonatok fejlesztése*. Ezeket a bevonatokat az adott alkalmazások követelményeihez kell kifejleszteni az érzékelő felület kémiai módosításával. Ilyen felületi be-

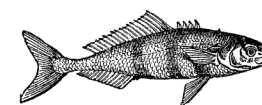
vonatokat használunk például receptorok immobilizációjához, nemspecifikus fehérjekötések megakadályozására vagy sejtek kitapadásának irányítására. Az elmúlt időszakban *Kurunczi Sándornak*, csoportunk tudományos munkatársának vezetésével elindítottuk a hidrogének fejlesztését mint új kutatási irányt. Ennek keretében dextrán rétegek kialakítását kezdtük meg OWLS-szenzorfelületeken. Ezt a természetes poliszacharidot már sikeresen alkalmazzák néhány területen (pl. SPR-alapú bioszenzorok – Biacore, Sephadex –, kromatográfia). A jelölés nélküli bioszenzorok esetén a dextránalapú bevonatok legfontosabb szerepe a receptormolekulák sűrűségének növelése, valamint a nemspecifikus adszorpció visszaszorítása. Az eredményeinkről *Saftics András* (a BME Oláh György Doktori Iskola hallgatója) mutatott be egy posztert.

A jelen összefoglaló munka megírásában nagy segítségemre voltak a szóbeli előadóktól és posztert bemutatóktól kapott anyagok. Külön köszönöm az MBFT tagjaitól kapott támogatást, segítőkészséget és az MTA Lendület Program támogatását.

Kulcsszavak: *bioérzékelés, optikai bioszenzor, hullámvezető, jelölésmentes érzékelés*

HIVATKOZÁS

Born, Max (1973): *Válogatott tanulmányok*. Gondolat Könyvkiadó, Budapest



7. Elméleti biofizika

BEVEZETŐ

Simon István

PhD, DSc,
MTA Természettudományi Kutatóközpont
Enzimológiai Intézet
simon.istvan@ttk.mta.hu

Hegedűs Tamás

PhD, MTA–Simmelweis Egyetem
Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport,
Simmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiol. Intézet
hegedus@hegelab.org

Régi adósságából törlesztett a Magyar Biofizikai Társaság azzal, hogy fórumot biztosított az elméleti biofizika művelőinek. Elképzelhető, hogy a magyar elméleti biofizikusok nincsenek megfelelően képviselve a különböző programokat meghatározó testületekben, munkáik ezért kerülnek ritkábban látókörbe, mint azt tevékenységük nemzetközi visszhangja indokolná. Ezért örömdetes, hogy ezt a szekciót, a szervezők dicséretes bölcsességgel megtartott közvéleménykutatása eredményeként felvették a programba. A szekcióban öt előadótól hallhatunk egy-egy jó előadást. Jobb jelzőt azért nem használunk, mert mi, társelnökök is az előadók között voltunk. Az előadások tematikailag elég távol álltak egymástól, így az adott tudományterület jelentős részébe engedtek bepillantást. A következőkről hallottunk:

Az első, *Fehérjeszerkezetek bioinformatikai és statisztikus fizikai vizsgálata* című áttekintő előadásában Simon István beszámolt az adott területen az elmúlt évtizedekben elért eredményekről, beleértve saját csoportjának eredményeit is.

A második előadásban, amit az előadó, Derényi Imre, munkatársával, Szöllősi Ger-

gely Jánossal jegyzett *A rák kockázata az őssejtek osztódási számának tükrében* címmel, egyrészt kritikai elemzést adott Christian Tomasetti és Bert Vogelstein nemrég megjelent és nagy vihart kavart *Science*-cikkéről (2015), majd saját munkájukra térve rámutatott, hogy a rák elleni védekezés az evolúciós hajtóereje a szöveti megújulás hierarchikus szerveződésének.

A harmadik előadó Ferenczy György volt, aki Kellermayer Miklóssal közösen végzett kutatásairól számolt be a *Fibronectin és immunoglobulin domének erővezérelt szerkezetváltozásai: atomi mechanizmusok összehasonlító vizsgálata* című előadásában. Kellermayer Miklós két évtizede vizsgálja a multidomén titin óriásmolekula különböző doménjeinek mechanikai, *foldíng* és *unfoldíng* sajátosságait. Ennek a nagyívű munkának aktuális eredményeiről szolt az előadás.

A negyedikként előadó Vass Imre volt, aki Sass Lászlóval és Deák Zsuzsannával készített munkájukról számolt be *Fotoszintetikus elektrontranszport folyamatok in silico modellezése* címmel. A munka eredményeként egy sokoldalúan hasznosítható modellezési platformot hoztak létre a cianobakteriális elektron-

transzport vizsgálatára és a bioüzemanyag-előállítás optimalizálására, ami alkalmas *in silico* fotoszintézis kísérletek végzésére.

Végül, ötödik előadóként Hegedűs Tamás, egy Szöllősi Dániellel, Erdei Áronnal és Gyimesi Gergellyel együtt végzett munkáról *Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) drogfelismerésének in silico jellemzése* címmel számolt be. Csoportjuk érdeklődésének központjában azok a szerkezeti és dinamikai tulajdonságok állnak, amelyek képessé teszik bizonyos fehérjék (például: multidrog transzporterek, metabolikus enzimek és ligandfüggő transz-

kripciók faktorok) széleskörű ligand-, illetve szubsztárfelismerését. Eredményeik arra utalnak, hogy nem egyedül a kötőseb felelős az idegennek minősülő mérgező anyagok vagy gyógyszer-molekulák és a sejt saját vegyületei közötti különbségtételért, hanem a kötősebhez vezető útvonal is kritikus szerepet játszik a felismerő folyamatban.

Az előadók közül Derényi Imrét felkértük egy cikk megírására.

Kulcsszavak: *elméleti biofizika, szerkezeti biológia, bioinformatika, in silico modellezés*

HIVATKOZÁS

Tomasetti, Christian – Vogelstein, Bert (2015): Variation in Cancer Risk among Tissues Can Be Explained by the Number of Stem Cell Divisions. *Science*. 347,

6217, 78–81. DOI: 10.1126/science.1260825 • <http://www.uvm.edu/~cdanfort/csc-reading-group/tomasetti-science-2015.pdf>



A HIERARCHIKUS SEJTDIFFERENCIÁLÓDÁS SZEREPE A MUTÁCIÓK FELHALMOZÓDÁSÁNAK ÉS A RÁK KOCKÁZATÁNAK MINIMALIZÁLÁSÁBAN

Derényi Imre Szöllősi Gergely J.

az MTA doktora, egyetemi tanár, PhD, tudományos főmunkatárs,
ELTE–MTA Eötvös Loránd Tudományegyetem Biológiai Fizika Tanszék
„Lendület” Biofizikai Kutatócsoport

Minden sejtosztódás a genetikai állomány megkettőződésével jár. Bár a DNS másolása meglehetősen pontos folyamat, mégsem teljesen hibamentes, bázispáronként 10^{-10} – 10^{-9} valószínűséggel mutációt eredményez (ami emberi sejtek esetén osztódásonként néhány mutáció megjelenésének felel meg). Szerveink felépítéséhez, valamint folyamatos működéséhez és megújulásához sejtosztódások sorozatára van szükség, ami a mutációk felhalmozódásához vezet. Az ivarsejtekben keletkező mutációk továbböröklődnek a következő generációra, míg a testi sejtek által összegyűjtött mutációk a sejtek hibás működéséhez és akár rákos daganatok kialakulásához vezethetnek. Ezért mind a fajfenntartás, mind pedig a szervezet zavartalan működése szempontjából nagy jelentősége van az olyan szöveti dinamikának, amely alacsonyan képes tartani a sejtek leszármazási ága mentén történő osztódások számát.

Az emberi test nagyságrendileg 4×10^{13} sejtet tartalmaz. A különböző szövetek különböző ütemben újulnak meg (a bélrendszer felszíne néhány naponta, a bőr néhány hetente, a máj néhány havonta, az idegsejtek viszont

egyáltalán nem), így életünk során nagyságrendileg legalább 10^{15} sejtet használunk fel. Ha ezek a lehető legkevesebb osztódást igénylő módon, egy bináris osztódási fa mentén jönnének létre a megtermékenyített petesejtből kiindulva (ahogy a bal oldali ábra szemlélteti), akkor is legalább $\log_2(10^{15}) \approx 50$ osztódási szintre lenne szükség, azaz elvileg is lehetetlen lenne ennél kevesebb osztódás segítségével létrehozni az összes felhasznált sejtet.

Epidemiológiai adatokból régóta ismert az a jelenség, hogy a legtöbb ráktípusnál a megbetegedés gyakorisága az életkor magas, tipikusan az ötödik–hatodik hatványával nő (Armitage – Doll, 1954), ami arra utal, hogy a rák kialakulásához öt-hat kritikus (úgynevezett *driver*) mutáció szükséges. Nagyságrendileg 10^2 sejtosztódást, sejtenként 10^2 kritikus gént, génenként 10^3 bázispárt és bázispáronként osztódásonként 10^3 mutációs rátát feltételezve a kritikus mutációk várható értékére $\lambda = 10^2 10^2 10^3 10^{-9} = 10^{-2}$ adódik sejtenként. Annak a valószínűségét pedig, hogy hat kritikus mutáció egymástól függetlenül egyszerre jelenjen meg egy sejtben, a Poisson-eloszlás adja meg: $\exp(-\lambda) \lambda^6 / 6! \approx 10^{-15}$. Ez ugyan na-

gyon kicsi valószínűség (akkora, mint kétszer egymás után megnyerni az ötös lottót, egy-egy szelvénnel játszva), de a felhasznált sejteink 10^{15} -es számával felsorozva már jelentős rák-kockázatot eredményez. Ez a becslés is jól illusztrálja, hogy a sejtek leszármazási ágai mentén az osztódások számának a szabályozása a rák elleni védelem elengedhetetlen (és talán a legfontosabb) eszköze.

Az is régóta megfigyelt jelenség, hogy az apa életkorával együtt nő az utódokban a genetikai rendellenességek gyakorisága. Apa-anya-gyermek triók teljes genomszekvenálása kimutatta, hogy a nemi érettség elérésekor az apák kb. 20 mutációt örökítenek tovább, és ez a szám évente további kettővel növekszik (Kong et al., 2012). Az anyától életkortól függetlenül kb. tizennégy mutáció adódik át (ami összhangban áll azzal, hogy az összes petesejt egyszerre alakul ki még a születést megelőzően, szemben a hímivarsejtek folyamatos újratermelődésével). Napi 300 milliós spermatermelődéssel számolva, a nemi érettség első évében a férfiak nagyságrendileg 10^{11} hímivarsejtet termelnek, amihez legalább $\log_2(10^{11}) \approx 37$ osztódáson kell ezeknek a sejteknek átmenniük. Ehhez adódik még hozzá kb. tíz osztódás, ami ahhoz kell, hogy a fiúembrióban az egyedfejlődés kezdetén az ivarsejtek prekurzorai megjelenjenek. Ez a 47 osztódás 3×10^8 bázispárt tartalmazó genom esetén akkor eredményezi a megfigyelt 20 mutációt, ha a mutációs ráta bázispáronként osztódásonként $20 / 47 / 3 \times 10^9 \approx 1,4 \times 10^{-10}$, ami közel esik a kísérletes tapasztalt mutációs ráták alsó határához, jól illusztrálva, hogy az ivarsejtek kialakulásánál is lényeges szempont az osztódások számának az elvi minimum közelében tartása.

Visszatérve a rák kialakulására, Christian Tomasetti és Bert Vogelstein (2015) nemrég demonstrálta, hogy a rák kockázata a külön-

böző szövetekben erősen korrelál a szöveti őssejtek osztódásának számával a teljes élettartam során. Ez a kapcsolat azonban erősen szublineáris (kb. 0,5-es exponensű), ami azt mutatja, hogy a nagy és gyorsan megújuló szövetekben ugyan gyakrabban alakul ki rákos daganat, azonban a vártnál sokkal kisebb mértékben. Vagy megfordítva, a kis és lassan megújuló szövetek gyengébb védekezési mechanizmussal rendelkeznek a rák ellen, ami értelmezhető úgy, hogy a már amúgy is alacsony kockázatú szövetekben kevesebb használna van egy kifinomult védekezési mechanizmus fenntartásának. Ez a jelenség hasonlatos a Peto-paradoxonhoz, vagyis ahhoz, hogy a soksejtű élőlényekben a rák kialakulásának gyakorisága nem mutat korrelációt sem az élőlény méretével, sem az élettartamával. Az embernél ezerszer nagyobb testtömegű, és kétszer annyi ideig élő bálnákban, csakúgy, mint az embernél ezerszer kisebb és huszad-annyi ideig élő egerekben, az emberekhez hasonlóan nagyjából 30% valószínűséggel alakul ki a rák a természetes élettartam végére. Ennek nyilvánvalóan az az oka, hogy addig és csak addig van evolúciós nyomás a rák elleni védelem javítására, amíg a várható élettartam alatt még jelentős a rákos megbetegedés által okozott elhalálozás.

Ahogy feljebb megállapítottuk, az egyik legfontosabb eszköz a mutációk felhalmozódásának, és így a rák kockázatának csökkentéséhez a sejtosztódások számának korlátozása a sejtek leszármazási ágai mentén. Többször utaltunk már arra is, hogy az osztódások számának elvi minimuma a szöveti sejtek teljes számának bináris logaritmus, ami úgy valószínűsíthető, hogy egy prekurzor sejtől kiindulva minden egyes sejtet egy bináris fa mentén történő azonos számú osztódással hozunk létre. A bal oldali ábra alapján egyet-

len B_0 prekursor sejtől egy n -szintű bináris fa mentén darab B_n típusú, teljesen differenciálódott sejt származtatható (a szaggatott körvonal azt jelzi, hogy az adott sejt már nem létezik, mert két utódsejtté osztódott). Egy ilyen bináris differenciálódás könnyen megvalósítható a nem megújuló szöveteknél (például az idegsejtek vagy a petesejtek esetén), ahol az egyedfejlődés során egyszer kell létrehozni a sejteket. Más a helyzet azonban a szervezet nagy részét kitevő, megújuló szövetekkel. Itt egy megfelelően késleltetett ágakkal rendelkező bináris fa megvalósítása nagyon pontos ütemezést igényelne. A szövetek működése nem is a tisztán bináris differenciálódáson alapszik, hanem először bináris (vagy ahhoz közeli) differenciálódással létrejönnek az úgynevezett szöveti őssejtek, amik aztán a későbbiekben biztosítják egyrészt a szövet felépülését és folyamatos megújulását további differenciálódási láncokon keresztül, másrészt a saját populációjuk folyamatos fenntartását differenciálatlan osztódások segítségével. A differenciálódás további szintjein is előfordulhat, hogy a szint sejtei mellett, hogy differenciálódással sejteket kapnak az eggyel alacsonyabb szintről, és sejteket biztosítanak az eggyel magasabb szint számára (független

nyílik a jobb oldali ábrán), a saját szintjük fenntartásához is hozzájárulnak (szintre visszamutató nyílak). Ezt a hierarchikus differenciálódási mechanizmust illusztrálja a jobb oldali ábra egy H_0 szöveti őssejtől kiindulva egészen a H_n típusú, teljesen differenciálódott sejtekig (ahol a legfelső függőleges nyíl utal a teljesen differenciálódott sejtek elhasználódására és elpusztulására). Az egyik leglényegesebb eltérés a bináris differenciálódástól az, hogy a szöveti őssejtek (H_0 szint) és így az összes fölötte álló szint sejtei is folyamatosan jelen vannak. A szöveti őssejt-populáció vagy akár a magasabb szinten lévő sejtpopulációk önfenntartása nemcsak a folyamatos szöveti megújulást teszi lehetővé, de a sérülések javítását is. Ennek a rugalmasságnak azonban ára van, méghozzá az, hogy a bináris hierarchiából származtatható elvi minimumnál több sejtosztódást igényel. Ez többek között onnan is látható, hogy a szöveti őssejtek, amelyek forrásai a szövetnek, idővel egyre több osztódáson mennek keresztül a saját fenntartásuk érdekében (s így egyre csak gyűjtik a mutációkat, továbbörökítve őket a szövet számára is).

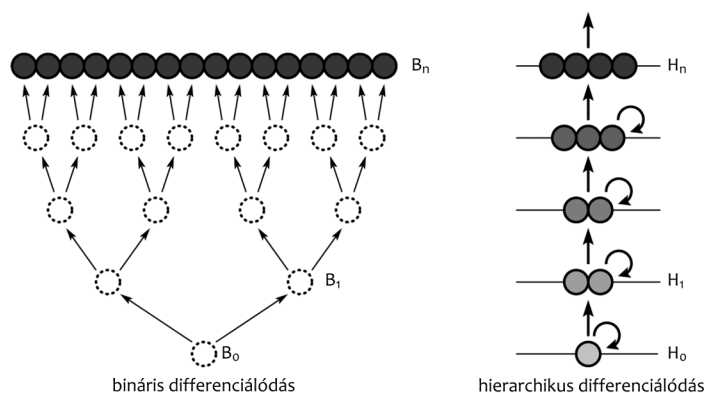
Felmerül tehát a kérdés, hogy hierarchikus differenciálódással meddig csökkenthető a sejtosztódások száma a leszármazási ágak

mentén, illetve mik ennek a feltételei és biológiai relevanciái. Részletes populációdinamikai modell segítségével ezt vizsgáltuk egy publikálás alatt álló tanulmányunkban. A modellben szabad paraméternek feltételeztük a hierarchikus szintek számát, a szinteken lévő sejtek számát, valamint szinttől függő módon a sejtekkel történő mikroszkopikus események (aszimmetrikus osztódás, szimmetrikus osztódás differenciálódással, szimmetrikus osztódás differenciálódás nélkül) rátáit. A modell matematikai megoldása során nagy meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy ha adott a teljes élettartam alatt legyártandó, teljesen differenciálódott szöveti sejtek száma (amit jelöljünk most N -nel), akkor a sejtosztódások száma a nagyszámú bemenő paraméter ellenére csak a szintek számától és a mikroszkopikus ráták kétféle kombinációjától függ, így a probléma mindössze háromparaméteresre redukálódik. Ezek közül is a legnagyobb jelentősége a szintek számának (az ábrán n -nel jelölt paraméternek) van. Az is megmutatható, hogy a szintek számának létezik egy optimális értéke ($n = \log_2(N)$), amikor is az élettartam végére még mindig csak $n = \log_2(N) + 2$ osztódáson esnek át a teljesen differenciáló-

dott sejtek, ami mindössze kétfővel több, mint a bináris fából számolható elvi minimum. Az osztódások száma csak kis mértékben függ a szintek számától az optimum közelében, és csak akkor emelkedik meg drasztikusan, ha az optimálisnál jelentősen kevesebb szint áll rendelkezésre.

Levonhatjuk tehát azt a következtetést, hogy hierarchikus differenciálódással is az elvi minimum közelébe csökkenthető a szövet-megújítással járó sejtosztódások száma, feltéve, ha elegendő számú, és a szöveti őssejt felé közeledve egyre lassabban osztódó sejtípus (vagyis hierarchikus szint) áll rendelkezésre. Az egyes sejtípusok nem is feltétlenül kell, hogy biológiailag különbözők legyenek, elég, ha a környezetük (például a szövetben való elhelyezkedésük) különböző, ami viszont nehezíti a kísérleti azonosításukat. Az eredményeink kézenfekvő magyarázatot adnak arra, hogy a nagy méretű élőlények nagy méretű szöveti miként válhatnak védettebbé a rák kialakulásával szemben a hierarchikus differenciálódás finomhangolásával.

Kulcsszavak: *daganatképződés, rákkockázat, mutációk, sejtdifferenciálódás, őssejt*



1. ábra

HIVATKOZÁSOK

- Armitage, Peter – Doll, Richard (1954). The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British Journal of Cancer*. 8, 1, 1–12. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2007940/pdf/brjncancer00386-0010.pdf>
- Kong, Augustine – Frigge, M. L. – Masson, G. – Besenbacher, S. – Sulem, P. – Magnusson, G. – Gudjonsson, S. A. – Sigurdsson, A. – Jonasdottir, A. et al.

- (2012): Rate of *de novo* Mutations and the Importance of Father's Age to Disease Risk. *Nature*. 488, 7412, 471–475. DOI:10.1038/nature11396
- Tomasetti, Christian – Vogelstein, Bert (2015): Variation in Cancer Risk among Tissues Can Be Explained by the Number of Stem Cell Divisions. *Science*. 347, 6217, 78–81. DOI: 10.1126/science.1260825 • <http://www.uvm.edu/~cdanfort/csc-reading-group/tomasetti-science-2015.pdf>

Tanulmány

AZ ÉGI GLÓBUSZOK TÖRTÉNETÉBŐL...

Klinghammer István

az MTA rendes tagja
klinghammer@map.elte.hu

A rendszeresen visszatérő természeti jelenségeket már ókori elődeink is kapcsolatba hozták a csillagos égbolttal. A megfigyelt állócsillagok és bolygók helyzetének változása alapján időmértéket határoztak meg. A könnyebb azonosíthatóság kedvéért az állócsillagok csoportjait csillagképekbe fogták össze, és ezeket a jó megfigyelőképességükről ismert kaldeusok (az ókori Mezopotámiában élt arámi néptörzs, amely az asszírok legyőzése után létrehozta az Újbabiloni Birodalmat), valamint az egyiptomiak már a ma is használatos nevükön emlegették. Tudták, hogy a Nap és a Hold az év, illetve a hónapok során az állatöv csillagképein keresztül vándorolnak, így hold- és napfogyatkozásokat tudtak előre jelezni és megfigyelni.

Az éggömb tulajdonképpen a csillagkatalogus grafikus alakja, nevezetesen a csillagos ég kicsinyített térképi ábrázolása gömbfelületen. A csillagok és csillagképek az égi glóbuszon kétféle módon ábrázolhatók. Az egyik lehetőség, ha úgy mutatják őket, amint a Földről nézve felismerhetők. Ez a geocentrikus kép. A másik, a jóval gyakoribb ábrázolási mód úgy tünteti fel a csillagokat és csillagalakzatokat, amint egy hatalmas gömb kö-

zéppontjából vagy az univerzumon kívüli helyről nézve látnánk azokat.

Éggömböt már az ókorból is ismerünk. Az elméleti megalapozást a Kr. e. 6. században a milétoszi Anaximandrosz (Kr. e. 610–546) hozta létre, de a tulajdonképpeni feltaláló a knidoszi Eudoxosz a Kr. e. 4. évszázadból. Az első fennmaradt emlék egy, az időszámításunk előtti évszázadban készült márványszobor, amely a görög mitológiában szereplő, az éggömböt a vállán tartó óriást ábrázol. A világ legrégebbi gömb formájában ábrázolt képét a térdeplő *Farnese Atlasz* hordozza a vállán. Nevét onnan kapta, hogy eredetileg a római Farnese-palotában állították ki. A 68 cm átmérőjű éggömböt tartó szobor, amely egy korábbi, a Kr. e. 3. évszázadból származó, de eltűnt mű mintájára készült, a nápolyi Nemzeti Múzeum gyűjteményét gazdagítja. A gömbön néhány fokvonal és negyvenkét csillagkép látható. (Merész fantáziájú kutatók szerint a csillagképek a Kr. e. 300. év körüli égboltnak megfelelő helyzetet mutatják, ezért a gömb Eudoxosz munkájának másolata.) Klaudiosz Ptolemaiosz (Kr. u. kb. 100–kb. 160) a Kr. u. 1. század közepén az *Almagest* hetedik és nyolcadik fejezetében leírta az égi

glóbuszt, sőt annak alkalmazási lehetőségeit is, azonban a Római Birodalom bukása véget vetett a Föld és az égbolt kutatásának is. Sok ismeret feledésbe merült, de volt, amit átvettek az iszlám tudósok, és kerülő úton aztán visszajutott az európai tudományos életbe.

A középkorban is használatosak voltak éggömbök, így például a 6. században Leontius bizánci mechanikus készített ilyeneket. Oktatási célokra használt éggömböt a Nagy Károly (742–814) német-római császár udvarában működő ír barát, Alkuin (735–804), a Sank Gallen-i Benedek-rendi szerzetes Notker Labeo (kb. 950–1022), valamint a szintén Benedek-rendi barát, Gerbert Aurillac (kb. 945–1003), a későbbi II. Szilveszter pápa (ő küldte el István királynak a magyar korona felső részét), amikor Reimsben csillagászatot tanított. A 11. századtól kezdődően a muszlim csillagászok is készítettek éggömböket. A fennmaradt legrégebbi a párizsi Nemzeti Könyvtár gyűjteményében található. Az 1080-as évekből származó, 18 cm átmérőjű arab gömb szerzője ismeretlen. Az egykori hatalmas arab birodalomból ismert többi tizenkét éggömb közül, amelyek mind 1500 előtt készültek, feltétlenül említésre érdemes a drezdai Matematikai–Fizikai Szalonban őrzött, 1279-ben készült Mohamed ibn Muajjad al-Urdi-féle gömb. A 14 cm átmérőjű éggömb gondosan cizellált, aranyból és ezüstből készült mester munka.

A késői középkorban éggömböket Dél-Németországban és Bécsben készítettek. Nicolaus Cusanus bíboros (1401–1464) az 1440-es években Nürnbergben szerzett be egy 17 cm átmérőjű éggömböt, amely azonban csak negyvennégy csillagot ábrázol. Valószínű, hogy a gömb 15. század első felében élt klosternerburgi magiszter, Nicolaus Heybech munkája. A gömböt Cusanus névadó szülő-

városa, Kues róla elnevezett múzeuma őrzi. (Cusanusnak, Brixen püspökének a magyar térképtörténet-írásban is ismert a neve. Híres, 1454-ben (1439?) szerkesztett kéziratok Közép-Európa-térképének 1507. évi kiadása Magyarország és Erdély neve mellett huszonhárom magyar helységnévet közöl hazánk területéről, de a térképen név nélkül még további harminc településjel található.)

Bécsben működött a két kiváló csillagász, Georg Peurbach (1423–1461) és Johannes Regiomontanus (1436–1476) tanítványa, Hans Dorn (1430/1440–1509) Domonkos-rendi szerzetes. Tőle származik a krakkói Egyetemi Könyvtár gyűjteményében egy 1480 körül készített, 40 cm átmérőjű éggömb, amely feltehetőleg arab, itáliai és német források alapján készült. Ennek a gömbnek első birtokosaként említik Marcin Bylica z Ilkuszát (magyarosan Ilkusi Márton) (1433–1493), aki Corvin Mátyás magyar király csillagásza volt.

1493-ban Johannes Stöffler (1452–1531) tübingeni matematikaprofesszor készített egy 48 cm átmérőjű, az égi pólusok körül elforgatható, meglehetősen eseten kinézésű, fém-szalagokkal összetartott éggömböt. A gömb a nürnbergi Germán Nemzeti Múzeum tulajdona. Tekintélyes nürnbergi glóbuszépítő volt Georg Hartmann (1489–1564), akitől két éggömb szegmensei maradtak meg, egy 20 cm-es glóbuszé 1538-ból és egy 8 cm-esé 1547-ből. Napjainkban mindkettő a müncheni Bajor Állami Könyvtár gyűjteményében található.

1551-ben Löwenben Gerard Mercator (1512–1594) a tíz évvel korábbról származó földgömbjéhez egy hasonló nagyságú, 41 cm átmérőjű éggömböt készített. A térképi kép a Regiomontanus által feldolgozott ptolemaioszi csillagkatalogusra épült. Petrus Plancius (1552–1622) németalföldi teológus 1598(?)-ból

származó éggömbjén új, részben a Biblián alapuló csillagképeket: zsiráfot, orrszarvút stb. vezetett be. Még egy újdonsággal szolgált a gömb: ez a glóbusz tartalmazta először azokat a délsarki csillagképeket is, amelyeket az első jávai németalföldi expedíció alkalmából Pieter Dirkszoon Keyser (1540–1596) és Frederick de Houtman (1571–1627) állított össze. [Sajnos ez a Jodocus Hondius (1563–1612) metszette 35,5 cm átmérőjű szép gömb, amely a zerbsti gimnázium tulajdona volt, a második világháború alatt elpusztult.] Ennek nyomán Willem Janszoon Blaeu (1571–1638), aki mestere, Tycho Brahe (1546–1601) csillagkatalógusát használta fel művéhez, indítva érezte magát arra, hogy ezeket a konfigurációkat 1603-ban kiadott 34 cm átmérőjű gömbjén ő is feltüntesse. Blaeu másik, 1616-ban kiadott 68 cm-es nagy éggömbje olyan csillagképeket mutat be, amelyek dekoratív kiképzésükben erősen emlékeztetnek az éppen akkor megtalált „Farnese Atlaszra”.

A barokk korszakban különböző kísérletek történtek arra, hogy a pogány antik képeket heraldikai vagy keresztény képekkel helyettesítsék. Erhard Weigel (1625–1699), a jénai egyetem matematikaprofesszora például éggömbjeit az európai uralkodóházak címereivel díszítette, Amanzio Moroncelli (1652–1719) kozmográfustól pedig – egy bécsi magányűjteményben – egy olyan 48 cm átmérőjű glóbusz származik, amelyen a Bibliából vett, felragasztott csillagképek találhatók. Vincenzo Coronelli (1650–1718) velencei ferencesrendi barát a 17. század végén 110 cm-es éggömbjének különböző kiadásaira „geocentrikus” nézetben vitte fel a képeket, többnyire barokk minta szerinti kövér alakokat.

A reneszánsz és barokk kor olyan kimódolt és vonzó külsejű glóbuszórákat is szerkesztett, amelyek fő alkotórésze egy éggömb volt. Ilyen

eszközök híres előállítója volt Jost Bürgi (1552–1632). Bürgi Sankt Gallen kanton egy kis falujában, Lichtensteigben született, és mint református hitre áttért fiatalember, elhagyta katolikus szülőfaluját. Strasbourgba ment, ahol kitanulta az óraművességet. 1579-ben Kasselben a hesseni örgróf szolgálatába lépett. Az örgróf, IV. Vilmos maga is elismert csillagász volt, aki 1560-ban palotájában csillagvizsgálót hozott létre. Ebben az obszervatóriumban készített eszközöket és órákat Bürgi, köztük olyan mesterműveket, mint óraszerkezettel forgatott éggömböt, valamint 1585 körül egy 72 cm átmérőjű réz éggömböt. 1604-től II. Rudolf császár prágai udvarában dolgozott, ahol összebarátkozott Keplerrel. (A térképészet területén is fontosat alkotott, ő a redukcióskörző feltalálója.)

A 17. század közepétől az amszterdami Valk Kiadó éggömbjeihez már Johannes Hevelius (1611–1687) csillagkatalógusát használta alapként, és átvette az abban ajánlott új képeket, például a vadászkutyákat, a kis oroszánt és a gyíkot. Franciaországban pedig – a neves geodéta-térképész, Jean Dominique Cassini (1625–1712) által buzdított – Nicolas Bion (1652–1733) a legújabb mérési eredményeket felhasználva szerkesztett éggömböt.

A 18. század legpontosabb glóbuszait Johann Gabriel Doppelmayr (1677–1750) nürnbergi matematikus és csillagász készítette. Az 1728-ból származó 32 cm-es éggömbjei a francia jezsuita Ignace Gaston Pardies (1636–1673) munkája nyomán a legnevezetesebb üstökösök pályáját is bemutatják. Doppelmayr műveit vette mintaképül a tiroli Peter Anich (1723–1766) a 100 cm átmérőjű 1756-os és a 20 cm átmérőjű 1759-es éggömbjeihez. A földmérőként 1744-ben Oroszországban kozák lándzsától életét veszítő Georg Moritz Lowitztól (1722–1774) egy olyan 12 cm átmé-

rőjű éggömb származik, amely a csillagképeket a greenwichi csillagvizsgáló első igazgatója, a királyi csillagász John Flamsteed (1646–1719) által szerkesztett *Historia Coelestis Britannica* (Brit égi történet) szerint tünteti fel.

A francia Joseph-Jérôme Lalande (1732–1807) 1775-ben készített 31 cm átmérőjű éggömbje a déli égbolt új konfigurációit olyan formában tartalmazta, amint azt Nicolas Louis de Lacaille abbé (1713–1762) javasolta. (Lacaille abbé kiváló geodéta is volt, 1739–1740 között például a Francia Tudományos Akadémia megbízásából a párizsi meridián mérések felülvizsgálatát vezette.)

A 19. század fordulóján Németországban Johann Elert Bode csillagász (1747–1826) módszertani változtatást hajtott végre az éggömbök csillagkép-ábrázolásán. 1804-ben szerkesztett 31 cm átmérőjű glóbuszán a csillagjelek erősen kitűnnek a csak vékony vonalakkal megrajzolt csillagképekkel szemben. Ez a törekvés folytatódott a következőkben, míg azután a képszerű ábrázolást egészen elhagyták, és a konstellációkat csak a délkörök és a szélességi körök mentén futó pontozott határvonalakkal jelezték. Ezt a módszert alkalmazta a párizsi Charles Dien (1809–1870) 1840-ben készített 31 cm átmérőjű glóbuszán.

IRODALOM

Becker, Werner (1968): *Vom alten Bild der Welt*. Koehler/Armalang, Leipzig
Harms, Hans (1962): *Künstler des Kartenbildes*. E. Völker, Oldenburg

Itt kapcsolódunk a magyar térképtörténet-íráshoz. A reformkor hazafias légkörében Batthyány Kázmér gróf felajánlotta, hogy azokat az iskolákat, amelyekben a „földíratot nagyobb terjedelemben tanítják”, magyar föld- és éggömbökkel fogja ellátni. Egy külföldön tanult, Amerikát megjárta csillagászföldrajzost, Nagy Károlyt kérte fel a Dien által készített glóbuszok magyarítására. Az 1840-ben elkészült gömböket negyvennégy iskola kapta meg ajándékba. A gömbökhöz, oktatásban való felhasználásuk elősegítésére, Vállas Antal akadémikus (1809–1869) használati utasítást írt. Ez az első magyar nyelvű csillagászati-földrajzi, térképészeti tárgyú könyv.

A 19. század második felében az éggömbök jelentősége erősen lecsökkent, mert már azzal is felhagytak, hogy a földgömbök kísérőjeként szerepeltessék. Az éggömbkészítés új hulláma száz évvel később, a 20. század második felében kezdődött, amikor a világűrkutató irányította újra a figyelmet az égi glóbuszokra – de ez már napjaink történetébe nyúlik...

Kulcsszavak: *csillagkatalógus, csillagkép, antik kép és keresztény kép, csillagjel, csillagóra*

Klinghammer István (1998): *A föld- és éggömbök története*. ELTE Eötvös, Budapest
Muris, Oswald – Saarmann, Gert (1961): *Der Globus im Wandel der Zeiten*. Columbus, Berlin

MIRE JÓ EGY COMPANION?

Takács László

CSc, tanszékvezető egyetemi docens
Pázmány Péter Katolikus Egyetem Bölcsész- és Társadalomtudományi Kar
Romanisztika Intézet Klasszika Filológia Tanszék
takacs.laszlo@btk.ppke.hu

A természettudományok és a társadalom- vagy bölcsészettudományok közti egyik lényeges kutatási módszertani különbség többek között abban ragadható meg, hogy jelentősen különbözik a tudományos diskurzus időbeli kiterjedése. Míg az előbbieket esetében az intenzív párbeszéd néhány évnnyi diakroniára korlátozódik, vagyis egy természettudományos publikációhoz nem kell több évtized vagy több évszázad szakirodalmát áttanulmányoznia a szerzőnek, mivel vagy nincs a témának szakirodalma, vagy érvényét veszítette, addig a humán tudományok, például a klasszika-filológia esetében olykor nem pusztán több évtized publikációit kell megismerni, hanem a földolgozás mélysége olykor több évszázadra is kiterjed. Ha például egy római irodalmi problémát állítunk a vizsgálódás középpontjába, akkor kiindulópontul az idevonható ókori megállapításokon túl érdemes figyelmet szentelni a reneszánsz tudósok vagy a korai újkor filológusok munkáinak, amelyek súlya természetesen elmarad a klasszika-filológia XVIII. századi felvirágzása után született művek jelentőségétől. AXVIII. majd a XIX. század filológusai azonban sok esetben a mai napig ható érvénnyel tárgyalták a tudományos problémákat, így a körültekintő tudományos vizsgálódás időhorizontja évszázadokban mérhető. S ez nemcsak a klasszika-

filológiára igaz, hanem az ókortudomány egyéb területeire is érvényes: a klasszika-archaeológia nem nélkülözheti a XV–XVI. századi szerzőknek az ókori épületek korabeli állapotára vonatkozó leírásait, s – kisebb megszorításokkal – igaz ez az ókortörténetre, filozófiatörténetre, nyelvtudományra stb. Ha belegondolunk abba, hogy egy több évszázados tudomány esetében mekkora szakirodalmi anyaggal kellene a modern kutatónak megbirkóznia ahhoz, hogy kijelenthesse: (szinte) minden a kérdéssel foglalkozó szakirodalmi publikációt olvasott, akkor mindenké számára világos, hogy sok esetben hatalmas „kásahegyen” kell magát átrágnia, amelyben ráadásul ízletesebb és rágósabb, emészthetetlen falatok is egyaránt és bőségesen akadnak. A klasszika-filológia esetében emiatt általános az a tapasztalat, hogy nagyjából már mindenről írtak, ráadásul a kiemelt jelentőségű szerzők (például Homérosz, a görög tragikusok és lírikusok, Vergilius, Horatius) esetében könyvtárnyi irodalmat halmoztak össze, ezért a klasszikus ókor (hogy ismét az évéből vett metaforát használjak) csupa „lerágott csontból” áll. A hatalmasra duzzadt és áttekinthetetlennek tűnő szakirodalomnak a kortárs klasszika-filológiára gyakorolt nyomása különféle válaszokra ösztönzi a kutatókat, ami jól megfigyelhető a hazai ókortudományban

az utóbbi időben érzékelhető hangsúlyeltolódásokban. Az egyik markáns reakció kétségkívül az, hogy az ókor mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap azoknak a korszakoknak a kutatása (Bizánci Birodalom időszaka, európai középkor, egyházi latinság, itáliai és magyar reneszánsz, korai újkor latinság), amelyek nyelvi, eszmei, irodalmi formái stb. tekintetben is szorosan kötődnek a klasszikus ókorhoz, és értelmezésük is lehetetlen nélküle. A másik megfigyelhető viszonyulás továbbra is a klasszikus ókort tekintő vizsgálódása tárgyának, főlhasználja viszont hozzá azokat a modern eszközöket, amelyeket a XX. század az újkor irodalomra összpontosító filológiai kutatások, nyelvtudomány, kultúratudomány, filozófia stb. terén alkotott meg. Ezeknek a szempontoknak a megnyerése és érvényesítése az ókortudományban szintén revelatívnak és a nemzetközi tudományosságba illeszkedőnek tekinthető. Mindezek természetesen nem váltják ki, csak kiegészítik a hagyományos ókortudományi kutatást, amelynek szűkítő értelmezése, azaz a komplex megközelítés korlátozása valamely klasszikus szempontra szintén a „lerágott csont” problematikájára adott válasznak tekinthető.

A felsorolt problémákkal való számvetés ugyanakkor azzal a belátással is szembesítheti a klasszikus ókor kutatóját, hogy a hatalmasra duzzadt szakirodalom értéke változó, s bizonyosan sok olyasmi akad benne, amelynek a fönntartása (elolvasása és hivatkozása) fölösleges. De ki az, aki alkalmas ennek a hatalmas szakirodalomnak a megrostálására? Illetve: kijelenthető-e, hogy az értékítélet abszolút, s idővel nem értékelődik át a *kiváló* és a *csapnivaló* fogalma? Vagy nem az érdektelenség, a divat vagy a kortárs tudományos élet szimpátiái okozták-e, hogy egyesek fölmagasztáló, mások lekicsinylő bélyeget kaptak?

A *kritikus összefoglalás* igénye azonban nem új. Mind a Pauly–Wissowa-féle *Realenzyklopädie* szócikkei, mind az *Aufstieg und Niedergang der römischen Welt* tanulmányai, mind a *Reallexikon für Antike und Christentum* tanulmányai duzzadt szócikkei hasonló célt tűztek ki maguk elé (de ez elmondható minden ókortudományi publikációról), vagyis hogy egy-egy kérdéskörben kialakítsák a tudományos művek *kánonját*. És ekkor még nem említettük azt a kettősséget, amely az ókortudomány egyszerre nemzeti és nemzetközi karakteréből fakad: vagyis hogy egyszerre figyelhető meg a nemzeti és a nemzetközi *kánon* képzésére való törekvés, sőt, jól látható, hogy párhuzamosan léteznek, éppen a tudományfelfogás pluralizmusa miatt, egymással versengő *kánonok*.

Mivel mindeközben a *publish or perish* sürgetése, illetve az *on-line* publikáció lehetősége miatt sokszorosára nőtt minden tudományterületen a közzétett tanulmányok száma, s az a tendencia is egyre általánosabbá vált, hogy a szaktudományi specializáció egyre szűkebb területre központosul, természetes következmény, hogy lehetetlenné vált a szaktudományi diskurzus minden elemének befogadása, s a tájékozódáshoz jó segédeszköz diakrón vagy szinkrón összefoglalások tanulmányozása. Érthetően megnőtt tehát azoknak a publikációknak a jelentősége, amelyek eligazítanak egy-egy problémakör kutatástörténetében, és elemző módon írják le az aktuális álláspontokat, akár *communis opinio*-ról, akár egymással versengő értelmezésekről van szó. Nyilvánvalóan ennek a tudományos szükségletnek a következményeként vált népszerűvé az elmúlt évtizedben a *Companion* műfaja, amelynek szerényebb változatával a német *Einführung*- vagy *Einleitung*-típusú művekben találkozhattunk. Ez utóbbi abban

a tekintetben kétségtelenül kevésbé ambiciózus célt tűzött maga elé, hogy a többnyire csak egyetlen szerző leginkább általános tájékoztató összefoglalást kívánt adni, s a témaválasztás is olyan volt, hogy nem törekedett az alpművek kiváltására. Ezzel szemben a *Companionok* – úgy tűnik – azzal a céllal készülnek, hogy áttekintést adjanak egy-egy igazán szűkre szabott terület általános kérdéseiről, s azt az ambíciójukat sem leplezik, amely a kánonképzésre és a korábbi szakirodalom jelentős részének eliminálására vonatkozik. Ez utóbbi szempontból nyilván vannak eltérések a különféle kötetek közt, és igazságtalanok lennénk, ha egyformán rónánk föl ezt a szándékot a kötetek összes szerzőjének és főleg szerkesztőinek. Megjegyzéseim általánosításától tehát tartózkodom, a továbbiakban mégis két kötet bemutatásán keresztül (amelyek tematikailag szűkebb kutatási területemhez kapcsolódnak) próbálom meg érzékeltetni, milyen fogyatékosai vannak a megvalósult *Companion*-koncepciónak.

Az *A Companion to Persius and Juvenal* című kötet Susanna Braund és Josiah Osgood szerkesztésében 2012-ben jelent meg: a bevezető után három nagyobb egységben összesen huszonkét tanulmány olvasható. Sajátosságuk, hogy egy-egy tanulmány egyszerre foglalkozik a két I. századi satíráköltővel, Persiusszal és Iuvenalisszal. Mind a tanulmányok tematikája, mind elrendezésük indokolt. Amit leginkább kifogásolok: a kötet egyoldalúsága, vagyis hogy egyetlen olasz professzoron kívül nem találunk a szerzők közt sem francia, sem német, sem spanyol vagy bármely más európai kutatót. De ugyanez jellemző a fölhasznált vagy hivatkozott szakirodalomra is: szembe-
szökő számos nagyhatású és jelentős európai filológus hiánya vagy nem a jelentőségüknek megfelelő kezelésük. Nem szerepel például a

szakirodalomban Ettore Paratore neve, aki pedig igen fontos tanulmányokat publikált Persiusról, vagy mindössze két alkalommal utalnak a szerzők Walter Kisselre, aki a leg-részletesebb Persius-kommentárt (több mint 800 oldal!) publikálta. És ez csak a jéghegy csúcsa.

Ráadásul – s ez a kötet egyik szembetűnő fogyatkozása – hiányzik a tanulmányok közötti belső kohézió. A szerzők nyilván tudtak arról, hogy még kik és mit írnak a kötetbe, s talán egymás tanulmányait is megkapták, a végső verziót azonban nem látták, ellenkező esetben ugyanis nem maradtak volna sehová sem vezető belső utalások a szövegben: a tanulmányok *forthcoming* szóval utalnak előre és vissza, a pontos lelőhelyet azonban nem adják meg.

A másik kötet, az *A Companion to the Neronian Age* Emma Buckley és Martin T. Dinter szerkesztésében 2013-ban jelent meg. A kötet átfogja mindazokat a területeket, amelyek egy ilyen összefoglalás során szóba jöhetnek. A huszonhét szerzőtől származó tanulmányok logikus sorban követik egymást, s az angolszász kutatókon kívül néhány német és egy holland tudós is lehetőséget kapott, hogy egy-egy részterületről írjon, a névsorból azonban fájóan hiányoznak a francia, spanyol és olasz kutatók, pedig az általuk a témában publikált eredmények korántsem elhanyagolhatók. A kötetben épphogy megemlítik például a *Neronia* konferencia-sorozat tanulmányköteteit, pedig a francia központú SIEN (*Société Internationale d'Études Neroniennes*) 1977 óta négyévenként tartott konferenciái és rendszeresen megjelentetett vas-kos tanulmánykötetei nyilvánvalóvá tették, hogy a Nero-kor kutatása reneszánszát éli, s ezeken a tematikusan szervezett konferenciákon sikerült a legkülönbözőbb problémakö-

röket alaposan, számos szempontot fölvonul-tatva körüljárni.

A két kötet alapján – de más kötetekbe is belekukkantva – arra a következtetésre jutot-tam, hogy ezeket a *Companionokat* fenntar-tással szükséges kezelni. Szembeszökő, hogy mind a szerzők kiválasztása, mind a hivatko-zott szakirodalom angolszász központú, s a németül, franciául, olaszul vagy spanyolul megjelent monográfiák, tanulmányok alig kapnak helyt még a *Further reading*-nek ne-vezett szakirodalmi kitekintésben is. Ezek a kötetek tehát – bár ezt nem jelzi semmi a címben vagy alcímben – elsősorban az angol-szász egyetemi hallgatóknak készültek, akik e kötetek forgatásával hamar áttekintést kap-hatnak arról, hogy az angolszász és amerikai kutatás mit tekint legfrissebb eredménynek. Mindez persze azzal jár, hogy meglehetősen egyoldalú kép alakulhat ki az olvasóban, ha pusztán ezekből a kötetekből kíván tájékozód-

ni. Mindenkinek azt tanácsolom tehát, hogy ne tudományos összefoglalásként, hanem az angol és amerikai diákok számára összeállított egyetemi segédkönyvként kezelje ezeket a reprezentatív megjelenésű köteteket, s vegye számításba, hogy óhatatlan szubjektivitása miatt minden olyan kísérlet bukásra van ítél-ve, amely egy több száz éves tudományterü-let kutatástörténetének, kutatási eredménye-inek végső mérlegre helyezését és értékelését célozza. Hiába óriási a földolgozandó szakiro-dalom, az efféle összefoglalók csak az egyete-mi fölkészülés fázisában alkalmas mankók, amelyekre később csak bölcs fenntartással szabad támaszkodni.

Kulcsszavak: *bölcsészettudomány, ókortudo-mány, klasszika-filológia, tudománytörténet, tudományos kánon, kánonképzés, angolszász túlsúly, tudományos értékítélet, átértékelés, (dia-krón) tudományos diskurzus*



PLÁGIUM, VAGY MÁSOK EREDMÉNYEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA?¹ EGY KUTATÓ TÚNÓDÉSEI

Kollár István

DSc, egyetemi tanár,
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
kollar@mit.bme.hu

Ha plágiumról beszélünk, mindegyikünk fejében ott gomolyog egy homályos rossz érzés: ez helytelen, és figyelni kell rá, hogy elkerüljük. Az ezen való örködés és az ennek helyes kezelésére való megtanítás szokásosan az oktató, illetve a szerkesztő feladata. De pontosan mi is a plágium? Valóban egyértelmű-e, és megítélhető-e?

Példaként egy amerikai alkotmánybíró, Potter Stewart híres véleményét idézném, melyet arról adott, hogy egy adott film pornográf-e: „Most nem definiálom pontosabban azokat a tételeket, melyekről azt gondolom, hogy ennek a leírásnak megfelelnek [kemény pornográfia], és talán nem is sikerülne értelmesen megtennem. De *tudom, hogy az-e, amikor látom*, és a film, amelyről itt szó van, nem az.”²

¹ A 2015. május 21-én tartott MTA „Plágium” konferencia előadásának szerkesztett szövege.

² „I shall not today attempt further to define the kinds of material I understand to be embraced within that shorthand description [„hard-core pornography”], and perhaps I could never succeed in intelligibly doing so. But *I know it when I see it*, and the motion picture involved in this case is not that.” (Potter Stewart, 1964, URL1)

Nagyon bölcs megállapítás. Ténylegesen létezik jóízűség, és létezik belső megérzés. Sajnos azonban ez azt is jelenti, hogy sok eset egyedi mérlegelés kérdése, és erre nem lehet jogot építeni. Ha a bíráló is és a szerző is egyetért abban, hogy valami plágium, akkor kijavítják. Ám ha ebben véleményeltérés van, akkor nincsen egyértelmű definíció. Vagy mégis? Az interneten sok definíciót találunk, például:

„Plágium: szellemi tolvajlás, más művének közlése saját név alatt, a mű alapgondolatának vagy részleteinek felhasználása a szerzőre való hivatkozás nélkül.” (*Magyar Értelmező Szótár*)

„Plágiumnak vagy plagizálásnak nevezik azt a cselekedetet, ha valaki egy másik ember (az eredeti szerző) munkáját saját publikált munkájában hivatkozás, forrásmegjelölés és/vagy szerzői engedély nélkül felhasználja, azt sajátjaként tünteti fel, és ezzel az eredeti szerző jogait sérti.” (*Wikipédia*)

„Plágium a mások ötleteinek, tudományos eredményeinek, szavainak, szövegeinek átvétele és sajátként való feltüntetése.” (az MTA Etikai kódexe, URL2)

Már ezen definíciók között is van különbség, nem is kicsi. Az elsőben ott áll:

- a szerzőre való hivatkozás hiánya, a másodikban megjelenik
- a szerzői engedély hiánya (legalábbis vagy-lagosan),
- az eredeti szerző jogainak sérelme, azután más definíciókban még feltűnőbb az
- anyagi kár (vagy elmaradt haszon).

Mennyire használhatók a fenti szempontok kritériumként annak eldöntésére, hogy valami plágium-e? Mert ezek a szempontok aránylag világosan eldönthetők.

Példák

Az egyetemi hallgató szakdolgozatot ír. Egy társa már elkészített egy hasonló témájú dolgozatot, és felajánlja neki, hogy a kész szövegből használjon fel, amit akar.

Mindannyian felszisszenünk. Pontosan ez az, amit el szeretnénk kerülni. De tény, hogy szerzői engedély van, az eredeti szerző jogait nem sérti, és anyagi kárt nem okoz. Az angolszász gondolkodásmód persze érzékeli, hogy a hallgató ezzel jogosulatlan előnyhöz jut, és a korosztályi karrier-versenyben előbbre kerül, mint megérdemelné – de nálunk ez kevésbé fontos.

Plágium? Persze hogy az, még akkor is, ha többször is megemlíti a forrást.

A szakmai konferenciák egy része azzal is csábítja a szerzőket, hogy a konferenciára megírt cikkből nagyobb presztízsű folyóirat-cikket lehet készíteni, amely hamar megjelenik a konferencia-célszámban. Ez jó. Csak hogy a konferenciák nyilvános, megjelenik az interneten, és így a folyóiratcikk bírálója azt látja, hogy ez bizony már megjelent. Igaz, hogy azonos a szerző, de ez mindössze azt jelenti: ez önplágium. A cikket elutasítják, mert nincs kellő mennyiségű új anyag benne.

A szerző bajban van. Számára a folyóirat-cikk fontos. A konferenciák végleges szö-

vege általában nincs elbírálva, ezért az elfogadás után a szerző dönti el, mit tesz bele. A szerző pedig eredményeinek egy részét visszatartja a konferenciáikból: az úgyszólván megjelenik, és így a folyóiratcikk kellő új anyagot tartalmaz majd. Mindössze az történik, hogy a szerző szándékosan nem a lehető legjobb konferenciaticket írja meg. A jogot nem éri sérelem, csak éppen a közlemény eredeti célja (és a jó erkölcs) sérül.

Mindezeket a problémákat felül a folyóiratok egyre inkább üldözik az önplágiumot (Lásd például URL3) is, amikor nem *mástól*, hanem korábbi saját cikk(ek)ből vesz át valaki részeket. A fenti három definíció erre nem vonatkozik, de az önplágium akkor is probléma, és a már publikált részek szó nélküli megismétlése csalás, akkor is, ha a szerző nem tulajdonít el semmit, saját magának pedig nyilván ad engedélyt (ez sokszor jogszerű, a kiadó az önmagától való átvételeket sokszor közvetlenül engedélyezi is), csak éppen új információ publikálása helyett virtuálisan növeli meg közzétett műveinek számát vagy méretét.

A plágiumkereső programok mindkettő megtalálását segítik.

A plágium mint csalás

A fentiek miatt a plágium nem elsősorban jogi, hanem erkölcsi kategória. Jogi eszközökkel gyakran nem kezelhető. Létezik szerzői jogsértés is, de nem minden plágium jogsértés. Viszont minden plágium etikai vétség. *A lényeg a csalás*: arra irányul, hogy az olvasó elhiggye, hogy mi találtunk ki valamit, pedig nem... finom lelkiismeretű emberek számára még az *akaratlan plágium* is plágium: a félrevezetés még akaratlanul is félrevezetés.

A csalás természetét jól érzékelhetjük Mol-dova György kicsit abszurd írásából:

„...*Balaskó most már minden töprengés nélkül aláírta a kötelezvényt, melyben elismer-te, hogy a »Gumikutya és Gumimacska Tröszt«-ben sem a termelésben, sem a fegyelem terén nem tapasztalt semmi kivetnivalót. Noch elégedetten nézte a papírt.*

– *Rendben van, természetesen egy percig sem marad itt tovább, bízsa csak rám. A további-akról majd kint tárgyalunk.*

Gyufát vett elő, és elégette a Balaskó által aláírt kötelezvényt. Balaskó értetlenül bámulta.

– *Mit csinál?*

– *Én nem őröm páncélszekrényben ezeket az iratokat, elégetem őket, az sokkal hasznosabb, mert így fokozódik a levegő szenny- és aljasság-tartalma, ami lényegesen megkönnyíti a munkámat.*” (Moldova György: *Gumikutya*)

Valami ilyesmi a baj a szakdolgozat-másolással is. Nem is a tételes kár a fontos, hanem az, hogy a *dolgok lényegét éri sérelem* (a szakdolgozat megírása gyakorlás is lenne, és a tudást is bizonyítaná).

Mit szeretnénk elérni?

Azt tehát többé-kevésbé érzékeljük, mit *nem szeretnénk*. Azonban a mások munkájához való viszony ennél sokkal bonyolultabb. A tudományos kutatással és publikációval kapcsolatos elvárások között ezek is szerepelnek:

- mindenki (kutató, hallgató, különösen doktorandusz) ismerje és mutassa be mások kapcsolódó eredményeit,
- ehhez képest definiálja a sajátjait,
- világosan válassza el a kettőt.

Természetesen más a hallgató, és más a kutató. A hallgatótól nem feltétlenül várunk el új eredményt: sokszor mások eredményeinek megértése és saját gondolati körében való megfogalmazása elég. A kutatótól legalább minimális mennyiségű új eredményt várhatunk el.

A fenti követelmény egyrészt azt kívánja, hogy a szerző mások eredményeit összefoglalja, másrészt az, hogy ne másoljon. A kettő között azonban néha keskeny az ösvény. Még inkább az, ha eldöntése az egyre divatosabb plágiumkereső programok egyikét használjuk.

Mérhető-e a hasonlóság?

A piacon több plágiumkereső program is elérhető (URL4–URL9) (sőt, maga a Google is használható – ugyan sok munkával – ilyen keresési feladatokra rövidebb szövegek esetén [URL10]).

Szempontok, melyek eldöntik, tudjuk-e használni:

- keresési adatok (feltöltött file-okban, vagy adott adatbázisokban, vagy a teljes interneten: ez utóbbi jószerivel a teljes Google funkcióját igényli),
- hozzáférés fizetős adatbázisokhoz is (például: IEEE Xplore, ScienceDirect, IOP, Wiley, Springer stb.),
- csak az angol nyelv kezelése vagy a magyar nyelv kezelése is (kódolások: Unicode, ISO-8859-2, ISO-8859-1, CWI, 852, Windows 1250, tex stb.),
- az eredmények könnyen értékelhető bemutatása,
- ár (a jobb programok *cikkenként* 10–25 USD-t is elkérnek...)
- a string-darabok összehasonlításánál intelligensebb keresés (szinonímák használata, több nyelv kezelése, lefordított szövegdarabok felismerése).

Nilvánvaló, hogy más szempontok dominálnak az oktatási célú vizsgálatoknál (szemináriumi dolgozat, beszámoló, esszé, szakdolgozat, diplomaterv), és mások a kutatási célú alkalmazásoknál (konferenciacyk/folyóiratcikk, értekezés stb.). Az biztos, hogy egy ilyen program csak a számára elérhető adatok között tud keresni, vagyis mondjuk

a magyar nyelvű szakdolgozatok esetén az lenne az ideális, ha a hasonló tárgyú szakdolgozatok legalább öt-tíz évre legyenek feldolgozva, kezeljük a teljes magyar nyelvű *Wikipédiát*, az elérhető magyar nyelvű weboldalakat (lehetőleg a jelszóval védetteket is) és a fontosabb szakkönyveket (ebből copyright-probléma is lehet). Felmerülhet még az internetes hallgatói segédanyagok keresési célú kezelése akkor is, ha azok csak adott csoportok számára elérhetők. Meg kell oldanunk a frissítést (az új/javított oldalak megjelenés után hamar bekerüljenek). Gigászi feladat.

Mindenekelőtt le kell szögeznünk, hogy a plágiumkereső programok *nem plágiumot keresnek*, hanem a plágiumgyanús helyekre, illetve azok mennyiségére hívják fel a figyelmet. Az eredményt valakinek intelligensen értékelnie kell. Más dolog a hallgatói anyagok jelölt átvételeinek értékelése, és mások a szakkikkek részletei, megjelölve vagy anélkül. A szerzőtől elvárjuk, hogy a szakirodalom fontosabb részeit ismerje és összefoglalja, de ne essen a plágium vétkébe... Megint vizsgáljunk a bevezető állításához: a lényeg az, hogy a szöveg

- ne akarja félrevezetni az olvasót, más eredményét magunkénak feltüntetve, és
- ne tartalmazzon az indokoltnál több megjelölt idézetet sem.

Becsüljük meg, hogy egy-egy azonosság-ra vonatkozó állítás mit is jelent!³ Ha a prog-

ram azt állítja, hogy 2% az egyezés, akkor ezerszavas saját dokumentum esetén⁴ mindössze kb. húsz szóról van szó (ezek néhány szavas szókapcsolatokban), ami ötszavas szövegrészeket keresve oldalanként kb. egy ilyen szókapcsolatot jelent, ami az egyszerű másolásnál azért kevesebb. Akkor már a 10% sem olyan rettenetesen sok... vigyázni kell tehát, hogyan értelmezzük az eredményeket.

Ugyanakkor az automata programok teljes cikkeket dolgoznak fel, ezt „vakon”, vagyis csak az elérhető szöveget nézve (a szövegdarabokat nem osztályozva). Egy szerző két különböző cikke között a korrekt körülmények között is várhatók egyezések:

- cím szavai
- szerzők és munkahelyek
- a kivonat jelentős része
- a bevezetés egy része
- a szakirodalmi összefoglaló egy része
- képletek
- az összefoglalás jelentős része
- köszönetnyilvánítás
- irodalomjegyzék

Szakkikkeknel *elvárjuk*, hogy a cikkek között megfelelő közös információtartalom legyen, ugyanakkor tiltjuk, hogy a szövegek között nagy átfedés legyes. Ez önmagában is ellentmondás. A számítógépek jelenlegi kapacitása pedig az internetes oldalak kezelésére nem is elég.

Téendők

Oktatók: a diplomaterveknél és hasonló nagyobb műveknél az eltérő feladatok kiadása és a beadott írásművek alapos elolvasása lenne a legnagyobb segítség. Házi dolgozatok,

³ Az iThenticate oldal szerint: „The results include a percentage score, called a »Similarity Index«, which indicates how much of the document matches other sources. Please note that iThenticate does not determine whether a manuscript contains plagiarism. The service identifies content in a submitted manuscript that matches other sources, primarily to encourage the author of the manuscript to check that other sources have been properly cited.” (URL11)

⁴ Alapadatok:

- gépelt kisoldal 1250n ≈ 160 szó
- gépelt nagyoldal 1800n ≈ 230 szó
- B5-ös nyomtatott oldal ~2200n ≈ 265 szó

esszék esetében azonban ezzel majdnem lehetetlen feladat elé állítjuk a tanárt. A hasonló/azonos feladat kiadása viszont erős kísértés a hallgató számára, ami ismét erkölcsileg aggályos.

Szerzők: szembe kell néznünk azzal, hogy ma már sok helyen segédprogramok futnak. Mindenki legyen tisztában azzal, hogy a legtisztább szándékok esetén is

- sose használjon azonos címet két különböző cikknél (átdolgozás esetén se);
- a kivonatokat (absztraktok) és összefoglalások legyenek, amennyire lehet, eltérően megfogalmazva (ha más a cikk mondani valója, akkor ez megoldható);
- ábrákat korábbi saját cikkeiből se vegyen át, ha a copyright nem sajátja. Ha szükségessé válik, tervezze át őket saját céljaira, és rajzolja meg újra ennek megfelelően. Ez nemcsak szerzői jog kérdése, hanem a bíráló „ezt már láttam valahol” érzése is előkerülhet;
- mondatok, bekezdések átvétele sokszor bajt okoz, mindenesetre, ha szükség van

HIVATKOZÁSOK

URL1: https://en.wikiquote.org/wiki/Potter_Stewart
 URL2: <http://mta.hu/cikkek/tudomanyetikai-kodex-122151>
 URL3: <http://gofriblog.blogspot.hu/2014/09/doktor-plagium.html>
 URL4: <http://www.ithenticate.com/>
 URL5: <http://turnitin.com/>

rá, gondosan el kell látni idézőjellel, forrásmegadással;

- bizonytalan esetben jobb elkerülni az átvett részeket (magunktól is), az utólagos védekezés ártatlanság esetén is késő.

Következtetések

A plágium ténye egy-egy konkrét esetben eléggé világos, azonban még messze nincsen ténylegesen érdemben ellenőrző, megbízható program. Egyre jobb figyelmeztető programok azonban vannak, és arra lehet számítani, hogy a szerkesztők egyre jobban támaszkodni fognak rájuk. Jobb elkerülni a gyanút is... Ugyanakkor oktatóként/szerkesztőként nézzünk szembe a ténnyel, hogy segédprogramok nélkül a házilag ellenőrzés szinte reménytelen. A hatékony számítógép-használat és a jó program drága. A végén pedig az intelligens emberi döntés megkerülhetetlen. Az ember kell, hogy kimondja az utolsó szót.

Kulcsszavak: *plágium, szerzőség, publikáció, eredetiség, hivatkozás*

URL6: http://www.grammarly.com/Plagiarism_Checker
 URL7: <http://www.plagium.com/plagiarismchecker.cfm?language=en>
 URL8: <http://en.writecheck.com/>
 URL9: <https://kopi.sztaki.hu/>
 URL10: <http://www.google.hu/> • <http://www.google.com/>
 URL11: <http://www.ithenticate.com/products/faqs>

GENETIKAI STABILITÁS vs. DINAMIZMUS AZ IDŐ SZEREPE A GENETIKAI SZABÁLYOZÁSBAN AZ ÉLET SORÁN*

Kosztolányi György

az MTA rendes tagja, professor emeritus,
 Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézet
kosztolanyi.gyorgy@pte.hu

A cím sugallata meglepő. A mendeli genetikában az általánosan elfogadott értelmezés szerint a csírasejt-stabilitás dogmája uralkodik az öröklődés, az életfolyamatok genetikai kontrollja, a fenotípus–genotípus összefüggés értelmezésében. A genetika, az öröklődés tudománya arra a szilárd meggyőződésre épül, hogy az ember életre szóló genetikai stabilitással rendelkezik. A genetikai meghatározottság, amit szüleinktől kapunk és utódainknak adunk át, egyedi identitást jelent minden ember számára. A molekuláris genetikai módszerekkel megismertük, hogy a veleszületett genetikai meghatározottság alapját az örökítő anyag bázissorrendje jelenti, ami a csíra- (vagy ivar)sejtekkel adódik át egyik generációból a másikba. A genom bázissorrendjének állandósága alapvető feltételezés a mendeli öröklődés szabályainak megértésében, és számos alkalmazott genetikai kutatás, így például a populációs genetikai, evolúciós genetikai, etnikai, származástani, igazságügyi stb. elem-

zések eredményeinek értelmezésében. Továbbmenve: az emberi genom állandósága alapvető feltételezés a klinikai genetikában is. Minden mutáció, azaz érdemi eltérés a feltételezett „normális” genomikai struktúrától következményekkel jár a fenotípusban. A csírasejt genomjának stabilitása tehát a mendeli genetika alapját jelenti – legalábbis a genetika *transzgenerációs* értelmezésében.

Egy közelmúltban megjelent munkában felvetettük (Kosztolányi – Cassiman, 2010), hogy a klinikai genetika fogalmának értelmezésében több szempontból jelentős előnnyel jár, ha a genetikai betegségekhez *fejlődéstani* nézőpontból közelítünk. Szemben a transzgenerációs szemponttal, fejlődéstani aspektusban a genetika azokat a folyamatokat foglalja magába, amelyek során a szülői ivarsejtek egyesülésével az új egyed első sejtjébe, a zigótába került genetikai állomány programja kibontakozik, megvalósul a magzati fejlődéstől kezdve a születést követő teljes életcikluson át az öregedésig. Attól függően, hogy transzgenerációs vagy fejlődéstani aspektusból értelmezzük, a genetika fogalma alá tartozó ismereteink több lényeges vonásban különböznek egymástól.

* A dolgozat a közelmúltban megjelent angol nyelvű cikk (Kosztolányi G.: It Is Time to Take Timing Seriously in Clinical Genetics. *European Journal of Human Genetics*. 24 December 2014. DOI:10.1038/ejhg.2014.271) átszerkesztett, magyar nyelvű változata.

E munkában a genetikai stabilitás eltérő értelmezésére egy eddig elhanyagolt tényező, az idő fontosságának bemutatásán keresztül szeretném felhívni a figyelmet. Arra, hogy a genom struktúrájáról, bázissorrendjéről eddig szerzett ismereteink mellett a teljes életciklust átfogó fejlődésre és a betegségek kialakulására vonatkozó következtetéseink megfogalmazásában nélkülözhetetlen tényező kell legyen az időnek, a genetikai determináció negyedik dimenziójának figyelembevétele.

Az időnek a genetikai stabilitásban és a klinikai genetikában játszott szerepét a szomatikus mozaikosság és a génkifejeződés dinamikáján keresztül fogom tárgyalni.

Tésti (szomatikus) mozaikosság

Általános gyakorlat, hogy a genetikai vizsgálatra vett humán biológiai minta (vér vagy bármilyen szövetelem) sejtjeit úgy értelmezzük, hogy azok az egyén egész szervezetét reprezentálják: minden egyes sejt ugyanazt a genomot tartalmazza. Ha azonban a genetikát fejlődéstani szempontból értelmezzük, akkor nem hagyható figyelmen kívül az a tény, hogy a szervezet minden sejtje, a magzati fejlődéstől kezdve a teljes életcikluson át, az állandóan változó környezet folyamatos mutagén hatásainak van kitéve. Kezdetben kromoszóma-vizsgálatok igazolták, hogy a magzati élet korai időszakában, a zigótából induló osztódások során bekövetkező mutáció nem jár feltétlenül a sejt pusztulásával, hanem a mutáns sejt tovább élhet, osztódhat. Ennek következtében a szervezetben két vagy akár több sejtvonal is létezhet párhuzamosan. A csírasejtvonal és mutáns sejtvonal(ak) szervezeten belüli együttlétét a *mozaikosság* fogalmával jelöljük. A mozaikos egyénben a mutációt hordozó sejtvonal aránya attól függ, hogy a magzati fejlődés mely időpontjában követ-

kezett be a mutáció: minél korábban, annál nagyobb a kóros sejtvonal aránya. Előfordulhat az is, hogy egy már differenciálódott szerv sejtjében történik mutáció, ilyenkor szervre lokalizált lesz a mozaikosság. Ez azt is jelenti, hogy a klinikai genetikában csaknem kizárólagos vizsgálati mintaként szolgáló vérben talált vizsgálati lelet alapján nem zárható ki az egyén mozaikossága. Ismert, hogy a mozaikos sejtvonal az élet során eltűnhet, de az is, hogy új sejtvonal indulhat a születést követően, bármelyik életkorban. Általánosan elfogadott, hogy mutációk vezetnek a daganatok kialakulásához; genetikai értelemben voltaképp minden daganat szomatikus mozaikosság.

A molekuláris genetikai módszerek fejlődésével kiderült, hogy a szervezetben a kromoszóma-mutációkon kívül génszintű mutációból induló járulékos sejtvonalak is jelen lehetnek. A génszintű szomatikus mozaikosságot technikailag lényegesen nehezebb kimutatni, de megalapozott következtetésként megfogalmazódott, hogy a monogénis betegségek akár 6–20%-ában lehet a háttérben génszintű mozaikosság (Erickson, 2010). Vannak adatok arra vonatkozóan is, hogy a szervezetben a betegségek okozó kromoszómális és génszintű mutációkon kívül mozaikos formát ölthetnek olyan genomvariánsok, polimorfizmusok is, amelyek az ún. gyakori, multifaktoriális vagy genomális betegségekkel szembeni hajlam meghatározásában játszanak szerepet (Maiti et al., 2011).

Mindenesetre egyre több a bizonyíték arra, hogy a legkülönbözőbb genomális eltérések mutathatnak mozaikos formát (Biesecker – Spinner, 2013; Lupsky, 2013). Noha a bonyolult technikákat feltételező genomeltérések szöveti kimutathatósága a rutin klinikai diagnosztikában korlátozott – különösen akkor, ha a mozaikosság aránya alacsony –,

az eddigi eredményekből kétségen kívül megállapítható, hogy a mozaikosság lényegesen gyakoribb, mint eddig gondoltuk (Acuna-Hidalgo et al. 2015). Ebből arra lehet következtetni, hogy egy egyén vizsgálatra került sejtjei (a klinikai gyakorlatban túlnyomó többségben vérésejtek) nem tekinthetők feltevél nélkül a szervezet egésze reprezentánsainak. *Az élet során a genetikai állomány változik, s egy felnőtt egyén mintájából származó genetikai vizsgálati adat nem feltétlenül ugyanaz, mint volt több évtizeddel korábban.*

Mindebből az következik, hogy a genom a szomatikus sejtekben lényegesen kevésbé stabil, mint az ivarsejtekben, továbbá, hogy a genom stabilitása fejlődéstani aspektusból, az egyén betegségekkel szembeni kockázatának szempontjából nem ugyanazt jelenti, mint transzgenerációs értelmezésben.

Dinamizmus a génkifejeződésben

A genetika fogalmának fejlődéstani értelmezésében fontos annak figyelembevétele, hogy a gének bázissorrendjét feltáró, eddig uralkodó módszerek nem adnak információt a gének működéséről, expressziójáról, holott az életfolyamatok genetikai vezérlése ezen keresztül valósul meg. A magzati fejlődés korai fázisaiban a multipotens őssejtek differenciált sejtekké és specifikus szövetekké köteleződnek el. Egy felnőtt szervezet minden sejtje ugyanazt a (szülői ivarsejtek egyesülésével kialakult) génállományt tartalmazza, ezért az egyes szervek specifikus működése csak úgy alakulhat ki, ha bizonyos gének szervspecifikus kifejeződési mintázatot nyernek. A szöveti, sejtszintű differenciálódás voltaképp gének kifejeződésének egy feszes időrend szerint zajló folyamata: a posztzigotikus osztódás során bizonyos gének inaktíválódnak, mások viszont aktiválódnak.

A magzati fejlődés mellett a génaktivitás időszakos változása bizonyosan folyik a születést követő időszakban is, amikor a sejtek „kénytelenek” reagálni a változó környezetre. A génexpresszió környezetfüggő módosulásainak részleteire a közelmúlt epigenetikai kutatásai vetnek fényt (Chechik – Koller, 2009). Az epigenetikai történések képesek biztosítani a génkifejeződés rugalmasságát, reverzibilitását. Az epigenetikai ismeretek bővülése az életfolyamatok genetikai vezérlésének gondolatrendszerében alapvető új szemléletet hozott (Kosztolányi, 2011; Oh et al., 2014).

Növényi sejteken tett megfigyelések igazolták a gének kifejeződésének nagyfokú dinamizmusát: fényre és hőmérsékletre jelentős átprogramozódás mutatható ki a génexpresszióban (Deal – Henikoff, 2010). Emlősejtekben lévő gének expressziójának időbeliségéről azonban még nagyon keveset tudunk. A tanulmányok a sejtek szabályozási folyamatairól csupán egy-egy időszokban adnak képet, holott különböző időpontokban, eltérő körülmények közt mért sorozatadatokra lenne szükség, ami meglehetősen bonyolult. Azért a közelmúlt néhány megfigyelése már demonstrálta, hogy a környezeti hatásokra reagáló sejtválaszban a génkifejeződés időbeli változása fontos szerepet játszik (Featherstone et al., 2011). Kimutatható egyes gének másodpernyi, többórás, diurnális pulzációja (Voss – Hager, 2013). Jelentős dinamikus változások mutatott ki a génaktivitásban az a vizsgálat, amely komplex genomikai módszerekkel egy egyén 14 hónapos időperiódusában elemezte a génaktivitást (Chen et al., 2012).

Alapvető új információkhoz vezettek a közelmúlt epigenetikai vizsgálatai, amelyek a nők egyik X-kromoszómájának inaktivációs folyamatát elemezték (Mengel-From et al., 2012). Az adatok arra utalnak, hogy az X-kro-

moszóma inaktivációja az eddig feltételezettől eltérően nem zárul le irreverzibilis állapottal a korai magzati életben, hanem módosulhat a születést követően, felnőtt korban is. Ez szerepet játszhat bizonyos betegségek nemtől függő vagy egyetű női ikrek tagjai közti eltérő megnyilvánulásában.

A genetika fogalmának fejlődéstani aspektusa értelmében az életfolyamatokat *vezérlő gének időben változó aktivitása, a génkifejeződés dinamizmusa fontos szerepet játszik nemcsak az egyedfejlődésben, hanem minden bizonnyal betegségek kialakulásában is*, különösen az úgynevezett multifaktoriális, gyakori betegségek előidézésében, amelyek hátterében genetikai fogékonyság és környezeti ártalmak együtthetése áll, s az epigenetikai módosításokhoz vezető, provokáló ártalmak az időben állandóan változó környezetből jönnek.

Várható, hogy a gének aktivitásának vizsgálata a közeljövőben klinikai hasznosításra kerül, kiegészítve a jelenlegi, a gének bázisszekvenciáján alapuló módszereket. A gének expressziójára irányuló vizsgálatok klinikai alkalmazása komoly kihívást jelent. Kérdés, hogy miként lehet vonatkoztatni egy egyén génexpressziós profiljából, egy-egy adott időpontban szerzett adatból az egyén egészségi állapotára, betegségkockázatára. Vajon összefüggésbe lehet-e majd hozni a génaktivitást a fenotípussal? Az ún. ENCODE-projekt, amelynek fő célja a gének *aktivitására* irányuló kutatások eredményeinek adatbázisba gyűjtése és integrált elemzése, bizonyára fontos megállapításokhoz fog vezetni a génszabályozás dinamizmusáról (ENCODE, 2012).

Az idő figyelembevétele az etikai alapelvek értelmezésében

A genom életciklus alatti dinamikus változásának figyelembevétele nemcsak a kutatásban

és a genetikai vizsgálatok klinikai alkalmazásában jelentős. A genetikával kapcsolatos etikai, jogi vezérfonalak, ajánlások, dokumentumok mindegyike arra az alapra épül, hogy a genetikai adatok nem változnak az élet során. A gyarapodó molekuláris genomikai ismeretek a genom összetételéről, illetve a génaktivitásról indokoltá teszik a kérdést: vajon ez az alap kellően szilárd-e? Nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy a genom teljes életciklusra terjedő stabilitása viszonylagos, s fontos jellemzője egy bizonyos mértékű plaszticitás. Ez azt jelenti, hogy minden genetikai vizsgálati eredmény, ami az egyén életének egy adott időpontjában egy bizonyos sejtmintából származik, nem feltétlenül azonos egy más időpontban más sejtmintájából készült eredménnyel. Vannak már adatok arra, hogy a különböző életkorokban vett mintákból végzett genomikai analíziseknek az egyén egészségére vonatkozó előrejelző értéke korlátozott, és csak individuális megközelítésben vehető figyelembe (Chen et al., 2012). Eline M. Bunnik és munkatársai (2013) egyenesen azt vetették fel, hogy a genetikai vizsgálatokat megelőzően az egyéntől kért tájékozott beleegyezést az eddigittől eltérő tartalommal kell alkalmazni (*tiered-layered-staged model*), és a tájékoztatás során fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a genetikai teszt eredménye idővel változhat. Ez azt is jelenti, hogy a jelenlegi etikai ajánlások, dokumentumok, vezérfonalak, a biobankban több éven át őrzött mintákra vonatkozó etikai normák, amelyek az egyén különleges személyes adataként kezelik a genetikai teszt eredményét, újraértelmezést igényelnek (Knoppers et al., 2012).

Következtetések

Az emberi genom molekuláris technikákkal végzett vizsgálatai arra utalnak, hogy fejlődés-

tani aspektusból, azaz abban az értelemben, hogy a zigótában a megtermékenyüléskor kialakuló genetikai program miként manifestálódik az egyén élete során, a genom kizárólagos stabilitása viszonylagos, és az idő függvényében változásokat mutat molekuláris, sejt és szervezeti szinten egyaránt. Az idő szerepének figyelembevétele legalább két szempontból fontos. Először: az egyedfejlődésnek az az időpontja, amikor egy betegség- okozó mutáció mozaikosság kialakulását eredményezi, jelentős mértékben meghatározza az egyén fenotípusát, rendellenesség, betegség kialakulását. Másodszor: a gének kifejeződése nem azonos az életciklus során, azaz a génaktivitás változik az idő függvényében, és függ az aktuális környezeti hatásoktól.

Az idő, amelynek függvényében szomatikus mozaikosság és génaktivitás-változás jön létre, az életfolyamatok genetikai vezérlésének eddig elhanyagolt, fontos változója, amelynek

a klinikai genetika, az egészség és betegség kockázatának meghatározása, a személyre szabott medicina értelmezésében minden bizonnyal alapvető jelentősége lesz a jövőben. Az élő szervezetek rendszerszintű jellemzőinek értelmezésében – a biológiai redukcionizmus eddigi nézőpontjától eltérően – az eddiginél nagyobb figyelmet kell fordítani az idő függvényében értelmezhető dinamizmusra a cirkadián biológiai órán túl is (Hogenesch – Ueda, 2011). Tekintetbe kell venni kutatási stratégiák, kísérleti tervek készítésekor, az eredmények interpretálásakor, a klinikai diagnosztikus rutinvizsgálatok értelmezésében és az etikai megfontolásokban is, mivel a genetika életre szóló stabilitására vonatkozó eddigi nézeteink újraértékelendők.

Kulcsszavak: genetika és idő, genetikai stabilitás; szomatikus mozaikosság, a génexpresszió dinamizmusa

IRODALOM

- Acuna-Hidalgo, Rocio – Bo, T. – Kuint, M. P. et al. (2015): Post-zygotic Point Mutations Are an Underrecognized Source of De Novo Genomic Variation. *The American Journal of Human Genetics*. 97, 1–8. DOI: • <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.008> <http://www.cell.com/cms/attachment/2032331582/2048906311/mmc4.pdf>
- Biesecker, Leslie G. – Spinner, N. B. (2013): A Genomic View of Mosaicism and Human Disease. *Nature Reviews Genetics*. 14, 307–320. DOI: 10.1038/nrg3424
- Bunnik, Eline M. – Janssens, A. C. – Schermer, M. H. (2013): A Tiered-layered-staged Model for Informed Consent in Personal Genome Testing. *European Journal of Human Genetics*. 21, 596–601. doi:10.1038/ejhg.2012.237 • <http://www.nature.com/ejhg/journal/v21/n6/full/ejhg2012237a.html>
- Chechik, Gal – Koller, Daphne (2009): Timing of Gene Expression Responses to Environmental Changes. *Journal of Computational Biology*. 16, 279–290. doi:10.1089/cmb.2008.13TT.
- Chen, Rui – Mias, G. I. – Li-Pook-Than, J. et al. (2012): Personal Omics Profiling Reveals Dynamic

- Molecular and Medical Phenotypes. *Cell*. 148, 1293–1307. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.009 • http://ac.els-cdn.com/S0092867412001663/1-s2.0-S0092867412001663-main.pdf?_tid=e4e95196-9b53-11e5-91ce-00000a0b0f26&cadnat=1449322213_11f459669c960c6529e21e8d685e14e
- Deal, Roger B. – Henikoff, Steven (2010): Gene Regulation: A Chromatin Thermostat. *Nature*. 463, 887–888. doi:10.1038/463887a • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886576/>
- ENCODE Project Consortium (2012): An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in the Human Genome. *Nature*. 489, 57–74. DOI:10.1038/nature11247 • <http://www.nature.com/nature/journal/v489/n7414/full/nature11247.html>
- Erickson, Robert P. (2010): Somatic Gene Mutation and Human Disease Other than Cancer: An Update. *Mutation Research*. 705, 96–106 DOI: 10.1016/j.mmrrev.2010.04.002
- Featherstone, Karen – Harper, C. V. – McNamara, A. et al. (2011): Pulsatile Patterns of Pituitary Hormone Gene Expression Change during Development. *Journal of Cell Science*. 124, 3484–3491. doi: 10.1242/

- jcs.088500 • <http://jcs.biologists.org/content/124/20/3484>
- Hogenesch, John B. – Ueda, Hiroki R. (2011): Understanding Systems-level Properties: Timely Stories from the Study of Clocks. *Nature Reviews Genetics*. 12, 407–416. DOI:10.1038/nrg2972
- Knoppers, Bartha M. – Dove, E. S. – Litton, J-E. – Nietfeld, J. J. (2010): Questioning the Limits of Genomic Privacy. *The American Journal of Human Genetics*. 91, 577–579. DOI:10.1016/j.ajhg.2012.05.027 • <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929712004119>
- Kosztolányi György – Cassiman, Jean-Jacques (2010): The Medical Geneticist as Expert in the Transgenerational and Developmental Aspects of Diseases. *European Journal of Human Genetics*. 18, 1075–1076 DOI:10.1038/ejhg.2010.100 • <http://www.nature.com/ejhg/journal/v18/n10/pdf/ejhg2010100a.pdf>
- Kosztolányi György (2011): Hypothesis: Epigenetic Effects Will Require a Review of the Genetics of Child Development. *Journal of Community Genetics*. 2, 91–96. DOI: 10.1007/s12687-011-0044-2 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186024/>
- Lupski, James R. (2013): Genome Mosaicism – One Human, Multiple Genomes. *Science*. 341, 358–359.
- Maiti, Sujit – Kumar, K. H. B. G. – Castellani, C. A. et al. (2011): Ontogenetic *De Novo* Copy Number Variations (CNVs) as a Source of Genetic Individuality: Studies on Two Families with MZ Twins for Schizophrenia. *PLOS ONE*. 6, e17125. DOI:10.1371/journal.pone.0017125 • <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017125>
- Mengel-From, Jonas – Thinggaard, M. – Christiansen, L. et al. (2012): Skewed X Inactivation and Survival: a 13-year Follow-up Study of Elderly Twins and Singletons. *European Journal of Human Genetics*. 20, 361–364. DOI: 10.1038/ejhg.2011.215 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283187/>
- Oh, Sunghee – Song, S. – Dasgupta, N. – Grabowski, G. (2014): The Analytical Landscape of Static and Temporal Dynamics in Transcriptome Data. *Front Genet*. 5/35; 20 Febr 2014. DOI:10.3389/fgene.2014.00035 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929947/>
- Voss, T. C. – Hager, G. L. (2013): Dynamic Regulation of Transcriptional States by Chromatin and Transcription Factors. *Nature Review Genetics*. 17 Dec 2013. DOI:10.1038/nrg3623



AZ UTOLSÓ ESÉLY¹ A DEMOGRÁFIAI KRÍZIS MINT LEHETŐSÉG

Benda József

kandidátus
Oktatáskutató és Fejlesztő Intézet
benda.jozsef@ofi.hu

Összefoglaló

Magyarország népessége világviszonylatban a leggyorsabban fogyatkozóak közé tartozik. Társadalmunk egy beláthatatlan krízis küszöbére érkezett. Ha nem tudjuk megállítani a tendenciát, felborul a társadalmi egyensúly, a szociális ellátórendszerek veszélybe kerülnek, tömeges iskolabezárás és elbocsátás fenyeget. A tendenciát eddig nem sikerült megállítani, ezért rávilágítunk a népességfogyás komplex jelenségekörének még kevésbé feltárt szocializációs összetevőire, hozzájárulva egy komplex stratégia, megoldási alternatíva kidolgozásához.

Bevezető

Ha az európai népek körében nemzetünk gazdasági potenciálját, nemzetközi súlyát, érdekérvényesítési képességét tekintjük, alig fér kétség ahhoz, hogy a népességszám ebben meghatározó tényező. Nemzetközi mozgásterünk mellett, intézményeink, kultúránk fejlődését, a belső jövedelemelosztást, a családok anyagi helyzetét döntő mértékben befolyá-

solják a demográfiai folyamatok (Vukovich, 2000). A csökkenő gyermeklétszám és az öregedő népesség már ma is nehezíti az oktatás, a szociális és egészségügyi ellátás fenntarthatóságát. A folyamatosan csökkenő születési évjáratok jelentősen növelik a gazdaságilag aktív korúak terheit, és ezzel pár év múlva felboríthatják a generációk közötti szolidaritás és együttműködés kialakult normáit, aminek egy fokozódó kivándorlási hullám és más további, beláthatatlan terhek lehetnek a következményei.

A népszaporulat tekintetében, 224 ország közül, *világviszonylatban* az utolsó 10%-ban (KSH, 2012, 20.), *Európában* évtizedek óta az utolsó helyeken állunk. A posztiszocialista, visegrádi országokhoz hasonlóan magunkat azt látjuk, hogy az 1990-es évektől az ezredfordulóig mind jelentős termékenységszökkenést éltek át, amit emelkedés követett – Magyarországon ellenben folyamatosan csökkent a népesség.

Eljött tehát az ideje annak, hogy állami és politikai szervezeteink, vállalkozásaink, településeink, kisebb és nagyobb közösségeink, családjaink, és személyesen is mindenki szembeálljon az élet egyik alaptörvényével. *Ha*

¹ Részlet a szerző hamarosan megjelenő, *A szakadék szélén* című könyvéből

nem lesziünk képesek összefogni, világra hozni és testi-lelki egészségben felnevelni a következő nemzedékeket, akkor mindazok a szellemi és fizikai javak, értékek, amelyeket társadal-munk az elmúlt évezredekben felhalmozott, pár évtized alatt az enyészetté válnak, és idegen pénzügyi befektetők veszik tulajdonba a Kárpát-medencét, megsarcolva a fogyatkozó „bennszülötteket”.

Bár 2010-től kormányzati szinten is számos intézkedés született a negatív trend megállítására, mégsem beszélhetünk fordulatról, ami azt mutatja, hogy **a mély struktúrák és az okok egy részének feltárásával még mindig adósok vagyunk.** Ezért a feltárt tényezők számbavétele mellett, **érdemesnek tűnik a vizsgálatokat olyan tényezőkre is kiterjeszteni, amelyekre eddig kevésbé figyeltünk,** hogy felszínre hozzuk a fogyatkozó népesség gondolkodásának, magatartás-változásának mélyebb motívumait.

Írásunkban ezért **a kapcsolati szocializáció történetét fogjuk elemezni.** Annak összefüggéseit keressük, hogy milyen változások történhettek mikroszinten a népesség gondolkodásában, amelyek meghatározhatták a makrotrendet. Komplex, transzdiszciplináris megközelítésben keressük a folyamatok összetevőit, alkalmazva a fejlődéslélektan, az epigenetika, a szociálpszichológia, a történeti demográfia, szociológia, pedagógia tudományok megközelítéseit.

A népesedéspolitikai beavatkozások eredményessége

Az élveszületési adatok (1. ábra) azt mutatják, hogy az eddigi trendet befolyásolni akaró kísérletek korlátozottan voltak eredményesek (Andorka, 2001). Az intézkedések túlnyomó része mögött az a feltételezés állt, hogy a gyermekek megszületése leginkább pénzügyi

kérdés (Kapitány, 2008; Vukovich, 2000). Ezért gazdasági jellegű intézkedésekkel (mint a GYES, GYED, GYET, családi adókedvezmény) próbáltuk befolyásolni a születések számát, **figyelman kívül hagyva a személyes döntések értékrendi, a hitrendszerrel és a mentálhigiénés állapottal, valamint az élet-történettel összefüggő tényezőit.**

Az élettörténet meghatározó elmei: a családi szocializáció

A kötődési képesség kialakulása a születés első perceiben kezdődik, magatartással szerveződése fél éves korra tehető. Ez a képesség a társas környezethez való igazodás homeosztatisz önszabályozó rendszerének egyik meghatározó eleme (Bowlby, 2009, 116.). Az első három évben kialakult kötődési mintázatok következményei már óvodás kortól, minden iskolafokozatban megmutatkoznak a viselkedésben és a kognitív eredményességben egyaránt.

A kötődéseméletet a modern fejlődéslélektan ma a társas-érzelmi fejlődés területén a legjobban alátámasztott elméletnek tekinti (Bowlby, 2009, 33.). A kötődésemélet szerint az intim kapcsolat kialakításának igénye az emberi természet egyik alapvető összetevője, amely a **születéstől (szüléstől) a párválasztáson át, az iskolai és munkahelyi viselkedésen keresztül az utódgondozáson át a halálig, minden életszakaszban elkísér.**

Az anya-gyermek kapcsolatok hatására John Bowlby a kötődés 3+1 mintáját azonosította:

- **Biztos kötődés:** Az egyén bízik abban, hogy szülője elérhető, és segítőkész igényei kielégítésében, félelmei eloszlatásában, és ezzel a biztonságtudattal indul a világ felfedezésére. A biztonságosan kötődő fiatal jobban teljesít az iskolában, nagyobb a figyelmi kapacitása, kedvezőbbek a tanu-

lással kapcsolatos kognitív, viselkedéses és érzelmi beállítódásai (Larose et al., 2005, 280.).

- **Bizonytalan-szorongó kötődés:** A szülői kiszámíthatatlanság miatt a gyermek bizonytalan, hogy elérhető-e vagy fog-e segíteni, ezért szorong, és kutató-kereső viselkedése bizonytalan, kommunikációja akadozik. *A biztonságos kötődési mintával nem rendelkező fiatal energiájának nagy részét ennek pótlására fordítja és nem explorációra, felfedezésre, tanulásra.*
- **Elkerülő minta:** Az egyén nem bízik a segítségnyújtásban, mások szeretete nélkül, önellátásra rendezkedik be.² A sérülések hatása attól függ, hogy milyen korán és milyen hosszú ideig tart az anyától való elkülönítés.
- **Dezorientált kötődés:** A bántalmazott és súlyosan elhanyagolt csecsemőkre jellemző.³ Kába, monoton cselekvéseket, lefagyást láthatunk viselkedésükben.

A családi szocializáció körülményeinek változása, a nők foglalkoztatása

A két világháború közötti időszakban a nők igazi hivatásának az anyaságot tekintették. A helyzet 1948 után megváltozott. Az extenzív iparosításhoz szükség volt az olcsó női munkaerőre, és a „női egyenjogúság” megterem-

tésének politikai szándékával kiterjesztették a foglalkoztatást. 1950–1953 között az iparban foglalkoztatott nők száma majdnem háromszorosozódott (128 ezerről 371 ezerre nőtt), a háztartásbeli nőké drasztikusan csökkent: 1949-ben 58,3%, 1983-ra 5,8% (Koncz, 1985, 43.). A nyolcvanas évekre a munkaképes korú nők 82%-a volt foglalkoztatott,⁴ felülmúlva a fejlett piacgazdaságokat, 1990-ben 20%-kal meghaladta az Európai Unió átlagát (Frey, 1999, 17.), és elérte a lehetséges maximumot.

1967-ig a nők kénytelenek voltak *hathetes gyermekágyi segély* után munkába állni. A munkahelyek mellett az ötvenes évektől tömegesen épültek üzemi bölcsődék, amelynek napos, „hetes” és hónapos formái működtek. A „hetes” bölcsődébe a gyermeket hétfőn reggel „leadták”, és pénteken vitték „haza”, az édesanyák négyóránként szoptathatták meg gyermekeiket. Ilyen körülmények között a gyermekek fiziológiai ellátása sem lehetett teljes körű. A csecsemők egy részének elhelyezését az akkortájt még létező többgenerációs családokban élő nagyszülők és rokonok vállalták, ám egyre növekvő számban a bölcsődék fogadták be őket. A folyamatosan túlszűfolt napos/hetes bölcsődékben szakértelem, gondoskodás, megfelelő tárgyi környezet nélkül nőttek fel nemzedékek.

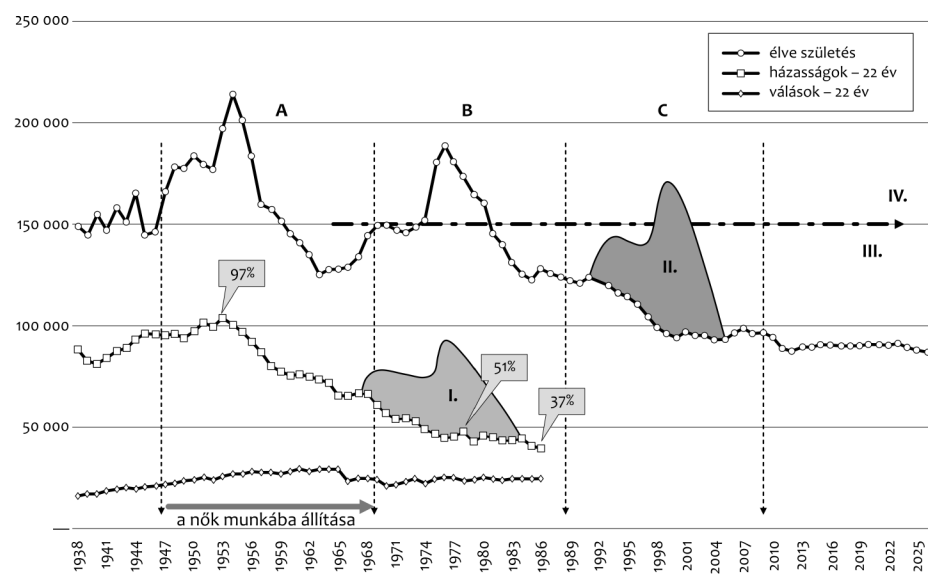
² Ha a gyermek hat hónap után veszti el anyját, amikor már kiépült a kötődési minta, erős szeretetigény jellemzi, de csatlódása őt is „hűtlenségre” sarkallhatja. Az ilyen szeparációs traumát átélte felnőtt, félve egy újabb eltaszítástól, nem fog szorosan kötődni, megrendült a bizalma a kapcsolatokban.” (Bowlby, 2009, 54.)

³ Ha az anya elvesztése hathónapos kor előtt történik, és huzamosabb ideig tart, súlyosan sérül a gyermek képessége emocionális kapcsolatok létesítésére. Érzelmszegény, sivár személyiséggé válhat. (Bowlby, 2009, 54.). Megfigyelések szerint az intézetben nevelkedett csecsemők nyolc-kilenc hónapos korukban

„feküdtek vagy ültek, tágra nyílt, kifejezéstelen szemmel, dermedt, mozdulatlan arccal, a messzeségbe meredve, mintegy kábulatban.” (Ranschburg, 1993, 74.)

⁴ Az 1984-es mikrocenzus adatai (KSH, 1985, 121., 155.)

⁵ Az erőszakos munkába állítás mellett ebben az időszakban voltak az internálások, a beszolgáltatások, működött a besúgóhálózat, a faluközösségekből a városokba terelték a tömegeket, a családok szétszaktak stb., ezek még jobban megterheltek a gyermekvállalást. Az 1956-os forradalom után kivándorolt 163 ezer ember is nagyobb részt a szülőképes fiatal korosztályt tizedelte.



I. ábra • a nők munkába állításának hatása gyermekeik házasságára és az ő gyermekvállalásukra (KSH).⁶ Az adatsorban a születések a valós évszámokhoz, a házasságok és a válások számsora viszont az érintett korosztály születések évszámához van igazítva (+22 év).

Következmények

1954-től kezd zuhanni a gyermekszületések száma⁷ (I. ábra: 'A' generáció). Kilenc év múlva már százezer gyermekkel kevesebb születik, huszonegy ezerrel kevesebb, mint a második világháború utolsó évében, 1945-ben. A zuhanás megállása az 1963-as konszolidációhoz tűnik köthetőnek. A fordulat a GYES bevezetésével indul (10–13 ezer gyermekkel születik több), amit 1969 körül a *Babyboom*, majd a Ratkó-nemzedék szülőkorba lépése (1973) erősít föl. (I. ábra: 'B' generáció)

⁶ KSH: adatok az élveszületések, házasságok, válások száma. A házasságok és a válások számának görbéje -22 évvel balra tolva, hogy vizuálisan is követhető legyen az adott nemzedékhez tartozó házasságok és válások száma. A I. jelzésű mezőben a meg nem kötött házasságok, a II. jelzésűben a meg nem született gyermekek tartománya látható. (KSH, 2012)

Az 1950–1967 között született nemzedék, úgy tűnik, tömeges méretekben szenvedett el személyiségérülést, az erőszakosan megszakított anyagi-gyermek kapcsolatok miatt. Jelentős részének közös élménybázisa az „anyátlanság”, az intimitáshiány, a meghitt családi együttléte nélkülözése, a szoros kapcsolatokra való képesség hiánya, amelyek – mint láttuk – a tartós és boldog házassághoz, az utódvállalás-hoz egyaránt nélkülözhetetlenek.⁷ A szeparáció következményei több adatsoron is megjelennek, és hatásuk generációkon keresztül megfigyelhető (Németh, 20013).

⁷ A házassághoz a legfontosabb tényezők a fiatalok szerint azok, melyek a „kapcsolat harmóniájához tartoznak: megbízhatóság, szerelem, kölcsönös megbecsülés, jó szexuális kapcsolat és hasonló gondolkodás” (Székely Levente, 2013, 70.; Dukay-Szabó és mtsai, 2013).

- (1) Az 1954 után született évfázatok még 97%-ban házasodnak, de rendre nem képepek saját lélekszámuk világra hozatalára (évente tíz–huszonhat ezer gyermekkel születik kevesebb).
- (2) Az 'A' nemzedékben folyamatosan nő a válások száma.
- (3) Az 'A' nemzedék kötődési zavarai tovább öröklődnek gyermekeikre: a 'B' nemzedék már csak 51%-ban köt házasságot (Spéder – Kapitány, 2007). (I. ábra: az I. zóna a meg nem kötött házasságokat mutatja)
- (4) A 'B' generáció meg nem kötött házasságaiából nagyságrenddel kevesebb élet fakad (25–87 ezer gyermekkel kevesebb születik évente. (I. ábra: 'C' generáció, II. zóna)

Az iskolai szocializáció,
a „rejtett tanterv” hatása

Az iskoláztatás demográfiai hatásának kutatói arra a következtetésre jutottak, hogy „minél több osztályt végez el egy nő, annál kevesebb gyermeket hoz világra”, és ennek okát az egzisztenciális függőségben látják (Faragó, 2011). Álláspontunk szerint nem elégséges az iskolában eltöltött idő kockázati tényezőire hivatkozni, meg kell vizsgálni az iskolák működését, értékrendjét, az ott zajló folyamatokat is, hogy feltárhassuk a fölnevelkedő generációk gondolkodására és viselkedésére való hatásukat. Ahogyan a család, úgy az iskolák szocializációs hatásrendszere is erősen befolyásolhatja a gyermekek kognitív képességeinek fejlődését, párválasztási, gyermekvállalási döntéseit. Vizsgáljuk meg tehát ezt a hatásrendszert!

„Az iskolákról” beszélni természetesen csak korlátozott érvényességgel lehet, hiszen egy rendkívül összetett, sokrétű és fokozatú makrorendszerrel állunk szemben, amelyben egyszerre vannak jelen egymással ellentétes tendenciák és folyamatok. A rendkívüli válto-

zatosság mellett azonban kétségtávan vannak általánosan is megragadható jelenségek, amelyek az iskolák szélesebb köreire jellemzők.

Az iskolai szocializáció, a „rejtett tanterv” vizsgálata több évtizedes múltra tekint vissza, amit a hazai és a nemzetközi szakirodalomban, többféle kutatómetodikai háttérrel, sokan vizsgáltak (Szabó, 1988; Coloroso, 2014; Hunyadiné et al., 2006 stb.). Azokat a megállapításokat vesszük szemügyre, amelyek a népesség házassági és gyermekvállalási szokásait befolyásolhatják, és a rendszer több fokozatán, iskolatípusában is megjelennek.

A személyes boldoguláshoz, a családi egyensúly fenntartásához és a társadalmi beilleszkedéshez szükséges készségek egyik legfontosabbika a rugalmasság. Szembetűnő, hogy az iskolák működésére ez jellemző talán legkevésbé (Halász, 2001). A ma is túlnyomó részben frontális oktatás merev szabályok közé szorítja a tanárokat és a diákokat egyaránt.

Iskoláink többségében az önkéntes mozgás, a beszéd, a véleménynyilvánítás tilos. A társas együttérzés, a szolidaritás, a bizalom kifejezése tilos. Különösképpen tiltott egymás megvédelmzése, bátorítása, támogatása, segítése. A proszociális viselkedéskultúra, a bizalomépítés, kíváncsiság a másik iránt, konfliktuskezelés és más hasonló társas készségek fejlesztése az iskoláink többségéből hiányzik, pedig éppen ezek lennének a párválasztás, az együttélés és a gyermekgondozás legfontosabb alappillérei.⁸ A tanárok nem azt tanítják

⁸ Ez annak ellenére ma is általánosnak mondható, hogy legalább 25 éve elérhető már Magyarországon is a gyakorlatban is kísérletekkel bizonyított, alternatív tanulásszervezési módszer, amely a proszociális viselkedés támogatása mellett magas szinten biztosítja a kiváló tanulmányi eredmények elérését is. (URL1) Emellett a szakirodalom más módszereket és megoldásokat is támogat, de elterjedésükről mégsem beszélhetünk.

a diákoknak, hogyan építsék kapcsolataikat, hanem azt, hogy csak magukra számíthatnak, tanuljanak minél többet, győzzék le a gyengébbeket, iratkozzanak be felsőbb iskolákba, mert akkor boldogulnak.

Az alsó tagozatban még jellemző személyes törődés a felsőben megszűnik, és egy elidegenítő, tanórarendszerű szervezeti működés veszi kezdetét, ami az egyetemi kreditrendszerben kulminálva jelentősen csökkenti a személyes kötődés lehetőségét. A diákok az évek előrehaladtával egyre erősebb jeleit mutatják ezek hiányának: önmaguk és egymás ellen fordulnak, majd szembeszállnak a tanárokkal, ami pszichoszomatikus tünetekben, romló teljesítményekben, hiányzásokban, falcolásban, drog- és alkoholfogyasztásban, a tanórai és órán kívüli agresszió számtalan formájában jut kifejezésre. Kutatások szerint folyamatosan csökken a gyermekek kapcsolatainak száma, tizenhat éves korra már a tanulók 28,1%-ának egyetlen barátja sincs, és 98,9%-uk egyetlen tanárhoz sem kötődik! (Zsolnai, 2001, 60.)

Az évek előrehaladtával egyre súlyosabb következményekkel találkozunk, amit a szakma *fekete pedagógiának* nevez. Egy reprezentatív vizsgálat szerint a megkérdezett gyermekek döntő többségének van iskolai sérelme. A sérelmek, fájdalmak túlnyomó részét pedagógusok okozták, de jelentős számban vannak a kortársaktól elszennvedett sérelmek is. A sérelem tartalma leggyakrabban a megalázó büntetés, az igazságtalan értékelés, a személyiség becsmérése, verbális agresszió, fizikai agresszió, segítségadás elmulasztása, alaptalan gyanúsítás. A következmények pedig a visszahúzódásban, romló társas kapcsolatokban, megemésztetlen önvádban, testi és lelki betegségekben, a tanulási teljesítmény romlásában jelentkeznek, melyek kezeléséhez

senkitől nem kapnak segítséget (Hunyadiné et al., 2006, 87.).

Az iskola kapcsolat- és bizalomromboló hatása azért érdemel különös figyelmet, mert a vizsgálatok többsége megerősítette, hogy a csecsemőkorban kialakult kötődési mintáznak (biztonságos, bizonytalan, elkerülő, dezorientált) a későbbi életpályát meghatározó ereje attól függ, hogy az időben előrehaladva milyen megerősítést kapnak a korai élmények. Ha egy biztonságosan kötődő gyermek – akit testvérek és szerető család vár haza –, kerül az iskolák kötődésromboló közegébe, az befolyásolja ugyan az ő kapcsolati kultúráját, de néhány év alatt kiheverheti a hatását (Hunyadiné et al., 2006, 85.). Ha azonban egy bizonytalan kötődésű gyermek, esetleg csonka családban, egykeként felnőve találkozik az iskolák versenyzetető, egymást legyőztető kultúrájával, más típusú eredményekre számíthatunk: értékrendszere, mentalitása véglegesen a bizalomvesztés és az elzárkózás irányába mozdulhat. A társas kapcsolatok számára bizonytalanságot, szorongást, félelmet és az ismétlődő megaláztatás kockázatát hordozhatják, ezért egyre inkább kerülni fogja a párkapcsolatok kialakítását, aminek következményeit a demográfiai adatokban visszaköszönni látjuk.

Az iskolák szervezeti működésének ismert és eltúrt anomáliái súlyosan károsítják a gyermekek, fiatalok kapcsolatépítési, a párválasztási, életvezetési, utódgondozási készségeit. Nem támogatják a családépítéshez szükséges kölcsönös tisztelet és tolerancia elsajátítását, az egymásról való odaadó gondoskodást, a feltétel nélküli szeretet megnyilvánulási formáit, az elköteleződést a választott pár mellett és a gyermekét ápoló, nevelő, biztató, bátorító, családanya és -apa szerepek elsajátítását. Ezek a körülmények különösen

azokat sújtják, akik házasságon kívül születtek, és testvérek nélkül nőnek föl, és ezért otthonról sem kapnak megfelelő mintákat és támogatást.

Az évtizedek óta kizárólagosan uralkodó pedagógia (Hórich, 2015, 57.) nincs átgondolva a kliensek, a gyermekek és a pedagógusok – és nem utolsósorban népegészségügyi, mentálhigiénés, családbarát nézőpontból, működésmódja éppen ezért gyenge hatékonyságú, és még a deklarált célokkal is gyakran ellentétes hatású.⁹ Egy 2014-es ombudsmani vizsgálat így fogalmaz: „a tanulók felnőtté válását elősegítő nemcsak oktatási, hanem nevelési tevékenység végzésére a jelenlegi rendszer nem alkalmas.” (Székely, 2014, 16.) Nyugodtan kimondhatjuk, hogy iskoláink többsége nem képes arra, hogy lelki, fizikai, szociális értelemben, érzelmileg és spirituális tekintetben egészséges, tanulóképes, szeretetteljes társas kapcsolatokat építő, családbarát generációkat neveljen fel, és mindezzel hatalmas mértékű terhet rak a társadalom szociális ellátórendszereire (Halász, 2001) és jövőjére.

Amikor tehát a demográfiai folyamatok meghatározó komponenseit keressük, a gazdasági megfontolások mellett figyelembe kell vennünk az egyes generációk kisgyermek-kori, majd iskolai szocializációjának körülményeit, mert párválasztási és utódgondozá-

⁹ A PISA vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy az egyes oktatási rendszerek nemcsak a tanulók átlagos képességeiben különböznek, hanem abban is, hogy milyen mértékben képesek csökkenteni a szociális, kulturális és gazdasági háttérből eredő hátrányokat. Az országos kompetenciamérésből és a nemzetközi vizsgálatokból is az derül ki, hogy a magyar diákok szövegértési, matematikai és természettudományi mérésekben mutatott képességeit elsősorban a szülők iskolai végzettsége határozza meg. Másutt is ez a legfontosabb teljesítményt befolyásoló tényező, de a mi diákjaink esetében ez a hatás erősebb. (PISA, 2010)

si képességeiket, gondolkodásukat, attitűd-jüket, értékrendszerüket, magatartásukat ezek legalább olyan mértékben határozzák meg. **Csak ezen tényezők együttesének kezelésével tudunk működőképessé megoldást találni a demográfiai válság megoldására.**

Építsünk család- és gyermekbarát társadalmat, iskolákat

Ha hihetünk Bowlby – széles körben elfogadott – kutatási eredményeinek, akkor azt látjuk, hogy a korai érzékeny és részben genetikailag, illetve a tudattalanban kódolt anyagyermek kapcsolat zavartalanágában teremődik meg, épül fel, szilárdul meg a személyiség szeretni tudó és szerethető képessége. Ennek a képességnek a kialakulása biztosítja az egyén, a család, a társadalom számára az élet folytonosságát, „isten üzenetét” (Tornielli – Galeazzi, 2015, 38.), amit a keresztény világ minden év karácsonyán ünnepel, és a képzőművészet remekművei évszázadok óta folyamatosan újrafogalmaznak. *Az anyagyermek kapcsolatban van kódolva az emberi teremtés folytonosságának misztériuma. Ezért zavartalanágának biztosítása nemzetstratégiai érdekiünk, és az egyetlen járható útnak tűnik a demográfiai válság hosszú távú kezeléséhez.* Túl a személyes életlehetőségeken, a népesedési kérdéseken, a társadalmi bizalom és értékrendszer formálásán, meghatározza a nemzet gazdasági teljesítményét és népünk lelki, spirituális dimenzióit.

A család gyermekgondozási kultúrájának újjáépítése mellett ebben óriási szerepük van az iskoláknak és az egyetemeknek. „A nevelés nem korlátozódhat pusztán technikai ismeretekre, az emberi személy átfogó fejlődését kell szolgálnia.” (Ferenc pápa, 2014) Kíváncsú tehát az iskolák működésének átalakítása, ami a fiatalok számára élhető, örömteli,

együttműködő és nem kirekesztő hatású (Benda, 2002, 2007), és ezért tizenöt–húsz éves távlatban népességünket növekedési pályára képes állítani.¹⁰

Ehhez az **állami intézményrendszer minőségorientált fejlesztésére** van szükség, a modern „tanulószerkezeti” modell felépítésére, az intelligens állam kialakítására, amely erkölcsében és emberi, szervezeti erőforrásokban, működési folyamatokban a világ élvonalában áll, és maradéktalanul betölti érdek-egyeztető, kultúra- és nemzetépítő szerepét.

Sürgős feladatok

A hosszú távú programok mellett azonnali cselekvésre is szükség van, az időtényező meghatározó. Ha megvizsgáljuk a magyar népesség korösszetételét, szembeötlő, hogy a Ratkó-unokák népes¹¹ kohorsza 2015-ben a harmincnégy–negyven év közötti életkorban van. A fiatalabb évjáratok lélekszáma évente ötezer fővel csökken.

Döntő kérdés, hogy a legnépesebb korosztály gondolkodását és élethelyzetét **képesek leszünk-e egy-két év alatt (!) olyan irányba befolyásolni, hogy legalább még egy gyermeket vállaljon?** (2014-ben valamivel emelkedett a születések száma, de ez éppen a szülőkor végén lévő Ratkó-unokák népes kohorszának gyermekeit jelenti. Az elmozduláshoz évi tíz-tizenkétezerrel több gyermekre volna szükség.) (I. ábra: a III. sz. vonal az elérhető

gyermekszámot mutatja, a IV. sz. vonal a népesség reprodukciójához szükséges születésszámot.)

Ha nem jó irányban keressük a megoldást, tovább várakozunk a jó szerencsére, vagy csak két év múlva kezdünk hozzá a megkerülhetetlen átalakításokhoz, **a kisebb létszámú korosztályokkal már soha nem tudunk a népességszámban fordulatot elérni.**

Sürgősen szükség van tehát arra, hogy részletesen feltárjuk a kohorsz területi elhelyezkedését, és ennek ismeretében (a helyi vállalatokkal, állami és civil szervezetekkel, egyházakkal összefogva) célcsoportra, rétegspecifikus és akár személyre szóló operatív beavatkozási tervet készítsünk (legyen pénzügyi, személyiségfejlesztési, kapcsolati vagy más tényező a kritikus pont), és rövid idő alatt meg kell teremteni a feltételeket a nehézségek elhárításához. Ha egy ilyen jól felépített beavatkozási terv erre a népes kohorszra sikeresnek bizonyul, megteremtheti a társadalmi bizalmat és hitet a további beavatkozásokhoz.

Tanulmányunkban bemutattuk a nemzetünk létét fenyegető népesedési krízis adatait, az eddig született felismeréseket és megfigyeléseket, s a kötődélmélet által bizonyított korai anya–gyermek kapcsolat meghatározó folyamatait az utódgondozási képességek kialakulására. Ezután feltártuk az 1950-es évek családpolitikájának következményeit, majd az iskolák működésének rejtett tantervébe épült szocializációs folyamatokra pillantottunk rá, és alternatív forgatókönyv kidolgozásához foglalmaztunk meg javaslatokat.

Kulcsszavak: történeti demográfia, családi és iskolai szocializáció, kötődélmélet, a nők foglalkoztatása, bölcsődei ellátás, rejtett tanterv, korfa, jövőkép és stratégia, család- és gyermekbátársadalom

SZAKIRODALOM

- Andorka Rudolf (2001): *Gyermek, család, történelem*. Századvég, Budapest
- Benda József (2002): A kooperatív pedagógia sikerei és szocializációs lehetőségei Magyarországon I–II. Új Pedagógiai Szemle. 9–10. • <http://epa.oszk.hu/00000/00035/00063/2002-09-ta-Benda-Kooperativ.html>
- Benda József (2007): *Örömmel tanulni - Humanisztikus kooperatív tanulás*. Agykontroll, Budapest
- Bowlby, John (2009): *A biztos bázis, a kötődélmélet klinikai alkalmazásai*. Animula, Budapest
- Coloroso, Barbara (2014): *Zaklatók, áldozatok, szemlélők: az iskolai erőszak*. Harmat, Budapest
- Faragó Tamás (2011): Bevezetés a történeti demográfiába. Budapesti Corvinus Egyetem • http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0010_2A_09_Farago_Tamas_Bevezetes_a_torteneti_demografiaba/adatok.html
- Ferenc pápa (2014): Beszéd az Európai Parlamentben. *Magyar Kurír*. 2015. november 25. kedd 15:08 • <http://www.magyardurir.hu/hirek/ferenc-papa-beszede-az-europai-parlamentben>
- Frey Magda (1999): Nők a munkaerőpiacon. In: Pongrácz Tiborné – Tóth István György (szerk.): *Szerepváltozások. Jelentés a nők és férfiak helyzetéről*. Társ. Budapest
- Halász Gábor (2001): A magyar közoktatás az ezredfordulón. OKKER, Budapest • <http://halaszg.ofi.hu/download/Ezredfordulo-1.htm>
- Hunyadi Györgyné – M. Nádas M. – Serfőző M. (2006): *Fekete pedagógia*. Argumentum, Budapest
- Kapitány Balázs (2008): A „GYED-hatás”. Az 1985 és 1996 közötti családtámogatási rendszer termékenységre gyakorolt hatása. *Demográfia*. 51, 1, 51–78. •

- <http://demografia.hu/kiadvanyokonline/index.php/demografia/article/viewFile/520/506>
- Koncz Katalin (1985): *Nők és férfiak*. Magyar Nők Országos Tanácsa–Kossuth, Budapest
- KSH – Központi Statisztikai Hivatal (2012): *Magyarország 2011*. KSH, Budapest • <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszak/mo/mo2011.pdf>
- KSH – Központi Statisztikai Hivatal (2013): A népesség száma Európában 2 százalékkal növekedett, 2013. július. *Piacutatások.hu* 2013. július 25. • www.piacutatások.hu/2013/07/ksh-nepesseg-szama-europaban-2.html
- Ranschburg Jenő (1993): *Szeretet, erkölcs, autonómia*. Integra-Projekt Kft., Budapest
- Spéder Zsolt – Kapitány Balázs (2007): *Gyermekek: vágyak és tények. (Műhelytanulmányok 6.)*. KSH Népeségtudományi Kutató Intézet, Budapest
- Szabó László Tamás (1988): *A „rejtett tanterv”*. Magvető, Budapest
- Székely László (2014): Az alapvető jogok biztosának Jelentése az AJB-1378/2014. számú ügyben. Kézirat, Alapvető Jogok Biztosának Hivatala, Budapest • http://www.ajbh.hu/documents/10180/1117870/Jelentes+az+iskolai+gyermekvedelmi+felelosok+helyzetrol+1378_2014/47b1e2f5-9e38-4c2b-bc4a-0a36e778d29d?version=1.0
- Tornielli, Andrea – Galeazzi, Giacomo (2015): *Ferenc pápa: Ez a gazdaság öl*. Jezsuita, Budapest
- Vukovich Gabriella (2000): A népesség reprodukciójának, a népességszám alakulásának és befolyásolásának kérdései. In: Cseh-Szombathy László: *Népesedés és népességgazdálkodás*. Kézirat, KSH, Budapest
- Zsolnai Anikó (2001): *Kötődés és nevelés*. Eötvös, Budapest
- URL: www.hktprogram.hu



¹⁰ „A feladat nem kisebb, mint felizzítani a nemzet élet-erét, amely először egy pezsgő kulturális életben, egy gyermekközponitú társadalomban és ezt követően a nemzet gyarapodásában mutatkozhat meg”. Korniss Gyula (Kovátsné, 1995, 77).

¹¹ A legnépesebb évjáratban 89 750 (38 éves) hölgy él, a legkisebb létszámú kohorsz 67 325 hölgyet takar (ők 2015-ben 32 évesek). • <http://www.ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html>

Tudós fórum

A VESZÉLY VALÓS, AZ IDŐNK VÉGES A TUDOMÁNY VILÁGFÓRUMA 2015

Novemberben tartották Budapesten a Tudomány Világfórumát. A World Science Forum a világ egyetlen olyan tanácskozása, amelyen a tudomány képviselői összetett szempontrendszer szerint folytathatnak párbeszédet a döntéshozókkal. Az idei budapesti WSF-en száznál is több országból körülbelül kilencszáz kutató, politikai döntéshozó, civil szakértő és tudományos újságíró vett részt. A következő, sorrendben nyolcadik Tudományos Világfórumot 2017-ben rendezik Jordániában. A fórum gazdag tartalmából Egyed László összeállítása ad ízelítőt.

A Tudomány Világfórumát a Magyar Tudományos Akadémia az UNESCO¹-val, az ICSU²-val és az AAAS³-sel együttműködve hozta létre, felismerve azoknak a kihívásoknak a globális természetét, amelyekkel az emberiségnek szembe kell néznie. Céljuk az volt, hogy értelmes párbeszédet alakítsanak ki a tudomány művelői, a tudományos közösségek, a politikusok és a társadalom kü-

lönöző érdekcsoportjai között. A fórumot kétevente rendezik meg a Budapesten lefektetett alapelvek szerint. Az első Világfórum 2003-ban volt Budapesten, és 2011-ig csak a magyar főváros adott otthont a konferenciának. Akkor úgy határoztak, hogy minden második Világfórumnak lesz csak Budapest a színhelye, a közbenső rendezvényeket mindig más országban tartják, így 2013-ban Rio de Janeiro volt, 2017-ben pedig Jordánia lesz a vendéglátó.

A 2015-ös esemény üléseinek témái a következő kérdések köré csoportosultak:

- Milyen célokat kell megvalósítaniuk a kormányoknak ahhoz, hogy Földünk a 2020-as években élhetőbb legyen?
- Hogyan érdemes enyhíteni a globális felmelegedés következményeit?
- Mit tehetnek a tudósok azért, hogy kutatási eredményeik ne csak az iparban, hanem a társadalom működését befolyásoló politikai döntéshozatalban is hatékonyan érvényre jussanak?
- Hogyan lehet növelni a tudományba vetett bizalmat, erősíteni a tudományos ismeretterjesztés és tanácsadás szerepét, hogy ne ezoterikus gondolat kísérletektől, hanem megalapozott döntésektől reméljük sorsunk jobbra fordulását?

Az Unesco természettudományos főigazgató-helyettesét, **Flavia Schlegel**t a mostani Világfórum céljairól kérdeztem.

EGYED LÁSZLÓ: *A tudomány mintha az utóbbi években elvesztette volna a hitelét. Hogyan akarja az UNESCO, illetve hogyan akarják a tudomány művelői ezt visszanyerni? Hogyan kívánják elérni, hogy a tudomány befolyást gyakorolhasson egyrészt a politikusokra, másrészt a mindennapi emberekre?*

FLAVIA SCHLEGEL: Az UNESCO célja, hogy a tudomány erejét átadja a kultúrának és a nevelésnek, az oktatásnak. A tudomány nélkülözhetetlen eszköz, hogy összehozzuk az embereket, átadjuk nekik a tudást, és lehetővé tegyük, hogy saját kezükbe vegyék a sorsukat. Ezért az UNESCO számos programot finanszíroz. Ezért fontos a Tudomány Világfóruma is. Mert lehetővé teszi az embereknek, hogy kapcsolatba kerüljenek egymással, vitatkozzanak, kételkedjenek, kérdéseket tegyenek fel, megoldásokat keressenek, vagy közös megközelítéseket dolgozzanak ki a kihívásokra.

A tudomány művelői keresik a módját mindennek. De milyen módokat találhatnak?

Ez egy nagyon általános kérdés. Ha vesszük mondjuk a klímaváltozást, akkor látjuk, hogy a kutatók speciális technikákkal, megfigyelésekkel szolgálnak; vagy ha a katasztrófák kockázatának csökkentését nézzük, és keressük ehhez a cselekvési kereteket, nyilván a tudomány ehhez is kínálhat megoldásokat, szóval ezt nem lehet összefoglalni egyetlen mondatban, a válasz attól függ, hogy melyik területről beszélünk.

Tárgyalják például azt a kérdést, hogyan befolyásolhatja a tudomány a politikát.

Gondolom, egyelőre a módszertanon gondolkodnak, azt próbálják kidolgozni, hogyan lehetséges ezt megoldani.

A tudomány és művelői próbálnak tanácsokat adni a politikusoknak. Ez már sok éve folyik, de nagyon óvatosnak kell lennünk ebben a kérdésben. Szerintem a tudománynak nem befolyásolnia kell a politikát, hanem a politikusoknak meg kell hallgatniuk a tudomány művelőinek véleményét, meg kell érteniük, amit a tudomány mondhat nekik, azokat a dolgokat, amelyek befolyásolhatják a döntéseiket. A politikusoknak komolyan kell venniük a tudósokat, viszont a tudósoknak meg kell tanulniuk, hogy a politikusok időnként nem fogadják meg a tanácsaikat.

Ha jól értem, arra gondol, hogy a tudománynak nem tanácsokat kell adnia, hanem ismereteket, amelyek alapján a politikusok döntéseket hozhatnak.

Szeretném világossá tenni: nem arról van szó, hogy befolyásoljuk a politikát, hanem meg akarjuk magyarázni a politikusoknak, hogy hol áll a tudomány, milyen ismereteket képes átadni egy adott kérdéssel kapcsolatban, és hogy ezek az ismeretek hogyan befolyásolhatják a döntéseiket.

A UNESCO betűi a tudományt, nevelést és kultúrát rejtik. Ebből a nevelés-oktatás nagyon fontos terület a jövő szempontjából. Milyen erőfeszítéseket képes a UNESCO tenni a nevelés-oktatás javítása érdekében? Szerintem ugyanis nagyon sok javítanivaló van ezen a területen.

Ezzel kapcsolatban számos kezdeményezésünk fut, itt két fontos terület van, az egyik a műszaki és szakmai oktatás, a másik az élethosszig tartó tanulás. Mert a tanulás egy

¹ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization – az Egyesült Nemzetek Nevelésügyi, Tudományos és Kulturális Szervezete

² International Council of Science – a Tudomány Nemzetközi Tanácsa

³ American Association for the Advancement of Science – Amerikai Tudományfejlesztési Társaság

olyan folyamat, amely az egész életen át tart, kellene hogy tartson, és nem csak addig, amíg az ember kikerül az iskolából. Új ismeretekre, új képességekre van folyamatosan szükségünk, egy egész életen keresztül.

Már csak azért is, mert a tudomány rohamosan fejlődik, egyre-másra születnek mindenütt az új eredmények.

Hát igen, és ahogy telik az idő, változunk, új és új tapasztalatokra teszünk szert, új felelős-

A plenáris ülések mellett voltak tematikus szekciók is, az egyiken a Fény Évéhez kapcsolódó előadások hangzottak el. Itt adott elő **Naomi Halas**, a houstoni Rice Egyetem Nanofotonika Laboratóriumának alapító igazgatója. Egy olyan eljárásról beszélt, amely a nanofotonika módszereit a rák gyógyításában használja fel. Az eljárás lényege, hogy a daganatba parányi – nanoméretű – aranygolyókat juttatnak, amelyeket a közeli infravörös fénytartomány hullámhosszára hangoltak, vagyis ezeket a hullámokat a parányi aranygolyók nagy hatásfokkal nyelik el, és veszik át az energiájukat. Ennek következtében erősen felmelegsznek, és elpusztítják a daganatot, amelybe bejuttatták őket.

EGYED LÁSZLÓ: Mindenekelőtt a technológiáról szeretném kérdezni: hogyan készítik ezeket a nanoméretű aranygolyókat?

NAOMI HALAS: A kolloidkémia módszereit használjuk ahhoz, hogy a részecskéket rétegről rétegre felépítsük.

Ezek rétegenként épülnek fel?

Pontosan. Egy szilícium-dioxid részecskéből indulunk ki, ehhez nagyon kis méretű arany részecskéket csatolunk, amíg azok teljesen be-

ségeink lesznek, egyes dolgok meg kikerülnek az életünkéből, meg kell tanulnunk ehhez alkalmazkodni. És változik körülöttünk a világ, a társadalom, nekem például életem során meg kellett tanulnom a számítógép használatát, meg kellett szoknom a mobiltelefont, hogy csak néhány dolgot mondjak. De azt gondolom, hogy inspiráló is lehet állandóan új dolgokat tanulni, és nemcsak a tudományban, hanem akár elkezdni egy sportot, vagy megtanulni egy hangszeren játszani.

nem borítják, majd ahhoz, hogy élő szervezetben használhassuk őket, például rák gyógyításához, nagy méretű polimer molekulákat kapcsolunk hozzájuk, például polietilén-glikolt, ami megakadályozza, hogy fehérjék hozzátapadjanak a nanorészecskékhez, illetve megakadályozza a gyulladásos reakciókat is.

Kifejezetten gyógyítási célra fejlesztették ki ezeket a részecskéket?

Egyáltalán nem. A kísérleteinknek semmi közük nem volt az orvostudományhoz. Optikai kísérletekről volt szó, és arról, hogy hogyan lehet ilyen részecskéket felépíteni. Egyikünk sem volt vegyész, hallgatóink is mérnökök és fizikusok voltak. Meg kellett tanulnunk a kémiát, hogy ezeket el tudjuk készíteni. Több év telt el a részecskék elkészítése és a között, hogy kezdtük megérteni ezek optikai tulajdonságait, azt, hogy miért lehet ezeket olyan finoman hangolni, és újabb évek aközött, hogy felvetődött az orvosi alkalmazásuk. Nagyon jó együttműködések alakultak ki, például volt egy nagyszerű biológus-mérnök, akivel együtt dolgoztunk, Jennifer Rush, aki a nanoanyagok különböző biotechnológiai alkalmazásait kutatta. Nem a rákkal kapcsolatos dolgokkal foglalkozott, hanem például immunvizsgálatokkal vagy gyógyszerek be-

nek a szervezet bizonyos helyeire történő célzott eljuttatásával.

Az előbb használt egy érdekes kifejezést az aranyrészecskékkal kapcsolatban.

Mit jelent az, hogy hangolható?

Az optikai tulajdonságait, az adott hullámhosszra való rezonanciát hangolták?

Pontosan. Ezt a hangolást a részecske geometriájának változtatásával tudtuk elérni. Szóval a rákterápiában való felhasználás nem az első alkalmazás volt, éppenséggel kerestük az alkalmazási lehetőségeket, és rájöttünk, hogy a részecskéket rá tudjuk hangolni az úgynevezett vízáblakra, ami nagyon előnyös lehet számos biotechnológiai alkalmazásnál. Több más alkalmazás után kezdett egyáltalán a rák gyógyításában való felhasználás lehetősége felvetődni bennünk.

Mi az a vízáblak?

A közeli infravörös spektrumnak egy olyan tartománya, 700 nanométer és 1 mikron között, ahol az infravörös fény nagyon jól áthatol a szöveteken, ezek ebben a fényben gyakorlatilag átlátszóak. Ha ilyen fénnel világít át például az ujján, akkor ennek a segítségével meg tudja mérni a vér oxigéntartalmát.

Miért vízáblaknak nevezték el ezt a tartományt?

Mivel a szervezetünk 77 százaléka víz. Itt tehát a víz átlátszóságáról van szó.

Ha jól értettem az előadásából, ezt a rezonanciát használják a rákos daganat elpusztítására. Hogyan? Ehhez az arany nanorészecskéket először oda kell juttatni a daganatba. Ezt hogyan csinálják?

Ez volt a kérdés számunkra is. Ehhez a daganatoknak azt a fizikai tulajdonságát használ-

juk ki, amit emelkedett permeabilitásnak és visszatartásnak neveznek (EPR). Ennek az a lényege, hogy a daganatnak ahhoz, hogy növekedni tudjon, már egészen kicsi mérettől szüksége van a jó vérellátásra, és ezért sűrű érhalózat alakul ki benne, de ezek az erek abnormális alakúak és felépítésűek. Emiatt abnormálisak a molekuláris és folyadékszálítási tulajdonságaik. Emiatt minden, nagyjából 100 nanométeres részecske behatol ezekbe az erekbe, de ott fennakad. Ez csak a daganatoknál történik meg. Mielőtt mi elkezdtünk a tumorokkal foglalkozni, ezt a tulajdonságot mások már kihasználták a liposzómák révén, amelyekkel gyógyszereket juttattak célzottan a daganatokba. Vagyis a jelenség, a daganatoknak ez a tulajdonsága már ismert volt. A kérdés az volt, hogy ez működik-e a mi aranyrészecskéinkkel is. És kiderült, hogy nagyon jól működik.

Vagyis elkészítik ezeket a nanorészecskéket, amelyek a vérárammal eljutnak a daganatok véreire, és ott fennakadnak.

Pontosan. Egy ideig várunk, mielőtt a daganatba infravörös fényt juttatunk, hogy a környékén már ne legyenek nanorészecskék, mind felhalmozódjon a daganatban.

És akkor kezdik az infravörös fény alkalmazását.

Így van. Ehhez pontosan ismerni kell, hogy hol helyezkedik el a daganat, ez korlátozza az alkalmazásnak. Vagyis az átteles daganatoknál a módszer nem alkalmazható, csak olyan daganatoknál, amelyek jól körülhatároltak. Az infravörös sugárzást egyébként nem kívülről alkalmazzuk, hanem nagyon vékony fényvezető szálakkal juttatjuk be közvetlenül a daganatba. Még hozzá több ilyen fényvezető szál is bejuttatunk. Ez fontos, mert meg-

oldja a koncentrációfüggés problémáját. Ez már fizikai probléma, ami a többszörös fényszórás kooperatív jelenségével kapcsolatos. Szóval, hogy elkerüljük a koncentrációfüggés okozta problémákat, nem kívülről alkalmazzuk az infravörös sugárzást, hanem fényvezető szálakkal bevezetjük a daganatba. Ilyen módon biztosak lehetünk abban, hogy a kezelés hatékony.

Visszaugorva a beszélgetésünk elejére, hogyan vetődött fel ez a fajta alkalmazási lehetőség?

Elég különös módon. Nem az történt, hogy valakiben felmerült ez a nagyszerű ötlet. Egyrészt tudtuk, hogy gyógyszereket ilyen nanorészecskékkel már juttattak be daganatokba. Másrészt mi viszont azzal kísérleteztünk, hogy hidrogélekben elosztatva ezeket az aranyrészecskéket, majd infravörsszel besugározva azokat, a részecskék felhevítették az anyagot, és az összezsugorodott. Innen indult a gondolkodás, hogy mire lehetne még ezt a jelenséget felhasználni. Vagyis végül is az a munka vezetett el ide, ahonnan elindultunk, de hát nem egyenes úton. Tehát nem létezett egy „nagy pillanat”.

Ha ilyen nem is volt, mindenesetre ez egy nagy ötlet. Az előadásából kiderült, hogy nagyon jó eredményeik vannak.

Persze még eléggé az elején vagyunk a munkának, de állatkísérletekben csaknem száz százalékos tumorvisszafejlődést értünk el. Persze a rák egy komplex betegség. Nem akarok túlzásba esni a lehetőségekkel kapcsolatban, de a vizsgálatainkból az derült ki, hogy ha sikerül a nanorészecskéket bejuttatni a tumorba, majd be tudjuk vezetni a fényforrást, akkor el tudjuk érni a tumor visszafejlődését. Állatkísérleteinkben nagyon nagy százalékban ez történt.

Ezek a nanorészecskék benépesítik az egész daganatot? Vagyis teljes egészében elpusztítják?

Jó kérdés. Ez jelenti a módszer korlátját. A daganatok nagyon különbözőek. Bonyolult a topológiájuk, a térbeli alakjuk. És mindez nagy mértékben függ attól is, hogy mennyire előrehaladott állapotban van a kifejlődésük. A nanorészecskék eloszlása lehet nagyon inhomogén, esetleg csak bizonyos részeken koncentrálódhatnak, ez függ a nanorészecskék méretétől is, ezért próbálunk kisebb részecskékkal dolgozni, és hát jól el kell érni a sugárzással a részecskéket, ezért kell az infravörös sugárzást bevezetni a daganatba a fényvezető szálakkal. Ez megoldja az egyenetlen eloszlás problémáját is. De tény, hogy nem tudjuk pontosan, mennyi nanorészecskét tudunk bejuttatni a daganatba, ezt még tovább kell vizsgálni. Ez a következő kérdés: meghatározni a nanorészecskék pontos mennyiségét a tumorban. És ez bizony még egy kihívás.

Előadásában azt is elmondta, hogy voltak humán eseteik is, bár nagyon kis számban. Itt is százszázalékos eredménnyel?

Ezeket a kísérleteket már nem mi végeztük, mert a módszert kommercializáltuk, vagyis átadtuk egy vállalatnak, és közvetlenül nem dolgozunk ezekben a kísérletekben, itt orvosok foglalkoznak velük. Két klinikai próbát végeztek prosztatarákos betegeken, és egyet egy nyaki daganatos betegen. Miután a prosztatarákos betegeken végzett beavatkozás nagyon sikeres volt, most kezdenek klinikai kísérleteket nagyobb számú páciensen.

Hogyan tudják a fényvezető szálakat bejuttatni a prosztatába?

Ezt megfelelő képalkotási eljárással való ellenőrzés mellett lehet megcsinálni. Az MRI-t

kombinálták ultrahanggal, ez nagyon jó diagnosztikai eljárásnak bizonyult, a segítségével megduplázódott a felfedezett daganatok száma. Ami a szálak bejuttatását illeti, amikor tudják, hogy hol a daganat, egyszerűen beleszúrják a szálakat, ezek olyan vékonyak, hogy semmilyen problémát nem okoznak. Ez egy minimálisan invazív módszer, sokkal jobb, mint bármi más.

Amellett, hogy sokkal kevésbé invazív, mint a sebészet, mi az előnye még ennek a módszernek?

Nagyon fontos kérdés, és nagyon egyszerű rá a válasz. A többi daganatterápiával összehasonlítva, a daganatterápiák nagy része általában toxikus, akár a kemoterápiáról, akár a sugárterápiáról beszélünk. Ezek ugyanis nem képesek különbséget tenni a daganatos sejtek és az egészséges sejtek között, vagyis számos egészséges sejtet is elpusztítanak. Ezért van a kemoterápiának és a sugárterápiának is olyan sok mellékhatása. Hiszen például a besugárzást kívülről végzik, és a sugár áthalad a daganatot körülvevő egészséges szöveteken is, és azokban is kárt okoz. Ez nagy probléma, ami a prosztatarákos eseteknél is megjelenik, és befolyásolja a túlélést.

Műtét után viszont ezekre a további kezelésekre is szükség van?

Pontosan.

Ez viszont a nanorészecskés módszer után nem szükséges, olyan mértékben sikerül elpusztítani a daganatot?

Ez egy nagy kérdés. Mint mondtam, a daganatnak nagyon bonyolult topológiája lehet, ezért ezt soha nem merjük kijelenteni. Tudjuk azt is, hogy a daganatból néha egy-egy sejt elvándorol a szervezet egy másik részébe, és

ott áttétet képez. A rákterápiában csak tipelni tudunk. És késleltetni a folyamatokat. Az egyik nagyon sikeres terápiás terület az emlőrák, ahol a sebészeti beavatkozást kemo-terápia és sugárterápia követi. A beteg akár tíz évig tünetmentes lehet, kapott tíz évet. De végül kialakulhat egy áttételes agydaganat, vagyis nem történt ilyen értelemben gyógyulás, de késleltettük a betegség előrehaladását. Szóval ez egy nagyon nehéz kérdés. Vagyis a mi módszerünknel sem tudunk arra választ adni, hogy vajon a daganat eltávolítása végleges megoldást jelentett-e, vagy csak hosszú időre feltartottuk a folyamatot. Mi azt reméljük, hogy igazi gyógyulást eredményez. Ezt az idő dönti majd el, és nagyon jó ennek eldöntésére a prosztatarák, mert itt látjuk, hogy a mellékhatásokat nagyon jelentősen csökkenteni lehetett minden más gyógymóddhoz képest. Jövőre kezdődik egy nagyobb arányú klinikai próba, amelynek során ezekre a kérdésekre sokkal jobb választ lehet majd kapni.

Mennyi idő kell ahhoz, hogy a klinikai próbák lefussanak?

Az a helyzet, hogy a prosztatarák elég gyakori, vagyis könnyen lehet ehhez betegeket találni, szerintem egy év alatt lefuthatnak. Úgy gondolom, hogy egy év múlva már nagyon határozott eredményekről tudunk beszámolni. És akkor el lehet dönteni, hogy a módszer átkerül-e a gyógyítás gyakorlatába.

Persze itt felmerül az a kérdés is, hogy ha tényleg gyakorlattá válik a módszer, milyen drága berendezésekre, anyagokra van hozzá szükség. Vagyis milyen gyorsan lehet majd a kórházakat felszerelni a szükséges dolgokkal, és milyen költségei lesznek.

Ezen dolgoztak a vállalatok a legtöbbet. Kifejleszteni egy katétet a fényt bejuttató rend-

szerhez, amely a fényvezető szálakat bejuttatja, emellett ezt a műveletet MRI-képfalkotás mellett kell végezni, ilyen készülékek csak kórházakban vannak.

Lehet, hogy ezért csak kiválasztott helyeken fog működni mint módszer?

Igen, bár az MRI ma már elég elterjedten létezik a kórházakban, elég kiérlelt technológia. Ez kétségtelenül korlátozza az alkalmazást, de más módszereknek is vannak korlátaik. A szálak bejuttatása azért nem olyan bonyolult, és egy egyszerű lézer szükséges a besugárzáshoz, amelyik a közeli infravörös tartományban sugároz. Például egy szén-dioxid-lézer.

És mi a helyzet a nanorészecskék előállításával?

A vállalat kifejlesztett egy módszert, amelyik-

kel steril körülmények között lehet ezeket előállítani – sterilnek kell lenniük, hiszen egy ember szervezetébe juttatjuk be őket. Vagyis ezek gyakorlati előállítása is megoldott.

Mit gondol, mennyi idő múlva kerül át ez a módszer a széles körű gyógyító gyakorlatba? Mikor fogja az orvos a prosztatarák diagnosztikus betegét automatikusan ilyen terápiára küldeni?

Hát erre nagyon nehéz válaszolni. Természetesen ez alapvetően a klinikai próbák eredményétől függ, de ha a próbák sikeresek lesznek, és én ebben reménykedem az eddigi eredmények alapján, akkor – miután a kórházi rák-központok nagyon erős kapcsolatban vannak egymással, szorosan kommunikálnak –, szerintem a módszer nagyon hamar elterjedhet.

A 2015-ös World Science Forum zárónyilatkozat elfogadásával zárta tanácskozását, hat pontban összegezve a fórum ajánlásait a döntéshozók és a tudományos közösség számára. A dokumentumban a WSF az új, fenntartható fejlődési útvonalakra való áttérés mellett támogatásáról biztosította az éghajlatváltozásról szóló megállapodást, és arra szólította fel a 2015. november végén megrendezett párizsi klímacsúcs résztvevőit, hogy minél szélesebb és hatékonyabb együttműködésre törekedjenek a tárgyalásokon.

Lépéseket sürgetett a katasztrófakockázat csökkentése érdekében, és felhívta a tudoso-

kat és a politikusokat, hogy közös erővel, egyetemes elvek alapján igyekezzenek rábírní a tudományt felelős, integráns, független és elszámoltatható eljárások megteremtésére. Nemzetközi együttműködést szorgalmazott annak érdekében, hogy a kutatásban és az újításban tartós eredmények születhessenek, végül a tudomány kiegyensúlyozott támogatására és a tudás társadalmi célokra fordítására szólított fel.

Kulcsszavak: *fenntartható fejlődés, rákterápia, Tudomány Világ fóruma, Fény Nemzetközi Éve, nanotechnológia, tudomány és politika*

A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE 2015

1825. november 3-án Széchenyi István birtokainak egyévi jövedelmét ajánlotta fel a Magyar Tudós Társaság megalapítására, és ezzel lehetővé tette a Magyar Tudományos Akadémia létrejöttét. A 2003. évi XCIII. törvény ezért ezt a napot a magyar tudomány ünnepeként nyilvánította.

Immár tizenkét éve hagyományosan ekkor indul az a programsorozat, amely bemutatja a hazai kutatóhelyeket és eredményeiket. A 2015. évi Magyar Tudomány Ünnepe *A tudomány evolúciója: a valós és a virtuális világok* címmel a tudományt mint a jövő alakításának meghatározó eszközét kívánta bemutatni az érdeklődőknek. A 2015. évi MTÜ rendezvénysorozat kitüntetett célja volt, hogy rámutasson: a mindennapjainkat megtöltő információáradatban egyre nehezebb eligazodni, és megkülönböztetni a hiteles forrásból származó információkat a megbízhatatlan vélekedésektől, s hogy ennek következményeként könnyen összemossódik a valóság és a képzelet által teremtet világ. Ezért a Magyar Tudomány Ünnepe rendezvényei azt hirdették: a tudomány a hiteles ismeretszerzés eszköze. A digitális korszak küszöbén a tudomány arra hivatott, hogy a megbízható tudás határait kijelölje, valamint a robbanásszerű technológiai fejlődés eredményeit megismeresse, és „barátságossá” tegye azt a különböző generációk számára.

2015-ben Szegeden nyitotta meg Lovász László, az MTA elnöke a Magyar Tudomány Ünnepe. Az előadások után tudományos és szakmai díjakat adtak át.

Kimagasló kutatói életműve elismeréseként hét tudós vehette át az MTA Elnöksége által adományozott **EÖTVÖS JÓZSEF-KOSZORÚT**

Bernáth Árpád, az MTA doktora, a Szegedi Tudományegyetem Bölcsészettudományi Kar Germán Filológiai Intézetének professzor emeritusa,

Gáspár László, a közlekedéstudomány doktora, a Közlekedéstudományi Intézet Non-profit Kft. kutatója, a Széchenyi István Egyetem Műszaki Tudományi Kar Közlekedésképzési Tanszék professor emeritusa,

Geszi Tamás Béla, a fizikai tudomány doktora, az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar Fizikai Intézete professor emeritusa,

Hegyi Klára, az MTA doktora, az MTA Bölcsészettudományi Kutatóközpont Történettudományi Intézetének kutató professor emeritája,

Jeney András Iván, az orvostudomány doktora, a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet professor emeritusa,

Ovádi Judit, a biológiai tudomány doktora, az MTA Természettudományi Kutatóközpont tudományos tanácsadója, egyetemi tanár,

Szépvölgyi János, az MTA doktora, az MTA Természettudományi Kutatóközpont főigazgató-helyettese.

Az MTA elnöke által az igazgatási és kutatásszervezési feladatok során kiváló munkát

végző személyek elismerésére alapított **SZILY KÁLMÁN-DÍJAT** idén **Hay Diana**, az Akadémiai Levéltár osztályvezetője kapta.

Az Oláh György-díj kuratóriuma által odaítélt **OLÁH GYÖRGY-DÍJAT** **Soós Tibor**, az MTA Természettudományi Kutatóközpont kutatócsoport-vezetője vehette át.

A MVM Paksi Atomerőmű Zrt. és a Wigner Jenő-díj kuratóriuma **WIGNER JENŐ-DÍJAT** **Rónaky József**, az Országos Atomenergia Hivatal volt főigazgatója, valamint **Török Szabina**, az MTA doktora kapta.

A Richter Gedeon Nyrt. és az MTA által alapított **BRUCKNER GYŐZŐ-DÍJAT** **Kéri Györgynek**, a biológiai tudomány doktorának, a Semmelweis Egyetem egyetemi tanárának, a Vichem Kft. tudományos igazgatójának, a negyven éven aluli kutatóknak adományozott **BRUCKNER GYŐZŐ-DÍJAT** pedig **Mándity Istvánnak**, a Szegedi Tudományegyetem adjunktusának ítélte oda a díj kuratóriuma.

A **PUNGOR ERNŐ-DÍJAT** **Kónya Zoltán**, az MTA doktora, a Szegedi Tudományegyetem egyetemi tanára vehette át.

A **MOL TUDOMÁNYOS DÍJAT** megosztva **Geiger Andrásnak**, a MOL Nyrt. termékfejlesztő mérnökének és **Puskás Sándornak**, a MOL GROUP kutatás-fejlesztés vezető szakértőjének, továbbá **Bozóki Zoltánnak**, az MTA doktorának, az MTA–Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoport tudományos tanácsadójának, **Szabó Gábornak**, az MTA rendes tagjának, az MTA–Szegedi Tudományegyetem Foto-

akusztikus Kutatócsoport vezetőjének, **Mohácsi Árpádnak**, az MTA–Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoport tudományos főmunkatársának, **Varga Attilának**, a Hobré Laser Technology Kft. szoftverfejlesztő egysége vezetőjének és **Gulyás Gábornak**, a Hilase Fejlesztő, Gyártó, Szolgáltató Kft. munkatársának ítelték oda.

A **MIKÓ IMRE-DÍJAT**, valamint a Magyar Közlekedési Közművelődésért Alapítvány Mikó Imre-emlékplakettjét az aktív szakember kategóriában megosztva kapta **Kirilly Kálmán**, a MÁV Zrt. Pályavasúti Üzletág Biztosítóberendezési Osztály osztályvezetője és **Szabó András**, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vasúti Járművek, Repülőgépek és Hajók Tanszék szakcsoportvezető egyetemi docense. Életmű kategóriában a kuratórium **Vincze Tamás** okleveles közlekedésmérnöknek, szakmérnöknek, a Vasúti Tudományos Kutató Intézet nyugalmazott igazgatójának ítélte oda a díjat.

Az MTA tudományos osztályainak képviselőiből és a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala díjbizottságának tagjaiból álló kuratórium **AKADÉMIAI SZABADALMI NÍVÓDÍJBAN** részesítette **Bozóki Zoltánt**, az MTA doktorát, az MTA–Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoport tudományos tanácsadóját és **Iván Bélát**, az MTA levelező tagját, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézetének kutatóprofesszorát.

Az MTA Szegedi Akadémiai Bizottsága és a Tudomány Támogatásáért a Dél-Alföldön Alapítvány a **SZAB IFJÚSÁGI DÍJAT** **Hegedus Ioan Andreinek** adományozta.

Kitekintés

MÁGNESES TÉRREL A KOKAINFÜGGŐSÉG ELLEN

Koponyán keresztüli mágneses ingerléssel sikeresen kezeltek kokainfüggő betegeket amerikai és olasz neurológusok, pszichiáterek.

Az emberi vizsgálatokat megelőzően kokainfüggő állatoknál egyrészt azt találták, hogy a kényszer droggereső magatartás csökkenti az agykéreg bizonyos részének aktivitását, másrészt, hogy a megfelelő terület ún. optogenetikai módszerrel történő ingerlésének eredményeként az állatok kevesebb kokaint fogyasztanak. (Az optogenetika lényege, hogy bizonyos idegsejteket genetikai beavatkozással fényérzékennyé alakítanak. Így tetszőleges idegrendszeri struktúrák fénnel ki- és bekapcsolhatóvá válnak, és a működésük nyomon követhető lesz.)

Ezek az eredmények adták az ötletet annak vizsgálatához, hogy vajon az agy megfelelő területének mágneses ingerlése hatékony lehet-e embernél.

A huszonkilenc napig tartó kísérletben harminckét kokainfüggő beteg vett részt, akiket véletlenszerűen két csoportra osztottak. Az egyik tagjainál az agyban a bal elülső homloklebensyrt ismétlődően transzkraniális mágneses stimulációval (TMS) ingerelték, míg a kontrollcsoport tagjai nem kaptak ilyen kezelést. A kutatás a páciensek két hónapon át történő követésével folytatódott, amelynek során a kontrollcsoport tagjai is kérhettek mágneses stimulációt.

A kezelések alatti időszakban a mágnessel kezelt személyek közül szignifikánsan többen produkáltak negatív drogtesztet, és körükben a kokain iránti sóvárgás is alacsonyabb szintet mutatott. Ugyanakkor a kontrollcsoport azon tíz tagjánál, akik a követéses periódusban igényelték a TMS-terápiát, szintén jelentős javulás következett be.

A kutatók a koponyán keresztüli mágneses ingerlést biztonságosnak találták, mellékhatásokat nem tapasztaltak. Ezért, valamint a hatékonysággal kapcsolatos pozitív eredmények miatt a módszert ígéretesnek tartják, és felvetik egy jóval több beteggel történő, placebo-kontrollált vizsgálat szükségességét.

A kokainfüggőségnek jelenleg nincsen hatékony gyógyszer.

Terraneo, Alberto – Leggio, Lorenzo – Saladini, Marina et al.: Transcranial Magnetic Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Cocaine Use: A Pilot Study. *European Neuropsychopharmacology*. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.011

SZÁMÍTÓGÉPESÍTETT KOGNITÍV VISELKEDÉSTERÁPIA

Az utóbbi időben a pszichológiai gyakorlatban, például a depresszió kezelésében, egyre népszerűbbé vált a kognitív viselkedésterápia számítógépesített formája. Ennek lényege, hogy a páciens egy computerprogram segítségével ismerhet fel, értékelhet át és korrigál-

hat olyan gondolkodási mechanizmusokat, sémákat, például a negatív gondolkodás rendszerét, amelyek tünetei a betegségnek.

Egy brit tanulmány, amelynek szerzői tudományos igénnyel vizsgálták a módszer hatékonyságát, figyelmeztet: semmiképpen nem szabad feltételezni, hogy a számítógépes önszorgító eszköz pótolhatja a szakember által nyújtott személyes terápiát.

A kutatásban hétszáz depressziós beteg vett részt, akiknél a sztenderd depressziós kezelést kétféle komputerizált viselkedésterápia egyikeivel, randomizált módon egészítették ki. A kontrollcsoport tagjai csak a hagyományos kezelésben részesültek, semmilyen számítógépes programot nem használtak. A „komputereseket” telefonon rendszeresen bátorították az eszköz használatára.

Négy hónap elteltével a kutatók nem találtak bizonyítékot arra, hogy a számítógépes önszorgító eszköz valóban segíti a gyógyulást. Az egyik szoftver esetén a pácienseknek mindössze 18 százaléka járta végig a rendelkezésre álló nyolc egységet, míg a másiknál csak 16 százalék a létező hatot. A résztvevők 25 százaléka végig sem csinálta a programot.

Simon Gilbody, a New York-i Egyetem professzora szerint tanulmányuk rávilágít arra, hogy a depressziós betegek számára nehézséget jelent egy számítógépes program mellett a szükséges elköteleződés és az, hogy újra és újra csatlakozzanak egy rendszerhez.

Gilbody, Simon – Littlewood, Elizabeth – Hewitt, Catherine et al.: Computerised Cognitive Behaviour Therapy (cCBT) as Treatment for Depression in Primary Care (REEACT trial): Large Scale Pragmatic Randomised Controlled Trial. *British Medical Journal*. 11 November 2015. 351, h5627, DOI:10.1136/bmj.h5627 <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h5627>

AKKUMULÁTOR A „BOLONDOK ARANYÁBÓL”

Hibrid interkalációs akkumulátor fejlesztéséről számoltak be két svájci kutatólaboratórium munkatársai. Az anód magnézium, a nátrium interkalációs katód pedig az aranyhoz hasonló színű, ezért a „bolondok aranyának” is nevezett pirit, azaz vas-szulfid. Az elektrolit nátrium/magnézium kettős sós.

A kizárólag nagy mennyiségben fellelhető és olcsó kémiai elemekből álló energiátartó eszköz tesztelése során 210 Wh/kg energiasűrűséget mértek, ami hasonló a forgalomban lévő lítium-ion akkumulátorokéhoz, és kétszerese a legjobb magnézium-ion akkumulátorokénak.

A hozzávalók kedvező ára lehetővé teszi, hogy ilyen típusú akkumulátorokból akár terawatt-óra nagyságrendű elektromos energiátárrolót létesítsenek. Ugyanez lítium-ion akkumulátorokból a beruházás költségei miatt elképzelhetetlen.

Walter, Marc – Kravchik, Kostiantyn V. – Ibáñez, Maria – Kovalenko, Maksym V.: Efficient and Inexpensive Sodium–Magnesium Hybrid Battery. *Chemistry of Materials*. 2015, 27, 21, 7452–7458. Publication Date (Web): 16 October 2015. DOI: 10.1021/acs.chemmater.5b03531 • DOI: 10.1021/acs.chemmater.5b03531

SZELES EXOBOLYGÓ

Egy a Naprendszerünkön kívüli bolygó felszínén 7200 km/óra sebességű szelet mértek a University of Warwick kutatói. Ez a Földön valaha észlelt legnagyobb szélsősebesség húszszorosa és a hangsebesség hétszerese.

A sebesség meghatározásához nagy felbontású spektroszkópiai méréseket használtak. A

nátrium jellegzetes színeképvonalának Doppler-effektus következtében észlelhető hullámhossz-eltolódásból számolták ki a bolygó atmoszférájának mozgási sebességét. A mérési adatok a Chilében található La Silla obszervatóriumból származnak. A megjelent eredmények egyúttal az első Naprendszeren kívüli időjárás-észlelést is jelentik.

A hihetetlen sebességű szél helyszíne a HD 189733b extraszolaris bolygó, ami az úgynevezett *forró jupiterek* csoportjába tartozik. A Jupiternél tíz százalékkal nagyobb, de a saját csillagához 180-szor közelebb van, mint a Jupiter. A felszínén 1800 Celsius fok körüli a hőmérséklet. Az exobolygó viszonylag közel van a Naprendszerhez, ezért a csillagászok egyik kedvelt célpontja.

Louden, Tom – Wheatley, Peter J.: Spatially Resolved Eastward Winds and Rotation of HD189733b. *Astrophysical Journal Letters*. Accepted for publication. Kézirat: <http://arxiv.org/abs/1511.03689>

ÖREG EMBER NEM VÉNEMBER

Megfelelően edzett idős emberek képesek hasonló mennyiségű energiatermelésre és -felhasználásra, mint az egyik legkeményebb, rendkívüli állóképességet kívánó sportversenyen, a Tour de France kerékpáros körversenyen részt vevő profi sportolók – állapították meg dán táplálkozástudósok.

Sportolók, jó edzettségi állapotban lévő fiatal szervezetek energia-háztartásának maximális teljesítőképességével kapcsolatos vizsgálatok gyakoriak, és az eredmények is közismertek. A most publikált tanulmány azonban hat idősebb, átlagosan 61 éves férfi 2700 kilométeres kerekézése alatt elvégzett mérések alapján született. A kísérlet 14 napig tartott, tehát a napi táv közel kétszáz kilométer volt.

A résztvevők átlagos energiaszükséglete a kezdeti 17 MJ/nap (kb. 4100 kcal/nap) értékről 30 MJ/nap (kb. 7200 kcal/nap)-ra emelkedett, ami a nyugalmi alap energiaszükséglet négyszeresének felel meg, és közelíti az emberi teljesítőképesség határát. Az átlagos testtömeg stabil maradt a két hét során de, a testsúly 2,2 kilogrammal csökkent. Az elfogyasztott táplálék energiataralma 25 MJ/nap volt, így az energiamérleg negatív lett. A szenior kerekészek, noha éhségérzetük és étvágyuk is megnőtt, nem voltak képesek az elfogyasztott energiával egyenértékű táplálékot elfogyasztani. A kutatók szerint ennek pszichológiai eredetű gátlás lehetett az oka.

Rosenkilde, Mads – Morville, Thomas – Andersen, Peter Riis et al.: Inability to Match Energy Intake with Energy Expenditure at Sustained Near-Maximal Rates of Energy Expenditure in Older Men during a 14-d Cycling Expedition. *American Journal of Clinical Nutrition*. ajcn109918, First published online 21 October 2015. DOI:10.3945/ajcn.115.109918 • <http://ajcn.nutrition.org/content/early/2015/10/21/ajcn.115.109918.full.pdf+html>

Gimes Júlia



Könyvszemle

Pagoda és krizantém

A Buda Attila szerkesztésében megjelent *Pagoda és krizantém* sorozat utolsó kötete a Japánnal foglalkozó, magyar nyelvű forrásokat összegyűjtő, háromrészes *Messziről felmerülő, vonzó szigetek* kötetek záró darabja. Az ebben felsorakoztatott írások talán a legizgalmasabbak a már megjelentek közül, hiszen a Meidzsi után egyre nőtt a Japánba utazó magyarok száma is, és ezért ezek a szövegek – szemben az eddig megjelentekkel – helyszíni megfigyeléseken, tapasztalásokon alapulnak.

A sorozat egészét nézve meg kell jegyezni, hogy mennyire erőteljes a magyarok Japán iránti érdeklődése. Ez így van ma is, ám figyelemre méltó a tény, hogy a XIX. század végén, a XX. elején ilyen sokféle és ilyen részletes információk voltak elérhetőek. Továbbá talán Buda Attila könyvtárosi tapasztalatai csodálhatók abban a fáradságos munkában, amelylyel ezeket a mélyen eltemetett forrásokat ilyen módon előásta. E sorok írója is a magyar–japán kapcsolatok kutatója, foglalkozott tehát Japánra vonatkozó magyar nyelvű írások gyűjtésével, közzétételével, ezért amikor az itt először látott neveket és cikkeket olvasta, kiderült számára, hogy a Japán-kutatás számára rendkívüli jelentőségű sorozatról van szó.

A kötet anyagául szolgáló források elég sokszínűek mind a szerzőket, mind útjaik körülményeit tekintve, ezért praktikus az előszóban található rövid összefoglaló. A szerzők között volt hadiorvos, egyházi személy, tudós, újságíró, beszámolóik ennek megfele-

lően sokféle látásmódot tükröznek. Mivel nagy mennyiségű szövegről van szó, ezért igen fontos szerep jut a szerkesztői válogatásnak is.

A szerkesztő a legkülönbébb témákat válogatta a kötetbe: kezdve Meidzsi császár audienciájával vagy fontos kormányzati szereplőkkel való találkozásokkal, a politikai életen, társadalmi problémákon, valláson, oktatásügyön át a mindennapi élet legapróbb történéseiig, az étkezés, lakhatás témáig, valamint az úti élményekig sokszínűek a leírások. Buda Attila igyekezett kiválasztani a jellegzetes részeket, ezért ezeken a mozaikon keresztül a maga teljességében rajzolódik ki a változásnak indult Japán képe a 19. század második felétől a 20. század elejéig.

Az utazók közül ketten részesültek abban a kegyben, hogy Meidzsi császár fogadta őket: gróf Vay Péter katolikus püspök és az író, Kozmutza Kornélné. A találkozásokról fennmaradt feljegyzések nagyon értékes történelmi források, például kiderül belőlük, hogy mi iránt érdeklődhetett Meidzsi császár. Vay háromszor is járt Japánban, nevezhető saját korában Japán egyik legjobb ismerőjének is. Minél többször volt alkalma meglátogatni a szigetországot, annál kritikusabban szemlélte a nagyütemű nyugatiasodást: „Sajnálatomra az amerikanizmus és elsősorban a jenki módor még gyorsabban lett általánossá. A múlt finom tradíciói napról napra jobban kivesznek. A művészi érték mind teljesebben eltompul az élet hétköznapi küzdelmei közepett, főnköltebb eszmények a kereskedő szellem és nyerészkedési vágyak adnak helyet. Japán

régen megszűnt festői vagy költői lenni. Színe és bája a teljes átalakulás közepett megsemmisült. Az élet költészetét és a lét művészetét, melynek olyan ritka mesterei voltak – keserű próza és fáradságos küzdelem váltotta fel.” (310.)

Magyarországon ritkának számítottak akkoriban a női írók, talán a szerkesztő ezt is figyelembe véve közöl több szemelvényt Kozmutza Kornélnétól. Ő – nem meglepő módon – vizsgálta a nők helyzetét Japánban, és képet adott a korok változásával maguknak új társadalmi szerepet kiharcoló japán nőkről. Az 1913-as Atarashiki onna (magyarul: Az új nő) című cikkében részletesen bemutatja a nők megjelenését számos foglalkozási ágban, a női egyetemek alapítását, valamint az ottani háztartástan-tanszék létrehozását, továbbá a japán feminista mozgalmakat. (390–392.) A császári családról szóló cikkében európai szemmel is érthetően ismerteti a gyermektelen császárné és a trónörökös hercegnek életet adó nő nem mindennapi kapcsolatát. (388–389.)

Érdekes a kontraszt azon írások között, melyek érvényességük szempontjából akár ma is íródhattak volna, és azok között, amelyek teljesen megváltozott vagy eltűnt jelenségekről szólnak. A nikko-i, kiotói hagyományos ünnepekről, a híres templomokról, szentélyekről írtak majdhogynem teljesen megállják a helyüket a jelenben is, s az emberek életével, gondolkodásmódjával kapcsolatban ugyancsak olvashatók ma is érthető részek, de például az akkori közlekedés, az ipar, a mindennapi élet viszonyai egy letűnt korról mesélnek.

Érzékletes képet kap az olvasó a japán benyomulás utáni ázsiai állapotokról, a kor atmoszférájáról. Hű leírás beszéli el, hogy milyen változásokon estek át az oroszoktól Japánhoz átkerült területeken a vasút épületei és üzemeltetése: abban a pillanatban, ahogy a fennhatóság megváltozott, a környék tiszta

és rendezett lett. (362–363.) Ezek is értékes történelmi emlékeknek számítanak.

Belekerült a neves politikus, Ókuma Sigenobu egy magyar szerzőnek küldött levele is a kötetbe. Itt szembeötlik egy érdekes részlet, ami a korabeli japán–magyar kapcsolatról regél: „Én nem kételkedem, hogy dr. Bezdek József tanár úr munkája Japánról sokat szolgált egy nyugati népnek, mely a japániakkal némileg vérokonosságban van, s így bőven talál benne karakterbeli és ízlésbeli kellemes vonatkozásokat.” (394.)

A legtöbb szerző élvezte japáni tartózkodását és kedvező képet fest az országról, de voltak páran, akik honvágtyól szenvedve mihamarabb haza akartak térni: „Utolsó napon szinte ellenállhatatlan erővel fogott hatalmába a honvágy. Egyszerre tűrhetetlenül hidegnek és érthetetlenül üresnek találtam az ottani élet sokféle tarkaságait, és igazi örömmel hagytam ott a ridegen számító, józan filozófusok különös világát, hogy elvitorlazzam szép hazám jól ismert tájai felé, hol tudtam, hogy vannak akik a jöttömet igaz szeretettel várják.” (322.) Vajon a manapság Japánba utazó magyarokkal is hasonló lehet a helyzet?

A kötetet a japán irodalomban jártas Kolozy-Kiss Eszter lektorálta. A jegyzetek és a mutatók az összes tulajdonnév azonosítását elvégzik, a japanológiai jegyzetek segítik a megértést, ami kiegészül a japán nyelv sajátos jelenségeinek magyarázataival. Ahogy a szerkesztő is említi, a tulajdonnevek azonosítása időnként igen komplikált és erőt próbáló feladat volt, hiszen a megnevezések is gyakran változtak az idők során, s a félreolvasások, félreírások és félreértések mellett ráadásul olyan kor anyagairól van szó, amikor nem voltak egységes helyesírási szabályok sem. A főszövegben mindenhol megmaradt az eredeti közlemény (japán) névírása, mert a szerkesztő ezt

a nyelvi recepció részének tartja, s a helyes alakokat a mutatóban közli, de a jegyzetekben felfedezhető pár apró hiba. Például nem Hakone, hanem Hikone (130.), sanba jōzeijo helyesen szamba jōszeidzso (sanba yoseijo, 産婆養成所²²⁷). – ez nincs javítva lábjejezetben –, vagy nem Hiaratsuka Aikō, hanem Hiratsuka Akiko (Hiracuka Akiko, 392.). Ezek az elírások azonban nem zavarják az olvasást, sőt, külön értékelendő, hogy nagyrészt megfelelően vannak írva a tulajdonnevek.

Ennek a könyvnek a segítségével közelről és sok oldalról ismerhető meg Japán a Meidzsi-kortól a Taisō-éraig tartó időszakban, szemelvényei fontos források a Távol-Kelet és Japán megismeréséhez. Érdekes az is, hogy a maitól mennyire különbözött a két ország

kapcsolata: a nyugati hatalmak között helyet foglaló, fejlett kulturális élettel rendelkező és Japánt vizsgáló Magyarország, valamint az akkor még a nyugati vívmányokkal ismerkedő, fejlődésnek és változásnak induló Japán. Ha valaki még jobban szeretne elmélyülni a szövegekben, a bibliográfia segítségével az eredeti forrásokat is meg tudja keresni. Az egész sorozat és utolsó kötete egyaránt a magyar művelődéstörténet fontos állomásait tárja az olvasók elé. (*Összeállította, sajtó alá rendezte, bevezető és jegyzetek Buda Attila: Messziről felmerülő, vonzó szigetek III. Japánban járt magyar utazók beszámolója az első világháború végéig. Budapest: Ráció, 2014, 494 p.*)

Umemura Yuko

adjunktus, ELTE Japán Tanszék

Lexikon a statisztika és a népeśegttudomány kutatóiról

Hatalmas monográfiát állítottak össze a statisztika és demográfia történetének kutatói, Rózsa Dávid főszerkesztő és a kötet szak szerkesztőinek irányításával. A mű fő célja az volt, hogy egyrészt összegyűjtse a címben jelzett szakmák kutatóit, másrészt, hogy megbízható – az eddigi közléseket ellenőrizve és kiegészítve – biográfiákat és bibliográfiai adatokat közöljenek a neves múltbeli szakemberekről.

A mű jóval több, mint a statisztikát és a népeśegttudományt egész életükön keresztül kutató szakemberek életrajzainak összessége, mert a kötet összeállító úgy vélte, hogy minden olyan személyt bevesznek a gyűjtésbe, akik saját szakmájukon belül – akárcsak néhány tanulmány erejéig – foglalkoztak ezzel a két hatalmas tudománnyal.

Voltak történészek, akik munkájukhoz felhasználtak és feldolgoztak statisztikai adatokat, köztük említendő például Bél Má-

tyás és az ő hatalmas *Notitia*-sorozata, vagy munkatársa, Tomka Szászky János neve. Szerepel a lexikonban az ugyancsak kiváló történettudós, Acsády Ignác, aki nemcsak jobbágyságtörténetet állított össze, hanem jó néhány lexikonszócikket is írt egykoron (talán lehetett volna utalni az 1898 és 1901 között megjelent háromkötetes *Közzgazdasági lexikonra*, s annak a témába vágó szócikkeire). Cikkei közül kiemelendő a *Statisztika és történetírás*, amely a *Statistikai Közlemények* 1889-es évfolyamában látott napvilágot.

Remek kézikönyvek fűződnek Schwartner Márton nevéhez, ezekben is számos statisztikai feldolgozás található, így nem véletlen, hogy bekerült ebbe az életrajzi lexikonba, akárcsak a gazdaságtörténész Tagányi Károly, akinek értékes cikkeivel például a *Magyar Gazdaságtörténelmi Szemlében* is találkozhatunk. Történész és statisztikus is volt Csaplovics János, Lassu István és Hunfalvy János, a 19. század neves kutatói – jogosan kerültek be e sokoldalú gyűjtésbe, nem is beszélve a

nem túl régmúlt történettudósairól, Mályusz Elemerről, Maksay Ferencről és Fügedi Erikéről, vagy az agrártörténészként is elismert, és sokat idézett Szabó Istvánról. Történeti névtára és a statisztika elméletéről írt, de kéziratban maradt munkája okán még Vasvári Pál is bekerült a gyűjteménybe.

A lexikonban szereplő nagyszámú tudós személyiség közül hadd emeljünk ki azokat a neves orvosokat, akik orvosstatisztikai kérdésekkel is foglalkoztak. Köztük mindjárt a 18. század neves tudósát, Hatvani Istvánt említjük, aki elsőként foglalkozott hazánkban halálozási statisztikai adatok feldolgozásával, s ez mintegy a biztosítási matematikának is egyik előterülete lett. Vele kapcsolatban főbb műveinél talán érdemes megemlíteni, hogy az 1757-es híres munkája, az *Introductio* 1990-ben magyar fordításban is megjelent *Bevezetés a szilárdabb filozófia alapelveibe* címmel, Tóth Péter jóvoltából, a Hatvani- és Maróthi-kutató Tóth Bélának, a Debreceni Református Kollégium neves tanárának bevezető tanulmányával, a Debreceni Akadémiai Bizottság gondozásában. A róla szóló irodalomban is lehetne hivatkozni Tóth Béla nevére, aki Hatvaniról könyvet jelentetett meg 1977-ben a Közzgazdasági és Jogi Könyvkiadónál, és ne feledkezzünk meg az OPKM sorozatában 2002-ben közreadott, Fehér Katalin professzornő által írt kötetéről se.

Azután ne feledkezzünk meg a kiváló orvostörténészről, Magyar-Kossa Gyuláról sem, aki nagy monográfiájában is és tanulmányaiban is utal orvosstatisztikai kérdésekre, posztumusz közleményként pedig 1960-ban jelent meg a Hatvaniról szóló tanulmánya *Az Országos Orvostörténeti Könyvtár Közleményeiben*.

A gyermekági láz okát Semmelweis Ignác elsősorban megfigyelései és statisztikai

számításai alapján tudta megfejtetni, s bár egykoron nem sokan vették komolyan őt és számításait, halála után mégis lassan-lassan a világ egyik legelismertebb orvosa lett, az asepsis első leírója. A róla az új statisztikai életrajzi lexikonban írt szócikk kiváló.

A közegészségtan neves tudósa, Fodor József életrajza jogosan került be a kötetbe, akárcsak Antal Lajosé, utóbbi – sok más mellett – a népesedés kérdéseivel és a cukorbeteg elterjedéséhez kapcsolódó népesedésbiológiai problémakörökkel foglalkozott. Csúpan zárójelben említjük meg, hogy a Zétény Győző neve alatt 1948-ban megjelent, több mint 200 oldalas *A magyar szabadságharc honvéderősei* című monográfiának ő volt az írója, az akkor éppen eltiltott szerző, aki kénytelen volt művét barátja neve alatt megjelentetni, de az előszóból kiderül, hogy valójában ő a kötet szerzője. Mivel ez az adat kevésbé ismert, még nem került be a lexikonba, de a bővített kiadásban bizonyára helye lesz.

Helyet kapott a lexikonban Korányi Frigyes is, akiről a lexikon szerkesztői úgy vélték, hogy 1828. december 20-án született, ezzel szemben több kézikönyvben és a *Magyar Tudomány* 2013-as évfolyamában – a Korányi László által írt megemlékezésben – az olvasható, hogy Korányi Frigyes 1827. december 10-én született. Mivel múltunk egyik legkiválóbb hazai orvostudósáról van szó, ebben a kérdésben tisztában kellene látnunk, hiszen a lexikonok egyik része az 1828-as év mellett áll ki, más részük pedig az 1827-es évet említi, s a *Magyar Tudomány* is az utóbbi adatot tette közzé. Itt arról van szó, hogy Korányi szeretett volna a szabadságharcban – mint orvos – részt venni, de ennek az volt a feltétele, hogy az illető húsz betöltött évvel rendelkezzen, s ha Korányi 1848-ban jelentkezett a honvédsereghez, s az 1828-as születés-

si évszám a valódi, akkor 1848 késő őszen még valóban nem töltötte be a huszadik életévét. Ezért kénytelen volt egy kicsit kozmetikázni születési adatait, és a jelentkezési lapra a következő dátumot írta be: 1827. december 10. Ez azután később is visszatér néhány, általa kitöltött okiraton, hogy ne tűnjön fel a turpisság. A lényeg azonban az, hogy valódi születési dátuma 1828. december 20., s így az új statisztika-történeti biográfiai kézikönyv adata mutatkozik helyesnek, a *Magyar Tudományban* közölt dátum pedig nem jó.

A könyvtárosként is dolgozó Madzsar József orvos szintén foglalkozott statisztikai kérdésekkel, elsősorban a meddőség vonatkozásában, amint az főbb műveinek felsorolásából is kitűnik. Célszerű lett volna művei között megemlíteni a *Társadalmi lexikont* is, amely főszerkesztői munkájának köszönhetően jelent meg a Népszava gondozásában 1928-ban, több mint 700 oldalon. Ebben is szerepelnek szócikkek, amelyek kapcsolódnak a statisztika és népességtudomány témaköréhez.

Szintén jól megírt szócikk a Melly Józsefről szóló, de főbb művei között mindenképpen meg kellett volna említeni a KSH által 1930-ban kiadott kétkötetes munkát, amelyet Doros Gáborral együtt állított össze *A nemi betegségek kérdése Budapesten* címmel. Talán még a közreműködésével 1930-ban kiadott egészségügyi törvénygyűjteményre is célszerű lett volna hivatkozni. A szócikk szerzői mindezekről tudtak, csak cím szerint nem sorolták fel azokat, s nem hivatkoztak arra sem, hogy Domanovszky Sándor ötkötetes, *Magyar művelődéstörténet* című monográfia-sorozata zárókötetében Melly írta *Az emberi egészség tudománya és védelme* című nagy történeti fejezetet, s ez ma már a Magyar Elektronikus Könyvtárban is megtalálható. Végül fontos tény, hogy Mellyről napjaink kutatói sem

feledkeztek meg, mert a KSH gondozásában Györke Judit és munkatársai által összeállított *Az egészségügyi ellátórendszer statisztikája a kezdetektől a huszadik század közepéig* című kiadványban Mellytől is szerepel egyik 1934-es írásának főbb megállapítás-sora. Esetleg erre is érdemes lenne hivatkozni a szócikkben.

Hosszan idézhetnénk még a nyolcszáz oldalas életrajzi lexikon anyagából, elsősorban azonban a kézikönyv olvasására szeretnénk biztatni a kutatókat. Kitűnő, megbízható munka, adatai szinte hibátlanok, s hogy mondandója egy-két művel kiegészíthető, az nyilván semmit sem von le a kötet értékéből. Jó lenne, ha minden életrajzi lexikonunk ilyen alapos, átgondolt, s biográfiai és bibliográfiai szempontból is ennyire pontos lenne. A történelem segédtudományai új kézikönyve született meg ezáltal, amely az elmúlt években megjelent történeti statisztikai és történeti demográfiai szaktanulmányokkal és szakönyvekkel együtt a történelmi segédtudományok önálló, jól kutatható egységét képezi.

Jelen sorok szerzője sokat tanult Kovácsics Józseftől, a KSH Könyvtára egykori igazgatójától, és értékes alapművéből, *A történeti statisztika forrásaiból*, valamint a *Magyarország történeti demográfiája* című kötetéből és helytörténeti lexikonaiból, kézikönyveiből, s úgy véli, hogy a most közreadott portrészorozat mindezek méltó folytatása. Nyugodtak vagyunk, hogy a professzor úr is elégedett lenne, ha *A statisztika történetei* kézikönyvsorozat első kötetét áttanulmányozná. (Rózsa Dávid főszerkesztő, Fülpő Ágnes – Rózsa Dávid sorozatszerkesztők: *Portrék a magyar statisztika és népességtudomány történetéből. Életrajzi lexikon a XVI. századtól napjainkig*. Budapest: KSH Könyvtár, 2014, 807 p.)

Gazda István

igazgató, Magyar Tudománytörténeti Intézet

CONTENTS

The Silver Jubilee Congress of the Hungarian Biophysical Society

Guest Editor: Péter Závodszy

Péter Závodszy: Foreword and Introduction	2
1. <i>Biophysics of Macromolecules and Membranes</i>	5
2. <i>Trends in Modern Biophysical Methods</i>	19
3. <i>Symposium on Light</i>	29
4. <i>Bioenergetics and Photobiology</i>	39
5. <i>Medical Biophysics and Radiobiology</i>	55
6. <i>Biosensors and Bionanotechnology</i>	68
7. <i>Theoretical Biophysics</i>	78

Study

István Klinghammer: From the History of Celestial Globes—Representations of the Sky ...	84
László Takács: What Is a Companion Good for?	88
István Kollár: Plagiarism, or Summary of Preliminaries? Ruminations of a Researcher	92
György Kosztolányi: Stability vs Dynamism in Genetics.	
The Role of Time in Genetic Regulation during a Life-Cycle	97
József Benda: Last Chance. Demographic Crisis as an Opportunity	103

Academy Affairs

The Enabling Power of Science – World Science Forum 2015	112
Awards	119

<i>Outlook (Júlia Gimes)</i>	121
------------------------------------	-----

<i>Book Review (Júlia Sipos)</i>	124
--	-----

Ajánlás a szerzőknek

1. A Magyar Tudomány elsősorban a tudományterületek közötti kommunikációt szeretné elősegíteni, ezért főleg olyan dolgozatokat közöl, amelyek a tudomány egészét érintik, vagy érthetően mutatják be az egyes tudományterületeket. Lapunk nem szakfolyóirat, ezért a szerzőktől közérthető, egy-egy tudományterület szaknyelvét mellőző cikkeket várunk.

2. A terjedelem ne haladja meg a 30 000 leütést (szóközzökkel együtt), ha a tanulmány ábrákat, táblázatokat is tartalmaz, kérjük, arányosan csökkentse a szöveg mennyiségét. Beszámolók, recenzók terjedelme ne haladja meg a 7–8000 leütést. A kéziratot.doc vagy .rtf formátumban, e-mailen vagy CD-n kérjük a szerkesztőségbe beküldeni.

3. Másodközlésre csak indokolt esetben, előzetes egyeztetés után fogadunk el dolgozatokat.

4. Kérünk a cikkhez 4–6 magyar kulcsszót és az írás angol címét, valamint a szerző nevét, tudományos fokozatát, munkahelye pontos nevét, s ha közölni kívánja, e-mail címét. Külön kérjük azt a levelezési és e-mail címet, telefonszámot, ahol a szerkesztők a szerzőt általában elérhetik.

5. Kérjük, hogy a cikkben mindig jelöljék az idézetek forrásait.

6. Idegen nyelvű idézetek esetében kérjük azok lábjegyzetben vagy zárójelben való fordítását is.

7. Kérjük, az irodalomjegyzékben adják meg az idézett cikkek DOI (Digital Object Identifier) kódját, s ha a cikkhez, könyvhöz ismernek szabad, ingyenes elérést, akkor azt is.

8. A szövegben emlegetett, hivatkozott személyek vagy intézmények teljes nevét kérjük kiírni azok első előfordulásakor.

9. Kérjük, az idegen nyelvű ábrák szövegét fordítsák le, vagy mellékeljenek egy szöveget.

10. Ha a szerző nem saját illusztrációit használja, akkor fel kell tüntetni azok forrását. A szerző dolga, hogy kiderítse a copyright tulajdonosát, és amennyiben nem szabad felhasználású, engedélyt szerezzen a közléshez.

11. Szövegek kiemeléséül *dőlt*, vagy *félkövér* formázást alkalmazunk; ritkítást, VERZÁLT,

KISKAPÍTÁLIST és aláhúzást nem. A jegyzeteket lábjegyzetként kérjük megadni.

12. Az ábrák érkezhetnek papíron, lemezen vagy e-mail útján, bármilyen vektoros vagy pixeles formátumban; utóbbi esetben jól olvasható, finom felbontásban és min. 10×10 cm-s tényleges méretben. Kérjük, hogy ne a Word-dokumentumba ágyazzottan, hanem külön küldjék őket. Készítésüknél vegyék figyelembe, hogy lapunk **nem** színes, és a tükörméret 125 mm. A szövegben tüntessék fel az ábrák kívánatos helyét.

13. A hivatkozásokat mindig a közlemény végén közöljük, a lábjegyzetekben legfeljebb utalások lehetnek az irodalomjegyzékre. Irodalmi hivatkozások a szövegben: (szerző, megjelenés éve) pl. (Balogh, 1957). Ha azonos szerző(k)tól ugyanazon évben több tanulmányra hivatkoznak, akkor a közleményeket az évszám után írt a, b, c jelekkel kérjük megkülönböztetni mind a szövegben, mind az irodalomjegyzékben. Kérjük: csak olyan és annyi hivatkozást írjanak, amilyen és amennyi elősegíti a megértést. Számuk ne haladja meg a 10–15-öt.

14. Az irodalomjegyzéket ábécé-sorrendben kérjük. A tételek formája a következő legyen:

- Folyóiratcikkek: Feuer, Michael J. – Towne, L. – Shavel, R. J. et al. (2002): Scientific Culture. *The Educational Researcher*. 31, 8, 4–14.

- Könyvek: Rokkan, Stein – Urwin, D. W. – Smith, J. (eds.) (1982): *The Politics Identity*. Sage, London

- Tanulmánygyűjtemények: Halász Gábor – Kovács Katalin (2002): Az OECD tevékenysége az oktatás területén. In: Bábosik István – Kárpáthi Andrea (szerk.): *Összehasonlító pedagógia*. Books in Print, Budapest

15. Ha internetes írásra hivatkozik a szerző, ennek formája a szövegben (URL₁), (URL₂) stb., az irodalomjegyzékben URL₁: Magyar Nemzeti Bibliográfia <http://mn.b.hu/>

16. A Magyar Tudomány kefelevonatokat nem küld, de elfogadás előtt minden szerzőnek elküldi egyeztetésre közleménye szerkesztett példányát.