

fizikai szemle

2008/11

**Az Eötvös Loránd Fizikai Társulat
havonta megjelenő folyóirata.
Támogatók: A Magyar Tudományos
Akadémia Fizikai Tudományok Osztálya,
az Oktatási és Kulturális Minisztérium,
a Magyar Biofizikai Társaság,
a Magyar Nukleáris Társaság
és a Magyar Fizikushallgatók Egyesülete**

Főszerkesztő:

Szatmáry Zoltán

Szerkesztő bizottság:

**Bencze Gyula, Czitrovsky Aladár,
Faigel Gyula, Gyulai József,
Horváth Gábor, Horváth Dezső,
Iglói Ferenc, Kiss Ádám, Lendvai János,
Németh Judit, Ormos Pál, Papp Katalin,
Simon Péter, Sükösd Csaba,
Szabados László, Szabó Gábor,
Trócsányi Zoltán, Turiné Frank Zsuzsa,
Ujvári Sándor**

Szerkesztő:

Füstöss László

Vendégszerkesztő:

Horváth Gábor

Műszaki szerkesztő:

Kármán Tamás

A folyóirat e-mailcíme:

szerkesztok@fizikaiszemle.hu

A lapba szánt írásokat erre a címre kérjük.

A folyóirat honlapja:

http://www.fizikaiszemle.hu

A címlapon:

**Házhoz jön a kutatnivaló:
polarotaktikus dunai tömegtegzések
(fehér pontok) rajza 2007. május
1-jén, napnyugta előtt az ELTE TTK
Duna-parti üvegépületénél.**

A bátsó borítón:

**Az ELTE TTK lágymányosi északi
épülettömbjének 3. emeletén (világos
ablakok), a Biológiai Fizika Tanszéken
napnyugta után is tovább folyik a
munka. A kis betétképek a tanszék
néhány kutatási témáját
szimbolizálják.**

TARTALOM

<i>Papp Elemér, Vicsek Tamás, Kürti Jenő, Horváth Gábor:</i> Beköszöntő a biológiai fizika tematikus számhoz	361
<i>Czirók András, Kósa Edina:</i> Az érhálózat önszerveződése	362
<i>Farkas Illés:</i> Komplex hálózatok a molekuláris biológiában	366
<i>Garab Győző, Papp Elemér:</i> Makro-organizált molekuláris rendszerek szervezettsége és szerkezeti flexibilitása	370
<i>Hegedűs Balázs:</i> Variációk daganatsejtek mozgására	376
<i>Malik Péter, Horváth Gábor, Kriska György, Bruce Robertson:</i> Poláros fényszennyezés	379
<i>Rusznayk Ádám, Koltai János, Zólyomi Viktor, Kürti Jenő:</i> Szén nanoszerkezetek elméleti vizsgálata	386
<i>Meszéna Géza:</i> Ökológia és evolúció fizikus szemmel	391
<i>Ákos Zsuzsa, Nagy Máté, Vicsek Tamás:</i> Kinek jobb a siklórepülési stratégiája, a madaraknak vagy nekünk?	396
<i>Závodszy Péter, Gál Péter:</i> Proteázok az immunrendszerben	400

<i>E. Papp, T. Vicsek, J. Kürti, G. Horváth:</i> Dear Reader! Let us offer you a jubilee issue of our Journal with papers by authors, doing research at the Department of Biological Physics, Eötvös University, Budapest	
<i>A. Czirók, E. Kósa:</i> Self-organization of vascular networks	
<i>I. Farkas:</i> Complex networks in molecular biology	
<i>Gy. Garab, E. Papp:</i> Macro-organized molecular systems: degree of organizedness and flexibility of structure	
<i>B. Hegedűs:</i> Motility strategies of tumor cells	
<i>P. Malik, G. Horváth, Gy. Kriska, B. Robertson:</i> Polarized light pollution	
<i>Á. Rusznayk, J. Koltai, V. Zólyomi, J. Kürti:</i> Theoretical analysis of carbon nanostructures	
<i>G. Meszéna:</i> Ecology and evolution, as seen by physicists	
<i>Zs. Ákos, M. Nagy, T. Vicsek:</i> Comparison of glide flight strategies in thermals: birds vs qualified human pilots	
<i>P. Závodszy, P. Gál:</i> Proteases in the immune system	
<i>E. Papp, T. Vicsek, J. Kürti, G. Horváth:</i> Lieber Leser! Wir bieten Ihnen hiermit eine Jubiläumsnummer unserer Zeitschrift an, in der Sie Artikel finden, die am Lehrstuhl für Biologische Physik der Eötvös-Universität Budapest oder für ihn arbeitende Kollegen zur Verfasser haben	
<i>A. Czirók, E. Kósa:</i> Die Selbstorganisation von Blutkreisläufen	
<i>I. Farkas:</i> Komplexe Netze in der molekularen Biologie	
<i>Gy. Garab, E. Papp:</i> Der Organisationsgrad von Molekularsystemen makroskopischer Größe und die Flexibilität ihrer Struktur	
<i>B. Hegedűs:</i> Die Beweglichkeitsstrategie von Geschwulstzellen	
<i>P. Malik, G. Horváth, Gy. Kriska, B. Robertson:</i> Polarisierte Lichtverschmutzung	
<i>Á. Rusznayk, J. Koltai, V. Zólyomi, J. Kürti:</i> Theoretische Analyse von Kohlenstoff- Nanostrukturen	
<i>G. Meszéna:</i> Ökologie und Evolution aus der Sicht des Physikers	
<i>Zs. Ákos, M. Nagy, T. Vicsek:</i> Ein Vergleich von Segelflug-Strategien in Thermiken: Vögel oder qualifizierte Piloten die Besseren?	
<i>P. Závodszy, P. Gál:</i> Proteasen im Immunsystem	

<i>Э. Пapp, Т. Вичек, Е. Кюртти, Г. Хорват:</i> Представим юбилейный выпуск нашего журнала: комплект статей сотруников 10-летней кафедры биологической физики будапештского университета им. Л. Этвеша	
<i>А. Цирок, Э. Коса:</i> Самоорганизация системы кровообращения	
<i>И. Фаркас:</i> Комплексные сети в молекулярной биологии	
<i>Д. Гараб, Э. Пapp:</i> Организованность сложных молекулярных систем и зависающая от неё гибкость макроскопической структуры	
<i>Б. Хегедюш:</i> Стратегия перемещений раковых клеток	
<i>П. Малик, Г. Хорват, Д. Кришка, Б. Робертсон:</i> «Загрязнение» освещающего света поляризованными компонентами	
<i>А. Русняк, Я. Колтаи, В. Зойломи, Е. Кюртти:</i> Теоретический анализ углеродных наноструктур	
<i>Г. Месэна:</i> Экология и эволюция глазами физика	
<i>Ж. Акои, М. Надь, Т. Вичек:</i> Сравнение эффективности стратегий полета птиц и опытного пилота в термках	
<i>П. Заводский, П. Гал:</i> Протеазы в иммунной системе	

Szerkesztőség: 1027 Budapest, II. Fő utca 68. Eötvös Loránd Fizikai Társulat. Telefon/fax: (1) 201-8682

A Társulat Internet honlapja <http://www.elft.hu>, e-postacíme: mail.elft@mtsz.hu

Kiadja az Eötvös Loránd Fizikai Társulat, felelős: Szatmáry Zoltán főszerkesztő.

Kéziratokat nem őrzünk meg és nem küldünk vissza. A szerzőknek tiszteletpéldányt küldünk.

Nyomdai előkészítés: Kármán Tamás, nyomdai munkálatok: OOK-PRESS Kft., felelős vezető: Szathmáry Attila ügyvezető igazgató.

Terjeszti az Eötvös Loránd Fizikai Társulat, előfizethető a Társulathoz vagy postautalványon a 10200830-32310274-00000000 számú egyzámlán.

Megjelenik havonta, egyes szám ára: 750.- Ft + postaköltség.

HU ISSN 0015-3257 (nyomtatott) és HU ISSN 1588-0540 (online)

Fizikai Szemle

MAGYAR FIZIKAI FOLYÓIRAT

A Matematikai és Természettudományi Értesítőt az Akadémia 1882-ben indította
A Matematikai és Physikai Lapokat Eötvös Loránd 1891-ben alapította

LVIII. évfolyam

11. szám

2008. november

BEKÖSZÖNTŐ A BIOLÓGIAI FIZIKA TEMATIKUS SZÁMHOZ

Papp Elemér, Vicsek Tamás, Kürti Jenő, Horváth Gábor
ELTE Fizikai Intézet, Biológiai Fizika Tanszék

A biológiai fizika, mint új szemléletmód s tudományközi megközelítés az 1990-es évek közepén jutott abba a fejlettségi állapotba, hogy önálló tudományág-gá kezdett válni, s részben megkülönböztetve magát a klasszikus értelemben vett biofizikától, egyre több fizikust is vonzott. Jól tükrözi mindezt például az, hogy a *Fizikai Szemlé*nek 1996-ban két biológiai fizika tematikus száma is megjelent [1], s két évre rá, 1998-ban megalakult az ELTE Természettudományi Karán a Biológiai Fizika Tanszék, *Vicsek Tamás* vezetésével.

Ezen új tanszék azonban nem volt előzmények nélküli. Az ELTE-n a biofizikai kutatások és oktatás a *Marx György* akadémikus által vezetett Atomfizikai Tanszéken kezdődött az 1970-es évek végén. A nyolcvanas évek elején a tanszék keretein belül önállóan működő Biofizikai Kutatócsoport is létrejött *Papp Elemér* vezetésével. Az új tanszék szakmai feltételeit az ELTE Atomfizikai Tanszék keretei között a biológiához csatlakozó területeken hosszú évek óta folytatott színvonalas, sokrétű oktatás és kutatás biztosította, amelyekben *Vicsek Tamás*, a tanszék alapítója játszott vezető szerepet. Az új tanszéken egymást kiegészítve találhatók meg a hagyományosabb biofizikai, és az újabb irányzatokhoz tartozó kutatási témák. A tanszék 1998 őszén az ELTE többi fizikai tanszékéhez hasonlóan az Eötvös-korabeli, belvárosi Puskin utcai épületből az egyetem új, légymányosi, Dunaparti tömbjébe költözött át, ahol modern laboratóriumok (számítógép-vezérelt videomikroszkópia, biotechnológia, fotoszintézis, biooptika) segítik az oktató- és kutatómunkát.

A tanszéken, illetve a tanszékhez kapcsolódó akadémiai kutatócsoportban szerteágazó kutatások folynak: élőlények kollektív mozgása, hálózatok, bioenergetika,

biooptika, állatok látása, biomechanika, fehérjedinamika, motorfehérjék, membráindinamika, elméleti ökológia és evolúció, érhálózatok kialakulása, sejtek mozgékony-sága, továbbá a biológiai fizikához csak áttételesen kapcsolódó kutatások, mint a környezeti áramlások, valamint a szén nanoszerkezetek vizsgálata. E kutatások eredményességét jelzi a tanszék sikeres publikációs tevékenysége: az elmúlt tíz évben 20 könyv, illetve könyvfejezet, valamint több mint 250 cikk jelent meg nemzetközi referált folyóiratokban, melyekre több mint 3000 független hivatkozás született.

A *Szemle* Intézeteink – Tanszékeink sorozatában tanszékünk 2005-ben mutatkozott be [2], a tanszékalapítás 10. évfordulója alkalmából pedig 2008. május 22-én ünnepi ülést rendeztünk az ELTE TTK-n, ahol *Lendvai János*, *Kürti Jenő*, *Papp Elemér* és *Vicsek Tamás* megnyitó beszédei után a következő előadások hangzottak el:

Vicsek Tamás: Út a rajzó baktériumtelepektől a társas megabálózatokig

Závodszy Péter: Proteázok az immunrendszerben

Ormos Pál: Mikrostruktúra építés és manipuláció fényen

Garab Győző: Makro-organizált molekuláris rendszerek szervezettsége és szerkezeti flexibilitása

Kürti Jenő: Szén nanocsövek elméleti vizsgálata

Rozlosnik Noémi: Polimer mikroelektródok orvosi alkalmazásai

Papp Elemér: A bíbormembrán. Optikai hullámvezetők alkalmazásai

Horváth Gábor: A sarkított fény nyomában a tunéziai sivatagtól az Északi-sarkig

Meszéna Géza: Ökológia és evolúció fizikus szemmel

Derényi Imre: A kinezin mozgása

Czirók András: Sejtek önszerveződése

Farkas Illés: *Fehérjehálózatok és szabályozás a sejteinkben*

Horváth Viktor: *Turbulencia*

Hegedüs Balázs: *Variációk daganatsejtek mozgására: 2D, 3D, társakkal vagy egyedül*

Tegzes Pál: *Orvosi röntgenképek minőségének javítása*

Farkas Zénó: *Megújuló energiaforrások*

A 10. évfordulóra nyomtatásban megjelentettünk egy angol nyelvű kiadványt [3], melynek pdf-változata a honlapunkról (<http://biophys.elte.hu>) letölthető. A *Szemle* jelen tematikus számában a főnti előadók egy részének írásait gyűjtöttük össze, s adjuk közre az előadók szerinti névsorban, bízván abban, hogy e cikkek közül jónéhány nem csak a biofizikus olvasókat fogja érdekelni. A közreadott írások némelyikének ábrái színesben szemlélve lé-

nyegesen több információval szolgálnak, mint amire a hagyományosan fekete-fehérben megjelenő folyóirat képes. A könnyebb érthetőség kedvéért e számunk online-változata *színesben és teljes terjedelmében* elérhető a <http://fizikaiszemle.hu> honlapunkon.

Mint ahogyan a *Szemle* 1996. évi biológiai fizika tematikus számainak [1], úgy a jelen számnak is a vendégszerkesztője *Horváth Gábor*.

Irodalom

1. Biológiai fizika – tematikus számok. *Fizikai Szemle* 46/6–7(1996) 185–215, 221–256.
2. Bemutatkozik az ELTE Biológiai Fizika Tanszéke. Intézeteink – Tanszékeink. *Fizikai Szemle* 55(2005) 276–281.
3. J. Kürti (ed.): *The first 10 years of the Department of Biological Physics at the Institute of Physics, Eötvös University*. pp. 1–53, Budapest, 2008, <http://biophys.elte.hu>

AZ ÉRHÁLÓZAT ÖNSZERVEZŐDÉSE

Czirók András, Kósa Edina
ELTE Biológiai Fizika Tanszék

Napjaink tudományközi kutatásainak egyik nagy kihívását jelenti annak megértése, hogyan alakul ki biológiai funkció a molekuláris vagy sejtes összetevők önszerveződéséből. A genetikai állomány nem egy tervrajzhoz hasonlóan kódolja az organizmus térbeli szerkezetét, hanem a forma és a funkció valamilyen módon a sejtek kölcsönhatásai következtében jön létre. A kialakuló szerkezet azonban sokkal jobban meghatározott, mint a fizikából ismert mintázatképző rendszerek esetén, elsősorban a sokrétű, génexpressziós mintázatokat is magukba foglaló visszacsatolások miatt. Az egyedfejlődés során speciális gének kifejeződése definiálja az embrió különböző részeit, és egyben behatárolja az ott található sejtek lehetséges viselkedését.

Úgy gondoljuk, hogy az embrió fejlődése során kialakulnak olyan struktúrák is, amelyeket közvetlenül nem a génexpressziós mintázatok határoznak meg. Ilyen önszervező mintázatképződésre lehet jó példa a melegvérű gerincesekben megjelenő korai érhálózat, amit pár száz endotél (a későbbi érfalat alkotó) sejt alakít ki az embriófejlődés korai szakaszában, még a szívműködés kezdete előtt. A mechanizmus önszervező jellegét a következő tapasztalatok támasztják alá: egyrészt, az érhálózat egyes elemeinek elhelyezkedése nagyfokú egyedi változatosságot mutat, és kialakulása során a hálózat topológiája többször átalakul. Másrészt, az embrionális szövetből elkülönített érsejtek hasonló hálózatokat hoznak létre olyan mesterséges körülmények között, ahol nincs jelen a feltételezhetően pozicionális irányítást adó természetes szöveti környezet. Harmadrészt, melegvérű gerincesekben eddig nem azonosítottak a korai érhálózat egyes szegmenseinek jelenlétével vagy hiányával korreláló genetikai mutációkat.

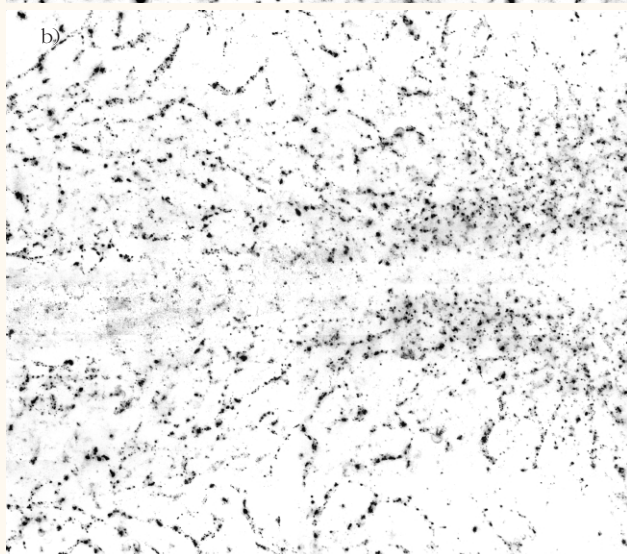
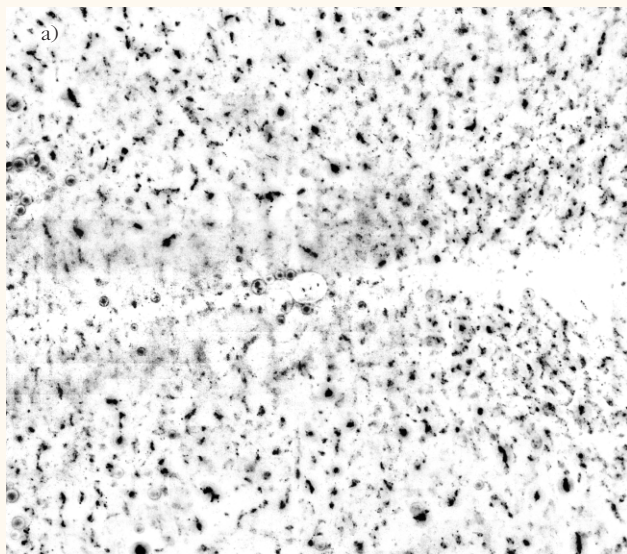
Már jelenleg is számos kísérleti terápia tűzi ki céljául az érhálózat növekedésének serkentését, illetve

visszaszorítását. Az érfalakat felépítő sejtek önszervező viselkedésének megértése – elméleti jelentőségén túl – számottevően segítheti ezeket a próbálkozásokat, valamint megkerülhetetlen része a mesterséges szövetek előállítására tett erőfeszítéseknek is. Írásunkban először röviden összefoglaljuk a folyamatra vonatkozó tapasztalati adatainkat, majd ismertetjük a folyamat megértését szolgáló, nemrég felállított biofizikai modelleket.

Az érhálózat kialakulása madárembriókban

Az érhálózat egyike a melegvérű gerincesek fejlődése során legkorábban létrejövő struktúráknak. Kialakulása jól vizsgálható madárembriók fejlődésének fénymikroszkópos nyomkövetésével (*1. ábra*). A madárembrió a tojássárgáját borító szikmembrán belső felszínén terül el, ahol könnyen hozzáférhető és megfigyelhető. A több évtizede tartó vizsgálatok eredményeképpen ma már a madarak endotél sejtjeire jellemző számos molekuláris részlet („marker”) ismert, amelyek a megfelelő sejtbiológiai technikákkal felhasználhatóak az érsejtek élő embriókban történő mikroszkópos azonosításában, vizualizációjában és nyomon követésében [1].

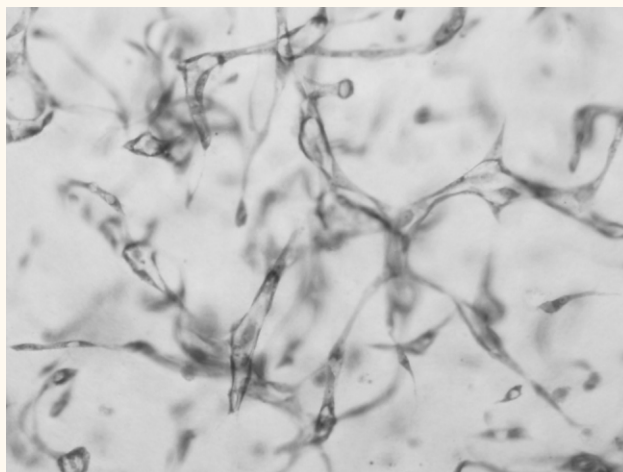
A megtermékenyített tojásban fejlődő embrió eleinte egy néhány ezer sejtből álló, korong alakú sejtcsoportosulás. A korong belsejébe vándorló sejtek létrehozják a középső csíralemezt, amelynek bizonyos, nagyjából véletlenszerűen elhelyezkedő sejtjeiből differenciálódik az érhálózat első sejtjei [2]. A korai endotél sejtek az embrió belsejében egy anatómiailag viszonylag egyszerű, jó közelítéssel kétdimenziós felületként kezelhető tartományban kialakítják az elsődleges érhálózatot. Ez a folyamat először sejtcsoportokat, majd az idő elő-



1. *ábra.* Elsődleges érhálózatot létrehozó endotél sejtek szerveződése madárembrióban. A kezdetben (a) egyedülálló, illetve kisebb halmazokba csoportosuló sejtek néhány óra alatt (b) lineáris szakaszokból felépülő hálózatot alkotnak. A felvételek fűrjembrió endotél sejtjeinek immunfluoreszcencia-jelölésével készültek, a jobb kontraszt miatt az intenzitásértékeket megfordítottuk.

rehaladtával egyre jobban összekapcsolt (perkoláló) lineáris sejtláncokat eredményez. Az egyes lineáris szakaszokat alkotó 3-10 sejt hamarosan csövet formál, a cső belseje valószínűleg sejteken belüli sejtmedvégek (vakuólumok) összeolvadásával jön létre. A pár óra alatt kialakuló elsődleges hálózat átmeneti struktúra, és a keringés megindulását követően jelentősen átszerveződik. Egyes szegmensek visszafejlődnek, más szegmensek egyesülésével nagyobb erek jönnek létre, valamint a már meglévő erekből új erek is nőhetnek. Az érfalak stabilizációjával párhuzamosan kialakul a kifejlett szervezetre jellemző mintázat, ami jelentős mértékben később is alkalmazkodni tud a környező szövetek változásaihoz.

Az elsődleges érhálózat kialakulásának automatizált mikroszkópos vizsgálata megmutatta, hogy a lineáris szegmensek általában csírázással („sprouting”),



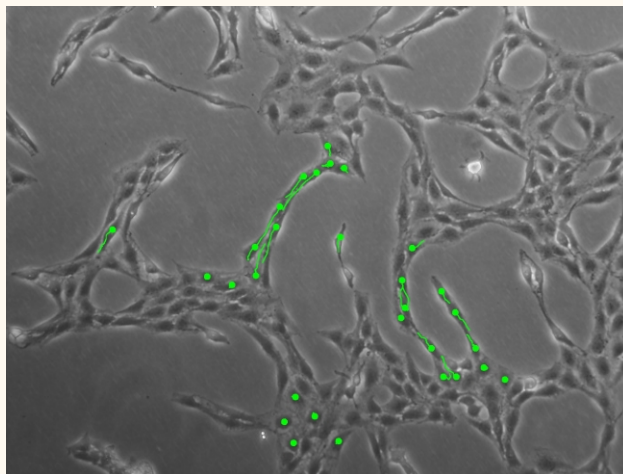
2. *ábra.* Háromdimenziós kollagén gélbe ágyazott endotél sejtek. Egyedi HUVEC sejtek szuszpenziójából a háromdimenziós *in vitro* környezetben kapilláriszerű struktúra fejlődik, az egyes szakaszok egymással kapcsolatot teremtve hálózatot formálnak.

ritkább esetben különálló endotél sejtek összeállásával jönnek létre [3]. A csírázási mechanizmus során egy sejtágregátumból egy kezdeti vezérsejtet követve kivándorol néhány sejt. Ezek továbbra is összeköttetésben maradnak egymással és a kiindulási aggregátummal is. Az így létrejött sejtláncon azután további sejtek vándorolnak a frissen létrejött szegmensbe, mind a kezdeti aggregátumból, mind a hálózat környező részeiből.

Hálózatképzés sejtenyészetekben

Lineáris szegmensekből álló sejtláncokat az endotél sejtek nem csak az embriófejlődés során hoznak létre. Az elsődleges érhálózathoz többé-kevésbé hasonló szerkezetek mesterséges környezetben tartott sejtek esetén is megfigyelhetők. Ahogy a 2. *ábra* mutatja, endotél sejtek háromdimenziós kollagén gélbe ágyazva, megfelelő sejtűrűség mellett szintén hálózatot

3. *ábra.* Lineáris struktúrák kialakulása glióma (C6) sejtek kétdimenziós tenyésztésében ([4] alapján). A zöld vonalakkal jelzett mozgáspályák jól demonstrálják, hogy az elnyúlt alakú sejtek által képzett ágakban a sejtek mozgékonyabbak.



alkotnak. Vagyis, a sejtek önszervező képessége független a környezet számos tulajdonságától, a hálózatos konfigurációt a sok hasonló sejt kölcsönhatása magától (autonóm módon) képes létrehozni.

Spontán hálózatképző tulajdonságot ráadásul nem csak endotél sejtek mutatnak: nagyon egyszerű környezetben, például egy kétdimenziós merev tenyésztőfelületen más sejtípusok (pl. C6 glioma, C2C12 mioblaszt vagy 3T3 fibroblaszt sejt vonalak) is lineáris struktúrákba rendeződnek (3. ábra). Bár ezek az alakzatok már kevésbé hasonlítanak az elsődleges érhalózatra, morfometriai eljárásokkal megmutatható, hogy a sejt konfigurációkban megjelenő linearitás nem lehet a sejtek véletlen (egymástól független) elrendeződésének következménye.

Videomikroszkópos vizsgálatok segítségével megfigyelhető, hogy a hosszanti struktúrák a sejttenyészetekben is egy csírázáshoz hasonló mechanizmussal jönnek létre [4]. Ezek a sejtek a kétdimenziós tenyésztőfelületen is gyakran formálnak „cseppeket”, sejt csoportokat. A felvételek tanúsága szerint egy cseppből kivándorló sejt gyakran hátrahagy egy vékony, megfeszített nyúlványt, ami még összeköti a csoport további sejteivel. A nyúlvány mentén mozogva további sejtek is elhagyhatják a sejt csoportot, kialakítva ezzel egy többsejtű csírá. Amint a 3. ábrán látható trajektóriák mutatják, a csírákban a sejtek nagymértékben mozgékonyak. A felvételek elemzésével megmutatható, hogy a megnyúlt sejtekből álló csírák vonzó vándorlási célpontok. A beáramló sejtek addig növelik a struktúra méretét, míg az összekapcsolódik más sejt csoportokkal, és eközben üres (sejtmentes) területeket zárhat körül.

Modellek

A kísérleti megfigyelések alapján a hálózatot létrehozó sejtek előnyben részesítik a megnyúlt sejtek szomszédságát az ugyanolyan típusú, de jól kiterült, izotróp sejtekkel szemben. E preferencia molekuláris mechanizmusát még nem ismerjük. Mivel számos kísérleti eredmény utal arra, hogy egy mechanikailag merev környezet sok sejtípus számára vonzó migrációs célpont, lehetséges, hogy az elnyújtott sejtek mechanikai feszültség alatt vannak, és a szomszédos sejtek ezeket merevebbnek érzékelik. A konkrét mechanizmustól függetlenül az alábbiakban megvizsgáljuk, hogy milyen önszervező mintázatokat hozhat létre egy olyan sejt-sejt kölcsönhatás, ami elősegíti a sejtek mozgását elnyújtott szomszédai irányába.

Sejt csoportok viselkedésének elméleti modellezése esetén sajnos általában nem építhetünk a molekuláris alapoktól, vagyis olyan alkotóelemekből, amelyek viselkedése fizikai ismereteink alapján egyértelműen meghatározható. Ezért a sejteket olyan – a fizikán kívüli komplex rendszerek (pl. közlekedés, szinkronizáció) vizsgálatánál elterjedt módon – objektumokkal modellezzük, amelyek bizonyos részletekben jól közelítik az empirikusan megfigyelhető visel-

kedést. E modellek így szükségszerűen számos feltételezést tartalmaznak, ráadásul ezek jelentős része a modell „szerkezetéből” adódik. Például, ha a modell kölcsönható pontrészcsekkéből áll, akkor gyakori feltételezés a párkölcsönhatásokra bontás, és ezek additív kezelése. Az is közismert, hogy egyes modellek párhuzamos vagy soros véletlenszerű frissítése is különbségekhez vezet. Hogy a modellezés sokszor rejtett feltételezéseinek jelentőségét csökkenthessük, célszerű a vizsgálandó kölcsönhatást jelentősen különböző szerkezetű modellekben tanulmányozni.

Az alábbiakban kétféle modellt vázolunk fel. Az elsőben a sejteket kölcsönható pontrészcsekkével modellezzük, a másodikban pedig egy Potts-féle spinmodell doménjeivel. Mindkét modellben figyelembe vesszük, hogy a sejtek nem hatolhatnak át egymáson, szeretnek összetapadni, mozgásuk véletlenszerű, de hipotézisünk értelmében nagyobb gyakorisággal mozognak az elnyújtott szomszédai irányába.

A részecskemodell

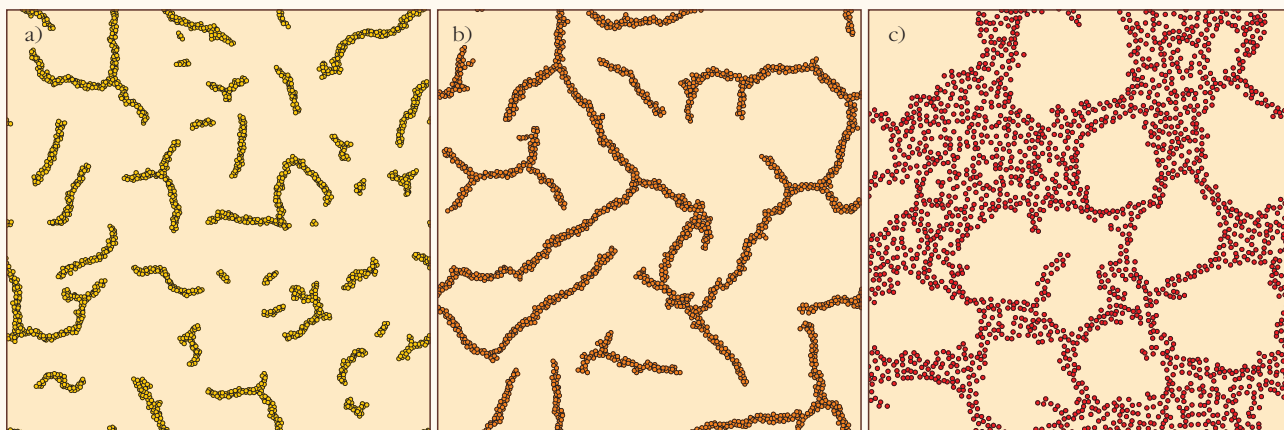
A részecskemodell előnye a nagyfokú egyszerűség: itt a sejteket csak geometriai középpontjuk helye, illetve aktuális elmozdulásuk (sebességük) jellemzi. Az idő diszkrétizált, és a sejtek egy időlépés során megtett elmozdulásairól feltesszük, hogy azokat egy determinisztikus sodródás (drift) és egy véletlenszerű zaj összege állítja elő:

$$dx_i(t+1) = \alpha dx_i(t) + M_i(t) + \xi_i(t),$$

ahol t jelöli az időlépéseket, dx_i az i -ik sejt elmozdulásvektora egy időlépés alatt, α arányossági tényező, valamint M_i tartalmazza a sejt-sejt kapcsolatok sejtmozgásra gyakorolt hatását. Az $\xi_i(t)$ sorozat azonos eloszlású, nulla várható értékű, független valószínűségi változókból áll. A kölcsönhatási tag hiányában a modell részecskéi perzisztens bolyongást végeznek, ami jól közelíti a tapasztalatot.

A szomszédos sejtek egymás mozgását módosító hatásait távolságfüggő párkölcsönhatások összegzésével közelítjük. A párkölcsönhatások egy rövid hatótávolságú tasztító, és egy valamennyivel hosszabb hatótávolságú vonzó tagból épülnek fel. A tasztítás biztosítja, hogy két közeli sejt eltávolodjon egymástól, és így nem tudják egymást tetszőleges mértékben megközelíteni.

A párkölcsönhatások vonzó összetevője fejezi ki azt, hogy a sejtek gyakran a szomszédai irányába mozdulnak el. Mivel ebben a modellben a sejtek alakja nem jelenik meg, a hipotézisünket közelítőleg úgy fogalmazzuk át, hogy a sejtek preferálják az anizotróp (elnyújtott) környezeteket – azaz olyan területeket, ahol a szomszédos sejtek lineáris alakzatot alkotnak. A hatás erőssége ezért a modellben függ a szomszédos sejt környezetétől, annak anizotrópiájával arányos. Így a párkölcsönhatás aszimmetrikus, azaz a két szomszédos sejt egymás mozgására gyakorolt befolyása különböző mértékű lehet. Ez azért lehetséges, mert a formális ana-



4. ábra. Kölcsönható részecskék hálózatképzése különböző részecskesűrűség esetén ([5] alapján). A képződő mintázat erősen függ a részecskék sűrűségétől. Kis sűrűség esetén (a) a létrejött lineáris struktúrák nem kapcsolódnak össze. A perkolációs sűrűségkülönből (b) a rendszerben megjelenik egy egyenes szakaszokból felépülő óriásklaszter. Nagy részecskesűrűség esetén (c) vékony nyúlványokkal összekötött strukturálatlan aggregátumok jönnek létre.

lógia ellenére M_i nem mechanikai erőket tükröz, hanem véletlenszerű aktív mozgást végző részecskék (sejtek) mozgásirány-preferenciáit.

A modell véletlen kezdőállapotból indítva egy tág paraméter-tartományban spontán hálózatokba rendeződik (4. ábra). Ebben az állapotban a mintázat kvázistacionárius: bár egyes ágak keletkeznek és felszakadnak, a mintázat karakterisztikus mérete állandó marad. Az is figyelemre méltó, hogy a mintázat nem a lyukak méretének fokozatos növekedésével, hanem a tapasztalatoknak megfelelően „csírázással”, azaz új ágak megjelenésével történik [2, 5].

A Potts-modell

Sejtek kölcsönhatásainak modellezésére gyakran alkalmazott másik módszer a sejteket egy Potts-modell doménjeivel ábrázolni [6]. A modell így egy rácson definiált, és képes különféle sejtalakokat ábrázolni. Minden rácspontban egy diszkrét érték, a Potts-spin található. Ezek értéke megadja, hogy az adott rácspont melyik sejthez tartozik. A hagyományos Potts-modelltől eltérően itt megköveteljük, hogy az egyes spinállapotok a rácson egyszerűen összefüggő tartományt alkossák. A modellt motiváló kísérletekben a mesterséges sejt-aggregátumok folyadéksepekhez hasonló viselkedést mutattak, és makroszkopikus dinamikájukat a felületi feszültséghez hasonló paraméterrel lehetett jellemezni [7]. A folyadékokhoz való hasonlóságot tovább erősíti, hogy a sejtszomszédok effektív felületi feszültségének

nagysága arányos a sejtek felszínén található sejtadhéziós receptorok számával.

A modell H Hamilton-függvényében energiákat rendelünk a spinkonfigurációkban megjelenő sejt-(domén-) határokhoz attól függően, hogy a vizsgált határszegmens szomszédos-e más sejttel, és ha igen, akkor milyen típusúval. Ha egy domén területe eltér az előre beállított értéktől, az szintén megnöveli a konfigurációhoz tartozó energiát.

A modell szokásos dinamikáját egy Metropolis–Monte-Carlo-szimuláció adja véletlen soros frissítéssel, azaz egy kiválasztott rácspont állapotát megkíséreljük átmásolni egy szomszédos rácspontra. Ha az összefüggőségi kényszerek ezt lehetővé teszik, akkor a lépés megtételének p valószínűsége a Hamilton-függvény megváltozásának exponenciális függvénye:

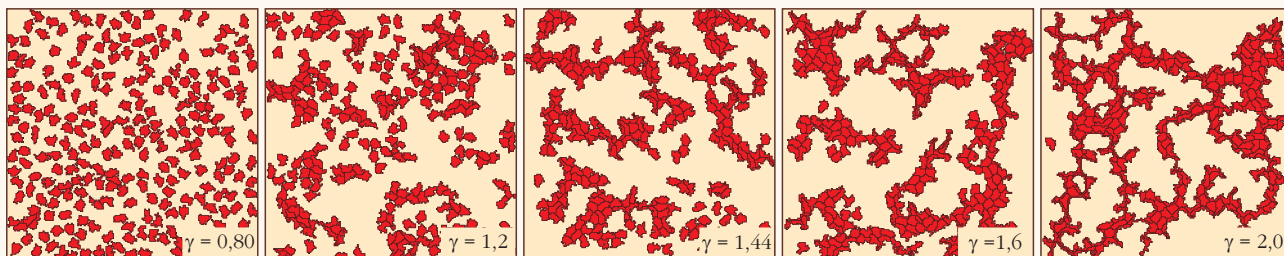
$$\ln p = \min(0, -\Delta H).$$

A Potts-modell fenti, szokásos formája szükségszerűen egy egyensúlyi helyzethez történő relaxációs folyamatot eredményez. Hogy a hipotézisünknek megfelelő nemegyensúlyi viselkedést a Potts-modell keretein belül is megvizsgálhassuk, egy elemi lépés valószínűségének meghatározásakor figyelembe vesszük, hogy a megváltozott sejt-sejt érintkezési felületnél mennyire elnyúlt a szomszédos sejt alakja:

$$\ln p = \min(0, -\Delta H + w),$$

ahol a w tag annál nagyobb, minél elnyúltabb a lépés során esetlegesen „megérintett” sejt. Megmutatható,

5. ábra. Mintázatképződés a sejteket egy általánosított Potts-modell doménjeivel reprezentáló modellben. A modell nemegyensúlyi dinamikája függ a szomszédos sejtek alakjától. Ha az elnyúlt sejtek preferenciája kicsi ($\gamma < 1$), akkor a rendszer egyedi sejtekre esik szét. Erős preferencia ($\gamma > 1$) esetén több sejtől álló ágak képződését figyelhetjük meg.



hogy ezzel a változtatással a modellben sérül a részletes egyensúly, ami egy alapvetően nemegyensúlyi viselkedéshez vezet [4].

A szimulációk eredményei alapján a rendszer itt is kvázistacionárius állapothoz tart. Ha az elnyúlt alakú sejtek preferenciája nagy, akkor ebben a modellben is többsejtű ágak növekednek (5. ábra). A tapasztalatokkal egyezően a modell-sejtek felbontják kapcsolataikat a kiterült szomszédos sejtekkel, és a növekvő ágakba áramlanak.

Kitekintés

Mindkét – a sejteket kölcsönható pontrendszerrel, illetve Potts-doménekkel reprezentáló – modell tehát nagyon hasonló, és a tapasztalatok számos részletét jól visszaadó kollektív viselkedést eredményez, ha valahogyan megvalósítjuk bennük a sejtek erősebb adhézióját elnyúlt szomszédaihoz. Természetesen az ismertett modelleknek vannak hiányosságai: például, nem adják vissza elég pontosan a sejtmozgások statisztikus tulajdonságait (sebességeloszlás, perzisztencia), továbbá a szimulációk során az ágképződés (csírázás) folyamatát biológiai visszacsatolások helyett

csak a fluktuációk hajtják. Azt várjuk azonban, hogy a szimulációs eredmények és a tapasztalati adatok további összevetéséből jobban megérthetjük a mintázat-képződési folyamatot létrehozó aktív sejtmozgás környezetfüggő szabályozó-mechanizmusait.

Köszönetnyilvánítás: köszönettel tartozunk Szabó Andrásnak és Méhes Elődnek, munkájuk meghatározó fontosságú volt számos, itt ismertett eredmény elérésében. Kutatásainkat az ELTE eScience RET, valamint az OTKA K-72664 pályázatai támogatják.

Irodalom

1. Czirik A., Rupp P. A., Rongish B. J., Little C. D.: Multi-field 3D scanning light microscopy of early embryogenesis. *J. Microsc.* 206 (2002) 209–217.
2. Czirik A., Zamir E. A., Szabó A., Little C. D.: Multicellular sprouting during vasculogenesis. *Curr. Top. Dev. Biol.* 81 (2008) 269–289.
3. Rupp P. A., Czirik A., Little C. D.: $\alpha\beta 3$ integrin-dependent endothelial cell dynamics in vivo. *Development* 131 (2004) 2887–2897.
4. Szabó A., Méhes E., Kósa E., Czirik A.: Multicellular sprouting in vitro. *Biophys. J.* 95 (2008) 2702–2710.
5. Szabó A., Perryn E. D., Czirik A.: Network formation of tissue cells via preferential attraction to elongated structures. *Phys. Rev. Lett.* 98 (2007) 038102.
6. Izaguirre J. A., Chaturverdi R., Huang C., Cickovski T., Coffland J., Thomas G., Forgacs G., Alber M., Hentschel G., Newman S. A., Glazier J. A.: COMPUCELL, a multi-model framework for simulation of morphogenesis. *Bioinformatics* 20 (2004) 1129–1137.
7. Hegedűs Balázs cikke a jelen számban

KOMPLEX HÁLÓZATOK A MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁBAN

Farkas Illés

MTA–ELTE Statisztikus és
Biológiai Fizika kutatócsoport

A modern természettudományok egyik alapköve a redukció módszere: „Az igazság mindig az egyszerű dolgokban található és nem a sokféleségben vagy az összevisszaságban.” (*Sir Isaac Newton*). Az elmúlt évszázadok során kiemelkedően sikeresnek bizonyult az a módszer, hogy a kutatók a természetben megfigyelt összetett jelenségeket felbontották egyszerű részekre, majd a megismert részeket és kölcsönhatásaikat rendszereztek. Ez a megismerési „recept” jelentős áttöréseket tett lehetővé, elsőként a klasszikus mechanikában, majd a fizika más területein, a kémiában, és később a társadalomtudományokban – például a szociológiában. E sikerek egyik jól ismert példája az anyagot alkotó elemi részecskék és kölcsönhatásaik kutatása és rendszerezése a részecskefizikában. Érdekes módon pontosan ezek a sikerek tették szükségessé a fizikában, a biológiában és más területeken is, hogy a megismerés redukcionista módszerét kiegészítsük.

Newton kora óta a természeti jelenségek egyre részletesebb ismeretének köszönhetően a kísérleti eszközök hatalmas fejlődésen mentek keresztül, és ez a technológiai fejlődés napjainkban sem lassul. A természet- és társadalomtudományok majd minden területén a kísérleti adatok mennyisége és összetettsége folyamatosan és korábban elképzelhetetlen ütemben

nő. Ha például meg szeretnénk jósolni, hogy máról holnapra miként változik az interneten továbbított adatcsomagok forgalma, hogyan fejlődnek egy telefontársaság sokmillió előfizetője által alkotott csoportok, vagy egy egysejtű élőlény, az élesztőbaktérium képes-e egy új gén beültetésével megfelelő mennyiségű gyógyszer-molekulát termelni, akkor nem elegendő ezeket a rendszereket részekre lebontani. A megtalált alkotóelemek „összerakása” is igen nehéz feladat, mert e rendszereket nagyon sok alkotóelem (adatcsomag, telefon-előfizető, biológiai molekula) hozza létre igen összetett módon. Emiatt vált szükségessé a redukció módszerének kiegészítése.

A fizika egyik területén, a statisztikus fizikában már meglehetősen régen rendelkezésre áll az elméleti módszereknek egy nagy csoportja, amellyel sok azonos vagy igen hasonló alkotóelemből álló rendszer vizsgálható. Ezekkel a statisztikus fizikai módszerekkel már sikeresen vizsgálták például pénzpiacok mozgásait és a közúti közlekedés mintázatait [1, 2]. A statisztikus fizikában komplexnek szokás nevezni egy jelenséget, ha a teljes rendszer viselkedése minőségileg jelentősen eltér alkotóelemeinek viselkedésétől. A statisztikus fizikai alapú vizsgálatok célja mindegyik komplex rendszernél a mérhető mennyiségek magya-

rázata és azok megbízható jóslása. A redukció módszere megmarad, hiszen az első lépés az alkotóelemek és kölcsönhatásaik föltérképezése. Ezzel együtt a módszer összegző is, hiszen a következő lépés – az összes mérhető változó külön-külön történő mérése helyett – új mérhető mennyiségek definiálása. Arra, hogy egy rendszer állapotát összegezni előnyös, jól ismert statisztikus fizikai (termodinamikai) példa, amikor egy pohár víz jellemzéséhez nincsen szükség az összes vízmolekula helyének és sebességének ismeretére, hanem például elegendő a víz hőmérsékletét tudni. Hasonló példa, hogy bár a közúti (autópálya) közlekedésben nagy pontossággal mérhető minden jármű helye és sebessége az idő függvényében, mégis a közlekedés állapotának ismeretéhez gyakran elegendő például az időegység alatt egy mérési vonalon áthaladó járművek számának (a járművek „fluxusának”) ismerete.

Komplex rendszerek vizsgálata hálózatokkal

A statisztikus fizikában megismert, komplex rendszerekre alkalmazott módszerek más területeken is igen sikeresek. Sok elemből álló és összetett jelenségek vizsgálatára igen hasznosnak bizonyultak a *hálózatok* (gráfok) [3, 4]. Egy hálózat pontjai (csúcsai) és élei (a csúcsokat összekötő szakaszok) a vizsgált jelenség alkotórészeit és azok kölcsönhatásait, kapcsolatait jelölik. Az egyik legismertebb hálózat az internet, a számítógépek világméretű hálója. E hálózatban a csúcspontok a számítógépek, és két csúcspont össze van kapcsolva, ha a két számítógép között van közvetlen összeköttetés. A testünkben található hálózatok közül az egyik legfontosabb a fehérjék kölcsönhatásainak hálója. Ebben a gráfban egy csúcspont egy fehérjét jelöl, és két csúcspont össze van kötve, ha a két fehérje képes egymással fizikailag összekapcsolódni, s legalább egy közös feladatot elvégezni. Az emberiség szintén hálózatot alkot, amelynek éleit az ismeretségi kapcsolatok adják.

Az elmúlt években hálózatok segítségével sikerült azonosítani a komplex rendszerekre jellemző, számos kis- és nagyléptékű mintázatot. A kisléptékű mintázatok közül az egyik legjellegzetesebb a magas klaszterezettségi együttartó: a hálózat egy csúcspontjának szomszédjai nagy valószínűséggel szintén szomszédai egymásnak. Egy konkrét példa erre, hogy ha két ember a közvetlen ismerősöm (az ismeretségi hálózatban mindketten össze vannak kötve velem), akkor az átlagosnál jóval nagyobb az esély arra, hogy ők egymásnak is közvetlen ismerősei. A megismert nagyléptékű szerkezeti tulajdonságok közül az egyik legmeglepőbb, hogy tetszőleges két pont között tudunk a hálózat méreténél sokkal rövidebb utat találni. Egy hálózat mérete a benne található csúcspontok száma (a jelenleg élő emberek ismeretségi hálózatánál 6,6 milliárd), és a legrövidebb út két pont (ember) között a legkisebb számú közvetlen (ismeretségi) kapcsolat, amin keresztül az egyikőtől a másikig eljuthatunk. Mérések

szerint egy 200 millió fős csoportban a legrövidebb utak átlagos hossza 5,5, tehát átlagosan 6 kapcsolati „lépésen” keresztül szinte bárkit elérhetünk.

A megismert nagyléptékű szerkezeti tulajdonságok közül szintén szembevetendő a hatványfüggvényt követő fokszámeloszlás. A hálózat egy csúcspontjának fokszáma a vele összekötött pontok száma, például az ismeretségi hálózatban egy pont fokszáma az adott pont által jelölt ember közvetlen ismerőseinek száma. A fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatban egy pont fokszáma az adott fehérjével közvetlen kölcsönhatásba lépő más fehérjék száma. Ha egy hálózatban a kapcsolatok létrehozása és fenntartása nagy anyagi vagy energiabefektetéssel jár, akkor a csúcspontok fokszáma igen hasonló, és általában csak 3–4-szeres fokszámtérletek vannak a csúcsok között. Például a gépjármű-útvonalak hálózatában (a csúcspontok útkereszteződések, az élek pedig utak) egy kereszteződésbe általában három, négy, esetleg öt irányból érkezhettek. Így a csomópontok fokszámainak eloszlása nagyon „szűk”, gyorsan lecseng. Viszont a world wide weben (a világhálón) az egy kiválasztott oldalra mutató mutatók („hiperlinkek”) száma néhánytól több százmillióig bármennyi lehet, amelyben tehát hatalmas különbségek fordulhatnak elő. Itt a fokszámok eloszlása széles, hatványfüggvényhez hasonló. Tehát a hatványfüggvényszerű (széles) fokszámeloszlás egyik fő oka az, hogy a vizsgált rendszerben kis költséggel lehet kapcsolatokat létrehozni, és emiatt az átlagostól nagyon eltérő sok elem (csúcspont) keletkezik.

Molekuláris biológiai hálózatok

Ha napjaink természettudományi kutatásait összehasonlítjuk, akkor a legösszetettebb kérdések közül sok a (molekuláris) biológiában található. Bár a biológiai adatok mennyisége hatalmas, mégis legtöbbször nem az adatok mennyisége, hanem sokféleségük jelenti a legnagyobb kihívást, ha egy jelenség leírására, megértésére törekszünk [5]. A legtöbb természettudományos problémához, rendszerhez képest egy biológiai kísérleti rendszerben a résztvevő elemeknek – DNS-szakaszoknak, RNS-molekuláknak, fehérjéknek, lipideknek stb. – más természettudományos kutatásokban megszokottnál jóval több olyan tulajdonsága van, ami a kísérlet eredményét befolyásolhatja, és köztük sokkal többféle típusú kölcsönhatás lehetséges. Például a sejten belüli jelátvitelt végző fehérjék jelentős része több helyen jelölhető kis molekuláris részekkel, akár egyszerre is, és a jelölések miatt ugyanaz a sejtől kívülről érkező jel többféle eltérő választ válthat ki: más fehérjék átírását („gyártását”) indíthatja el. Egy másik jól ismert példa arra, hogy a sejtekben hogyan keletkezik hatalmas számú alkotóelem, az RNS-szerkesztés (alternative splicing). A sejtmaggal rendelkező (eukarióta) élőlényekben egy gén gyakran nemcsak egy, hanem sok fehérjét is kódolhat. A DNS egy szakaszának az átírása (transcription) után a keletkező hírvivő

A mérési hibák, a mérési módszerek sokszínűsége és egy sejt lehetséges állapotainak hatalmas száma

A molekuláris biológiai hálózatok egy példája:
fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok

A fő molekulatípusok közül a fehérjék képesek a legtöbb módon kölcsönhatásokban részt venni; nem csupán egymással, hanem más típusú molekulákkal is. Számos fehérje tud hozzákapcsolódni DNS- és RNS-

csúcs: fehérjemodul, él: modulok átfedése

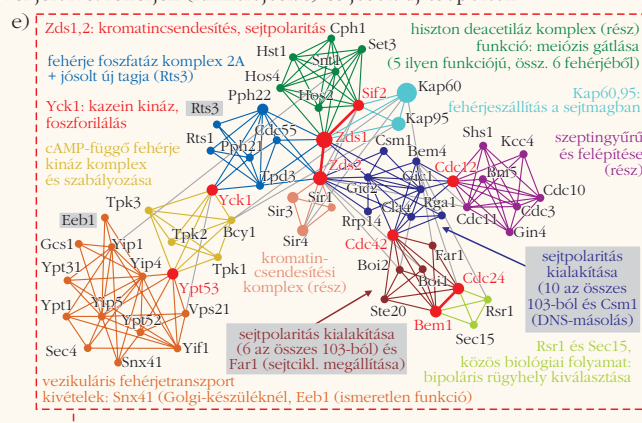
a) A large network of blue nodes and edges. A red dashed box highlights a cluster of nodes, which is expanded in panel (b). A blue dashed box highlights a cluster of nodes, which is expanded in panel (c). A green dashed box highlights a cluster of nodes, which is expanded in panel (d).

b) A cluster of nodes labeled Vps17, Vps29, Vps35, Vps26, and Vps5, connected by red lines. The text "retromer komplex" is written below the cluster.

c) A cluster of nodes labeled Rad10, Rad14, Rad1, and Msh2, connected by blue lines. The text "1-es számú DNS-javító komplex és az Msh2 fehérje" is written below the cluster.

d) A cluster of nodes labeled Vps11, Vps39, Vps16, Vps18, Vps33, Vps41, and Vps8, connected by green lines. The text "HOPS komplex + Vps8" is written below the cluster.

szürkével jelölve: fehériek (funkciójóslás) és jóslt új csoportok



molekulákhoz, és képes azokat például vágni, ragasztani, vagy kis funkciós csoportokkal megjelölni. Azonban még e kölcsönhatásoknál is változatosabbak a fehérjék egymás közti kölcsönhatásai (a fehérje-fehérje kölcsönhatások, angolul: Protein-Protein Interactions, PPI). A fehérje-fehérje kölcsönhatások változatossága és a fehérjék más molekulatípusokkal való sokoldalú kapcsolódása miatt a fehérjék egymás közötti kölcsönhatási hálózata alapvető szerepet játszik egy sejt működésében.

Modulok fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatokban

A közelmúltban a molekuláris biológiai mérési technikák gyorsan fejlődtek, és ez a gyors fejlődés jelenleg is tart. Néhány évtizeddel ezelőtt egy mérésben legtöbbször egy kiválasztott folyamat és abban néhány fehérje működésének követése volt a cél. Napjainkban már egyszerre több ezer különböző gén működése mérhető, például sok ezernyi mRNS koncentrációjának mérésével.

Ha egy kiválasztott sejttypusban a fehérjéket (csúcspontokat) és az összes vizsgált kísérleti körülmény során regisztrált fizikai/kémiai kapcsolatot (élet) felsoroljuk, akkor megkapjuk az adott sejttypusra jellemző fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatot. Ha a kísérletek alapján megfelelő számú fehérje és kölcsönhatás ismert, akkor egy természetes következő lépés, hogy a kapott fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatban önálló biológiai funkcióval rendelkező modulokat (más néven: csoportosulásokat, klasztereket) keresünk. E hálózatban a modulok egymáshoz sűrűn kapcsolt pontok csoportjaiként jelennek meg. Érdekes, hogy e modulok nem függetlenek egymástól: gyakori például, hogy két modulnak számos fehérjéje, vagy akár nagyobb alegysége is azonos, azaz a két modul átfed egymással.

A komplex hálózatok átfedő moduljainak keresésére 2005-ben bevezettünk egy hálózati modulkereső módszert [7, 8], amellyel azonosítottuk a sarjadzó élesztő (*S. cerevisiae*) egysejtű szervezet fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatának csoportosulásait (fehérjek csoportjait) és a csoportosulások biológiai sze-

repét (2. ábra). A hálózati modulok segítségével megjósoltuk, hogy több, korábban ismeretlen funkciójú fehérje milyen feladatot végez, és korábban ismeretlen hálózati modulokat is azonosítottunk. Ezeknek a résztvevői (fehérjék) valószínűleg azonos, speciális biológiai feladat elvégzése során működnek együtt. A publikációkhoz kifejlesztett CFinder hálózati modulkereső program kutatási célokra ingyenesen letölthető a <http://www.CFinder.org> weboldalról. A programot használják például statisztikus fizikai, szociometriai, szervezetfejlesztési, szövegelemzési, adatbányászati és bioinformatikai kérdések hálózati alapú vizsgálatára.

A talált fehérjemodulok az alapkutatás számára új működési elveket tárhatnak fel, és segítségükkel a gyógyászati alkalmazások számára a külön-külön megcélozható fehérjéken túl célpontként fehérjemodulokat jelölhetünk ki. Közismert, hogy ha egy gyógyszermolekulával egyetlen fehérje működését gátoljuk vagy serkentjük, akkor ennek mellékhatásai vannak. A mellékhatások egyik legfontosabb oka, hogy a fehérjéknek (élesztőben, emberben és a legtöbb más élő szervezetben) általában nemcsak egyetlen funkciója van, hanem minden egyes fehérje sokféle feladatot ellát. Emiatt, ha serkentünk vagy gátolunk egy fehérjét, akkor nemcsak azt a biológiai folyamatot befolyásoljuk, amelyiket eredetileg gyógyászati célból kiszemeltünk, hanem egyszerre az összes olyan folyamatot, amiben az adott fehérje részt vesz. Ha viszont nem egyetlen fehérjét, hanem fehérjék egy csoportját módosítjuk, például serkentjük, akkor hatékonyan csökkenthetők a mellékhatások. A fehérjecsoport serkentésével csak azt az egyetlen folyamatot módosítjuk jelentősen, amelyikben a csoport összes tagja részt vesz. Az összes többi folyamatban a serkentett csoportból csak egy-két fehérje vesz részt, ezért egymás hatását nem tudják fölerősíteni, és a mellékhatások sokkal gyengébbek lesznek, mint abban az esetben, amikor egyszerre csak egyetlen célpontfehérjével dolgozunk.

Összefoglalás

A molekuláris biológia hatalmas fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedekben. Ez a fejlődés folyamatosan új matematikai és informatikai eszközök használatát teszi szükségessé. A közelmúlt kutatási eredményei közé tartozik, hogy a statisztikus fizika gondolkodásmódja és matematikai eszközei jól alkalmazhatóak a molekuláris biológiai reakciók hálózatainak megismerésére: a hálózatok segítségével a vizsgált biológiai rendszerekben új működési elveket sikerült feltárni. A molekuláris biológiai ismeretek gyors bővülése, a mérési módszerek fejlődése napjainkban is tart, így várható, hogy a következő évtizedekben a mainál is nagyobb szükség lesz a matematikai eszközök működését jól értő, a természettudományos ismeretek felé nyitott szakemberek munkájára.

Köszönetnyilvánítás: Köszönöm Vicsek Tamás professzornak és a Biológiai Fizika tanszék összes dolgozójának a tanszék megalakulása óta nyújtott folyamatos segítségüket és szakmai tanácsaikat, amelyek jelenleg is meghatározóak munkámban.

Irodalom

1. Mantegna R. N., Stanley H. E.: *An Introduction to Econophysics: Correlations and Complexity in Finance*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999.
2. Helbing D.: Aktív sokrészecske-rendszerek csodavilága. *Fizikai Szemle* 50 (2000) 217.
3. Dorogovtsev S. N., Mendes J. F. F.: *Evolution of Networks: From Biological Nets to the Internet and WWW*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2003.
4. Barabási A.-L.: *Behálózva*. Helikon Kiadó, Budapest, 2008.
5. Venetianer P.: *A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében*. Medicina Kiadó, Budapest, 2003.
6. Ideker T. és mtsárai: Integrated genomic and proteomic analyses of a systematically perturbed metabolic network. *Science* 292 (2001) 929.
7. Palla G., Derényi I., Farkas I., Vicsek T.: Uncovering the overlapping community structure of complex networks in nature and society. *Nature* 435 (2005) 814.
8. Derényi I., Farkas I., Palla G., Vicsek T.: Csoportosulások szociológiai, technológiai és biológiai hálózatokban. *Magyar Tudomány* 11 (2006) 1319.
9. Adamcsek B., Palla G., Farkas I., Derényi I., Vicsek T.: CFinder: Locating cliques and overlapping modules in biological networks. *Bioinformatics* 22 (2006) 1021–1023.

MAKRO-ORGANIZÁLT MOLEKULÁRIS RENDSZEREK SZERVEZETTSÉGE ÉS SZERKEZETI FLEXIBILITÁSA

Garab Győző, MTA Szegedi Biológiai Központ
Papp Elemér, ELTE Biológiai Fizika Tanszék

Kiterjedt, néhány száz nanométeres méretű, magasan szervezett, különböző mértékű és formájú belső rendezettséget mutató molekuláris szerkezetek nagy számban fordulnak elő az élő anyagban. Ilyen struktúrát vesznek fel többek között a sejtmagok, kromoszómák, vírusok, a sejtfal, a sejtváz és a különböző membránba ágyazott vagy vízdoldékony fehérje-aggregátumok. Ezek mindegyike fontos szerepet játszik

a biológiában, de önszerveződő fölépülésükről, szerkezetükről, szerkezeti flexibilitásukról és dinamikájukról, valamint az ezekkel összefüggő speciális biológiai funkcióikról – néhány kivételes példától eltekintve – ma még nagyon keveset tudunk. Sok esetben, a biológiai rendszer összetettsége miatt, ezen szerkezeti egységek azonosítása, illetve kimutatása is kérdéses.

Komplex makro-organizált biológiai (eredetű) molekuláris rendszerek tanulmányozása több szempontból is érdekes. A hierarchikus anyagszerveződésnek ezen a szintjén gyakran olyan új sajátságok jelennek meg, például spektroszkópiai jellemzők, és nem várt jelenségek játszódnak le, például új típusú szerkezeti átrendeződések, amelyek (mai ismereteink szerint) nem vezethetők le az összetevők jellemzőiből. Leegyszerűsítve, ezekben a rendszerekben *az egész több, mint a részeinek az összege*.

E komplex szerkezetek megértése – a többnyire bonyolult sejtkörnyezetbe ágyazott rendezett szerkezet feltárása, a rendezettség mértékének megállapítása, a szerkezeti flexibilitás mikéntjének és élettani jelentőségének a meghatározása, függésük a domének összetételétől, illetve az alkotó molekulák természetétől és mennyiségétől, az általában „rendhagyó” spektroszkópiai sajátságok jelentésének megfejtése, a legfontosabb mikroszkopikus tulajdonságok leképezése fontos, kihívásoktól sem mentes kutatási feladat. Ezek az ismeretek egyúttal fontos alkalmazásokhoz is vezethetnek például a bio-nanotechnológia területén és bio-inspirált intelligens anyagok tervezéséhez is segítséget nyújthatnak.

Cikkünkben két magasan szervezett rendszert mutatunk be. Az ősi, mintegy 3,5 milliárd éve jelen lévő archeák közé tartozó halobaktérium membránjában találhatóak az egyetlen proteint, a bakteriorodopszint (BR) tartalmazó kristályos szerkezetű szigetek. Bár e sejten belüli szabályos szerkezet mélyebb élettani jelentőségét ma sem értjük, a BR atomi felbontású szerkezete és a szerkezet főbb változásai a fotokémiai ciklus során ismertek. Ezzel a bakteriorodopszin minden bizonnyal az egyik legjobban megismert magasan szervezett biológiai rendszer. A BR-en végzett vizsgálatok egy jelentős része – az itt bemutatandó kutatási eredményekkel együtt – ezért a membránban lejátszódó szerkezetváltozások, illetve spektroszkópiai és elektromos tranziensek pontosabb megértését célozza, ami különböző fotonikai és elektro-optikai jellegű alkalmazások tervezése előtt nyithatja meg az utat.

A másik rendszer ennél lényegesen bonyolultabb és kevésbé feltárt. Az evolúció sokkal fiatalabb, „mindössze” néhány száz millió éves, de rendkívül sikeres terméke a gránumos kloroplasztisz, amely szinte kivétel nélkül valamennyi magasabb rendű növény leveleiben megtalálható, s ezért a Földön a legnagyobb mennyiségben előforduló membránrendszer, de egyúttal talán ez az élővilág legbonyolultabb háromdimenziós membránrendszere is. Jóllehet ezeket a membránokat több mint másfélszáz fehérje, tucatnyi pigment, mintegy két tucat különböző lipid és néhány egyéb molekula alkotja, belső szerkezetüket markáns rendezettség jellemzi, amely egyúttal rendkívüli flexibilitásával is kiténik. Tanulmányozásuk a biológiai fényenergia-hasznosítás mechanizmusainak megértéséhez – és az ismeretek nem túl távoli jövőben remélt, s egyre fontosabbnak tűnő hasznosításához – elengedhetetlen, de más komplex rendszerek spektroszkópiai és szerkezeti leírásához is támpontot nyújthat.

A bíbormembrán és a bakteriorodopszin

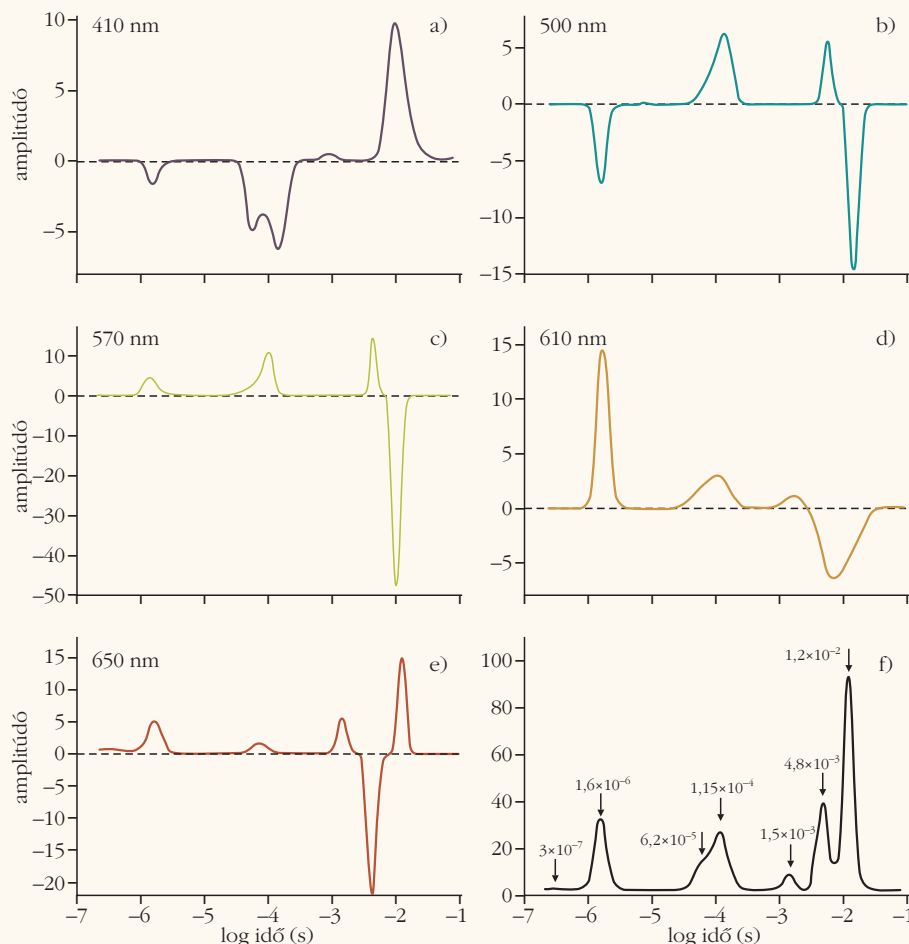
A magas sótartalmú vizekben tenyésztő *Halobacterium salinarium* felületén foltokban található a bíbormembrán. Ezek a körülbelül μm méretű membrándarabkák a sejt felületéről leválaszthatók, és vizes közegben szép bíborszínűek. A bíbormembránba nagyon sűrűn egy fehérje – a BR – épül be, melynek egy aminosavjához (lizin) kötődik a retinál. Habár a BR sokban hasonlít a szemünk retinájában lévő rodopszinhoz, ami a fény érzékelésére szolgál, funkciója más: az elnyelt fényenergia kémiai energiává alakítását végzi a sejtben. A BR szabályos hatszöges elrendeződésben épül be a bíbormembránba, minden rácspont körül három BR-molekula helyezkedik el. A retinál a fényt erősen elnyeli, az abszorpciós maximum a BR-nél 570 nm körül van, innen nyeri a membrán szép, bíboros színét. Egy foton elnyelése után a BR-ben egy bonyolult molekuláris folyamat – a fotociklus – zajlik le. E folyamat során a retinál és a rodopszin kapcsolódásánál (Schiff-bázis) egy proton válik le, mely a bíbormembrán külseje felé mozdul el, majd a membrán külső felületénél a vizes közegbe lép ki. Eközben a membrán belső oldalán a vizes közegből egy proton fölvétele történik, ez a proton a Schiff-bázis felé mozog, a folyamat végén ott bekötődik és a BR alapállapotba tér vissza. Összességében a folyamat az élő sejt esetében pH-különbség fölépüléséhez vezet a sejt külső és belső tere között. Az ebben tárolt energia hajtja meg az ATP-szintáz a sejt ATP-szintézise során. A BR egy alapvető bioenergetikai folyamatot valósít meg: a fény energiáját a protongradiens fölépülésében tárolt energiává alakítja át (protonpumpa) [1].

A fotociklus során a BR különböző molekuláris változásokon megy keresztül. Ez tükröződik a retinál elnyelési színeképének változásaiban is, amely szinte a teljes látható tartományt felöleli. Több különböző közbenső állapot (K, L, M1, M2, N, O) figyelhető meg jellegzetes abszorpciós spektrumokkal. Az első közbenső állapot a K, amely a gerjesztés után nagyon gyorsan (ps) megjelenik, míg a teljes fotociklus ms-os időskálán zajlik le.

Abszorpciós és elektromos tranziensek

A fotociklus során a BR elnyelési színeképe folyamatos változásokon megy át annak következtében, hogy új közbenső állapotok jelennek meg, majd bomlanak el, míg a BR alapállapotba tér vissza, és ezen közbenső állapotok abszorpciós spektruma különböző. A változások időbeli lefolyása egy-egy hullámhosszon kísérletileg is megfigyelhető. A maximum entrópia módszer (MEM) segítségével a változások szétbonthatóak különböző időállandójú exponenciális függvényekre. Egy ilyen analízis [2] eredményét mutatja az 1. ábra sorozata (1.a–e) különböző hullámhosszakra. Az 1.f ábra az előző amplitúdóeloszlások pozitív összegét mutatja. Itt minden egyes csúcs egy-egy közbenső állapotnak feleltethető meg. Az ábrából látható, hogy a fotociklus alatt legalább hat közbenső állapot jelenik meg.

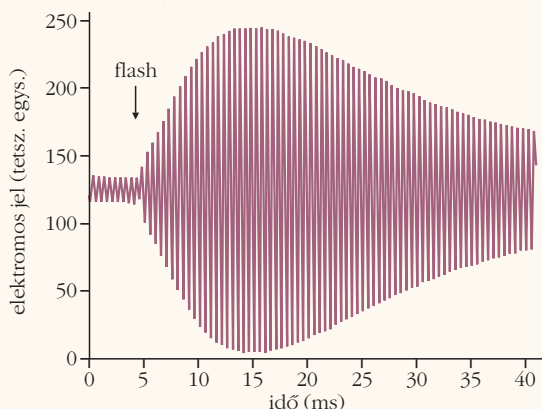
A proton leadása és fölvétele többféle módszerrel is tanulmányozható. Itt egy elektromos módszer [3] ered-



1. ábra. A fotociklus során különböző hullámhosszaknál mért abszorpcióváltozások maximum entrópia analízise.

ményét szemléltetjük (2. ábra). Egy váltóáramú elektromos áramkörben két párhuzamosan kapcsolt mérőküvetta van, melyek bíbormembrán-szuszpenziót tartalmaznak. A két küvetta egy generátorral váltóáramú elektromos teret kapcsolunk és a küvettaikon átfolyó áramok különbségével arányos jelet rögzítjük. (A hídkapcsolás lehetővé teszi a két ág finom kiegyenlítését.) Késleltetéssel, az elektromos tér bekapcsolása után, az egyik küvettaiban impulzuslézerrel a fotociklust gerjesztjük. A felvillanás hatására megfigyelhető a vezetőképesség átmeneti növekedése, majd csökkenése a protonleadás és

2. ábra. A fotociklus alatt a protonleadás és -fölvétel által keltett transziens elektromos jel időbeli lefutása.



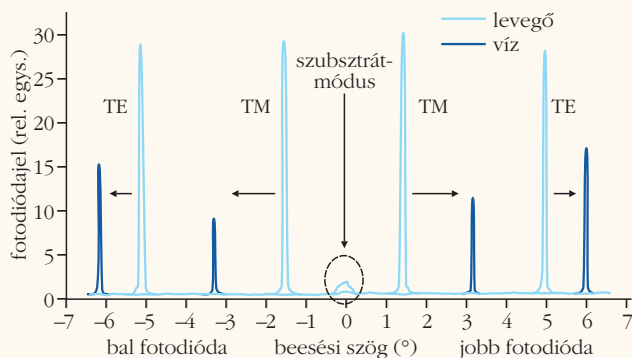
fölvétel következtében. A (burkoló) jel időbeli lefutása elemezhető és a fotociklussal összevethető. A transziens jel nem tér vissza az eredeti szintre, ami az elnyelt fényenergia melegítő hatásával értelmezhető.

Az elektromos jel értelmezése a fentieknél valójában összetettebb. Itt fontos szerepet játszik a bíbormembrán-darabkák orientációs hatása. A bíbormembrán elektromosan töltött, ezért körülötte ionos közegben egy árnyékoló töltéssel alakul ki. A membrándarabkák nagyon lapos korongoknak tekinthetők, mivel vastagságuk csak néhány nm, míg átmérőjük μm -es nagyságú. Ezért az árnyékoló töltéssel elektromos polarizálhatósága erősen irányfüggő, anizotrop: a korong síkjával párhuzamos irányban sokkal nagyobb, mint az arra merőleges irányban. Ennek következtében megfelelően erős változó elektromos térben a bíbormembránkorongok síkjukkal az elektromos tér irányával párhuzamosan rendeződnek, orientálódnak. Ezzel kapcsolatos az elektrodikroizmus jelensége is. A 2. ábrán mutatott transziens elektromos jelel az orientációs effektus fontos szerepet játszik. Ha a váltóáramú elektromos tér bekapcsolása és a lézerfelvillanás között elegendő idő (néhány ms) telik el, akkor a bíbormembránkorongok rendeződnek, ezáltal a proton leadása, illetve felvétele miatti transziens elektromos jel is felerősödik.

Szerkezeti paraméterek meghatározása optikai hullámvezetővel

Az integrált elektronika kifejlesztése után sorra került az integrált optika kialakítása is. Ennek kiemelkedően fontos alkalmazásai a távközlésben az optikai fényvezetők. Nagy törésmutatójú, átlátszó vékony anyagban (pl. kvarcüvegben) a fény „megvezetetten” terjed, vagyis a teljes visszaverődés következtében a szálból nem tud kilépni. Sík, vékony, nagy törésmutatójú anyagokban a fény csak meghatározott (normál) módusokban terjedhet. Ezek az úgynevezett optikai hullámvezetők, melyekben a módusok terjedése rendkívül érzékeny a felületi viszonyokra, s így alkalmasak felületi érzékelők, szenzorok kialakítására.

A 3. ábra egy hullámvezető szenzorlapka módusait mutatja. Itt a hullámvezető réteg egy magasabb, $n \approx 1,8$ törésmutatójú, ~ 200 nm vastagságú, átlátszó oxidréteg, melyet egy $n = 1,5$ törésmutatójú sík üveg felületén alakítottak ki. A hullámvezető réteg másik oldalát határoló közeg most levegő ($n = 1$) vagy víz ($n = 1,33$). A beesési szögtől függően a hullámvezető réteg belsejében a két határoló felületen teljes visszaverődés lép fel, így a fény befogódik. (Ellenkező esetben a határfelületeken a fény kilép, megszökik.) A rétegben való terjedés további feltétele – a fény hullámtermészete és az interferencia miatt – az, hogy az egyes elemi hullámok a

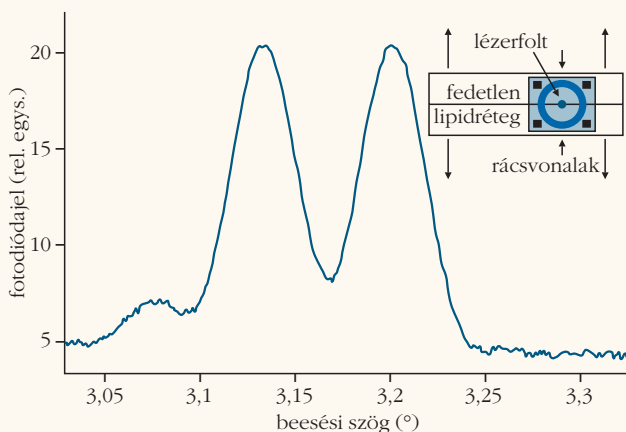
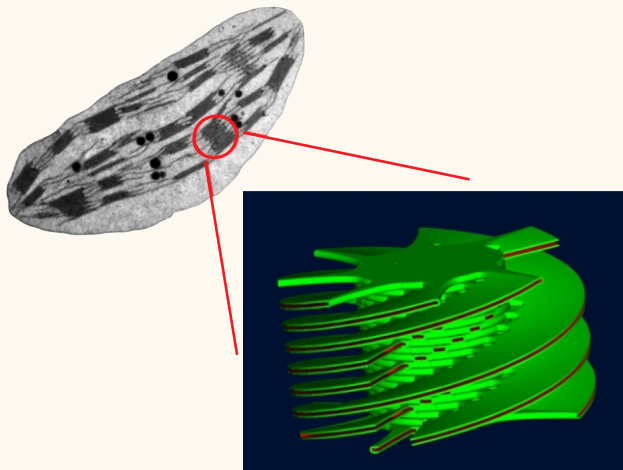


3. ábra. Egy hullámvezető szenzor módus-spektruma levegő és víz, mint felső közeg esetén.

viisszaverődés során erősítsék egymást. Ezt a módus-egyenlet határozza meg. Jelen esetben, az adott paraméterek mellett (a réteg vastagsága és a törésmutatók) 633 nm hullámhosszú (He-Ne lézer) fényénél a hullámvezetőben csak egy módus terjedhet két különböző polarizációval (TE – transzverzális elektromos, TM – transzverzális mágneses). A fényvezető réteg vastagságának növelésével a módusok száma nő, de van egy minimális vastagság, mely alatt módus nem alakulhat ki. Mivel a hullámvezető réteg rendkívül vékony, a fény becsatolását a réteg felső felületén kialakított optikai rács teszi lehetővé. A terjedő módot a hullámvezető lapka két végén elhelyezett fotodiódák detektálják, miközben a becsatolás (optikai rácson) a lapka közepén történik. A módusok megfigyelésénél a lapka síkját forgatjuk, s a lézer fénysugara és a szenzor síkjára merőleges irány közti szöget mérjük nagy pontossággal. A TE- és TM-módusok mért szögéből fontos optikai paraméterek (pl. a fényvezető réteg törésmutatója és vastagsága) határozhatók meg.

A módus hullámvezetőben történő terjedésénél a fény elektromágneses tere hullámhossznyi mélységben részben behatol a kisebb törésmutatójú alsó és felső határoló közegbe (evanescens hullám). Ez teszi lehetővé a hullámvezető felületi érzékelőként történő alkalmazását. Ha például a hullámvezető film felső felületén egy újabb vékony réteg alakul ki, a behatoló

5. ábra. Gránumos kloroplasztisz elektronmikroszkópos képe, a gránum-sztróma membrán sorozatmetszésből származtatott ideális modellje [7].



4. ábra. A TM-módus eltolódása lipid kettősréteg esetén. Az ábra betétje a DMPC lipid kettősrétegnek a szenzorfelületen való elhelyezését és a lézerfolt pozicionálását szemlélteti.

elektromágneses tér ezt érzékeli és a TE-, TM-csúcsok eltolódnak. (Ez történik nagyban a 3. ábra esetén is, ahol a felső, levegő közeget vízre cseréltük, ami a csúcsok erős eltolódásához vezetett.) Így molekuláris rétegek kialakulása is megfigyelhetővé válik a hullámvezető felületén [4]: például makromolekulák megtapadása vagy antitest-antigén specifikus kötődések.

A 4. ábra mesterséges lipidmembrán detektálását és vizsgálatát szemlélteti. A szenzor felületének egyik felét (a hosszirány mentén) lipid kettősréteg fedi, míg a másik fél fedetlen. A becsatoló lézernyalábot úgy irányítottuk, hogy a lézerfolt fele a lipiddel fedett, míg a másik fele a fedetlen részre essen. A lipid kettősréteg a csúcs eltolódását eredményezi, így kettős csúcsokat figyelhetünk meg. Az eltolódás mértékéből a lipid kettősréteg vastagsága (4,5 nm) és törésmutatója (1,45) meghatározható. A módszerrel tanulmányozhatók a hullámvezető szenzor felületén kialakított bíbor-membrán vagy LHCII (növényi fénybegyűjtő pigment-protein komplex) rétegek fény hatására bekövetkező szerkezetváltozásai [5].

Gránumos tilakoid membránok, LHCII

Magasabbrendű növények leveleinek szintestecskéje, a kloroplasztisz jellegzetes, úgynevezett gránumos szerkezetet vesz föl, amint azt az 5. ábrán látható elektronmikroszkópos felvétel is mutatja. Az összetapadt gránum-tilakoid membránokat a sztrómában elhelyezkedő tilakoid membránok kötik össze; melyek kvázihelikális rendben [6] körbeölelik a tapadt membránokat (5. ábra, modell) oly módon, hogy a gránum-sztróma tilakoid rendszernek mind a membránja, mind pedig a belső vizes fázisa folytonos [7]. A membrán folytonossága azért fontos, mert csak így biztosítható az egymással sorbakapcsolt két fotokémiai rendszer – az oxigénfejlesztő második fotokémiai rendszer (PSII) és a PSI, ami a CO₂ redukciójához szükséges NAPDPH-t „termeli” – közötti elektrontranszport. A PSII és fő fénybegyűjtő komplexe, az LHCII (LHC, *light harvesting complex*), ugyanis a gránum membránokban, míg a PSI és az LHCI a sztróma membránokban található. A belső vizes

fázis (a lumen) folytonossága is fontos; ez biztosítja a fotoszintetikus töltésszétválasztás és -vándorlás eredményeként előálló elektromos- és pH-gradiensek egyenletlenségeinek, az ATP-szintézist megelőző gyors kiegyenlítődéset.

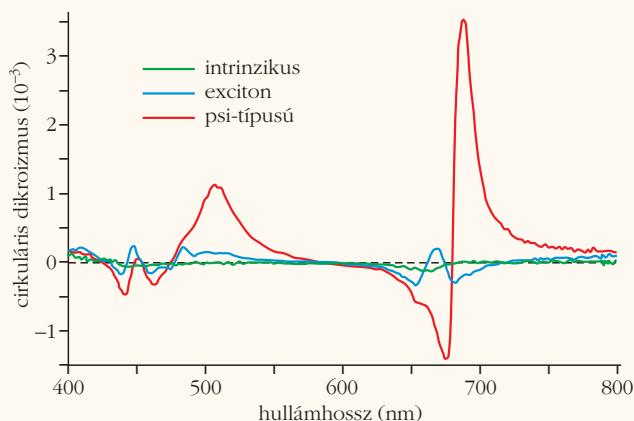
A membránrendszernek ez a szabályossága igen jó térkihasználást – és ezzel nagyon kedvező fajlagos klorofilltartalmat – biztosít. A PSI membránból kinyúló része sokkal nagyobb, mint a PSII-é és az LHCII-é. Ezért a két rendszer optimális pakolási sűrűsége csak úgy biztosítható, ha a membránon belül szétválasztjuk őket. Erre annál is inkább szükség van, mert az ATP-szintáz komplex helyigénye még nagyobb – lényegében ez szabja meg a sztróma tilakoid membránok közötti – közel 30 nm-es – ismétlési távolságot. (A gránum tilakoidok, ezek is lapos vezikulumok, ismétlési távolsága 14–16 nm.) Érdekes megjegyezni, hogy e szerkezet szabályossága megengedi nagy pontosságú, roncsolásmentes fizikai szerkezetvizsgáló módszerek, például kissetű Röntgen- és neutronszórás használatát is, és így a működés során a membránszerkezetben bekövetkező (általában kis mértékű) változások követését [8].

Doménszerkezet, psi-típusú aggregátumok

A két fotokémiai rendszer laterális (a membránsík mentén történő) elkülönítése úgy valósul meg, hogy a második fotokémiai rendszer komplexei, nevezetesen a PSII-LHCII szuperkomplex (amely a fotokémiai reakciócentrumon kívül mintegy két tucat különböző fehérjét tartalmaz) nagy méretű doménekbe szerveződnek és összetapadnak – létrehozva a tapadt régiót. (E makrodomének szerveződésében az LHCII fontos szerepet játszik; ezek a mintegy 25–27 kDa-os proteinkomplexek a membránból kivonva is hajlamosak kiterjedt, μm nagyságú lamelláris aggregátumok képzésére. Valószínűleg ennek a magas önszerveződő képességének is köszönheti az LHCII rendkívüli elterjedtségét a természetben: átlagosan a bioszféra hozzávetőlegesen minden második klorofill-molekuláját – száz millió tonnányi klorofillról van szó – LHCII proteinek hordozzák.)

A makrodomének kimutatása először cirkuláris dikroizmus (CD) módszerével sikerült [9], köszönhetően annak, hogy a komplexek membránon belüli szerveződése és/vagy egymáshoz tapadása során nagyfokú kiralitás lép föl, ami a kromofórok néhány száz nm kiterjedésű királis rendjéből származtatható. Később, elektronmikroszkópos vizsgálatok is bizonyították rendezett, kvázikristályos makrodomének létezését a gránum membránokban [10].

Amint az a 6. ábrán látható, ugyanazon pigmenttartalom mellett a CD-jel erősen függ a pigmentek (makro)szerveződésétől. Az izolált pigmentmolekulák CD-je igen kicsi (szimmetriájuk miatt); a makroszerveződés hiányában (pl. alacsony ionerősség mellett, hipotóniás közegben) a CD-spektrum lényegében rövid távú (legfeljebb néhány nm-es) kölcsönhatásokból származik, míg az in vivo állapothoz közeli rendezettséget megőrző közegben a CD-jel erősen megnő. Ennek az erős és rendhagyó sáv szerkezetű CD-jelnek minden jellemzője



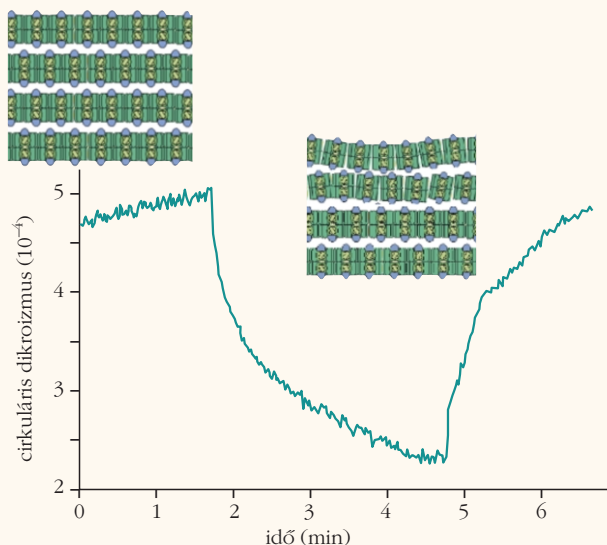
6. ábra. Kloroplasztisz tilakoid membránok pigmentjeinek különböző fizikai eredetű cirkuláris dikroizmus spektrumai: oldatban (intrinzikus – a jel 5-szöröse), kisméretű aggregátumokat, illetve királis makrodoméneket tartalmazó membránokban (exciton, ill. psi-típusú CD) azonos pigmenttartalom mellett [9].

megegyezik az úgynevezett psi-típusú aggregátumok sajátjaival [11]. (psi: *polymer or salt induced*, a terminológia eredetileg a DNS-aggregátumok rendhagyó spektroszkópiai sajátságainak jelölésére szolgált.) E rendhagyó jellemzők megjelenését sokáig mérési műtermékeknek tulajdonították, és csak mintegy két évtizede tudjuk, hogy ezek fontos fizikai információt hordoznak magasan szervezett szerkezetek makro-organizációjáról. Mindazonáltal, a psi-típusú aggregátumok leírása ma is rendkívül hézagos. Ezek az aggregátumok különböző – a bevezetőben is említett – összetett rendszerekben fordulnak elő, és valamennyien „rendhagyó” – a makrostruktúra méretétől és belső szerveződésétől függő – spektrális sajátosságokat mutatnak. Minden jel arra mutat, hogy a biológiai anyagszerveződés ezen szintjén ezek a makrodomének önálló szerkezeti egységként azonosíthatók – fontos molekuláris asszociációknak és kooperatív kölcsönhatásoknak adhatnak teret. A psi-típusú aggregátumok kutatása ezért is fontos.

A makroszerkezetűl függő spektroszkópiai kutatásokban az LHCII-n végzett vizsgálatok kulcsszerepet kaphatnak. Az LHCII alkotta lamelláris aggregátumok a psi-típusú aggregátumok minden jellemzőjével rendelkeznek, de ellentétben például DNS-aggregátumokkal, a szerkezet és a spektroszkópiai paraméterek összefüggése könnyebben megállapítható: az LHCII mérete a trimérektől a mikrokristályokig variálható, és a komplex közel atomi felbontású szerkezete ismert; mindemellett az LHCII lipid-asszociált lamelláris aggregátumai fényindukált reverzibilis szerkezetváltozásokra is képesek [12].

Szerkezeti flexibilitás; termo-optikai szerkezetváltozások

A 7. ábrán mutatjuk be, hogy a gránumos tilakoid membránokban azonosítható királis makrodomének megvilágítás hatására jellegzetes szerkezetváltozásokon mennek keresztül, melyek során az exciton kölcsönhatások (általában) érintetlenek maradnak, és csak a psi-típusú CD-sávok változnak [12]. Ez is azt

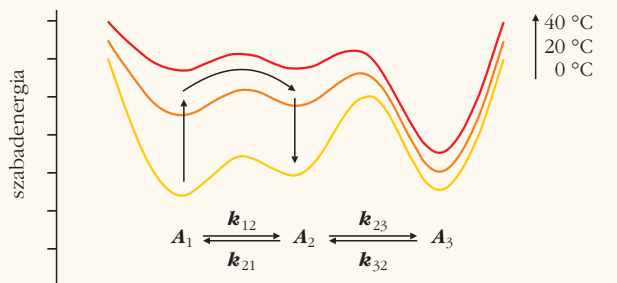


7. ábra. A 505 nm-es psi-típusú CD-sáv fényindukált változásai tilakoid membránokban [13].

mutatja, hogy az anyagszerveződésnek ezen a szintjén olyan átrendeződések játszódhatnak le, melyek a hierarchia eggyel alacsonyabb fokán nem figyelhetők meg. (Képletesen szólva, az építőkockák átrendeződésével, és nem pedig azok átforgatásával juthatunk új szerkezetekhez – és funkciókhoz.) Részletes vizsgálataink arra is fényt derítettek, hogy ezek a szerkezetváltozások nem származtathatók olyan átrendeződésekből, melyeket a fotoszintetikus elektrontranszport hajt, hanem a fotoszintézisben nem hasznosuló, disszipált hő hatásából erednek. Ezt – a folyadékkristály szakirodalomból [13] kölcsönzött terminológiát használva, de különbségeket is hangsúlyozandó – biológiai termo-optikai mechanizmusnak neveztük el. E termo-optikai mechanizmus lényege, hogy ultragyors, lokális hőcsomagok a disszipáció közvetlen (max. 1 nm sugarú) környezetében elemi szerkezetváltozásokat indukálnak (8. ábra) annak köszönhetően, hogy a makroszerveződés kapcsolódási pontjaiban hő-instabil szerkezeti elemek vannak [14, 15]. Ezek így – ellentétben a hőmérséklet emelésével előidézhető, a teljes mintára kiterjedő szerkezetváltozásokkal – csak lokálisan, a disszipáció közvetlen környezetében játszódnak le; ezzel biztosítva a szerkezetváltozások specifikusságát és (véltőleg kooperatív kölcsönhatások révén) reverzibilitásukat is.

Összefoglalás

Több jel utal arra, hogy a magas belső rendezettség mutató, nagy méretű, a látható fény hullámhosszával összemérhető nagyságú, önszerveződő molekuláris makroszerkezetek egy köztes szerveződési szintet reprezentálnak a kisebb méretű komplexek és szuperkomplexek, valamint a nagyobb sejtoranellumok, illetve a sejt között. Ezek a makro-organizált molekuláris rendszerek olyan újszerű anyagi és spektrális jellemzőikkel is kitűnnek, amelyek nem származtathatók közvetlenül összetevőinek sajátágaiból. Nagyfo-



8. ábra. A termo-optikai szerkezetváltozások mechanizmusának sémája [14].

kú és specifikus szerkezeti flexibilitásuk különösen alkalmassá teszi ezeket a struktúrákat a biológiai funkciók finomhangolására. Mindezen sajátosságok tanulmányozása – érdekességükön és a biológiai szerkezetek és funkciók megértésén túl – fontos lehet intelligens anyagok tervezésében is.

Irodalom

1. Keszthelyi L.: A proton transzlokáció mechanizmusa a bakteriorodopszinban. *Fizikai Szemle* 40(1990) 5–10.
2. Lukács A., Papp E.: Bacteriorhodopsin photocycle kinetics analyzed by the maximum entropy method. *J. Photochem. Photobiol. B* 77(2004) 1–16.
3. Ablonczy Z., Viet Hien Ha, Papp E.: Actinic light and pH effect on the proton pumping of bacteriorhodopsin. *Biophys. Chem.* 71(1998) 235–243.
4. Horváth R., Fricsovsky G., Papp E.: Application of optical waveguide light mode spectroscopy to monitor lipid bilayer phase transition. *Biosens. Bioelectron.* 12(2003) 415–428.
5. Lukács A., Garab G., Papp E.: Measurement of the optical parameters of purple membrane and plant light-harvesting complex films with optical waveguide lightmode spectroscopy. *Biosens. Bioelectron.* 21(2006) 1606–1612.
6. Mustárdy L., Buttle K., Steinbach G., Garab G.: The three-dimensional network of the thylakoid membranes in plants: Quasi-helical model of the granum-stroma assembly. *Plant Cell* (2008) (közlés alatt)
7. Mustárdy L., Garab G.: Granum revisited. A three-dimensional model – where things fall into place. *Trends Plant Sci.* 8(2003) 117–122.
8. Várkonyi Zs., Nagy G., Lambrev P., Kiss A. Z., Székely N., Rosta L., Garab G.: Effect of phosphorylation on the thermal- and light-stability of the thylakoid membranes. *Photosynth. Res.* (2008) (közlés alatt)
9. Garab G.: Linear and circular dichroism. In: J. Ames, A. J. Hoff (szerk.) *Biophysical Techniques in Photosynthesis*. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, (1996) 11–40.
10. Dekker J. P., Boekema E. J.: Supramolecular organization of thylakoid membrane proteins in green plants. *Biochim. Biophys. Acta* 1706(2005) 12–39.
11. Tinoco I. Jr., Mickle W., Maestre M. F., Bustamante C.: Absorption, scattering and imaging of biomolecular structures with polarized light. *Ann. Rev. Biophys. Chem.* 16(1987) 319–349.
12. Barzda V., Istokovits A., Simidjiev I., Garab G.: Structural flexibility of chiral macroaggregates of light-harvesting chlorophyll a/b pigment-protein complexes. Light-induced reversible structural changes associated with energy dissipation. *Biochemistry* 35(1996) 8981–8985.
13. Jánossy I.: Optical effects in liquid crystals. In: I. Jánossy (szerk.) *Perspectives in Condensed Matter Physics*. Vol. 5, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, (1991) 1–27.
14. Cseh Z., Rajagopal S., Tsonev T., Busheva M., Papp E., Garab G.: Thermo-optic effect in chloroplast thylakoid membranes. Thermal and light stability of pigment arrays with different levels of structural complexity. *Biochemistry* 39(2000) 15250–15257.
15. Garab G., Cseh Z., Kovács L., Rajagopal S., Várkonyi Zs., Wentworth M., Mustárdy L., Dér A., Ruban A., Papp E., Holzenburg A., Horton P.: Light-induced trimer to monomer transition in the main light-harvesting antenna complex of plants: thermo-optic mechanism. *Biochemistry* 41(2002) 15121–15129.

A daganatok (tumorok) rosszindulatú viselkedésének egyik legfontosabb ismérve az invázió, azaz a tumorsejtek aktív vándorlása a környező ép szövetben, amely egyrészt zavart okozhat az adott szerv működésében, másrészt pedig megakadályozza ezen invazív sejtek elpusztítását műtét vagy célzott sugárkezelés során. A sejtek inváziós képessége továbbá hozzájárul ahhoz, hogy képesek legyenek az erek falán keresztül a vérkeringésbe jutni, így más szervekben is daganatokat, azaz áttéteket képezni. Jelenleg a daganatbiológia egyik legintenzívebben kutatott területe éppen azzal foglalkozik, hogy milyen genetikai változások teszik lehetővé ezt a sejtmozgást, és milyen kezelési módszerekkel lehetne a nagy inváziós képességgel rendelkező sejteket (is) elpusztítani, vagy a migrációs képességüket gátolni.

E folyamatok vizsgálatához számos tudományterület különböző módszereinek rendkívül széles skáláját alkalmazzák, kezdve a sejtmozgásban résztvevő fehérjék pontos térszerkezetének biofizikai kutatásától egészen a legmodernebb sejtbiológiai eljárásokig, mint például az élő kísérleti állatokban előidézett daganatokban a fluoreszcensen világító egyedi tumorsejtek mozgásának nyomon követése az intravitális (az élő szervezetben)

belüli) mikroszkópia segítségével. Cikkemben sejtkultúrában szaporított agydaganatsejtekkel végzett vizsgálatokat mutatok be, amelyek hozzájárulnak a daganatos sejtek pontosabb kórszövettani jellemzéséhez, illetve a terápiás eljárások teszteléséhez. A háromdimenziós sejthalmazokkal végzett kísérleteink pedig arra világítanak rá, hogy a sejtek és a sejtközi állomány közti kölcsönhatások együttesen befolyásolják a tumorsejtek invázióját. A gyógyszerkutatásban és az új daganatellenes terápiák kifejlesztésében egyaránt nagyon hasznosak az ilyen komplex *in vitro* kísérleti rendszerek, amelyek sok szempontból hasonlítanak az élő szervezetben zajló folyamatokhoz.

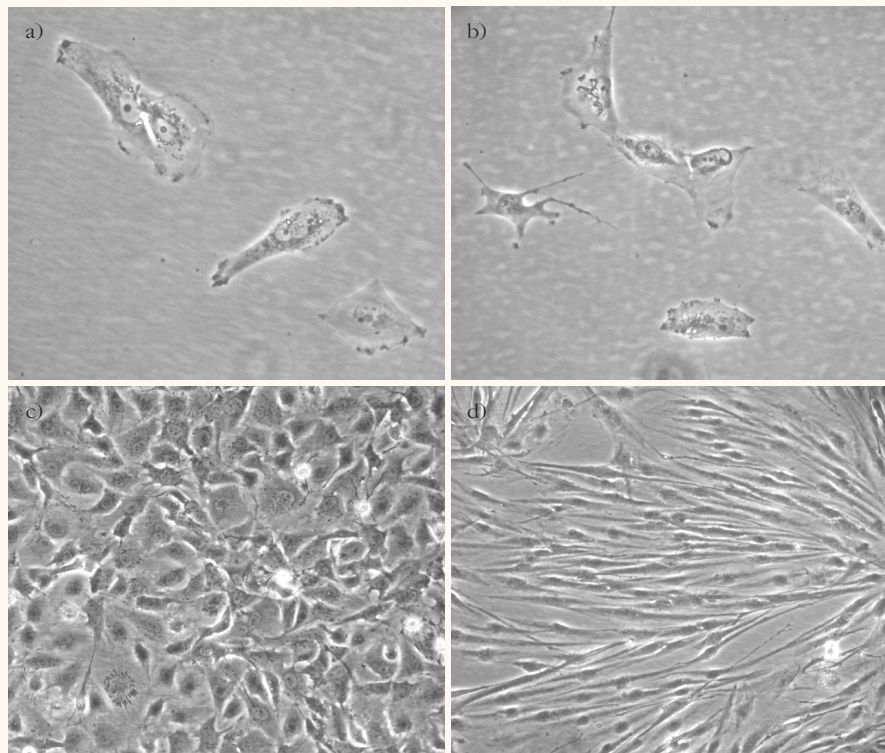
Daganatsejtek mozgása két dimenzióban

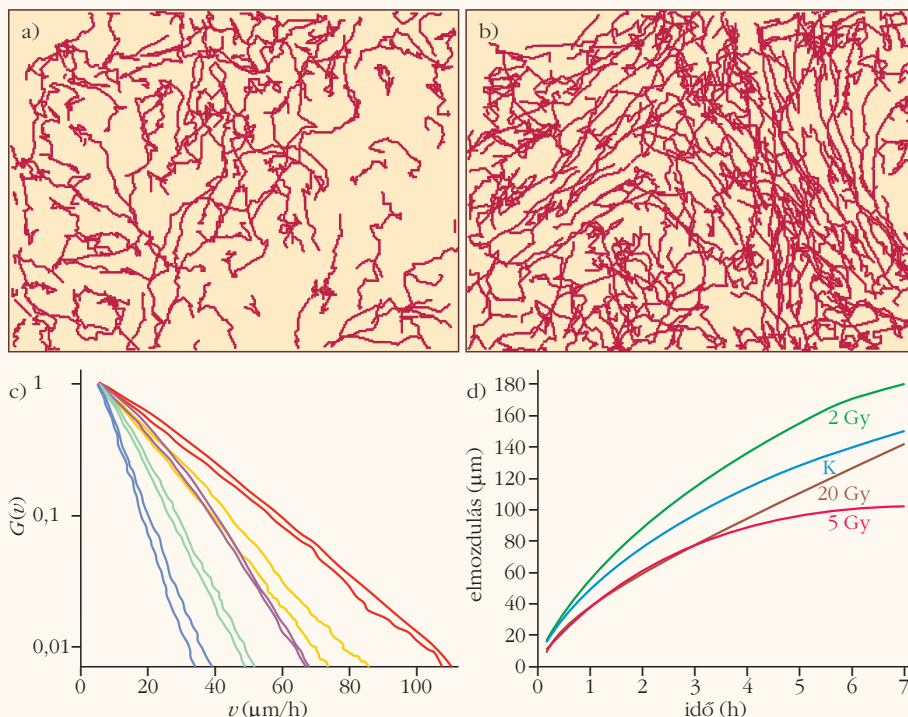
Az agydaganatban szenvedő betegek műtétje során eltávolított tumorból szövettani minta készül a neuropathológus számára, hogy meghatározza a daganat típusát és a rosszindulatúság mértékét. A diagnózis a daganat metszeteinek mikroszkópos morfológiai vizsgálatán és esetleg a daganat kialakulásáért felelős on-

kogén (a daganat képződését elősegítő) vagy tumorszuppresszor (azaz a daganatok kialakulását gátló) fehérjék mennyiségének vagy aktivitásának mérésén alapul. Ugyanakkor e módszerekkel kevés információhoz jutunk a tumorsejtek viselkedésének dinamikájáról és így adott esetben a sejtmozgásról. Amennyiben azonban a műteti anyag egy kisebb részéből steril körülmények között, a sejtek táplálását biztosító tápoldékban és a letapadásukat elősegítő tenyésztőedényekben a daganatos sejtekből hosszú ideig életképes tenyészeteket állítunk elő, akkor lehetőség nyílik ilyen jellegű kísérletekre is. E tumorsejtek gyakran korlátlan szaporodási képességgel rendelkeznek, és tenészetek akár éveken át fenntarthatóak.

Ilyen azonos diagnózisú, de két különböző betegből származó sejtenyészet fáziskontraszt-mikroszkópos képét mutatja az 1. ábra, alacsony és nagy sejtsűrűség mellett. Míg alacsony sejtsűrűség esetén sok változa-

1. ábra. Sejtkultúrában tenyésztett daganatsejtek fáziskontraszt-mikroszkópos felvétele. Alacsony sejtsűrűség mellett az egyedi sejtek alakja nagyon változatos, és gyakran nem látható különbség az alig mozgó (a) vagy a gyorsan vándorló (b) sejtek között. Ugyanezen tenyészeteket vizsgálva nagy sejtsűrűség mellett az alig mozgó sejtek sokszögletű, jól kiterült formát mutatnak (c). Ezzel szemben bizonyos gyorsan vándorló sejtek gyakran elnyúlt alakot vesznek föl és párhuzamos sorokba rendeződnek (d).





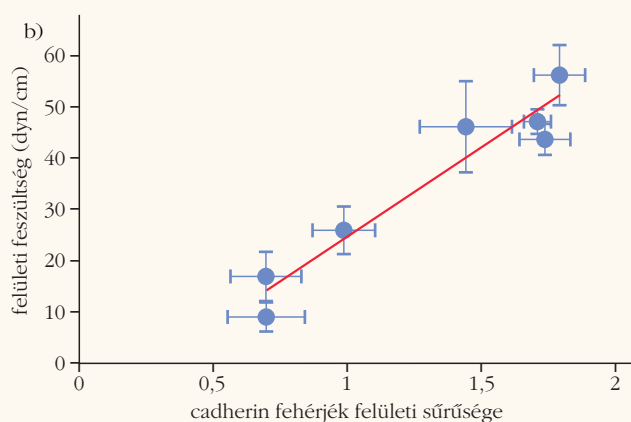
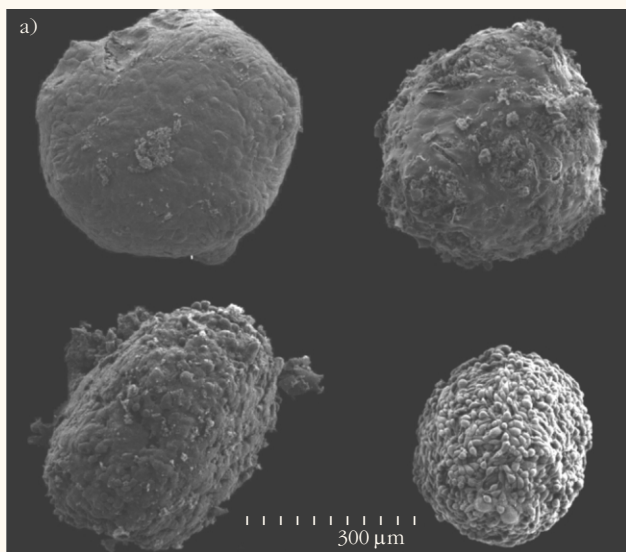
2. ábra. A sejtek videomikroszkópos vizsgálata lehetővé teszi az egyedi sejtek nyomon követését. (a) A vizsgálat első 24 órájában alacsony sejtsűrűség mellett a sejtek ritkán érintkeznek egymással, és változatos mozgáspályákat mutatnak. (b) Ugyanezen tenyészetekben a második napra nagy sejtsűrűség alakul ki az osztódások révén, és az egymással érintkező sejtek pályája gyakran párhuzamos. (c) A sejtmozdulások statisztikai elemzése lehetőséget nyújt a tenyészetekben a sebességeloszlás meghatározására. Öt különböző agydaganatból előállított tenyészetre jellemző exponenciális sebességeloszlások egy széles skálán mozogtak. Minden tenyészet két független mérése jól érzékelteti a vizsgálat reprodukálhatóságát. (d) Egy másik kísérletben egy gyorsan mozgó sejt vonal tenyészeit kezeltek a sugárterápia során alkalmazott sugárzással. Meglepő módon 2 Gy sugárzás hatására a sejtek nagyobb átlagos elmozdulást mutattak, mint a nem kezelt tenyészetek. Ugyanakkor a nagyobb dózisú sugárzás már gátolta a sejtmozgást.

tos alakú sejt van jelen mindkét tenyészetben, addig nagy sejtsűrűség mellett világos különbséget tapasztalunk a sejtek alakjában és elrendeződésében. A különbség hátterében a daganatos sejtek mozgása áll.

Az ELTE Biológiai Fizika Tanszékén kialakított videomikroszkópos rendszer lehetővé teszi az élő sejttenyészetek hosszabb ideig, akár néhány napig tartó folyamatos mikroszkópos vizsgálatát. Számos különböző sejt típus *time-lapse* (időben tömörített) videofelvételre megtekinthető a tanszék egyik honlapján (<http://biol-phys.elte.hu/cellmotility/>). A jelen cikkben bemutatott agydaganatsejtekről készült filmek pedig a honlap *glioblastoma motility* című fejezetében találhatóak. A sejtek egymást követő felvételeken látható helyzetének meghatározása révén az egyedi sejtek által bejárt útvonalak nyerhetők. Ilyen mozgáspályák láthatók a 2. ábrán. A gyorsan mozgó sejtek tenyészeitiben az első nap során a jobbra egyedi sejtek mozgása véletlenszerűnek tűnik, gyakori irányváltásokkal. Ezzel szemben a következő napon a legtöbb sejt már más sejtekkel is érintkezik. Elegendően nagy sejtsűrűség fölött pedig a több szomszédjukkal is érintkező sejtek elnyúlt alakot vesznek föl, és párhuzamos sorokba rendeződnek. A mozgásra alig képes sejtek esetében a tenyésztőedény teljes felszínének beborítása után sem tapasztalunk ilyen alakváltozást és elrendeződést.

A sejtek mozgásának videofelvételre lehetővé tette a sejtmozgás számos fizikai paraméterének kiszámítását, például a sejtek sebességeloszlásának meghatározását. Bár egy bonyolult sejtben belüli molekuláris hálózat vesz részt a sejtek mozgásában, az egyedi sejtek elmozdulásainak sebességeloszlása egy egyszerű exponenciális eloszlásnak bizonyult [1]. A 2.c ábra grafikonja öt különböző betegből származó sejttenyészet ilyen sebességeloszlását mutatja, amely 72 óra során megfigyelt elmozdulások elemzéséből származik. Ez a jól meghatározható és reprodukálható paraméter a daganatos sejtek mozgásának egy fontos mennyiségi jellemzője, és egy új szempont lehet a daganatok szövettani osztályozása során [2]. A daganatok pontosabb jellemzése mellett e kísérleti eljárás felhasználásával az Országos Onkológiai Intézettel együttműködve kidolgoztunk egy, az agydaganatok kezelésében használt, a sugár- és kemoterápia *in vitro* modellezésére alkalmas módszert. E kísérletsorozatban a kezelt sejtek videomikroszkópos mérése után az adott idő alatt történt sejtmozdulások nagyságának átlagát számítottuk ki [3]. A gyakorlatban elterjedt frakcionált (több alkalommal adott) közepes (2 Gy) dózisú sugárkezelés átmenetileg megnövelte a daganatos sejtek mozgékonyaságát, ahogy az a 2.d ábrán bemutatott átlagos sejtmozdulás görbén leolvasható. Érdekes módon ez a hatás a vizsgált agydaganatsejtek esetén kiküszöbölhető nagyobb sugárdózisok megválasztásával, vagy a sugárérzékenyítő szerként a klinikai gyakorlatban alkalmazott paclitaxel és sugárzás együttes használatával.

Ez a fizikai paraméter azonban nem csupán a sejtmozgás „nagyságát”, de a mozgás perzisztenciáját is részben jellemzi. Ha a sejtek állandó sebességgel egyenes vonalban haladnának, akkor az elmozdulásuk nagysága a vizsgált időintervallum hosszának függvényében lineáris lenne. Ezzel szemben egy folyamatosan véletlenszerűen irányt változtató sejtnek ez az összefüggés négyzetgyök függvénnyel lenne jellemezhető. Jól látható, hogy a 20 Gy kezelés után vizsgált sejtek esetében ez a görbe jóval közelebb áll az egyeneshez, ami arra utal, hogy a sejtek mozgásának perzisztenciája jelentősen megnőtt. Amennyiben az ilyen videomikroszkópos mérések kiértékelése a



3. ábra. Daganatos sejtek háromdimenziós sejthalmazai. (a) A több ezer sejtől felépülő sejthalmazok felszínének pásztázó elektronmikroszkópos képe nagyon változatos felszíni morfológiát mutat. Minél nagyobb a sejtek közötti mechanikai kapcsolatot biztosító fehérjék (cadherineik) mennyisége, annál jobban kiterülnek és egymáshoz szorosabban kapcsolódnak a felszínen található sejtek. (b) A daganatos sejthalmazok viskoelasztikus tulajdonságainak mérésével kiszámítható egy effektív felületi feszültség, amely igen jó korrelációt mutatott a sejtekben található cadherin fehérjék mennyiségével.

képfeldolgozó és sejt követő módszerek fejlődésével automatizálhatóvá válik, akkor e módszer a gyógy-szerkutatás egyik nagyon hasznos eszközévé válhat.

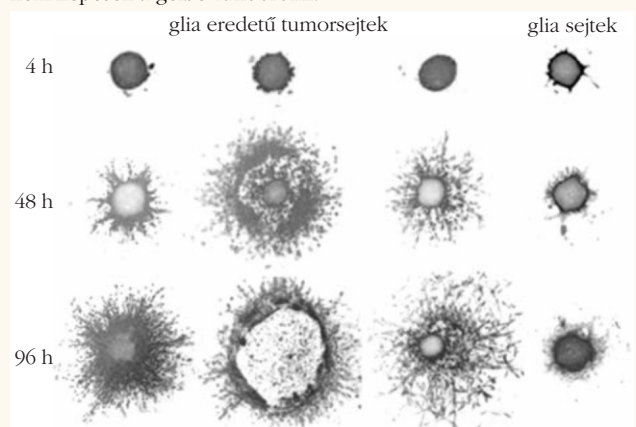
Sejthalmazok szerkezete és inváziója három dimenzióban

A kétdimenziós sejtmozgási kísérletek azonban kevésbé tükrözik az élő szervezetben található környezetet, ahol a tumorsejtek egymással három dimenzióban érintkeznek, valamint a sejtek közti teret a sejt-közi állományt alkotó számos fehérje és szénhidrát tölti ki. Ha megakadályozzuk a tenyésztett daganat-sejtek letapadását a tenyésztőedény gyakorlatilag kétdimenziós felszínéhez, akkor több ezer sejtől álló halmazok jöhetnek létre. A 3. ábrán látható pásztázó elektronmikroszkópos felvételek jól mutatják ezen tumor sferoidok (gömbölyded sejthalmazok-

nak) felszíni morfológiáját. Jól látható, hogy a nagyon sima felszínű, egymáshoz szorosan kapcsolódó sejtekkel borított halmazoktól a szederszerű, lazán kapcsolódó, gömbölyded sejtekből álló sferoidokig változatos megjelenési formákat találunk. Amennyiben biokémiai módszerekkel meghatározzuk a sejt-sejt kapcsolatokat kialakító egyik legfontosabb fehérjecsaldát, a cadherineik kifejeződésének szintjét, azt találjuk, hogy ezek mennyisége határozza meg a felszíni struktúrát. Ezen sferoidok viskoelasztikus viselkedése időfüggő, másodperces skálán rugalmasak, míg hosszabb ideig fennálló feszültségeket relaxálni képesek, ezért folyadékszerű a viselkedésük [4]. Egy speciális berendezés segítségével a sferoidok összenyomása és az ezt követő relaxáció során föllépő erők és az alakváltozás mérésével egy effektív felületi feszültséget számoltunk ki, amely a sejtek szöveti összetartását (kohézióját) jellemző paraméter. Ahogy az a 3. ábrán látható, a cadherineik felületi sűrűsége az effektív felületi feszültséggel is szoros korrelációt mutat [5]. Ez az eredmény nagyon szemléletes képpel értelmezhető: a cadherineik sejt felszíni sűrűsége ugyanúgy határozza meg a sejtek közötti kohéziós erőket, mint a folyadék molekulái között ható kötések erősségei. A makroszkopikus felületi feszültség mindkét esetben arányos a mikroszkopikus skálán jelentkező kölcsönhatások erősségével.

E sejthalmazokat a sejt-közi állományt alkotó fehérjékből álló gélbe helyezve egy olyan modell-rendszerhez jutunk, amely jól manipulálható és sok szempontból hasonlít a tumor szervezeten belüli növekedéséhez. A 400–500 mikrométer átmérőjű sferoidok viselkedését már alapvetően befolyásolja a tápanyagok, növekedési faktorok és az oxigén diffú-

4. ábra. A daganatos sejtek sejthalmazai kollagén (a sejt-közi állomány egyik legfontosabb alkotóeleme) gélben változatos mintákat hoznak létre a beágyazást követő negyedik napra. Az első oszlop sejteit között gyenge a kapcsolat, de képesek a kollagénben mozogni, így a sejtek nagy számban tudnak elvándorolni. A középső oszlopban átlagos erősséggel kapcsolódó sejtek találhatók, amelyek egy gyűrűben veszik körbe az elbontott kollagén helyén kialakult üreget. A harmadik oszlop sejteit között olyan erős a kapcsolat, hogy csupán a néhány leszakadni képes sejt tud a gélbe vándorolni. A negyedik oszlop összehasonlításként patkányokból származó, nem tumor eredetű glia sejteket mutat, melyek az erős sejt-sejt kapcsolatok és a kollagén bontásához szükséges enzimek hiánya miatt nem képesek a gélbe vándorolni.



ziója. A belsejükben kialakuló alacsony oxigénkoncentrációjú, hypoxiás (oxigénhiányos) területeken átalakul e sejtek anyagcseréje. Ilyen sejtleletani folyamatok következnek be növekvő tumorokban is, ahol a sejtek egy része távol kerül az adott szerv kapilláris érhálózatától. Ezen gélinvázis vizsgálatokban a különböző agydaganatsejtek érdekes struktúrákat alakítottak ki. A patkányagyból tenyésztett, nem tumor eredetű glia sejtek, amelyek nagy mennyiségben termelnek cadherineket, szoros sejthalmazt formáltak, és a sejtek nem vándoroltak a környező gélbe (4. ábra). Ezzel szemben a szoros sejt-sejt kapcsolatokat kialakító, de tumor eredetű sejtek esetében a halmazok felszínéről számos sejt levált, és elvándorolt a kollagén gélbe. A középerős kapcsolatban álló sejtek szferoidjai nagyon érdekes mintázatot hoztak létre. A sejtek egy része gyorsan a gélbe vándorolt, és a lebontott kollagén körül egy gyűrűt alkotott. Érdekes módon ez a szerkezet nagyon hasonlít a rosszindulatú agydaganatok szövetmintáiban gyakran megtalálható úgynevezett pszeudopoliszádra, amely a tumor egy pusztuló területe körül kialakuló nagy tumorsejtsűrűségű gyűrű. A gyenge sejt-sejt kapcsolatokkal rendelkező sejthalmaznál nem alakult ki ilyen szerkezet.

Következő lépésként meghatároztuk a kollagén gél bontásához szükséges enzimek termelésének szintjét. Összességében azt találtuk, hogy egy adott sejthalma gélinváziojának mintázata a szöveti kohéziót meghatározó cadherin fehérjéktől és a sejtközi állomány lebontásában résztvevő enzimek szintjétől egyaránt

függ. Ez utóbbi kísérletsorozat szép példája annak, hogy a biofizikai mérési módszerek és biokémiai vizsgálatok összevetése, miként segíthet egy kísérletes neuroonkológiai kérdés tisztázásában.

Az itt bemutatott komplex modellrendszer jobban tükrözi az élő szervezetben belüli viszonyokat, mint a kétdimenziós modellek, így remélhetőleg alapot nyújthat olyan molekuláris gyógyászati és gyógyszerkutatási vizsgálatoknak, amelyekben új terápiás eljárások fejlesztése zajlik.

Köszönetnyilvánítás: a cikkben ismertetett kutatómunka során az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet Szövettenyésztő Laboratóriumában előállított sejteket használtuk. A kétdimenziós vizsgálatok az ELTE Biológiai Fizika Tanszékén *Czirók András* és *Vicsek Tamás* vezetésével, míg a háromdimenziós kísérletek a Missouri Egyetem (Columbia, USA) Fizika Tanszékén *Forgács Gábor* vezetésével zajlottak.

Irodalom

1. Czirók A., Schlett K., Madarász E., Vicsek T.: Exponential distribution of locomotion activity in cell cultures. *Phys. Rev. Lett.* 81 (1998) 3038–3041.
2. Hegedűs B., Czirók A., Fazekas I., Babel T., Madarász E., Vicsek T.: Locomotion and proliferation of glioblastoma cells *in vitro*: statistical evaluation of videomicroscopic observations. *J. Neurosurg.* 92 (2000) 428–434.
3. Hegedűs B., Zach J., Czirók A., Lovey J., Vicsek T.: Irradiation and taxol treatment result in non-monotonous, dose-dependent changes in the motility of glioblastoma cells. *J. Neurooncol.* 67 (2004) 147–157.
4. Foty R. A., Forgács G., Pflieger C. M., Steinberg M. S.: Liquid properties of embryonic tissues: Measurement of interfacial tensions. *Phys. Rev. Lett.* 72 (1994) 2298–2301.
5. Hegedűs B., Marga F., Jakab K., Sharpe-Timms K. L., Forgács G.: The interplay of cell-cell and cell-matrix interactions in the invasive properties of brain tumors. *Biophys. J.* 91 (2006) 2708–2716.

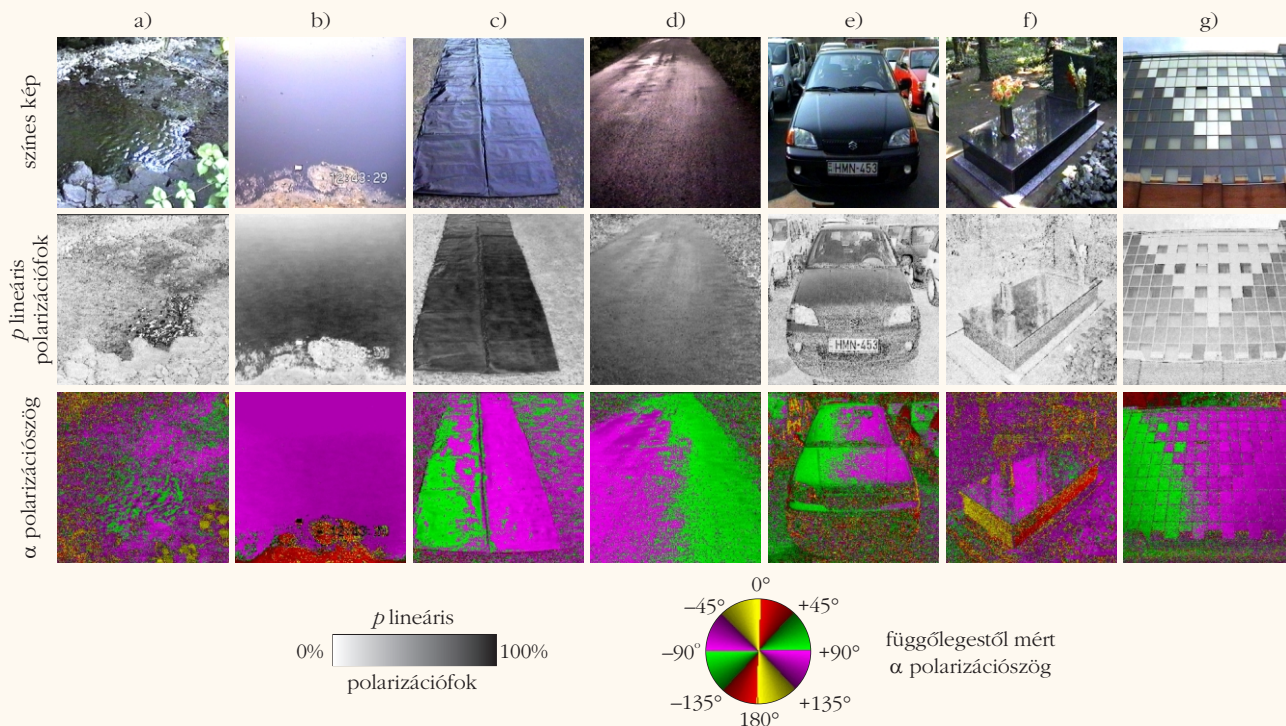
POLÁROS FÉNYSZENNYEZÉS

A környezeti ártalmak egy új fajtája

Malik Péter, Horváth Gábor, ELTE, Biológiai Fizika Tanszék, Biooptika Laboratórium
 Kriska György, ELTE, Biológiai Intézet, Biológiai Szakmódszertani Csoport
 Bruce Robertson, Kellogg Biológiai Állomás, Michigan Állami Egyetem, USA

Az éjszakai égbolt csillagainak emberi szemmel való láthatósága a városokban és azok közelében közismerten annyira leromlik, hogy gyakorlatilag minden tudományos csillagászati megfigyelést lehetetlenné tesz. E jelenség a csillagászati fényszennyezés. Ökológiai fényszennyezés alatt az élővilág élettereinek mesterséges fények miatti degradációja értendő. Cikkünkben bevezetjük a poláros fényszennyezés (PF) fogalmát, ami a mesterséges poláros fénynek a polarizációérzékeny állatokra kifejtett ártalmas hatásait jelenti. Ezen belül is csak a sima és sötét mesterséges felületekről visszaverődő erősen és vízszintesen poláros fénynek a polarotaktikus vízirovarokra kifejtett káros hatásairól szólunk. A PF a környezeti ártalmak egy új formája, ami globális és evolúciós értelemben egészen újkeletű. Írásunkban áttekintjük

a PF eddig ismert kísérleti bizonyítékait. Minden erősen és vízszintesen polarizáló mesterséges felület poláros ökológiai csapdaként működhet, mivel e felületeken az odavonzott polarotaktikus rovarok gyakran, míg az általuk lerakott peték minden esetben elpusztulnak. Ezáltal a PF a kipusztulással fenyegetett vízirovar-populációkat veszélyeztetheti az utódgeneráció megnövekedett pusztulási rátája miatt. Röviden tárgyaljuk a poláros fényszennyező forrásokhoz vonzó rovarokkal táplálkozó pókok, madarak és denevérek lehetséges hasznát és kárát. Végül javaslatot teszünk a PF néhány ellenszerére. A természetbarát környezettervezésnek több figyelmet kellene fordítania a PF már jelenleg is jól dokumentált káros hatásaira és azok kiküszöbölésére, illetve csökkentésére.



1. ábra. Vízfelszínnek (a) és poláros fényszennyezést okozó mesterséges tükröző felületeknek b)–g) a spektrum kék (450 nm) tartományában mért fénypolarizációs mintázatai. a) sötét víztest, b) kőolajtó a kuvaiti sivatagban, c) aszfaltútra terített fekete műanyag fólia, d) száraz aszfaltút, e) fekete autó, f) csiszolt fekete sírkő, g) az ELTE északi épülettömbjének ablaküvegekkel, valamint szürke és fekete díszítő üveg-táblákkal fedett függőleges fala.

Poláros fényszennyezés és polarizációs ökológiai csapda

Az ökológiai fényszennyezés (ÖF) magába foglalja a mesterséges vakító fényeket, a fokozatosan erősödő kivilágítást és a megvilágítás ideiglenes, váratlan ingadozásait. Az ÖF forrásai lehetnek például az utcai és biztonsági lámpák; járművek, halászhajók, tengeri kőolaj- és földgázplatformok, valamint mélytengeri búvárhajók fényei; a települések fölötti éjjeli égbolt világítása; és a megvilágított építményekről visszaverődő fény. E mesterséges éjszakai fények bizonyított és lehetséges ökológiai következményeinek részletes összefoglalását adja az [1] monográfia.

A mesterséges éjszakai fények elsődleges hatása, hogy a sötét környezethez képest nagyobb intenzitásuk miatt vonzzák, vagy taszítják az állatokat. E jelenség a pozitív vagy negatív fototaxis, amit a mesterséges fény erőssége és/vagy színe okoz. Egészen mostanáig úgy vélték, hogy az ÖF egyetlen okozója a fototaxis. Az elmúlt években végzett vizuális-ökológiai és környezet-biofizikai kutatásainkra [2–13] alapozva rámutattunk az ÖF egy új formájára, a *poláros fényszennyezésre* (PF). PF alatt szűkebb értelemben a sima (fényes) mesterséges felületekről visszaverődő, erősen és vízszintesen poláros fénynek (1. ábra) a polarotaktikus vízirovarokra (beleértve minden rovar, melynek lárvái a vízben fejlődnek) kifejtett káros hatásait értjük (2. ábra).

Az 1980-as években Schwind [14] mutatta ki, hogy a repülő *Notonecta glauca* vízipoloska a vízfelületről tükröződő vízszintesen poláros fény alapján keresi a vizet, nem pedig a vízről visszavert fény intenzitása,

színe vagy a vízfelület csillogása segítségével. A *Notonecta* szemének hasoldali részén ultraibolya-érzékeny fotoreceptorok vannak vízszintes és függőleges membráncsővecskékkel, melyek a vízszintesen és függőlegesen poláros fényre érzékenyek leginkább. E merőleges polarizációérzékenyséű fotoreceptorok képesek meghatározni, hogy az optikai környezetből érkező fény polarizációjának vízszintes vagy sem. A repülő *Notonecta*-ban a pontosan vagy közel vízszintesen poláros fény sztereotip vízbeugrási és -merülési reakciót vált ki. A *Notonecta* vonzódását a vízszintesen poláros fényhez *pozitív polarotaxis*-nak hívjuk.

Schwind [15, 16] és csoportunk kutatásai [2–13] kiderítették, hogy a *Notonecta*-hoz hasonlóan az Ephemeroptera, Odonata, Plecoptera, Coleoptera, Heteroptera, Diptera és Trichoptera rendekbe tartozó, 300-nál is több vízirovarfaj pozitív polarotaxisal, azaz a vízről tükröződő fény vízszintes polarizációja (1. ábra) alapján keresi a víz élőhelyeit. E polarotaktikus rovarokat azonban könnyen becsaphatja és magához vonzhatja minden olyan mesterséges felület, amely erősen és vízszintesen poláros fényt ver vissza: az ilyen felületek „szuper víznek” tűnnek a vizet kereső vízirovaroknak, ha a róluk visszavert fény lineáris polarizációfoka nagyobb, mint a vízről visszaverté (1. ábra).

A PF fizikai (1), viselkedési (2) és ökológiai (3) alapjai tehát a következők: az Umow-szabály szerint, minél sötétebb egy felület a spektrum adott tartományában, annál nagyobb a róla visszavert fény lineáris polarizációfoka. Mivel a durva (matt) felületekről való visszaverődés depolarizációt eredményez, ezért minél simább egy felület, annál polárosabb a visszavert fény.

Mivel a sima felszínű nem-fémes anyagokról visszavert fény polarizációiránya mindig merőleges a visszaverődési síkjára, ezért ha e sík pontosan vagy közel függőleges, akkor a visszavert fény pontosan vagy közel vízszintesen poláros. Mindebből következik:

1) Függőleges visszaverődési sík mellett a sima és fekete felületek erősen és vízszintesen poláros fényt tükröznek.

Minél polárosabb a fény és minél kevésbé tér el polarizációiránya a vízszintestől, annál vonzóbb a polarotaktikus vízirovaroknak. Következésképpen:

2) Pontosan/közel függőleges visszaverődési sík esetén a sima és fekete felületek többé/kevésbé vonzóak a polarotaktikus rovarok számára.

Az erősen és vízszintesen polarizáló száraz felületekhez vonzott vízirovarok kiszáradhatnak, a felületekre rakott petéik pedig óhatatlanul elpusztulnak [2–12]. Ebből következően:

3) Az erősen és vízszintesen polarizáló mesterséges felületek poláros ökológiai csapdák [9, 11] lehetnek a petéző vízirovarok számára, mivel az odavonzott polarotaktikus rovaroknak e felületekre rakott petéi elpusztulnak.

A fentiek alapján a következő tézist fogalmazhatjuk meg: *Sima és sötét mesterséges felületek pontosan/közel függőleges visszaverődési sík esetén többé/kevésbé vonzóak a polarotaktikus vízirovarok számára, ezért e rovarok poláros ökológiai csapdáiként működnek, miáltal a poláros fényszennyezés egyik legfőbb forrásainak számítanak.* A következő fejezetben összefoglaljuk e tézis kísérleti bizonyítékait. A PF forrásai leghatékonyabban képalkotó polarimetriával [5] térképezhetők föl.

A természetes optikai környezetben csak a sima vízfelület ver vissza erősen és vízszintesen poláros fényt nagyobb látószögben (*1.a ábra*). Az emberi technikai

2. ábra. Különböző poláros fényszennyező forrásokhoz vonzódott polarotaktikus vízirovarok. 1. sor: a budapesti pakuratóban csapdába esett rovarok: a) szitakötő, b) szitakötő és csikbogarak, c) kérész, d) óriás csibor. 2. sor: vízszintes fekete műanyag fóliákra leszállt rovarok: e) nőstény álkérész, f) böngölő, g) párzó kérészek, h) petéző kérész. 3. sor: i) függőleges ablaküvegek előtt rajzó tegzesek, j) tegzes egy üvegtáblán, k) üvegfelszínen párzó tegzesek, l) fekete sírkő melletti ülőgáza a territóriumát védő hím szitakötő. 4. sor: Rovarok vörös autótetőn: m) kérész, n) vízipoloska, o) vízibogár, p) böngölő. 5. sor: száraz aszfaltútra leszállt rovarok: q) hím kérész, r) párzó kérészek, s) petéző álkérész (fehér nyíl: petecsomó), t) óriás csibor.



fejlődés az utóbbi évtizedekben azonban egyre több poláros fényszennyező forrásnak számító mesterséges felülettel (1.b-g *ábra*) árasztotta el a korábban természetes élőhelyeket. A PF zömében az emberi építészeti, ipari és mezőgazdasági technológiák mellékterméke, ami a polarotaktikus rovarok és ragadozók táplálkozási hálóját (3. *ábra*) működtetheti. A PF jelensége az egész világra kiterjed (globális), és evolúciós értelemben újkeletű, hiszen csak az elmúlt évtizedekben fokozódott, követve az erősen és vízszintesen polarizáló mesterséges felületek (például nyílt olajfelszínek, aszfaltutak, műanyag fóliák, üvegtáblák, autókarrassziák) világméretű elterjedését. A PF főleg a veszélyeztetett vízirovarfajok populációit fenyegeti.

PF nemcsak napközben fordulhat elő, hanem éjszaka is, mikor a holdfény vagy a települések fényei verődnek vissza a poláros fényszennyező felületekről. A PF káros hatása erősödhet a mesterséges éjszakai megvilágítások által okozott hagyományos (fototaxis által előidézett) fényszennyezéssel kombinálódva. A poláros fényszennyezést befolyásolhatja a holdciklus is, főleg vidéki környezetben, ahol a mesterséges éjszakai megvilágítás ritka, vagy hiányzik. Mivel a vízirovarok fontos tagjai a vízi ökoszisztémák táplálékláncainak, a PF ezen állatokra kifejtett káros hatásai komoly ökológiai következményekkel járhatnak. A PF ellen teendő lépések hasonlóan időszerűek és sürgősen szükségesek a vízirovar-populációk védelmében, mint például az éjszaka aktív állatok védelmében a mesterséges éjszakai megvilágítások ellen tett lépések [1].

A poláros fényszennyezés kísérleti bizonyítékai

Korábban számos kutató számolt be arról, hogy szitakötők pusztultak nyíltfelszíni olajtárolókba. E jelenség magyarázatát mi adtuk meg a kuvaiti kőolajtavak és a budapesti pakurató fénypolarizáló sajátosságainak mérésével (1.b *ábra*) és az általuk csapdába ejtett szitakötők (2.a-b *ábra*) polarizációlátásának vizsgálatával [2, 3]: kiderült, hogy a szitakötők a peterakáshoz szükséges víztesteket pozitív polarotaxissal kutatják föl. Mivel a fekete olajfelszín a vizeknél általában erősebben és mindig vízszintesen poláros fényt tükröz (1.a-b *ábra*), ezért szupernormális ingerként hatva sokkal vonzóbb a szitakötők számára, mint maga a vízfelület. Ezért a polarotaktikus szitakötőket megtévesztik és magukhoz vonzzák a sötét olaj-, kátrány- és aszfaltfelszínek (1.b és 1.d *ábra*). Azt is tapasztaltuk, hogy a szitakötők pontosan ugyanúgy viselkednek e poláros fényszennyező forrásoknál, mint a vízfelületeknél: járőröző repülés, territóriumvédelem, vízérintés (a fölhevült test hűtése érdekében), levegőbeli zsákmányszerzés, párzás és petézés. A szitakötők akkor ragadnak az olajba, mikor testük hűtésekör vagy petézésükör megérintik annak felszínét.

Az aszfaltutak szintén erős poláros fényszennyező források lehetnek (1.d *ábra*): már mások és mi is

megfigyeltük, hogy szitakötők száraz aszfaltutak mentén járőröznek és gyakran megérintik az aszfaltfelszínt. Napnyugtakor pedig kérészek rajzását és párosodását tapasztaltuk azon aszfaltutak fölött, melyek a kérészek lárváinak fejlődéséül szolgáló hegyi patakok mellett húzódnak [4, 5]. E kérészek gyakran le is szálltak az aszfaltra (2.q-r *ábra*), ahová a párzást követően a nőtények lerakták petéiket. Viselkedési kísérletekkel igazoltuk, hogy e kérészfajok is pozitív polarotaxissal keresik a vízfelszínt. Tavasszal a petecsomóikat potrohvéjükön cipelő, petézésre készülő nőtény álkérészek is gyakran megfigyelhetők az aszfaltutakon (2.s *ábra*), mint ahogyan bizonyos vízbogarak is (2.t *ábra*). Képalkotó polarimetriával kimutattuk, hogy a kérészrajzás helyén napnyugtakor az aszfaltfelszín erősen és vízszintesen poláros fényt ver vissza (1.d *ábra*), továbbá minél sötétebb és simább az aszfalt, annál vonzóbb a kérészek számára, mert annál nagyobb polarizációfokú fényt ver vissza.

A Balaton partján éjjel azt is megfigyeltük, hogy az éjszaka repülő óriás csiborokat (*Hydrophilus piceus*) pozitív fototaxissal nagy távolságból magukhoz vonzotta a parti sétányon futó aszfaltút közvilágítása, majd a megvilágított száraz aszfaltfelszín pozitív polarotaxissal egy ideig ott tartotta e polarotaktikus vízbogarakat (2.t *ábra*). Ekkor tehát a fototaxis a polarotaxissal együttműködve, egymás hatását erősítve képes irányítani a vizet kereső vízirovarok viselkedését.

A mezőgazdaságban gyakran használnak nagy kiterjedésű fehér és fekete műanyag (polietilén) fóliákat, melyek például megakadályozzák a gyomnövények burjánzását, csökkentik a víz elpárolgását a talajból, kora tavasszal mérséklék a fölmelegedett termőföld hőkisugárzását, vagy védik a szénakazlakat az esőtől. A fekete olajfelülethez hasonlóan egy vízszintes fekete műanyag fólia is mindig erősen és vízszintesen poláros fényt ver vissza a Brewster-szög közelében (1.c *ábra*), míg egy fehér műanyag fólia alacsony polarizációfokú, s nem mindig vízszintesen poláros fényt. Így a talajra terített fényes fekete műanyag fólia erős poláros fényszennyező forrás, míg a fehér nem. Terepkísérleteink során [7] azt tapasztaltuk, hogy e fényes fekete műanyag fóliák tényleg nagy számban vonzanak magukhoz különböző vízbogarakat és vízipoloskákat, szitakötőket, kérészeket, tegzeseket és böglyöket (2.e-h *ábra*), míg a fehér fóliák nem. E vízirovarok is pozitív polarotaxissal találják meg vizes élőhelyeiket, ahol ők és/vagy lárváik élnek. Az összes vízirovar hasonló viselkedési elemeket mutat a fekete műanyag fóliáknál, mint a víznél: rajzás, landolás (2.e-f *ábra*), fel-felröppenés, felületérintés, mászkálás, párzás (2.g *ábra*) és peterakás (2.h *ábra*), végül a nagy részük kiszáradva elpusztul néhány órán belül a fólián.

Mások és mi is gyakran megfigyeltük vízbogarak és vízipoloskák leszállását fekete és vörös gépkocsik karrassziájának vízszintes részein (motorháztetőn, tetőn, csomagtartón) [8], és azt is, hogy kérészek és szitakötők gyakran rakják a petéiket az ilyen színű



3. ábra. Két eltérő poláros fényszennyező forrás által odavonzott polarotaktikus vízirovarokat fogyasztó rovarevő állatok. 1–3. sor: függőleges üvegfelszínek által odavonzott tegesekeket evő madarak és pókok: a) és b) háziveréb, c) és d) széncinege, e) és f) szarka, g) és h) barázdabillegető, i)–l) pókok. 4., 5. sor: a budapesti pakuratóban csapdába esett madarak és denevérek tetemei: m) házi rozsdafarkú, n) tengelic, o) citromsármány, p) zöldikék raja, q) szarka, r) denevér, s) bagoly, t) vércse.

autókra (2.m–p ábra) [6]. Kísérletekkel megállapítottuk, hogy a vörös és fekete vízszintes tükröző felületek majdnem teljesen azonos mértékben vonzzák a vízbogarakat és vízipoloskákat, míg a sárga és a fehér vízszintes tükröző felületek nem vonzóak [8]. Képal-
kotó polarimetriával kimutattuk, hogy a spektrum kék és zöld tartományában a vörös és fekete autókról visszavert fény polarizációfoka nagy és a motorházte-
tőről, a tetőről és a csomagtartóról tükröződő fény rezgéssíkja vízszintes (1.e ábra). Így a vörös és fekete autók vízszintes felületei erősen vonzzák a polarotak-
tikus vízirovarokat. Másrészt pedig a sárga és fehér autók vízszintes részeiről visszaverődő fény polarizá-
ciófoka igen alacsony és polarizációiránya általában nem vízszintes. Eképpen a sárga és fehér gépkocsik nem vonzzák a polarotaktikus vízirovarokat. A gép-
kocsikhoz vonzott vízirovarok által a karosszériára rakott peték rövid idő alatt kiszáradnak és elpusztul-
nak. E pusztító hatás gyakran megjelenik a vízirova-
rok imágóinál is, amelyek leszállásuk után szinte rö-
g-

tön odasülnek a napsütésben fölhevült autófelszín-
hez. A gépkocsik karosszériájára rakott peték is sérü-
lést okozhatnak a fényezésen a savas esők hatásához
hasonlóan, a petékben található kéntartalmú aminó-
savakból képződő kénsav révén [5].

Temetőben megfigyeltük, hogy különféle szitakö-
tők reproduktív viselkedést mutatnak csiszolt felszínű
fekete sírköveknél (2.l ábra), ahol ugyanazt a visel-
kedést mutatták (ülőágon való tartózkodás, felület-
érintés, párzás) mint a vizeknél [10]. A szitakötők azo-
kat a síremlékeket részesítették előnyben, amelyek
rendelkeztek egy legalább 0,5 m²-es vízszintes, fényes
fekete felülettel, nyílt égbolt alatt voltak és volt leg-
alább egy üllőág a közvetlen szomszédságukban. Kép-
alkotó polarimetriával azt találtuk, hogy a vízszintes
fekete sírkövek is erősen és vízszintesen poláros fényt
tükröznek (1.f ábra), miáltal vonzzák a polarotakti-
kus szitakötőket.

A *Hydropsyche pellucidula* dunai tömegtegzesek
napnyugtakor repülnek ki a Dunából, majd a fák és

bokrok körül rajzanak a folyóparton. Legutóbbi, budapesti vizsgálataink [12, 13] szerint e vízirovarok a folyóparti épületek függőleges üvegfelületeihez vonzódnak, ott rajzanak, s főleg a sötét üveglapokra szállnak, ahol mászkálnak és párzanak, miközben jelentős részüket csapdába ejtik az épület nyitott bukóablakai (2.i-k ábra). Kimutattuk, hogy e tegzesek is, mint más vízirovarok, vonzódnak az erősen és vízszintesen poláros fényhez [12]. Igazoltuk, hogy a tükrözött fényt erősebben polarizáló fekete üvegfelületek sokkal több tegzest vonzanak, mint a kevésbé polarizáló fehér vagy világosszürke üvegtáblák. Képkalkotó polarimetriával megmutattuk, hogy a repülő tegzesek vonzódása a függőleges üvegfelületekhez és az üvegre való leszállásuk utáni helybenmaradásuk jól magyarázható a függőleges üvegfelületek tükröződési-polarizációs sajátágaival (1.g ábra) és e rovarok pozitív polarotaxisával [13]. E vonzódást és csapdahatást csak fokozza az épületek napnyugta utáni világítása által kiváltott pozitív fototaxis.

A poláros fényszennyezés állatokra gyakorolt lehetséges előnyei és hátrányai

A PF jelzője arra utal, hogy e jelenséget poláros fény váltja ki (1. ábra), míg a „szennyezés” azt az elsődleges és negatív hatást fejezi ki, hogy a fény vízszintes polarizációja a polarotaktikus rovarokat megtéveszti, magához vonzza, sokszor petézésre készíti (2. ábra) és gyakran el is pusztítja a petékkel együtt. Ezen elsődleges hatás mellett a PF másodlagos hatásai akár előnyösek is lehetnek, mikor bizonyos állatok (például pókok, madarak, denevérek) azokkal a polarotaktikus rovarokkal táplálkoznak, melyeket a poláros fényszennyező források vonzottak magukhoz (3.a-l ábra). Ekkor a ragadozók hasznat húzhatnak a poláros fényszennyezésből. Közismert, hogy az utcai lámpákhoz odacsábult éjszakai rovarokra pókok, békák, gyíkok, madarak és denevérek vadásznak [1], ami egy másodlagos következménye a hagyományos (nem poláros) ökológiai fényszennyezésnek.

Hasonló jelenséget figyeltünk meg több különféle poláros fényszennyező forrásnál is: a földre terített mezőgazdasági fényes fekete műanyag fóliák által odavonzott polarotaktikus rovar tömeg barázdabillegetők rajait vonzotta, mely madarak szisztematikusan vadászták le a fóliák fölött repülő és azokra leszálló rovarokat [5]. Ezáltal e fóliák úgy működtek, mint hatalmas madáretetők. Azt is megfigyeltük, hogy a barázdabillegetők összeszedgették a patakok mellett húzódó aszfaltutak fölött rajzó és párosodó polarotaktikus kérészeket [4]. Tapasztalataink szerint a budapesti Duna-part épületeinek üvegfelületeinél a tavasszal tömegesen rajzó tegzesek (2.i-k ábra) nagy számban vonzanak háziverebeket (3.a-b ábra), szén-cinegék (3.c-d ábra), szarkákat (3.e-f ábra) és barázdabillegetőket (3.g-h ábra), mely madarak tervszerűen fogdossák össze az üvegfelületekre leszálló és ott rajzó rovarokat, amelyekkel bizonyos pókok is

táplálkoznak (3.i-l ábra). Ugyanakkor e madarak elfogyasztják e pókokat is, amelyek így nemcsak ragadozók, hanem egyben zsákmányok is a poláros fényszennyező épületeknél kialakuló táplálkozási hálózatban.

A szóban forgó rovarrevő madarak számára első közelítésben előnyt jelent a poláros fényszennyező forrásokhoz odavonzott polarotaktikus rovarok tömege, ami időszakos és térben jól körülhatárolt, bő zsákmányforrást jelent. Ezt különösen a szarkák képesek kiaknázni, nem lévén természetes ellenségeik az épületek környékén. Másrészről viszont a tömegrajzó tegzesek által odavonzott fészekrabló szarkák megnövekedett predációs veszélyt jelentenek a verebekre, billegetőkre és cinkékre. Ez a helyzet egy tipikus és csak most fölismert ökológiai csapda [9, 11] kialakulását eredményezheti a verebek, billegetők és cinkék számára: (i) A poláros fényszennyező üvegfelületekhez vonzó polarotaktikus tegzesek tömege a közelbe csalja az említett madarakat. (ii) E madarak tojást raknak az üvegépületek közelében a bőséges rovarzsákmánynak köszönhetően. (iii) A szarkák elpusztítják a billegetőket, verebek és cinkék fiókáit. (iv) A szarkák fészekrablását tovább tetézi, hogy az időszakosan (a tegzesrajzáskor) megjelenő táplálékhiány több billegető-, veréb- és cinkéfióka kifejlődését eredményezheti, viszont a rövid ideig tartó táplálékhiány elmúltával e madarak már nem találnak a területen elegendő táplálékot, és elpusztulnak. Ezáltal tehát egy kezdetben előnyösnek tűnő élőhely a billegetők, verebek és cinkék populációja számára hátrányosnak bizonyul.

Hasonló, de még összetettebb táplálékhálózatot figyeltünk meg egy másik poláros fényszennyező forrásnál, a budapesti pakuratónál: az erősen és vízszintesen polarizáló fekete olajfelszín (1.b ábra) polarotaktikus vízirovarok tömegeit vonzotta magához (2.a-d ábra), mely rovar tömeg számos rovarrevő madarat (3.m-q ábra) és denevért (3.r ábra) csalt a közelbe, amelyeket gyakran foglyul ejtett a ragacos pakura. A csapdába esett madarak és denevérek tetemei pedig ragadozó madarakat, például baglyokat (3.s ábra) és vércsét (3.t ábra) csábítottak a pakuratóhoz, melyek szintén a pakurába ragadtak és elpusztultak. Ekkor tehát a táplálékhálózat összes tagja a poláros fényszennyező pakurató áldozata lett.

A poláros fényszennyezés ellenszerei

A PF egyik lehetséges ellenszere, hogy az azt okozó tükröző felületeket tegyük olyan durvává, hogy a róluk visszaverődő, s depolarizálódó fény polarizációfoka essen a polarotaktikus vízirovarok ingerküszöbe alá. A felületi durvaság további előnye, hogy a durva felszínről visszavert fény polarizációiránya általában nem vízszintes, miáltal nem vonzó a polarotaktikus vízirovarok számára. Ebből kifolyólag például a piszkos autók matt felületéről visszavert fény kevésbé poláros, mint a csillogó felszínűekéről tükröződő. Az

Umow-szabály miatt pedig a fehér vagy világos színű autókarrasszéria kevésbé polarizálja a róla visszaverődő fényt, mint a sötét. Ezért a legkörnyezetbarátabb autó az, amelyik világos és sohasem mossák, más szóval a „legzöldebb” autó fehér és piszkos. Ezért javasoltuk [8], hogy a természetvédelmi vizes élőhelyeket csak fehér vagy világos színű autókkal lehessen látogatni, miáltal elkerülhető a veszélyeztetett polarotaktikus vízirovarok autókhoz való vonzódása és rájuk történő petézése.

A lárvaként bizonyos víztestekben fejlődő kérészek imágóinak az erősen poláros fényszennyező aszfaltutakhoz való vonzódása és lepetézése [4] is kiküszöbölhető, ha a kérészek előfordulási helyei közelében futó útszakaszok felületét a visszaverődő fényt depolarizáló tulajdonságúvá, azaz durvává és világossá tesszik, például fehér és szemcsés anyag (például sóder) aszfaltba való hengerlésével.

Hasonlóképpen, a PF csökkentése céljából tanácsos volna megtiltani a mezőgazdáknak, hogy védett vizes területek közelében sima, fekete műanyag fóliákat (*1.c ábra*) használjanak: ahol lehetséges, ott ezeket a fényt kevésbé polarizáló fehér, sárga vagy világosszürke, s lehetőleg matt felületű műanyag fóliákra kellene cserélni.

A vízirovarok polarizációs ökológiai csapdájaként [9, 11] működő városi csupaüveg épületek poláros fényszennyezését (*1.g ábra*) a következő környezetbarátabb építészeti megoldásokkal lehetne kiküszöbölni, vagy csökkenteni:

- Minimalizálni kell az üvegfelületeket: kerülendő minden fölösleges üvegtábla, melynek csak díszítő szerepe van. Egy épületben gyakorlatilag csak az ablakok a szükséges üvegfelületek.

- Kerülendők a fényes (sima) felszínű díszteglák is, helyettük matt felületűek használandók.

- Ugyancsak kerülendők a fényes és sötét burkolófelületek.

- Az ablakokon fehér függönyök használandók, melyek lehetőleg be is húzandók az ablaküvegről visszavert fény polarizációfokának csökkentése érdekében.

- Mivel a vízirovarok általában nem érzékelik a vörös fényt, s így számukra a vörös és fényes felületek sötétnek és erősen polarizálónak tűnnek, ezért kerülendő a fényes és vörös felületek használata.

- Az épület felületei nem lehetnek túl világosak sem, mert napnyugta után nagy mennyiségű városfényt vernek vissza, ami fototaxissal vonzhatja a védendő rovarokat. Az optimális kompromisszum a közepszürke és matt felületek használata, melyek csak mérsékelten vernek vissza fényt, gyenge és általában nem vízszintes polarizációval.

- Az ablakok ne vízszintes forgástengely körül legyenek csak részben dönthetőek, hanem függőleges forgástengely körül teljesen nyithatóak, miáltal sokkal kisebb eséllyel ejthetik csapdába az odavonzott és a szobákba bejutott rovarokat. Ha egy épület élővizek közelében áll, és mégis vízszintes tengely mentén részben dönthető bukóablakokkal rendelkezik, akkor úgy tehető „zöldebbé”, hogy az ablakait

(ha lehetséges) zárva tartják a polarotaktikus és/vagy fototaktikus rovarok fő (tavaszi, esetleg őszi) rajzási időszaka(i) alatt.

A poláros fényszennyezés hasznosítása

A PF környezetbarát módszert kínál a haszonállattartásban igen káros és az emberre is veszélyes betegségek kórokozóit terjesztő vérszívó böglyök új típusú csapdába ejtésére. A szabadalmazás alatt álló, TabanoId technológiának nevezett módszer kifejlesztését a böglyök pozitív polarotaxisának fölfedezése tette lehetővé, vagyis annak fölismerése, hogy e vérszívó rovarok a vízszintesen poláros fényhez vonzódnak, ezért az ilyen fényt keltő alkalmas csapdaszerkezetekkel befoghatók és elpusztíthatók. Az alapkutatást az OTKA is támogatja. 2009 tavaszától egy Eu-FP7 kutatás-fejlesztési pályázat (TaBaNOId-232366) teszi lehetővé a poláros böglyöcsapda prototípusának gyártását és terepen történő tesztelését, optimalizálását. A TabanoId technológia jól szemlélteti, hogy a fizika és a biológia szoros együttműködése milyen tudományközi fölfedezéshez vezethet, s miként nyerhet egy tiszta alapkutatási, biofizikai felismerés konkrét gyakorlati alkalmazást. Az elért eredményért e cikk két szerzője: *Horváth Gábor* biofizikus, *Kriska György* biológus kiérdemelte az OTKA-tól a *hónap kutatói* címet.

Köszönetnyilvánítás: Kutatómunkánkat a K-6846 számú OTKA pályázat támogatja. *Horváth Gábor* köszöni az Alexander von Humboldt Alapítvány nagyjértékű műszeradományát. A szerzők hálásak *Andrikovics Sándor, Bernáth Balázs, Boda Pál, Csabai Zoltán, Benno Meyer-Rochow, Molnár Gergely, Rudolf Schwind, Szedenics Gábor, Szivák Ildikó, Varjú Dezső, Rüdiger Webner, Hansruedi Wildermuth és Jochen Zeil* kollégáiknak a gyümölcsöző hazai és nemzetközi együttműködésekért.

Irodalom

1. Rich C., Longcore T.: *Ecological Consequences of Artificial Night Lighting*. Island Press, Washington – London, 2006.
2. Horváth G., Zeil J.: Kuwait oil lakes as insect traps. *Nature* 379 (1996) 303–304.
3. Horváth G., Bernáth B., Molnár G.: Dragonflies find crude oil visually more attractive than water: Multiple-choice experiments on dragonfly polarotaxis. *Naturwissenschaften* 85 (1998) 292–297.
4. Kriska G., Horváth G., Andrikovics S.: Why do mayflies lay their eggs *en masse* on dry asphalt roads? Water-imitating polarized light reflected from asphalt attracts *Ephemeroptera*. *Journal of Experimental Biology* 201 (1998) 2273–2286.
5. Horváth G., Varjú D.: *Polarized Light in Animal Vision – Polarization Patterns in Nature*. Springer Verlag, Heidelberg – Berlin – New York, 2004.
6. Wildermuth H., Horváth G.: Visual deception of a male *Libellula depressa* by the shiny surface of a parked car (Odonata: Libellulidae). *International Journal of Odonatology* 8 (2005) 97–105.
7. Csabai Z., Boda P., Bernáth B., Kriska G., Horváth G.: A 'polarization sun-dial' dictates the optimal time of day for dispersal by flying aquatic insects. *Freshwater Biology* 51 (2006) 1341–1350.
8. Kriska G., Csabai Z., Boda P., Malik P., Horváth G.: Why do red and dark-coloured cars lure aquatic insects? The attraction of water insects to car paintwork explained by reflection-polarisation signals. *Proceedings of the Royal Society of London B* 273 (2006) 1667–1671.
9. Robertson B. A., Hutto R. L.: A framework for understanding ecological traps and an evaluation of existing evidence. *Ecology* 87 (2006) 1075–1085.

10. Horváth G., Malik P., Kriska G., Wildermuth H.: Ecological traps for dragonflies in a cemetery: the attraction of *Sympetrum* species (Odonata: Libellulidae) by horizontally polarizing black gravestones. *Freshwater Biology* 52 (2007) 1700–1709.
11. Horváth G., Kriska G.: Polarization vision in aquatic insects and ecological traps for polarotactic insects. In: J. Lancaster R. A. Briers (szerk.) *Aquatic Insects: Challenges to Populations*. UK: CAB International Publishing, Wallingford, Oxon, (2008) 204–229.
12. Kriska G., Malik P., Szivák I., Horváth G.: Glass buildings on river banks as “polarized light traps” for mass-swarmed polarotactic caddis flies. *Naturwissenschaften* 95 (2008) 461–467.
13. Malik P., Hegedüs R., Kriska G., Horváth G.: Imaging polarimetry of glass buildings: Why do vertical glass surfaces attract polarotactic insects. *Applied Optics* 47 (2008) 4361–4374.
14. Schwind R.: Sehen unter und über Wasser, Sehen von Wasser. *Naturwissenschaften* 72 (1985) 343–352.
15. Schwind R.: Polarization vision in water insects and insects living on a moist substrate. *Journal of Comparative Physiology A* 169 (1991) 531–540.
16. Schwind R.: Spectral regions in which aquatic insects see reflected polarized light. *Journal of Comparative Physiology A* 177 (1995) 439–448.

SZÉN NANOSZERKEZETEK ELMÉLETI VIZSGÁLATA

Rusznayk Ádám, Koltai János, Zólyomi Viktor, Kürti Jenő

ELTE Fizikai Intézet, Biológiai Fizika Tanszék

A nanoszerkezetek vizsgálata napjaink elméleti és kísérleti kutatásainak élvonalába tartozik. A nanométeres objektumok makroszkopikusan is mérhető tulajdonságainak magyarázata már csak a kvantummechanika fegyvertárával lehetséges. A nanotechnológia alkalmazási lehetőségeit kutatva ebben a mérettartományban keresik – egyebek között – az orvosi műszerek új generációját vagy a korlátait súroló félvezető alapú mikroelektronika lehetséges alternatíváit. Éppen ezért minden elméleti munka döntő fontosságú lehet, amely a költséges kísérleteknek irányt mutat, értelmezi, vagy éppen egyszerűsíti azokat.

A nanométeres mérettartományba esnek a tisztán szénatomokból álló kalitkaszzerű alakzatok is, melyek tipikusan öt-, illetve hatszögekből épülnek fel. Ilyenek például a fullerének és a szén nanocsövek.

A szerzők egyikének a *Fizikai Szemle* hasábjain korábban napvilágot látott népszerűsítő írásaival szemben, amelyek a fullerének és szén nanocsövek alapvető tulajdonságait és felhasználási területeit mutatták be [1, 2], ezen cikkünkben elméleti eredményeket tárgyalunk. Illusztráljuk a számítások technikai nehézségeit, a szén nanocsövek esetére bemutatjuk, hogyan lehet a molekulák szimmetriatulajdonságait messzemenően kihasználva drasztikusan csökkenteni a numerikus számolások gépidejét, ugyanakkor meg-

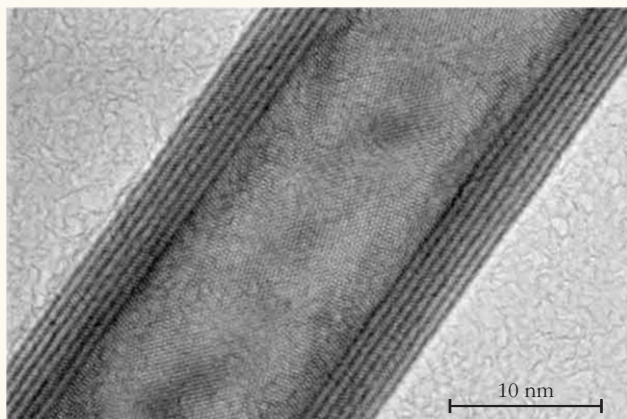
tartva a fizikai pontosságot, és hogyan lehet a kísérleti munkában jól felhasználható adathalmazt készíteni. Továbbá bemutatjuk a $C_{60}C_8H_8$ fullerén–kubán molekulakristály modelljét, és ennek keretében rámutatunk, hogy egy jó modell jóslatai miként mozgíthatják elő a kísérleti kutatást.

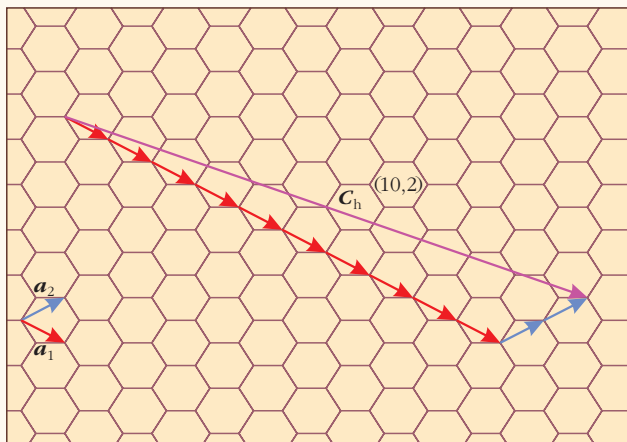
A szén nanocsövekről általában

A kalitkaszzerű szénszerkezetek közül talán a szén nanocsöveket övezi a legnagyobb figyelem. Számos kedvező, illetve különleges tulajdonságuk miatt mind a technikai felhasználás területén, mind pedig elméleti szempontból is igen érdekes molekulák. Elnevezésük onnan ered, hogy olyan hengerek, melyek palástja hatszöges szénatomrácsból épül fel, és e hengerek átmérője a nanométeres nagyságrendbe esik. Léteznek egyfalú, illetve több koaxiális hengerből álló többfalú nanocsövek is (1. ábra). Az egyfalú nanocsövek hossza több mikrométert is elérhet, sőt a gyorsan fejlődő előállítási módszereknek köszönhetően már pár centiméteres hosszúságú darabokat is készítettek. A hengerek végei lehetnek nyitottak, illetve zártak, ez utóbbi esetben a lezáró „sapkák” már ötszögeket is tartalmaznak. Maga a kiterített palást a grafit egy hatszöges síkjának, azaz a grafénnek egy darabját képezi. Emiatt a szén nanocsövek egyes fizikai tulajdonságai első közelítésben a grafén viszonylag egyszerűen meghatározható tulajdonságaiból származtathatók. A részletes elemzés helyett itt csak néhány, a szimmetriatulajdonságok szempontjából fontos dolgot említünk meg. (Megjegyezzük, hogy legújabbban – amióta kísérletileg hozzáférhetővé vált – a grafén is intenzív kutatások tárgya lett.)

A szén nanocsövek palástja egyértelműen jellemezhető úgy, mintha a grafénsík egy véges szélességű darabkájából keletkezett volna, megfelelő felcsavarással. Ez a felcsavarás igen sokféleképpen lehetséges annak függvényében, hogy a grafénsíkot alkotó atomok közül mely párok kerülnek fedésbe. A fedésbe kerülő atomokat összekötő *kiralitási vektort* szemlél-

1. ábra. Dupla falú szén nanocsövek HRTEM-felvétele





2. ábra. A hatszöges grafénsík egy darabja, amelyen \mathbf{a}_1 és \mathbf{a}_2 az elemi rácsvektorok. A \mathbf{C}_h vektor a $(10,2)$ számpárral jellemzett szén nanocső kiralitási vektora, amely a felcsavarás után kialakuló henger palástján fedésbe kerülő két atomot köt össze.

teti a 2. ábra. Minden szén nanocső egyértelműen jellemezhető e vektorral. Ez a vektor pedig felírható a grafénsík két elemi rácsvektorának lineáris kombinációjaként. A lineárkombinációs együtthatók egészek, és természetesen egyértelműen jellemzik a kiralitási vektort, s ezzel a szén nanocső típusát is. Az (n_1, n_2) együtthatópárt kiralitási indexeknek nevezzük.

A grafénsík eltolási szimmetriája (a 2. ábra \mathbf{a}_1 , illetve \mathbf{a}_2 elemi rácsvektorai mentén) öröklődik a föltekert molekulán. A grafén elemi eltolásvektoraiból két vektor képezhető: az egyik a föltekert cső hossz tengelyének irányába mutat, a másik erre merőleges. A cső tengelyének irányába mutató vektor kijelöli a henger eltolási szimmetriáját, vagyis található a hengernek egy olyan gyűrűje, amire ezt a vektort alkalmazva önmagára képezzük le a csövet. A hossz tengelyre merőleges irányba mutató vektor pedig, a nanocsőre nézve egy forgatást határoz meg. Az eltolási szimmetria elemi cellájában lévő atomok száma, valamint a képzett henger más geometriai paraméterei mind egyszerűen kifejezhetők az (n_1, n_2) számpár segítségével – amennyiben a görbületi effektusokat elhanyagoljuk (1. táblázat).

A csavartengely-szimmetria

A szén nanocsövek alkalmazása szempontjából az egyik legfontosabb probléma az, hogy előre megadott kiralitási indexű, egyfalú szén nanocsövek előállítását jelenleg még nem megoldott. A mintákban egyszerre sokféle kiralitású cső van jelen. A kísérleti vizsgálatok közül a Raman-spektroszkópia képes arra, hogy az egyfalú szén nanocsövekből álló „keverék” minta spektrumából azonosítsa az (n_1, n_2) számpárt, vagyis a mintában lévő szén nanocsövek típusát. Ez az azonosítás egy jellegzetes csúcs, a szén nanocső teljesen szimmetrikus, sugár irányú rezgési módusa, a „lélegző módus” segítségével vihető véghez (*Radial Breathing Mode*, RBM). E módus megfelel a grafén síkra merőleges eltolásának, így annak spektrumában nem szerepel, speciálisan csak a szén nanocsövekben fordul elő.

1. táblázat

A szén nanocsövek néhány geometriai paraméterének függése a kiralitási indexektől

$$n = \text{luko}(n_1, n_2)$$

$$R = \begin{cases} 3, & \text{ha } \frac{n_1 - n_2}{n} \text{ osztható } 3\text{-mal} \\ 1, & \text{egyébként} \end{cases}$$

$$\mathbf{c}_0 = -\frac{n_1 + 2n_2}{nR} \mathbf{a}_1 + \frac{2n_1 + n_2}{nR} \mathbf{a}_2$$

$$a_0 = |\mathbf{a}_1| = |\mathbf{a}_2|$$

$$c = |\mathbf{c}_0| = \frac{\sqrt{3}}{nR} a_0 \sqrt{n_1^2 + n_1 n_2 + n_2^2}$$

$$d = \frac{a_0}{\pi} \sqrt{n_1^2 + n_1 n_2 + n_2^2}$$

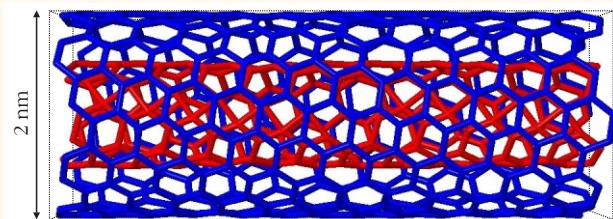
$$N = 2q = 4 \frac{n_1^2 + n_1 n_2 + n_2^2}{nR}$$

(n_1, n_2) a kiralitási indexeket, $\text{luko}(n_1, n_2)$ az n_1 és n_2 szám legnagyobb közös osztóját, \mathbf{c}_0 a nanocső hossz tengelyének irányába mutató rácsvektort, c az utóbbi hosszát, vagyis az egydimenziós rács-állandót, d a cső átmérőjét jelöli, míg N az eltolásinvariáns elemi cellában lévő szénatomok száma. Megjegyzendő, hogy az átmérőre és a rácsvektorra vonatkozó, itt látható összefüggések csak addig igazak, amíg a görbületi effektusok elhanyagolhatók.

Célunk olyan kiterjedt elméleti adatbázis elkészítése, amely minél több egyfalú nanocsőre tartalmazza nemcsak az RBM-módusok azonosítására alkalmas frekvenciákat, hanem a teljes fononspektrumot is. Az irodalomban már sok olyan munka látott napvilágot, amelyben foglalkoztak a különböző típusú egyfalú szén nanocsövek RBM-frekvenciájának kérdésével, a sok különböző matematikai módszer alkalmazása miatt azonban azok egységes rendszerbe nem foglalhatók. Az alábbiakban egy olyan egységes tárgyalásmódot mutatunk be, melyben azonos matematikai módszer alkalmazható minden egyfalú szén nanocsőtípusra [3].

Egy molekula rezgési módusainak elméleti úton való kiszámítása abból áll, hogy elvégezzük a molekula teljes rezgési analízisét ahhoz hasonlóan, ahogy a mechanikában egy rugórendszer normálmódusait határozzuk meg, vagyis harmonikus közelítésben kiszámítjuk az erő-állandó-mátrixot. Az előállított erő-állandó-mátrixból a diagonalizálási eljárással kapott sajátvektorok adják meg a magok elmozdulását leíró vektorokat, míg a sajátértékek a normálmódus frekvenciájának négyzetével arányosak.

A rezgési analízis elvégzése során általában az erő-állandó-mátrix kiszámítása a legidőigényesebb lépés. A mátrix elemeinek száma egy N atomos molekula esetén éppen $3N \times 3N$. Az egy mátrixelem kiszámításához szükséges gépidő az alkalmazott numerikus módszertől függ. A kísérleti eredményekkel való összevetetőség fenntartása érdekében a széles körben használt *sűrűségfüggő elmélet* (*Density Functional Theory*, DFT) alkalmaztuk. Ez a legmagasabb szintű,



3. ábra. Koaxiálisan egymásba helyezett szén nanocsövek. A másfél nanométernél nagyobb átmérőjű szén nanocsövekben kisebb átmérőjű csövek helyezkedhetnek el.

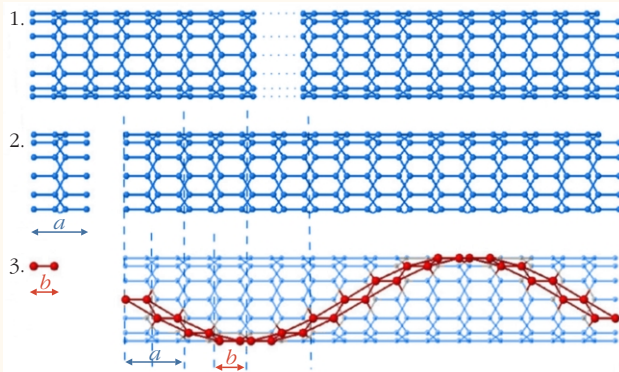
úgynevezett első elvű (*first principles*) módszer, amivel több száz atomot tartalmazó rendszerek is még kezelhetők.

Az adatbázis elkészítése több szempontból is nehezségekbe ütközik. Ezek közül az első az, hogy elméletileg rendkívül nagy számú szén nanocső képezhető. Pontosabban, annyi, ahány számpár képezhető az egész számokból (n_1, n_2) alakban. A kísérleti szempontból érdekes nanocsövek száma természetesen ennél sokkal kevesebb. A számpárok egyértelműen meghatározzák a cső átmérőjét (1. táblázat), és így könnyen kiválaszthatók belőlük a fizikailag érdekesek. A nagyon kis és nagyon nagy átmérőket nem érdemes figyelembe venni. Ennek oka az, hogy nagy átmérő esetén a nanocső tartalmazhat, és leggyakrabban tartalmaz is más, kisebb átmérőjű nanocsöveket (3. ábra). Ezekre a többfalú szén nanocsövekre az itt tárgyalt módszerek már nem alkalmazhatók, míg kis átmérők mellett egyrészt az egyre jelentősebb görbületi effektusok nehezítik a számítást, másrészt a valószínűségben nem is fordulnak elő, ha $n_1 < 3$.

A másik probléma abban áll, hogy a kiralitási indexek növelésével nő az átmérő és az atomok száma is (1. táblázat). A napjainkban elérhető számítógépekkel legfeljebb 400–500 atomos molekulák vizsgálhatóak, ezzel szemben egy valós egyfalú szén nanocső több százezer szénatomot is tartalmazhat.

A számításokat nagyban megkönnyíti a minden eltolási szimmetriával rendelkező rendszerre, így a szén nanocsövekre is alkalmazható, a szilárdtestfizikában gyakran használt *periodikus határfeltétel* módszer. Ennek keretében az eltolási szimmetriát kihasználva, elegendő a rendszernek csak az eltolási invariáns elemi cellájára végezni számításokat. A rendszert leíró hullámfüggvény a *Bloch-tétel* szerint kiterjeszthető a teljes molekulára, és a *Born–Kármán-féle periodikus határfeltétel*tel végtelen hosszú csövet modellezhetünk. E közelítésnek azért van jogosultsága, mert a szén nanocsövek hossztengetyirányú kiterjedése több nagyságrenddel nagyobb, mint az átmérője, s ezért a fizikai tulajdonságait a henger palástja fogja meghatározni, ezekhez csak elhanyagolható járulékot ad a csöveket lezáró sapka, illetve a nyílt csővég.

Az eltolási szimmetria kihasználásával a feladatunk mégsem válik megoldottá – két okból. A fizikailag érdekes átmérőtartományban képezhetők olyan csövek is, amelyek sok száz atomot tartalmaznak az elemi cellájukban, és ezért numerikusan nem vizsgálhatók. A modell másik gyengesége, hogy a hosszútávú



4. ábra. Az ábra azt szemlélteti egy akirális cső példáján, miként változik az elemi cella mérete annak függvényében, hogy a szén nanocsövek melyik szimmetriatulajdonságát alkalmazzuk. Az 1. esetben nem használunk ki szimmetriát, az elemi cella a teljes molekula. A 2. esetben alkalmazzuk az eltolási szimmetriát, ekkor az eltolásra invariáns elemi cellát és a belőle építhető csövet ábrázoltuk (az eltolási vektor nagyságát a szemlélteti). A 3. eset pedig a csavartengely-szimmetria alkalmazása esetén mutatja az elemi cellát és a molekula fölépítését. Ekkor az elemi cella hosszát b mutatja.

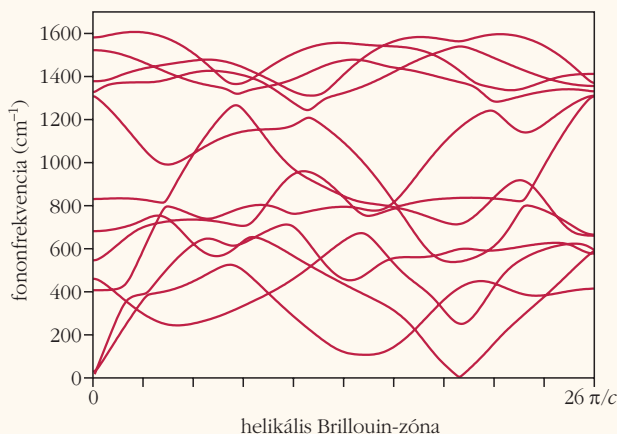
vú kölcsönhatásokat nem veszi helyesen figyelembe, az elektronok közötti kölcsönhatás hatótávja csupán az eltolási invariáns elemi cella fele.

A megoldást abban a szimmetriatulajdonságban találhatjuk meg, amit az irodalomban helikális, illetve csavartengely-szimmetriának neveznek. Ennek műveletei egy (a cső hossztengetye körüli) forgatásból, illetve egy (forgatási tengely irányú) eltolásból állnak. Alapos vizsgálat után, a szén nanocsövekre ezt a szimmetriát kihasználva fény derül arra, hogy az elemi cellák (a kiralitási indextől függetlenül) két atomból állnak éppen úgy, mint a grafén esetében. Szemléletesen a 4. ábra mutatja a (7,0) számpárral jellemzett egyfalú szén nanocső felépítését egy véges darab esetén, valamint a periodikus határfeltétel, illetve a csavartengely-szimmetria kihasználásával.

A csavartengely-szimmetria felhasználásával az erőállandó mátrix meghatározása és a hosszútávú kölcsönhatások figyelembevétele igen egyszerűvé válik. A numerikusan igen költségesen előállítható erőállandó mátrixelemek közül csak kisszámút kell meghatározni, a többi szimmetriaműveletek segítségével származtatható. A hosszútávú kölcsönhatások hatótávjának növelése is sokkal kisebb gépidőt igényel, mert az alkalmazott eltolásinvariáns cellák számával csak lineárisan, míg a periodikus határfeltétel alkalmazása mellett négyzetesen nő a kiszámolandó mátrixelemek száma.

A most bemutatott módszer segítségével kiszámítottuk 50 különböző szén nanocső fonondiszperzióját. Nemcsak a nulla hullámszámnak megfelelő, úgynevezett Γ pontban, ahová az említett lélegző módus is tartozik, hanem a teljes helikális Brillouin-zónában, amely az 1. táblázat jelöléseivel $6n$ sávot tartalmaz. Példaként az 5. ábra mutatja a (6,2) számpárral jellemzett nanocső fonondiszperzióját, amely 12 sávot tartalmaz.

A numerikus számítási részletek mellőzésével most pár eredményt mutatunk be. Elsőként az elemieltolás-



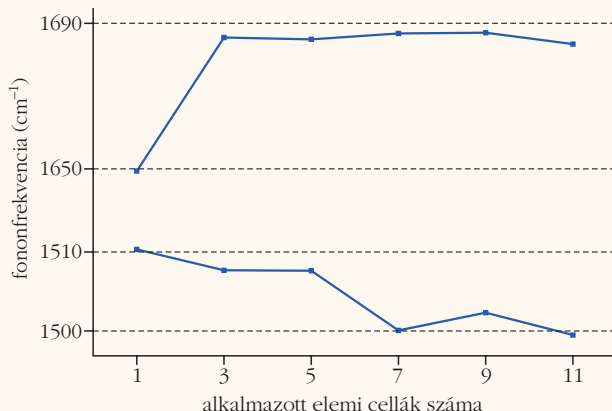
5. ábra. A (6,2) kiralitási indexekkel jellemzett szén nanocső fonondiszperziója. A helikális Brillouin-zóna a $[0, 26\pi/c]$ tartományban értelmezett, ahol c az eltolásinvariáns elemi cella hossza.

invariáns cellák számának kérdésével foglalkozunk. Mint korábban említettük, ezek száma szemléletesen azt határozza meg, hogy a hosszútávú kölcsönhatásoknak numerikusan milyen maximális hatótávot engedünk meg. Azt tapasztaltuk, hogy a numerikus frekvenciaértékek a cellák számának változtatásával konvergálnak. A 6. ábra a helikális Brillouin-zóna egy szabadon választott pontjában mutatja pár sáv konvergenciáját.

További tapasztalatunk szerint a fémcső nanocső helikális Brillouin-zónája tartalmaz olyan pontokat, ahol nem elérhető a konvergencia. E pontokban az egydimenziós fémekre jellemző anomális viselkedés, az úgynevezett Kohn-anomália lép fel. Kiküszöbölésükhöz végtelen sok elemi cella figyelembevétele lenne szükséges, de ez numerikusan nem érhető el. Egy másik megoldás lehetne a *perturbatív sűrűség-funkcionál-elmélet* alkalmazása.

Összehasonlító vizsgálatokat végeztünk, amelyek során olyan csőpárok spektrumát vetettük össze, melyekre a kiralitási indexek (n, m) és $(2n, 2m)$ voltak. Ez azért érdekes, mert ekkor a grafén diszperziós relációjából származtatható minden második fonondiszperziós vonalnak meg kellene felelnie egymásnak. Az

6. ábra. A (4,2) kiralitási indexekkel jellemzett szén nanocső fonondiszperziójából, a helikális Brillouin-zóna tetszőleges pontjában, a két felső sáv frekvenciaértékeit ábrázoltuk az alkalmazott elemi cellák számának függvényében. A numerikus pontosság körülbelül 4–5 hullámszám, ennek figyelembevételével azt mondhatjuk, hogy 7 elemi cella esetén már konvergáltak a görbék.



ettől való eltérés lehetőséget nyújt a numerikusan számolt fonondiszperzió átmérőfüggésének, vagyis a görbületi effektusoknak a tanulmányozására is. Azt tapasztaltuk, hogy az átmérő csökkenése az optikai módusok lokális minimumában felvett értékének és az ottani második deriváltjának is a csökkenését okozza. Ezzel értelmezni tudtuk a kettősfalú szén nanocsővek Raman-spektrumában megjelenő rendezetlenség indukálta sávra (D-sáv), illetve annak a „felharmonikusára” (D*-sáv) vonatkozó kísérleti eredményeket.

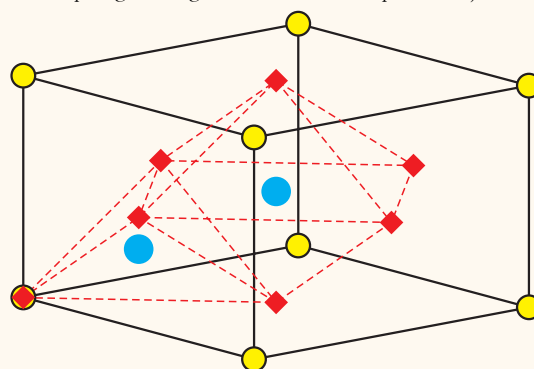
A C_{60} fullerén-kubán ko-kristály

Régóta ismert tény, hogy a C_{60} fullerénmolekula kristálya szobahőmérsékleten lapcentrált köbös rács. A molekularács pontjaiban elhelyezkedő molekulák közötti térrész két csoportba sorolható. Az egyik típusú üreg tetraédes, míg a másik oktaédes (7. ábra). Az előbbit négy, az utóbbit hat C_{60} molekula veszi körül. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az üregek feltölthetők. A vizsgálatok eddig főleg az üregek alkáli ionokkal való feltöltésére irányultak, és kimutatták, hogy az alkáli atomok és a fullerének arányának függvényében a keletkezett termék szigetelő, vezető, speciális esetben szupravezető is lehet.

A fullerénrács üregei azonban feltölthetők más jellegű molekulákkal is. Egy nemrégiben elvégzett kísérletben a kocka alakú kubán (C_8H_8) volt a töltőanyag, az oktaédes üregekben [4]. A teljes kristályt úgy képzelhetjük el, mintha a fullerén lapcentrált köbös rácsában elhelyeznénk egy másik, eltolt lapcentrált köbös rácsot, amit kubánmolekulák alkotnak. A továbbiakban ennek elméleti vizsgálatát mutatjuk be részletesebben [5].

A fullerén-kubán ko-kristály numerikus modellezésénél elsőként azt kell figyelembe venni, hogy a kísérleti eredmények szerint a kubánmolekulák rögzített állásúak, míg a fullerének szobahőmérsékleten szabadon elforoghatnak. Mivel az egyszerre vizsgálható atomok száma itt is korlátozott, olyan modellt készítettünk, amelyben az elemi cella pusztán csak egy C_{60} molekulát tartalmaz. Ekkor elhanyagoljuk azt a kölcsönhatást, ami abból adódna, hogy egy rácson belül

7. ábra. A C_{60} fullerén lapcentrált köbös rácsában a két világoskék pont egy tetraédes, illetve egy oktaédes üreg helyét mutatja, a rombuszok pedig az üregeket körülvevő rácspontokat jelölik.



2. táblázat

A különböző irányultsággal figyelembe vett fullerénnel optimalizált geometria rácsállandói a kísérleti eredményekkel összevetve

	T_h	C_3	D_{3d}	kísérlet
C_{60}	1,417 nm	1,420 nm	1,429 nm	1,415 nm
$H_8C_8C_{60}$	1,454 nm	1,457 nm	1,462 nm	1,474 nm

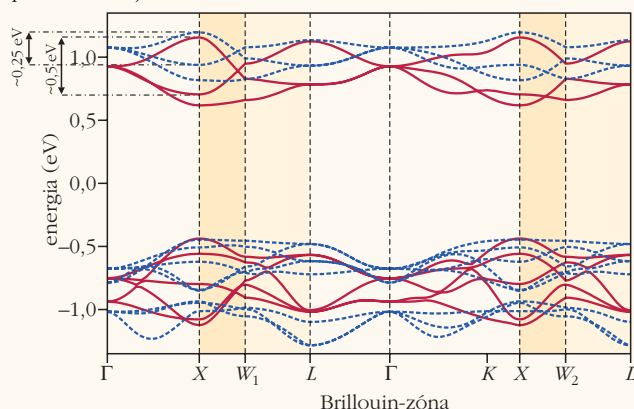
a rácspontokban lévő fullerének különböző irányultsággal állhatnak be. Numerikusan a fullerének szabad forgása nem vehető figyelembe maradéktalanul. Modellünkben három magas szimmetriájú beállást vizsgáltunk meg, amelyeket szimmetriacsoportjukkal (T_h , C_3 , illetve D_{3d}) jellemezhetünk.

Első lépésként geometriai optimalizálást végeztünk a C_{60} , illetve a $C_{60}C_8H_8$ rácsra. A kapott rácsállandókat összevetettük a kísérleti eredményekkel (2. táblázat). Megállapíthatjuk, hogy numerikus modellünkben mindhárom irányultságnál a rácsállandóra a C_{60} rácsban kicsiny felülbecslést, míg a $C_{60}C_8H_8$ esetén alulbecslést kapunk. Továbbá az is jól látható, hogy a kubán beillesztését követő rácsállandó növekedése nem mutat jelentős irányultságfüggést.

Második lépésként az elektronok sávszerkezetét tanulmányoztuk. A lapcentrált köbös rács Brillouin-zónájában a lehetséges k pontokat, azok szimmetriatulajdonságait, illetve ezeken keresztül az elektronok sávszerkezetét erősen befolyásolja a rács valós térbeli szimmetriája. Ezt numerikus számításaink során reprodukálni tudtuk. Érdekesség ezzel szemben az, hogy az állapotsűrűség nem rendelkezik számottevő irányultságfüggéssel. Összevetettük a C_{60} , illetve a $C_{60}C_8H_8$ sávszerkezetét, és világosan látható a kubán behelyezése miatt keletkezett rácsállandó-növekedés, hiszen ez az energiasávok összehúzódására vezet.

Külön érdekes megvizsgálni a legalacsonyabb betöltetlen sávot. E sávnál éppen olyan összeszűkülést, tehát állapotsűrűség-növekedést tapasztaltunk (8. ábra), mint a káliummal dúsított C_{60} rács esetén (K_3C_{60}).

8. ábra. A fullerén–kubán ko-kristály (szaggatott vonal) és a fullerén molekulakristály (folytonos vonal) sávszerkezete. A Fermi-energiát mindkét esetben a 0 eV pontba helyeztük el. Jól látható, hogy a sávok a két esetben megfeleltethetők egymásnak, és a $(C_8H_8C_{60})$ esetében a sávok energiában összeszűkülnek. Ezt szemléltetik a X pontban berajzolt értékek.



Ennek értelmében, hasonlóan a K_3C_{60} rácsához, a $C_{60}C_8H_8$ is potenciális jelölt lehet szupravezető anyagnak, feltéve, hogy megfelelően lehet adalékolni. Ezt az elméleti eredményt kísérleti megfigyeléssel még alá kell támasztani.

További érdekes eredménye az elméleti modellnek a két alkotóelem közötti töltésátvitel nagysága, illetve iránya. Eredményeink szerint annak ellenére, hogy a fullerénmolekula közismerten nagy elektronegativitással rendelkezik, a $C_{60}C_8H_8$ rácsban mégis a kubánmolekulán jelentkezik elektrontöbblet. Az egyes atomokon található töltésmennyiség kiszámítására a Bader-analízist alkalmaztuk. A töltésátvitel nagysága igen csekély, csupán csak $0,0025 e^-/CH$ a C_8H_8 , illetve $0,0005 e^-/C$ a C_{60} esetében. Ez a kis töltésátvitel az alrendszer molekulapályáinak igen kicsiny hibridizációjára utal.

Összefoglalás

Röviden bemutatunk néhány példát a szén nanoszerkezetek világából, illusztrálva az elméleti vizsgálatok nehézségeit. A szén nanocsövek példáján keresztül tárgyaltuk a molekula szimmetriatulajdonságait kihasználó egyszerűsítő módszereket. A szimmetriák felhasználásával egységes módon számíthattuk ki igen sok különböző szén nanocső fonondiszperzióját. Ez elősegíti a szén nanocsövek kísérleti azonosítását. A numerikus módszer korlátai közé tartozik, hogy a Kohn-anomália miatt fémes szén nanocsövek nem vizsgálhatók kellő pontossággal ilyen módon.

A fullerén–kubán ko-kristály elméleti vizsgálata során rámutattunk arra, hogy ez a szerkezet megfelelő adalékolással esetleg alkalmas lehet a szupravezetésre, így a kísérleteket érdemes ebbe az irányba is folytatni. Az alkalmazott modell keretein belül megvizsgáltuk az alkotóelemek közötti töltésátvitelt is. Arra az érdekes következtetésre jutottunk, hogy hiába magas a fullerénmolekula elektronegativitása, ebben a kristályszerkezetben elektronleadóként működik. Továbbá a modell keretein belül vizsgáltuk az eredményeket a forgó fullerénmolekulák pár lehetséges irányultságánál. Arra a következtetésre jutottunk, hogy különböző szimmetriájú elrendezések az elektronok sáv szerkezetében természetesen változást okoznak, ezzel szemben az állapotsűrűséget csak alig befolyásolják.

Irodalom

1. Kürti J.: A varázslatos szénatom. *Fizikai Szemle* 47 (1997) 274–278.
2. Kürti J.: Szén nanocsövek. A jövő – és részben már a jelen – ígéretes anyagai. *Fizikai Szemle* 57 (2007) 106–109.
3. Zólyomi V., Koltai J., Kürti J., Kuzmany H.: Phonons of single walled carbon nanotubes. In: V. Basiuk, S. Irlé (szerk.) *DFT Calculations on Fullerenes and Carbon Nanotubes*. Research Signpost (2008) Chapter 7, 297–332.
4. Pekker S., Kovács É., Oslányi G., Bényei G., Klupp Gy., Bortel G., Jalsovszky I., Jakab E., Borondics F., Kamarás K., Bokor M., Kriza G., Tompa K., Faigel G.: Rotor-stator molecular crystals of fullerenes with cubane. *Nature Materials* 4 (2005) 764–767.
5. Zólyomi V., Koltai J., Kürti J., Pekker S.: Theoretical study of the electronic structure of fullerene–cubane cocrystals. *Phys. Rev. B* 78 (2008) 115405 (6)

Szubjektív bevezetés

Egy kvantummechanika-előadáson kezdődött. Marx György (később kollégája lehettem, úgyhogy mondjunk Gyurkát) a hidrogénhidkötést tanította. Ha már amúgy is itt tartottunk, az órá oly jellemző módon, elmagyarázta gyorsan az élet lényegét is. A DNS két szála közötti hidrogénhidaknak van meghatározó szerepe a DNS-szekvencia hű másolódásában, vagyis az öröklődésben. Ha pedig van másolódás és öröklődés, akkor evolúció is van. Tekintsünk ugyanis egy n önreprodukáló egyedből álló populációt. A populáció létszáma a

$$\frac{dn}{dt} = rn$$

differenciálegyenletnek megfelelően változik, ahol r a populáció növekedési rátája, azaz a születések és a halálozások rátájának különbsége. (A lényeges mozzanat itt az, hogy rögzített körülmények között mind a születések, mind pedig a halálozások száma arányos az egyedek számával.) Az egyenlet megoldása ismeretes módon

$$n(t) = n(0) e^{rt}.$$

Azaz populációnk exponenciálisan nő. A termodinamika azonban lehetetlenné teszi, hogy a DNS-másolódás mindig hibamentes legyen. Mutációk történnek, miáltal többféle genetikai változat lesz jelen. Két változat lét-számárányának időbeli alakulását természetesen az

$$\frac{n_1(t)}{n_2(t)} = \frac{n_1(0)}{n_2(0)} e^{(r_1 - r_2)t}$$

egyenlet írja le, ahol az indexek a két populáció létszámát, illetve növekedési rátáját különböztetik meg.

Ha most a két populáció növekedési rátája nem egyenlő (és ugyan miért lenne egyenlő?), akkor a nagyobb r -ű létszámárányban exponenciálisan túlnövi a másikat. Vagyis, működik a természetes szelekció. Újabb és újabb mutációk révén újabb és újabb „ötletek” próbálódnak ki az egyre hatékonyabban szaporodó élőlény létrehozására. Ha ez évmilliárdokon át zajlik, akkor egyre bonyolultabb és bonyolultabb variációk valósulnak meg és terjednek is el. S a történet végén ott van a *Homo sapiens*, amelynek az a trükkje, hogy kíváncsi: meg akarja érteni a világot. Felfedezi a kvantumfizikát, a hidrogénhidat, felfedezi önmagát.

Ezen a ponton Gyurka egy kicsit zavarba jött: most azt kellene mondania, hogy az ember a maga eszével az eddigi legfejlettebb élőlény, amely az eddigi legnagyobb növekedési rátát produkálta és ily módon győzte a versenyt. De hát ez így nyilván nem igaz. Elkente valamivel. Leesett egy tantusz. Van itt egy alapvető és mély probléma, amit Gyurka nem ért,

és ami nem úgy néz ki, mintha bárki más meg világosan értené. Miként egyeztethető össze a természetes kiválasztódás (szelekció) elmélete, vagyis hogy a magasabb rátermettségű (fitneszű) élőlény kiszorítja az alacsonyabb rátermettségűt, azzal a ténnyel, hogy fajok milliói élnek együtt sok-sok millió éve?

Persze könnyű valami szemléletesen rendben lévő mondani arról, hogy a szapora egerek miért nem szorítják ki a kevésbé szapora elefántot. De ezzel csak oda jutunk, hogy van egy világos matematikai elméletünk, amit elővehetünk akkor, ha meg akarjuk érteni a természetes szelekciót, de amit azután valamilyen szöveggel félre kell tennünk, amikor az élővilág sokféleségével találkozunk. A legegyszerűbb lenne például azt mondani, hogy a fentiek külön-külön alkalmazandók az egerek és az elefántok populációján belül. De ez így nem lesz jó. Gyurka azt akarta megmagyarázni, hogyan jutottunk el a baktériumléttől a kvantummechanika megalkotásáig. Ehhez viszont mégis csak a fajhatáron átvéelő szelekciós elméletre lenne szükségünk.

Ez egy 30 éves történet. Hosszú átmenet után az elmúlt egy-másfél évtizedben már (tanítványokkal és sok-sok kollégával itthon és külföldön) nem nagyon foglalkozom mással, mint ezzel az egyetlen dologgal, a versengés és együttélés viszonyával [1]. Amely, mint azt azóta megtanultam, alapkérdése mind az ökológiának, mind az evolúcióelméletnek. Kitaláltunk képleteket, bonyolultabbakat is, mint a fentiek; cikkeket is írtunk róluk. De az igazi kaland azt kerülni, hogy miként is lehet nem érteni egy ennyire egyszerűnek, szemléletesnek és alapvetőnek látszó ügyet? Valóban senki nem érti? Vagy mindenki érti a józan eszével, és csak azért nincs beleírva a képletekbe, mert erre nem támadt igény? Megy a világ előbbre attól, ha mi meg beleírjuk?

E cikkben egyrészt írnék a probléma történetéről, és helyéről a biológiai gondolkodásban. Másrészt pedig bemutatom egy alapvető gondolatsort az „adaptív dinamika” köréből.

Darwin másfél évszázada

2009-ben Darwin-év lesz. A „Mű” [2] megalkotásának 150., szerzője születésének pedig 200. évfordulója. Mint a Műből kiderül, szerzője a maga kvalitatív módján értette már ezt az egészet. *Malthus* nyomán tudta, hogy egy populáció „mértani haladvány szerint” szeret nőni. Ez a megértés sugalmazta a természetes szelekció elméletét. Ha a populációk alapesetben exponenciálisan nőnek, akkor elkerülhetetlen, hogy elég hamar bele ne ütközzenek szaporodásuk valamilyen korlátjába. E korlát nullára csökkenti a túlélő populáció exponenciális növekedési rátáját, azaz beállítja a születések és a halálozások pontos egyensúlyát. (Ezt

nevezzük növekedésszabályozásnak.) Ily módon az élet kemény küzdelem a létért, amelyben a siker a nulla növekedés megvalósítása. S ahol a győztes jutalma a pusztta megmaradás, ott a vesztes sorsa a negatív növekedés, vagyis az exponenciális kihalás.

Darwin csírájában világosan értette azt is, hogy a hasonló változatok között erősebb a verseny, hiszen ők ugyanabba a szaporodási korlátba ütköznek. Ha viszont két faj két teljesen különböző növekedési korlátba ütközik, akkor másért versenyeznek – egymással nincsenek versenyben, egymást nem fogják kiszorítani. Ez a válasz a kérdésünkre. De ha már *Darwin* értette, akkor miért nem értjük ma?

Amikor a 20. század húszas éveiben kialakultak az evolúcióelmélet matematikai alapjai – az úgynevezett neodarwinista szintézis – azok valahogy úgy néztek ki, mint Gyurka fönti levezetése – persze azért sok minden miatt komplikáltabban. Ha a relatív létszámokról beszélünk, akkor el lehet tekinteni a növekedésszabályozástól, és megtehetjük, hogy a növekedési rátákat, vagyis a rátermettségeket állandóaknak tekintjük. Így sokkal egyszerűbb formulákat kell kezelünk. Viszont kikerül a képből a *Darwin* számára oly alapvető növekedési korlát fogalma. Nem mondhatjuk az elméleten belül, hogy a különböző fajok növekedése különböző korlátokba ütközik. Az evolúcióelmélet ily módon leszakadt az ökológiáról, és elsősorban a fajon belüli evolúciós folyamatok leírásával kezdett foglalkozni.

Az ökológiában a 20. században már a kompetitív (versengési) kizárás elvének nevezik a darwini megértést: fajok együttélésének szükséges feltétele a különböző korlátokba ütközés, vagyis az ökológiai különbözővé válás. Az ökológus szakma ezzel kapcsolatban mind a mai napig két táborra oszlik. Az egyik számára az elv magától értetődő matematikai szükségszerűség. A másik tábor számára viszont tapasztalati kérdés: vagy igaz, vagy nem. És sokszor találják úgy, hogy nem. Ez egy nagy vita, amelynek bemutatására itt nincs hely.

E vita mögött ott van egy másik is, a növekedésszabályozásról szóló. A matematikai elméletben gondolkozók számára evidencia, hogy ha az alapegyenlet exponenciális populációnövekedést jósol, akkor egy visszacsatolásnak kell beállítania, hogy a növekedési ráta tartósan nulla legyen. Bonyolultabb helyzeteket bonyolultabb formulák fognak leírni – de az, hogy a születéseknek hosszú távon pont ki kell egyenlíteniük a halálozásokat, nem fog megváltozni. De mind a mai napig vannak, akik szerint nincs elég terepi bizonyíték a növekedésszabályozás létére. Sajnos meg sem próbálhatom részletesen bemutatni, hogyan hatja át ez a látens vita az ökológia egészét.

Az igazi alapvita talán az exponenciális növekedés referenciapont-szerepének elfogadása, vagy nem elfogadása. E referenciapont az erőmentes test tehetetlenségi mozgásának tudománytörténeti megfelelője. Mindkettő szöges ellentétben áll a közvetlen tapasztalással. Világunkban körbenézve sokkal természetesebbnek tűnik a nyugalomban létet tekinteni alap esetnek, és a tárgyak ideiglenes mozgására keresni

specifikus okokat, mint azt mondani, hogy a sűrűlőds/közegellenállás az oka annak, hogy a körülöttünk lévő tárgyak úgy végeznek egyenesvonalú egyenletes mozgást, hogy a Földhöz viszonyított relatív sebességük éppen nulla. Mégis, *Galilei* óta tudjuk, hogy az utóbbi szemlélet felel meg a dolgok valódi belső természetének. A tehetetlenség törvényének fölismerése valószínűleg egyike az emberi gondolkozás nagy áttöréseinek. Ennek analógiaként, a darwini életmű (szerintem) legfontosabb gondolata az exponenciális növekedés hasonló szerepének fölismerése. Ahelyett, hogy elfogadnánk a populáció természetes állapotaként, hogy viszonylagosan állandó létszámban, békében él a környezetével, kérdezzük meg, miért nincsenek az egyedek még többen, ha egyszer szaporodóképesek? S ez a gondolat az, amely talán még mindig nem vált általánosan meghatározó alapjává az ökológiai gondolkodásnak.

Mindenesetre tény, hogy miután az ökológia és evolúció tudománya mára majdnem teljesen elkülönült, már sem az egyiknek, sem a másiknak nincs világos és egyértelmű válasza arra, milyen viszonyban is van a versengés az együttéléssel.

A fajkeletkezés problémája

Az új fajok keletkezése az a pont, ahol a „versengünk vagy együttélünk” problémája élessé válik. Hiszen a vélhetőleg szelekció, vagyis versengés révén kialakuló új faj végülis együtt fog élni, vagyis elkerüli a versengést az eredeti fajjal. *Darwin* úgy képzelte el, hogy a versengés fokozatosan válik egyre gyengébbé a két faj között, amikor azok egyre különbözőbbekké válnak. Ez a gondolat azonban nem mondható el a rögzített növekedési rátákon alapuló klasszikus neodarwinista populációgenetika keretei között. Ezen belül ugyanis az új változat csak akkor terjedhet el, ha előnyös, akkor viszont kiszorítja a kevésbé előnyösét.

A fajkeletkezés *Ernst Mayr*-tól származó, ma klaszszikusnak számító „allopatrikus” (vagyis a térbeli elkülönülésen alapuló) elmélete a problémát azzal a feltételezéssel kerüli meg, hogy a populáció földrajzi okokból kettéválik. Ezután a két különálló populáció két külön evolúciós úton fejlődhet, külön-külön a neodarwini elmélet hatálya alatt. Nincs együttélési probléma. Előbb-utóbb persze a két, immár különálló faj össze fog találkozni, és fel fog merülni, hogy miért is nem szorítja ki az egyik a másikat. De ez a kérdés akkor már nem a fajkeletkezési, hanem az ökológiai elmélet hatálya alá esik. Nem szép, nem tiszta gondolat ez így, ha ez számít.

Szép vagy nem szép, ettől még igaz lehetne ez a kép. De a tényeknek való megfeleléssel is baj van. Bár a fajképződés allopatrikus volta számos esetben valóban dokumentálható, ma már bizonyítottnak tekinthető a térbeli szétválás nélküli (szimpatrikus) fajképződés léte is. Talán a bölcsőszájú halak esete a leglátványosabb példa. Kelet-Afrika számos különböző tavában él együtt igen sok közeli rokon, csak abban az egy tóban



1. ábra. A galapagosi (Darwin-) pintyek. Figyeljük meg a csőrüket! Mindannyian valami mással táplálkoznak.

megtalálható fajuk. Az allopatrikus elmélet fényében a jelenséget szokás volt azzal magyarázni, hogy például a Viktória-tó feltételezett vízszintingadozása időről-időre oda vezetett, hogy a tó több különálló víztestre esett szét, létrehozva az elkülönülést. Ma már tudjuk azonban, hogy a tó mindössze a jégkorszak vége óta létezik, és mindig is egybefüggő volt. Ennél is meggyőzőbb azonban, hogy egy hasonló radiáció zajlott le a kameruni Barombi Mbo tóban, amely a sekély Viktóriával ellentétben egy igen mély krátertó, amelynek részekre darabolódása elképzelhetetlen. A tények hatására terjed az a felfogás, hogy a fajsztétválás igenis létrejöhet

szimpatrikusan is, adaptáció révén. Az elméletnek tehát megmagyaráznia kell a jelenséget, nem pedig lehetetlenségét kimutatnia.

A fajok együttélése ökológiai kérdés. Ha a fajkeletkezés teljes elméletét kívánjuk megalkotni, akkor meg kell értenünk az ökológia és az evolúció kapcsolatát.

Adaptív dinamika

Az adaptív dinamika az eddigi legsikeresebb része annak az integrált evolúciós-ökológiai világképnek, amelynek fejlesztésében a Biológiai Fizika Tanszéken is részt veszünk. A feladat az, hogy a darwini növekedési korlátokat, azaz a populációsabályozást „elvi éllel” – és nemcsak mint valami utólagos matematikai komplikációt – bevezessük az evolúció elméletébe. Ha a növekedési ráták – vagyis a rátermettségek – függenek attól, hogy melyik populációnk milyen nagyra nőtt – azaz milyen gyakori – akkor „gyakoriságfüggő” szelekcióról beszélünk. A gyakoriságfüggő szelekció hagyományosan nagyon nehéz problémának számít. A jelentős eredmény – amire igen sokan hivatkoznak – annak a felismerése volt, hogy a kis lépésekben folyó, folytonosnak tekinthető evolúció esetében ez a fajta evolúciós dinamika is kézben tartható a fixpontok elemzésével [3, 4]. E sorok írójának személyes büszkesége e dinamikának a populációdinamikai alapokból történő levezetése [5]. E cikk lényegét mesélem el *Az általános gondolatmenet* pontban, tisztán szemléleti alapon.

Az adaptív dinamika egy igen egyszerű képet sugall az evolúcióról: a populációk általában a növekvő rátermettség irányába fejlődnek, de az evolúció néha elágazik. Gyakoriságfüggés nélkül az evolúció banális lenne: nem ágazna el sohasem. De ha van gyakoriságfüggés, akkor viszont azt kell megmagyarázni, miért nem még sokkal bonyolultabb, ami történik? Miért csak néha ágazik el? Miért lehetnek hosszú evolúciós szakaszok, amikor jól működik az a kép, hogy a nagyobb rátermettségű győz? Amikor a gyakoriságfüggésnek semmi szerepe sem látszik lenni? Végül is az egyedek közötti kölcsönhatások tetszőlegesen bonyolultak lehetnek, a rátermettségfüggvény tetszőlegesen bonyolult függvény a populáció-létszámoktól. Mi tart akkor itt rendet?

Ami rendet tart, és – matematikai szempontból persze – megakadályozza, hogy a fejlődés menete valami abszolút kuszaság legyen, az az a körülmény, hogy az evolúció dominánsan kis lépésekben történik. Ez a helyzet annyira nyilvánvaló, hogy az „evolúció” szó maga is a fokozatossággal szinonim. S az adaptív evolúciós ugrások képtelensége az alapja az egyik legfontosabb „evolúcióellenes” érvelésnek is. Ugyan miként keletkezhetnének evolúció révén azok a tulajdonságok (például egy gerinces szem bonyolultsága), melyeknek egyetlen lépésben való létrejötte képtelenség, de amelyekhez folytonos adaptív út nem látszik vezetni? Ilyenkor az evolúcióbiológusok hosszú, fáradságos munkával megkeresik azt a bizonyos folytonos utat, amit azért csak meg lehet találni mindig.

Tanpéllda: a Darwin-pintyek

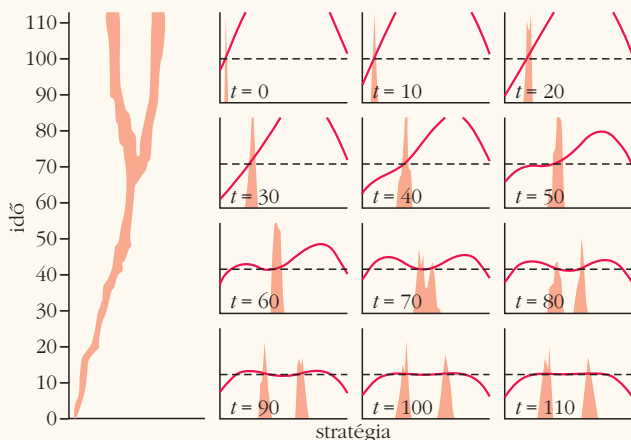
Példaként használjuk a Galapagos-szigeteken élő pintyek esetét (1. ábra)! Darwin-pintyeknek is nevezzük őket, mert Darwin többek között az ő vizsgálatuk nyomán győződött meg arról, hogy a fajok egymásból leszármazással keletkeznek. E pintyfajok egymáshoz rendkívüli mértékben hasonlítanak, és világosan elkülönülnek a világ más tájain élő pintyektől. A hozzájuk még leghasonlóbb pintyfaj Dél-Amerikában él. Az evolúciós történet világosan kirajzolódik. Dél-Amerikából kerültek át az első példányok Galapagosra, ahol utána belőlük alakult ki az összes, ma megtalálható galapagosi pintyfaj. Evolúció nélkül a jelenséget nem lehetne értelmesen megmagyarázni.

Az 1. ábrán világosan látszik, hogy az egyes pintyfajok közti egyik legfontosabb különbség a csőrük alakjában és méretében van. Láthatóan mindegyikük másfajta táplálékra specializálódott. Van amelyik rovarokkal táplálkozik, van amelyik magokkal. Van amelyik a földön, van amelyik a fák ágain keres táplálékot. S végül, de nem utolsó sorban, van amelyik kisebb, s van amelyik nagyobb magvakat fogyaszt. Értelemszerűen, a kisebb táplálékhoz kisebb, a nagyobbhoz pedig nagyobb csőr az optimális.

A pintypopulációk növekedését a rendelkezésre álló tápanyag mennyisége korlátozza. Így a táplálékban való elkülönülés megvalósítja azt, hogy fajaink különböző növekedési korlátokba ütközzenek, egymással ne legyenek versenyben. De vajon hogyan juthatunk el ebbe az állapotba – amikor a fajok már az együttéléshez elegendő mértékben különböznek – folytonos evolúcióval egyetlen közös őstől?

A 2. ábrán látható számítógépes szimuláció az egyszerűség kedvéért egyetlen paraméter, mondjuk a csőrméret mentén történő szétválást hivatott leírni. Úgy képzeljük el, hogy a különböző csőrméretűek különböző méretű magvak fogyasztására optimálisak. Feltételezzük, hogy a közepes méretű magból keletkezik a legtöbb. Ekkor a közepes csőrméret tűnik optimálisnak, és a szimuláció során a populáció el is fejlődik eb-

2. ábra. Adaptív dinamikai elágazás. A számítógépes modellezés azt feltételezi, hogy a közepes stratégia (csőrméret) az optimális, de rátermettségelönnyel jár a többiekétől való különbözés, vagyis az eltérő táplálék fogyasztása is. A modell pontos leírását lásd [1]-ben.



be az állapotba. Csakhogy akkor az egész populáció a közepes méretű magokkal fog táplálkozni, s így pont azokból lesz hiány. Kialakul az a helyzet, amelyben a közepes csőrméret már nem optimális, épp ellenkezőleg. S ezen a ponton az evolúció kettéágazik kisebb és nagyobb csőrrel rendelkező fajokra.

Töredelmesen bevalljuk, hogy a szimuláció során egy súlyos egyszerűsítéssel éltünk. Nem vettük figyelembe, hogy a madarak szexuálisan szaporodó élőlények. Így azután nem kellett a csőrméret hibridekkel foglalkoznunk – erre a kérdésre a Zárzóban visszatérünk.

Az általános gondolatmenet

Az adaptív dinamikai elmélet fő konklúziója az, hogy a fenti példa és szimuláció reprezentatív. Az általános esetben is a rátermettség-maximalizálás irányába történő szelekciós folyamatok váltakozhatnak evolúciós elágazásokkal. Ezt demonstrálandó a folytonos, azaz kis lépésekben történő evolúcióról fogunk beszélni általánosságban. Azaz egy folytonos jelleg evolúcióját vizsgáljuk, amit az adaptív dinamika területén elterjedt szóhasználat „stratégiának” fogunk nevezni. (A szóhasználat az evolúciós játékelméletből ered.) Kiindulópontunk a következő állítás:

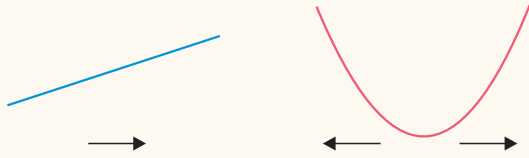
Folytonossági elv

Hasonló stratégiákat alkalmazók relatív létszáma csak kismértékben befolyásolhatja a rátermettségfüggvény alakját.

Az elv kikerülhetetlen, érvényessége evidens. Lehetséges lenne, hogy a rátermettségfüggvény alakja lényegesen függjön két olyan populáció létszámának arányától, amelyek között semmi más különbség nincs, mint az, hogy az optimális tápanyagméretük 1 μm -rel különbözik? Észre sem vennénk, hogy a két populáció egyáltalán különbözik! Fogadjuk el tehát az elvet kiindulópontul és vizsgáljuk a következményeit!

Első következmény. Tegyük fel, hogy a rátermettség-görbe meredeksége nullától különböző. Tegyük fel, hogy a populáció jelenleg domináns (rezidens) stratégiájával szemben egyetlen, a rezidenshez nagyon hasonló, mutáns stratégia jelenik meg. Azt állítjuk, hogy a ritka mutáns kezdeti növekedése garantálja azt, hogy el is terjed, és kiszorítja a rezidens. Ha a két stratégia *nem* hasonló, akkor a mutáns kezdeti inváziója nem feltétlenül vezet a rezidens eltűnéséhez: a mutáns stratégia létszámának növekedése megváltoztathatja a viszonyokat, és leállíthatja saját növekedését. Ha azonban a stratégiakülönbség kicsi, akkor a *folytonossági elv* implicálja, hogy a rátermettség deriváltja nem vált előjelet a mutáns növekedése következtében. Ez viszont azt jelenti, hogy a mutáns stratégiának a rezidenssel szembeni kezdeti előnye végig megmarad. Sok egymás utáni mutációs lépésben a populáció a növekvő rátermettség irányába fejlődik (3. ábra, bal oldal).

Első meglepetés. A gyakoriságfüggő szelekció intuitív szempontból legmeglepőbb tulajdonsága az, hogy miközben a populáció folyamatosan a növekvő ráter-



3. ábra. A nem-nulla meredekségű rátermettség-lejtő egyirányú evolúciót indukál (balra), a rátermettség-minimum pedig divergens evolúciót okoz (jobbra).

mettség irányába fejlődik, elképzelhető, hogy a rátermettség egy helyi minimumába, és nem maximumába érkezik meg. Véleményem szerint e lehetőség felismerése – amely megelőzte az adaptív dinamika kialakulását – volt a gyakoriságfüggő evolúció megértésének legfontosabb fejleménye.

Az evolúció egy elemi, egyszerű tényéről beszélünk. Miként lehetséges, hogy ilyen későn (az 1980-as években), és akkor is igen lassan, sok lépésben jött rá a szakma? Nyilván azért történt így, mert igencsak elmentés a rátermettségfüggvényről alkotott szemléletes képünkkel. Az ökológia segítségünkre jön a megértésében. A többiekől való *különbözés* lehet annyira előnyös, hogy meghatározóan hátrányossá teszi a többség által követett stratégiát akkor is, ha az egyébként optimális lenne a populáció távollétében. Mindig fölfelé lépünk, de a hegy mindig deformálódik alattunk, s egyszer csak aláink görbül az a minimum, amittől elfelé haladtunk.

Ha viszont nem az intuitív meglepetés, hanem a formális elmélet szempontjából nézzük a dolgot, akkor a rátermettség-minimumba konvergálás lehetősége tulajdonképpen nem egy matematikai eredmény, hanem annak hiánya. Ha a rátermettségfüggvény folyamatosan változhat, akkor nem megalapozott abból, hogy az evolúció mindig a rátermettség növekedése irányába halad, arra következtetni, hogy egy lokális maximumba kell eljutnia. Noha a gyakoriságfüggésnek lokálisan gyengének kell lennie, a *globális* viselkedést drasztikusan megváltoztathatja.

Második következmény. „Szingulárisnak” nevezzük a stratégiátér azon pontjait, ahol a rátermettség deriváltja nulla. Ezek a helyeken az *első következmény*hez vezető gondolatmenet érvényességét veszti, hiszen a rátermettségfüggvény egy tetszőlegesen kis megváltozása elegendő ahhoz, hogy a rátermettség-lejtőt akár az egyik, akár a másik irányba billentsse. Ilyenkor a kezdeti növekedés nem garantálja az elterjedést, még kis mutációs lépés esetén sem. Egy szinguláris pont környékén két tetszőlegesen közeli stratégia együttélése is elképzelhető, amennyiben kölcsönösen meg tudják „támadni” egymást. Mindazonáltal, az *első következmény* gondolatmenetét megismételhetjük a rátermettség függvény *görbületére*, amelyről feltételezzük, hogy nem nulla. Következésképpen, *két populáció egymás irányába fejlődik egy rátermettség-maximum közelében, de egymástól távolodik egy rátermettség-minimum közelében*. Természetesen ez az állítás is magától értetődően hangzik – és az is a gyakoriságfüggetlen esetben. Az *első meglepetés* után azonban már nem vennénk mérget

rá alapos megfontolás nélkül. Következtetésünk az adaptív dinamikai elmélet nagyon is nem magától értetődő eredménye.

Második meglepetés: az evolúciós elágazás. A fent mondottak egyik következménye, hogy ha egy populáció elfelejődik a rátermettségfüggvény egy minimumába, akkor ott kettéválik, és a két ág egymástól távolodva fejlődik tovább (3. ábra, jobb oldal). Ezek után a két ág külön-külön fejlődését már újra az *első következmény* kormányozza. Ez a másik nagy eredmény. Akik megértették az *első meglepetést*, azok általában már számítottak valami ilyesmire. De kedves kollégáim, *Stefan Geritz* és *Hans Metz* érdeme volt a jelenség tényleges felfedezése, megértése, s elméletének kidolgozása.

S e ponton elérkeztünk a komplikációk végéhez. Ez az adaptív dinamika szépsége. Tudjuk, hogy a szinguláris pontok kontrollálják az evolúciós történetet, s tudjuk azt is, hogy e pontoknál melyek a lehetőségek.

Zárszó

Az, hogy az adaptív dinamikai elmélet evolúciós elágazása megfeleltethető-e a szexuálisan szaporodó élőlények evolúciós elágazásának, nagy vita tárgya. Különösen azért, mert az elágazás alapmodelljéből egyszerűen kihagytuk az ivaros szaporodás bonyodalmaival, hogy az ökológiai szétválásra összpontosíthassunk. A genetikai felfogás szerint azonban a fajsztétválásnak éppen az a definiáló kritériuma, hogy a fajok közötti kereszteződés megszűnik. Ma már számos olyan modell is van, amely egyszerre tárgyalja az ökológiai és a genetikai elkülönülést [6]. Sokunk hite szerint kialakulóban van az ökológia és az evolúció integrált matematikai elmélete, amely szemléletes tartalmában megegyezik Darwin másfél évszázados gondolataival, s amelyben a fajsztétválás ugyanolyan magától értetődően természetes evolúciós folyamat, mint az evolúciós optimumok keresése.

Köszönetnyilvánítás: Marx György mellett *Jubász-Nagy Pálnak* és *Pásztor Erzsébetnek* köszönöm az indítást. Az adaptív dinamikában *Kisdi Éva*, *Hans Metz*, *Stefan Geritz* és *Mats Gyllenberg* voltak a legfontosabb társaim. A kutatást az OTKA K49689 számú pályázata támogatta.

Irodalom

1. Meszéna G.: *Együttélés és versengés: ökológia és evolúció*. MTA doktori értekezés, 2006.
<http://evol.elte.hu/~geza/Doktori/DoktoriSzines.pdf>
2. Darwin C.: *A fajok eredete természetes kiválasztás útján*. ford: Kampis Gy., második, javított kiadás, Typotex Elektronikus Kiadó Kft., Budapest, 2001. (eredeti megjelenés: 1859)
3. Geritz S. A. H., Metz J. A. J., Kisdi É., Meszéna G.: The dynamics of adaptation and evolutionary branching. *Physical Review Letters* 78 (1997) 2024–2027.
4. Geritz S. A. H., Kisdi É., Meszéna G., Metz J. A. J.: Evolutionary singular strategies and the adaptive growth and branching of evolutionary trees. *Evolutionary Ecology* 12 (1998) 35–57.
5. Meszéna G., Gyllenberg M., Jacobs F. J., Metz J. A. J.: Link between population dynamics and dynamics of Darwinian evolution. *Physical Review Letters* 95 (2005) 078105.
6. Pennings P. S., Kopp M., Meszéna G., Dieckmann U., Hermisson J.: An analytically tractable model for competitive speciation. *American Naturalist* 171(1) (2008) E44–71.

KINEK JOBB A SIKLÓREPÜLÉSI STRATÉGIÁJA, A MADARAKNAK VAGY NEKÜNK?

Ákos Zsuzsa,¹ Nagy Máté,¹ Vicsek Tamás^{1,2}

¹ELTE, Biológiai Fizika Tanszék

²ELTE–MTA Statisztikus és Biológiai Fizika kutatócsoport

A repülésnek azt a formáját, amikor egy levegőnél nehezebb repülő szerkezet motoros segítség nélkül képes nagyobb távok megtételére, siklórepülésnek nevezzük. Az ember által készített és vezérelt repülő eszközök, mint a vitorlázó repülő, sárkányrepülő vagy a siklóernyő képesek erre, de jellemzően a nagyobb testű madarak is siklórepülésre specializálódtak az evolúció során. Hasonlóan a siklórepülőkhöz, e madarak kiterjesztett szárnnal körözve, az úgynevezett termikben¹ emelkednek fölfelé, majd szárnycsapások nélkül siklanak a következő termikig, ahol a siklás alatt elvesztett magasságot újra visszanyerik. Ezen madarak számára a siklórepülés létfontosságú tevékenység, mivel így keresik táplálékukat, s teszik meg éves vándorútjukat. Ez a repülési forma energetikailag jóval kedvezőbb számukra, mintha szárnycsapásokkal haladnának a levegőben, viszont optimális megvalósításához szükség van az időjárási viszonyoktól és a földfelszíni domborzattól függő termikek figyelembevételére. Munkánkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a madarak és az emberek vajon az optimális siklási stratégiára vonatkozó elméletet követik-e repülésük során. A válasz megadásához olyan technológiai újításokat is fölhasználtunk [1], amelyek számos további etológiai vagy robotikai probléma megoldásában is hasznosíthatóak lehetnek.

A siklórepülés jó példája annak, amikor állatoknak és embereknek ugyanazt az összetett feladatot kell megoldaniuk. Emberek számára a siklórepülés elméleti tudást, meteorológiai ismereteket, különféle műszereket és sok gyakorlást igényel. A madarak föltehetően ösztönösen és/vagy tanult módon birkóznak meg a feladattal.

A madarak és az emberek siklórepülésének részletesebb vizsgálatához globális helymeghatározó készülékek (*Global Positioning System*: GPS) segítségével rögzítettük vándorsólyom (*Falco peregrinus*), fehér gólya (*Ciconia ciconia*) (1. ábra), sárkányrepülő és siklóernyős pilóták repülési útvonalát másodperces időfelbontással. Az útvonalak elemzésével választ kerestünk arra, hogy az emberek milyen hatékonyan alkalmazzák az elméleti úton levezethető, a két termik közötti siklási sebességre vonatkozó optimális repülési stratégiát, illetve, hogy a madarak képesek-e ennek alkalmazására. A nagy időfelbontású útvonalak lehetővé tették a siklórepülésre jellemző paraméterek, mint például a körözési sugár vizsgálatát is.

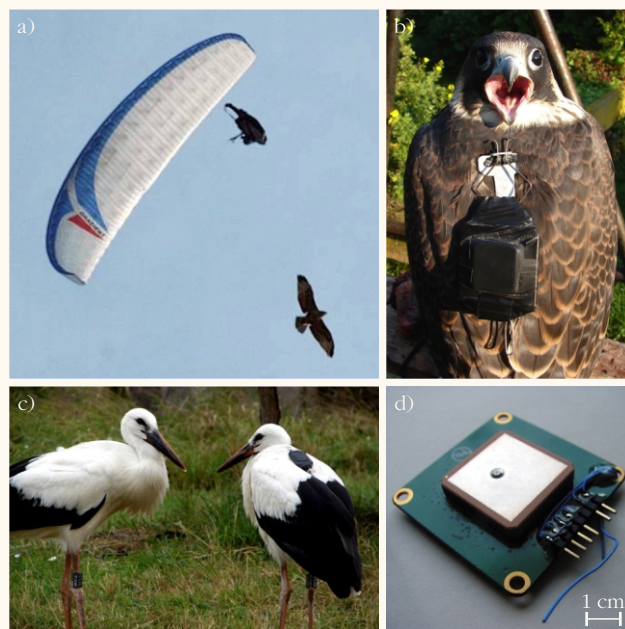
A siklórepülés alapjai

Azt minden siklórepülő-pilóta tudja, hogy termikkérés közben érdemes a madarakat is figyelni. A madarak gyakran becsatlakoznak a termikben köröző pilótákhoz, akár rövidebb távolságokat együtt megtéve.

A termikek jellemzően a talaj melegebb részein keletkeznek, s az időjárási és domborzati viszonyoktól függően 1–10 m/s-os sebességgel haladnak fölfelé 1000–5000 m magasságig. Bizonyos időjárási körülmények között a termikek tetejét gomolyfelhők jelzik. A siklórepülő akkor tud emelkedni egy termikben, ha a termik erőssége (a levegő fölfelé irányuló függőleges sebessége) meghaladja a siklórepülő minimális süllyedési sebességét. Ahhoz, hogy a termikek emelő részében tudjon maradni a siklórepülő, köröző mozgást végez az emelkedés alatt.

A feladat az emberek és a madarak számára hasonló a távrepülés során: meg kell találniuk a termikeket a levegőben maradáshoz. A termikek lehető legjobb kihasználáshoz föl kell térképezniük a termiket, és a legerősebben emelkedő részében kell maradniuk. Az adott időjárási viszonyoktól függően kell eldönteniük, hogy érdemes-e megállniuk körözni egy adott termikben, vagy inkább keressenek egy erősebbet. Feltehetően madarak és emberek számára is cél, hogy a lehe-

1. ábra. a) Ember és madár együtt termikkel. b) Vándorsólyom GPS-készülékkel a hátán. c) Fehér gólyák GPS-készülékkel a hátukon. d) Kisméretű GPS-vevőkészülék.



¹ Termik: emelőszél, hőlégtömeg. Fölfelé áramló, a környező levegőnél melegebb légtömeg. A termikek kihasználásával képesek a siklórepülőkhöz emelkedni.

tő legrövidebb idő alatt tegyék meg az adott távot, hiszen nagyobb sebességgel repülve a madarak nagyobb területet járhatnak be a táplálékkeresés során a termikesen aktív időben, illetve vándorlásuk során is érdemes a leghatékonyabban kihasználniuk a siklórepülésre alkalmas időszakokat. Távrepülő-versenyeken pedig kifejezetten az a cél, hogy a pilóta minél hamarabb fejezze be a kitűzött feladatot. *Paul B. MacCready* [2] repülőmérnök volt az első, aki megmutatta, hogy a siklórepülő tulajdonságaitól és a következő termik erősségétől függően, létezik egy optimális siklási sebesség a két termik között. Elméletének eredményeit fölhasználva megnyerte az 1956-os vitorlázó repülő világbajnokságot! Ennek az elméletnek a gyakorlati alkalmazásához fejlesztették ki vitorlázórepülőők számára az úgynevezett MacCready-tárcsát, amelynek segítségével repülés közben is könnyen kalkulálható a pillanatnyi időjárási viszonyoknak megfelelő optimális siklási sebesség.

Repülési útvonalak rögzítése GPS-készülékkel

Manapság távrepülő versenyeken (siklóernyő, sárkány- és vitorlázó repülő kategóriában) GPS-készülékkel igazolják a megtett távot. Siklóernyős versenyeken a megrepülőendő táv általában 20–120 km között változik, ami lehet egyenes vonalú vagy forduló pontokkal tördelt, az időjárási és a terepviszonyoknak megfelelően. A cél, hogy minél rövidebb idő alatt teljesítse a versenyző a kitűzött feladatot. Az értékelés a GPS-készülékkel mért célba érési idő alapján történik (a GPS-készülékek elterjedése előtt célbíró mérte az időt, és fényképek készítésével igazolták a versenyzők a bejárt útvonalat), illetve ha a pilóta nem ér célba, akkor a feladtból teljesített táv nagysága alapján szerez pontot. A versenyzés egy más formája is kialakult, amikor a pilóták egyénileg repülnek és a megrepült távot feltöltik egy internetes weboldalra. A táv pontozása elsősorban a táv nagysága, a megrepüléséhez szükséges idő és a táv típusa (céltáv, hurok, háromszög stb.) alapján történik. A legelterjedtebb internetes versenyek jelenleg az Online Contest (OLC) és az XContest, ahova a Föld minden tájáról töltenek fel repüléseket a versenyzők. Az egyes repülések adatainak letöltésével – az optimális repülési stratégia vizsgálatához – így aránylag könnyen hozzáférhetővé váltak számunkra az elemzéshez szükséges repülési útvonalak. Fő adatforrásunk ezekhez a vizsgálatokhoz az OLC volt.

Kisebb nehézséget az jelentett, hogy a pilóták jellemzően 3–5 másodperces adatrögzítésre állítják a GPS-készüléküket. Ezért azokhoz a vizsgálatokhoz, ahol másodperces időfelbontásra volt szükségünk, külön megkértünk siklóernyős pilótákat, hogy másodperces adatvétellel rögzítsenek útvonalat, illetve az általunk kifejlesztett, a madarak repülésének rögzítéséhez használt GPS-készülékekkel repüljenek versenyeken.

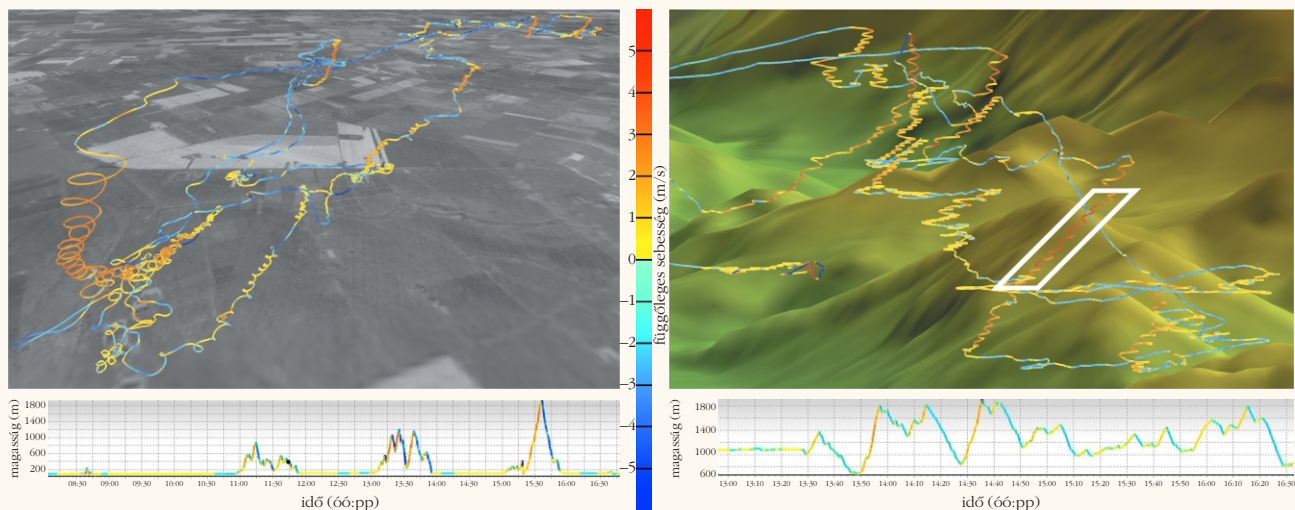
A GPS-technológiát ma már széles körben alkalmazzák állatok követéséhez is. Előnye más helymeghatározó módszerekhez képest (pl. ARGOS műholdas helymeghatározás, URH rádiójelekkel történő követés

stb.), hogy nagy pontosságú, olcsó, korlátlan területen működik (nem korlátozza be a jelek hatósugara, mint például a rádiójelekkel végzett méréseket), és nagy időfelbontással lehet rögzíteni az állatok mozgását. Egyre kisebb méretűvé válnak a GPS-készülékek, ami lehetővé teszi kisebb méretű madarak (pl. galambok) követését is. Madarak esetén először a nagyobb méretűeknél alkalmazták, például a szakállas keselyű elterjedési területének fölmérésénél Görögországban. Ennek a készüléknek még 170 gramm volt a súlya. A Zürichi Egyetemen a postagalambok tájékozódásának kutatásához jóval kisebb, 36 grammos GPS-készüléket fejlesztettek ki, ami képes volt másodperces gyakorisággal rögzíteni a repülési útvonalukat [3].

Ehhez a készülékhez hasonló kisméretű GPS-készülékeket fejlesztettünk ki az ELTE Biológiai Fizika Tanszékén madarak útvonalának rögzítéséhez (*1. ábra*). A másodperces időfelbontáson és a kis súlyon kívül meg kellett oldani az adatok letöltését is. Mivel az adatok távolból történő letöltéséhez szükséges – műholdas adó (PPT) vagy GSM (mobil telefon) egység – jelentősen növelte volna a GPS-készülék súlyát, illetve 1 s-os adatrögzítésnél a kutatás költségeit is, amellyel döntöttünk, hogy a GPS-készülék memóriájában tároljuk az adatokat. Kellően szelíd madarakkal dolgoztunk ahhoz, hogy naponta egyszer cserélni tudjuk rajtuk a GPS-készüléket, ám a nap többi részét teljesen szabadon töltötték. Megfelelő beállítással elérhető volt, hogy a készülék csak a repüléseket rögzítse másodperces időfelbontással (ha az előző rögzített ponttól mért távolság kisebb volt egy méternél, akkor percenként rögzített koordinátát, ha az egy métert meghaladta, akkor másodpercenként), így a készülék saját memóriája elegendő volt a madarak egy napi útvonalának rögzítésére. A készülék teljes súlya 34 gramm volt. A GPS-készülékek madárra rögzítéséhez a solymászatban rádióadók rögzítésénél alkalmazott teflon-szalagokat használtunk, amelyek kímélik a madár bőrét az érintkezési helyeken.

A vándorsólyom repülési adatainak gyűjtését 2006 júliusában Békéscsaba közelében végeztük, *Hankó György* hivatásos solymással együttműködve. A solymász annak érdekében, hogy madarai minél otthonosabban mozogjanak a levegőben, szabadon tartja a fiatal madarakat, amíg teljesen önellátóvá nem válnak, így azok csak élelemért és aludni térnek vissza a tanyára. Ezek a madarak kézből neveltek, így szelídek, mindemellett a vadmadarakhoz hasonlóan teljesen szabadon repülnek körülbelül egy hónapig. Két GPS-készüléket használtunk, így naponta csak egyszer kellett a madárral érintkezni a GPS cseréléséhez. Három hétig gyűjtöttük az adatokat termikus aktivitás szempontjából kedvező időjárási körülmények között.

A fehér gólya repülési útvonalait a Hortobágyi Nemzeti Parkkal, *Kiss Róbert*tel együttműködésben, a Madár Repatriáló telepről kiindulva rögzítettük. A fehér gólya védelmének része, hogy azokat a fiókákat, amelyek elveszítették szüleiket, vagy kiestek a fészkekből, emberi segítséggel megpróbálják fölnevel-



2. ábra. Vándorsólyom másodperces időfelbontású repülési útvonala fekete-fehér műholdképre helyezve (balra). A siklóernyős pilóta másodperces időfelbontású repülési útvonala a térbeli domborzattal (jobbra). A színskála a függőleges sebességet jelzi, a sárgás-vörös részek az emelkedést, a kék részek a süllyedést jelölik.

ni az említett telepen (ismertebb nevén „Górés tanya”). Augusztus végén az így fölnevelt gólyák is csatlakoznak a nagyobb gyülekező csapatokhoz, és velük együtt délre vándorolnak.

2006. július elején kezdtük meg két, körülbelül 2 hetes gólya, és egy idősebb, körülbelül 1 hónapos gólya szelídítését a Madár Repatriáló telepen. Amint elérték a kifejlett méretüket, rájuk helyeztük a GPS-t tartó szalagokat. Augusztus végéig kétheti repülési adatot sikerült rögzíteni, mielőtt csatlakoztak volna egy vándorláshoz gyülekező nagyobb gólyacsapathoz. Sajnos a két fiatalabb gólya később kezdett termikelni, mint vártuk, és hamarosan csatlakoztak egy vándorló csapathoz, így a legtöbb repülési adat az idősebb gólyától származik.

Az adatok megjelenítése és kiértékelése

A GPS-készülékkel rögzített repülési útvonalakat a siklórepülő versenyeken használt CompeGps program segítségével jelenítettük meg (2. ábra). A honlapunkon [4] 10-szeres gyorsításban látható a vándorsólyom, fekete gólya és egy siklóernyős versenypilóta repülése. A sólyom repüléseit visszajátszva megfigyelhető, hogy termikelés közben gyakran vált irányt, ami valószínűleg a termik magjának (a legerősebben emelő központi régió) keresésével függ össze.

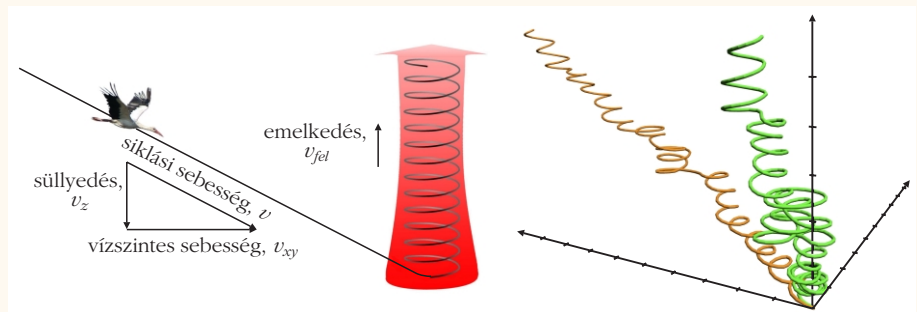
A termikelési sugár meghatározásához először le kellett vonnunk a szél hatását az útvonalból (erre azért volt szükség, mert a termikelési sugár értékeit a görbület eloszlásfüggvény leggyakoribb értékének reciprokaként meghatározva a széllel sodródó útvonal esetén helytelen értéket kapunk). Mivel a szél erejé-

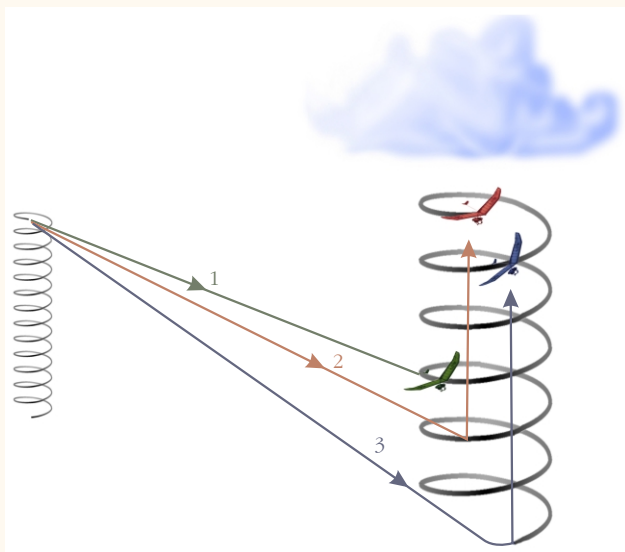
nek nagysága, illetve iránya nem tekinthető állandónak a berepült magasságok és távolságok alatt (a sólyom pl. 2000 m körüli magasságba emelkedett), ezért kidolgoztunk egy módszert, amivel a termik sodródásából megállapítható az adott helyen a szél erőssége, és így már levonható az útvonalból a pillanatnyi szélsebesség hatása. E módszerrel már előállítható a „szélmentes” útvonal (3. ábra), és a görbület vizsgálatával helyes termikelési sugárértékeket kapunk. Vizsgálataink alátámasztották a korábbi kutatások eredményeit [5], miszerint a termikelési sugár madaraknál egyenes arányban áll a szárny felületi terhelésével. Ez az arányosság siklóernyőre nem áll fenn, aminek részletesebb magyarázata az eredeti cikkünkben [1] található.

A repülési stratégiák vizsgálata

Távrepülésnél a cél, hogy minimalizáljuk az időt a termikelésekből és siklásokból álló megtett táv alatt. A termikek erőssége az időjárási viszonyoktól függ. A termikek közötti siklás vízszintes sebességkomponensét a pilóta (madár) választja meg, amiből adódik a süllyedési sebesség is. A kérdés, hogy mekkora vízszintes sebességet érdemes választani ahhoz, hogy a pilóta/madár a leggyorsabban tegye meg az adott

3. ábra. Siklórepülés (balra). Széllelvonás a GPS által rögzített útvonalból (jobbra). Az ábrán az eredeti termik pályája, látható amint sodródik a széllel (narancssárga), és ugyanez a pálya a széllelvonás után (zöld).





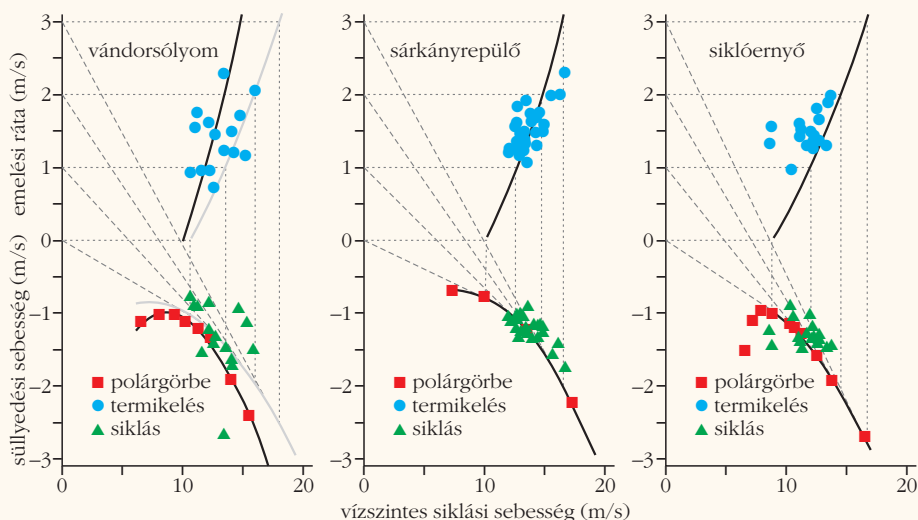
4. ábra. Az optimális siklási sebesség kiválasztása a következő termik erősségének függvényében. Az 1-es, 2-es és 3-as számmal jelzett vonalak egy-egy sárkányrepülő útvonalát jelölik, akik egyszerre indultak el azonos magasságból az előző termikből.

távot. A válasz az, hogy ez a következő termik erősségétől függ, amint erre a korábban említett, MacCready által levezetett optimális siklási elmélet rámutat.

MacCready-elv, az optimális siklás elmélete dióhéjban

Képzeli el, hogy három sárkányrepülő pilóta, az 1-es 2-es és 3-as számmal jelölt (lásd 4. ábra) azonos időben, egyazon magasságból indul el a termikből. Melyik pilóta teszi meg a legrövidebb idő alatt a következő siklásból és a termikben való fölemelkedésből álló távot? A következő termiket leghamarabb a 3. sárkányre-

5. ábra. Optimális távrepülési görbék. A négyzetek a polárgörbe (folytonos vonal) ismert pontjait mutatják. A polárgörbékől származtatott optimális távrepülési görbéket szintén folytonos vonal jelzi (ábrák felső felében). A szaggatott vonalak az y tengelyen föltüntetett emelési rátából a polárgörbehez húzott érintőt ábrázolják. A pöttyözött vonalak a polárgörbe szaggatott vonalakkal érintkező pontjaihoz tartozó vízszintes siklási sebességeket mutatják, illetve az adott szaggatott vonalhoz tartozó termik emelési rátáját (ahol a szaggatott vonal az y tengelyt metszi). Az egy repülésre átlagolt termik emelési rátát az átlagos vízszintes siklási sebesség függvényében a körök jelzik. Az átlagos függőleges süllyedési sebességet az átlagos siklási vízszintes sebesség függvényében háromszögekkel jelölik. a) Vándorsólyom repülési adatai. b) Az OLC merev szárnyú sárkány kategóriában elért 3. helyezett és c) siklóernyős kategóriában elért 1. és 2. helyezett repülési adatai.



pülő éri el, ám ennek az az ára, hogy ő veszíti a legtöbb magasságot. Az 1. sárkányrepülő ér legmagasabban a következő termikbe, ám időben később, mint a 2. és a 3. Az optimális sebességgel a 2. sárkányrepülő repül, aki mire az 1. is eléri a termiket, már följebb emelkedik. A 2. pilóta a 3.-nál is gyorsabb, mert a termik erőssége nem olyan nagy, hogy a 3. behozhatná a 2.-hoz képesti magasságvesztést az alatt az időkülönbség alatt, amíg a 2. sárkányrepülő is eléri a termiket.

A távrepülési görbékre vonatkozó eredmények

Az optimális siklási sebesség két termik között akkor határozható meg, ha ismerjük a következő termik erősségét és a repülő eszköz süllyedésének nagyságát a vízszintes sebesség függvényében, azaz a repülő eszköz úgynevezett polárgörbéjét.

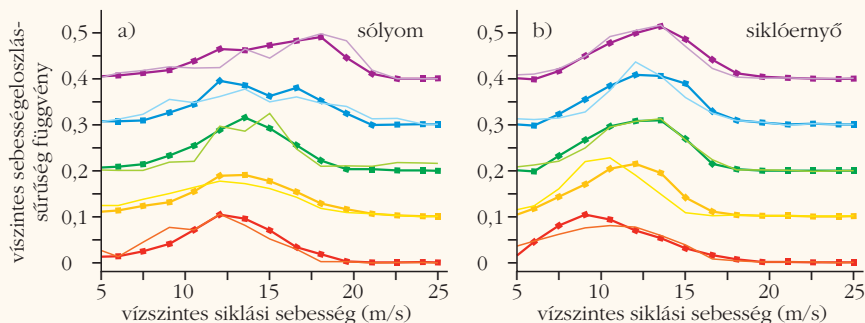
Megmutatható, hogy ha az 5. ábra szerint ábrázoljuk az y tengelyen a termik erősségét, az ábra alsó részén pedig a polárgörbét jelenítjük meg, akkor az adott termikerősséghez tartozó optimális siklási sebességet az y tengelyen ábrázolt termikerősségből a polárgörbéhez húzott érintő adja [1]. Így határozható meg az optimális $s(x)$ távrepülési görbe, amely megmutatja, hogy adott termikerősséghez mekkora optimális siklási sebesség tartozik. A fentieknek megfelelően $s(x)$ -et a következő képlet írja le:

$$s(x) = p(x) - x \frac{dp(x)}{dx},$$

ahol $p(x)$ a polárgörbe. Az 5. ábra a vándorsólyom, valamint élvonalbeli sárkányrepülő és siklóernyős versenypilóták repüléseit mutatja. Az ábrán egy pont egy

repülésnek felel meg (egy napi repülés átlagos emelkedését és átlagos siklási sebességét jelöli). Látható hogy a leghatékonyabban a sárkányrepülő alkalmas a MacCready-elvet. A siklóernyős pilóták az optimálisnál valamivel kisebb sebességgel repülnek, aminek feltehetően egyrészt az a magyarázata, hogy nagyobb sebességeknél a siklóernyő stabilitása csökken, így biztonsági okokból egyes repülési helyzetekben a pilóták nem választják a maximális sebességet. Másrészt pedig a rosszabb repülési tulajdonságuk miatt (gyengébb siklószám²) nagyobb a kockázata, hogy esetleg kénytelenek lesz állni, mi-

² Siklószám: megmutatja, hogy egy-egy magasságról kezdve a siklást, a kiindulási ponttól hány egységre lehet eljutni az adott repülőgéppel.



6. ábra. A mért (négyzetekkel jelzett görbék) és a MacCready-féle elmélet alapján számolt (világosabb görbék) sebességek összehasonlítása. Az a) ábra a vándorsólyom, a b) pedig két élvonalbeli siklóernyős versenypilóta esetén mutatja a termikek közötti siklások során a vízszintes sebességeloszlás görbéit. Az ábra a vizsgált repülések közül az öt, termikus aktivitás szempontjából legkedvezőbb napot mutatja. Az egyes repülések adatai 0,1-es értékkel elvannak csúsztatva fölfelé a jobb átláthatóság érdekében. A számolt görbék a napi termikemelési rátaeloszlás MacCready-formulába való behelyettesítésével készültek.

előtt megtalálnák a következő termiket, emiatt többet repülnek a legjobb sikláshoz tartozó, ám lassabb sebességgel. Látható, hogy a vándorsólyom is alkalmazza az optimális repülési stratégiát, a mért repülési pontok az optimális görbe körül helyezkednek el.

Annak vizsgálatára, hogy a sólyom és a siklóernyős pilóták valóban az optimális siklórepülési stratégiát alkalmazzák-e, vagy amit látunk esetleg csak egy véletlen egyezés eredménye, a következő vizsgálatot végeztük el: a polárgörbe függvényalakjának ismeretében a mért napi termikemelési ráta eloszlásából megkapható, hogy milyen lenne az optimális, két termik közötti vízszintes sebesség eloszlása. Az ily módon a MacCready-elmélet alapján számolt optimális sebességeloszlás és a termikek közötti mért vízszintes sebességeloszlásokat a 6. ábrán hasonlítottuk össze. Az összes repülésre egymintás t-próbát alkalmazva megvizsgáltuk, hogy szignifikánsan nagyobb-e a görbék átlagos eltérése abban az esetben, ha az egyes repülések vízszintes sebességének eloszlásgör-

béit véletlenszerűen párosítjuk össze a MacCready-elmélet alapján egy másik repülésre számolt optimális sebességeloszlás görbéjével. Arra jutottunk a siklóernyősök és a sólyom esetében is, hogy az azonos repüléshez tartozó görbék közötti eltérés szignifikánsan kisebb, mint a véletlenszerűen kevert esetben. 97,5%-os valószínűséggel állíthatjuk mindkét esetben, hogy szignifikáns eltérést találtunk, nagyobb az eltérés a véletlenszerűen párosított görbék esetében, mint a megfelelően párosított sebességeloszlási görbék között.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők ezúton is szeretnék megköszönni Csizsér Miklós műszerésznek a GPS-készülékek összeszerelésében végzett precíz munkáját, Kiss Róbertnek és családjának segítségét a fehér golyókkal folytatott kutatás során, Hankó György solymásznak és családjának a vándorsólyom repülési adatainak gyűjtésében való részvételét, Zsolnay Péternek a GPS-technika alkalmazásában nyújtott segítségét. Köszönjük mindazon pilóták együttműködését, akik eljuttatták hozzánk a GPS-készülékkel rögzített repülési útvonalait. Külön köszönet a Hortobágyi Nemzeti Parknak, hogy biztosította a helyet és engedélyezte a kutatást a nemzeti park területén. A kutatáshoz használtuk az EU FP6 STARFLAG projekt és a T049674 sz. OTKA pályázati forrásokat.

Irodalom

1. Ákos Zs., Nagy M., Vicsek T.: Comparing bird and human soaring strategies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105 (2008) 4139–4143.
2. MacCready P. B.: Optimum airspeed selector. *Soaring* (1958) 10–11.
3. Biro D., Meade J., Guilford T.: Familiar route loyalty implies visual pilotage in the homing pigeon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 17440–17443.
4. <http://www.angel.elte.hu/termik/>
5. Pennycuik C. J.: Thermal soaring compared in three dissimilar tropical bird species, *Fregata magnificens*, *Pelecanus occidentalis* and *Coragyps atratus*. *J. Exp. Biol.* 102 (1983) 307–325.

PROTEÁZOK AZ IMMUNRENDSZERBEN

Závodszy Péter, Gál Péter

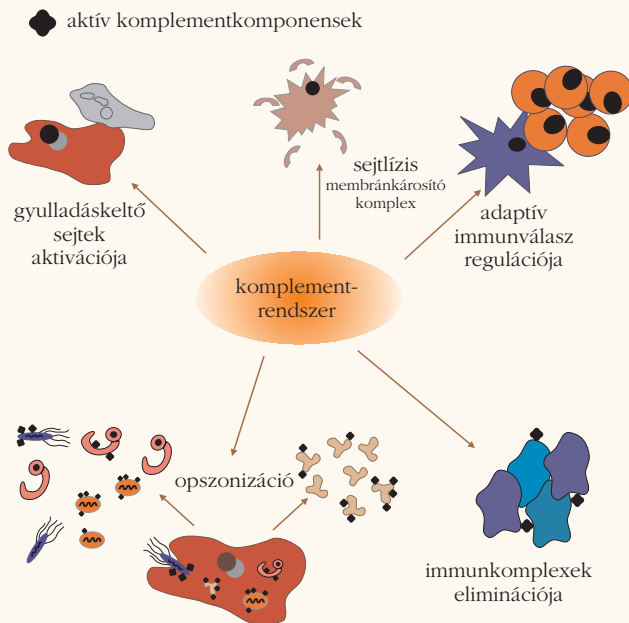
MTA Enzimológiai Intézet és ELTE Biológiai Fizika Tanszék

A proteázok fehérjebontó enzimek (fehérjék), első sorban a táplálék emésztésében és a szervezet fölöslegessé váló fehérjéinek lebontásában játszanak fontos szerepet. Tudományos ismereteink bővülésével egyre több olyan szerepükre derült fény, amely összetett kaszkádfolyamatok szabályozásával kapcsolatos, mint például a véralvadás, a fibrinolízis vagy az immunválasz. Jó példa a proteázok folyamatszabályozó szerepére a komplementrendszer működése.

A velünk született immunitás fontos eleme a komplementrendszer, amely azonban számos ponton kapcsolódik az adaptív immunválaszhoz is, mintegy hidat képezve a kétféle védekező mechanizmus között (1. ábra). A komplementrendszer több mint 35 vérfehérjéből

és sejtfelszíni komponensből áll. Ezek sorában fontos jelindító, jelerősítő és végrehajtó szerepet játszanak a szerinproteázok [1]. Az immunválasz, vagyis a nemkívánatos anyagok felismerése, megjelölése és eltávolítása bonyolult molekuláris és sejtszintű kölcsönhatások eredményeként valósul meg. Kutatócsoportunk e komplex folyamatban résztvevő proteázok működésével és szabályozásával kapcsolatos kérdésekkel foglalkozik. Klónozzuk, bakteriális, emlős vagy rovar sejtekben kifejezzük (termeljük) a kérdéses fehérjék természetes vagy igényeink szerint módosított formáját, meghatározzuk ezek térszerkezetét, és vizsgáljuk kölcsönhatásaikat.

A proteázoknak – köztük a szerinproteázoknak – az a szerepe, hogy bizonyos fehérjéket pontosan ki-



1. ábra. A komplementrendszer biológiai funkciói. A komplementrendszer egyike a vérben található proteolitikus kaszkádrendszereknek. Aktiválódása egyrészt közvetlenül vezet a patogén célsejtek líziséhez membránkárosító komplex kialakulása révén, másrészt pedig számos ponton kapcsolódva az adaptív immunitáshoz elősegíti az idegen struktúrák és immunkomplexek eltávolítását. Az aktiválás során a felületre lerakódó komponensek opszonizációs hatással rendelkeznek, a proteolitikus folyamat során keletkező peptidok pedig gyulladásos folyamatot gerjesztenek.

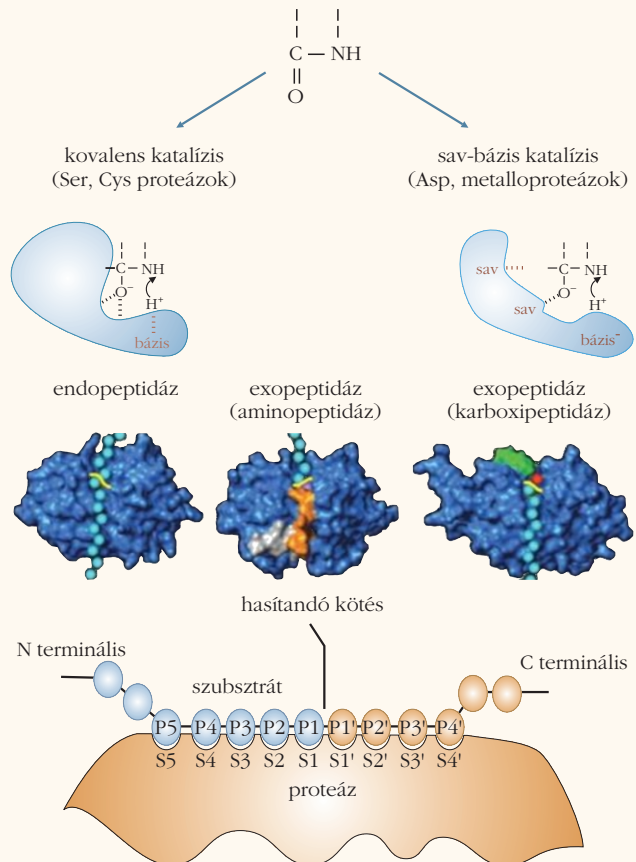
választott helyen elhasítanak (2. ábra). E képesség eszköze lehet fehérjetermészetű anyagok inaktiválásának, megsemmisítésének, de arra is szolgálhat, hogy bizonyos inaktív formában termelődő proteázokat aktiváljon. Az immunrendszer, s ezen belül a komplementrendszer, proteázai mindig jelen vannak a vérben és a testnedvekben. Aktiválásuk viszont csak ártalmatlan (idegen vagy megváltozott saját) anyagok megjelenésének helyén és idejében kívánatos, egyébként káros. Ennek megfelelően a komplementrendszer szerinproteáz enzimei finom és bonyolult szabályozás útján aktiválódnak, „normális” állapotban inaktív proenzim (más néven zimogén) formában, vagy inhibitorok által gátolt állapotban vannak jelen.

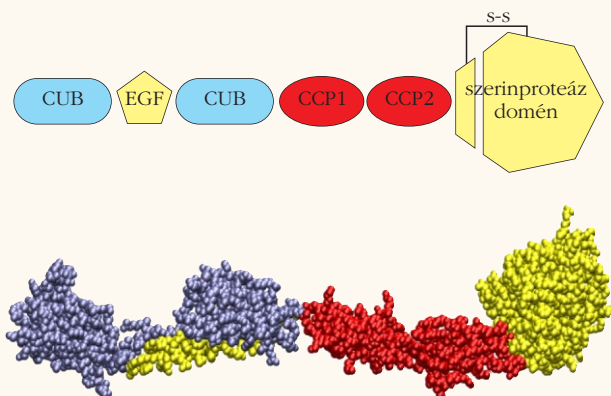
Ezek a szerinproteázok több szerkezeti egységből, doménból épülnek fel. Az enzimatikusan aktív domén mellett szabályozó és felismerő modulok helyezkednek el, amelyeknek az a szerepe, hogy az aktív modult a funkció által megkívánt helyen rögzítsék, megnövelve ezáltal lokális koncentrációját, megfelelő helyzetbe orientálják, növelve ezzel a hatékonyságát, kofaktorokat, például Ca^{2+} -ionokat felismerve, közvetítsék a környezeti hatásokat. Ebből a vázlatos felsorolásból is látszik, hogy e komplex, moduláris proteázok szerkezeti és funkcionális szempontból egyaránt komoly tudományos kihívást jelentenek. A nehézségeket tetézi, hogy nagyon kis mennyiségben fordulnak elő a vérben, így izolálásuk körülményes, valamint az, hogy autoaktiválódásra és önmegsemmisítésre képesek, ezért a preparátumok kezelése különleges figyelmet igényel.

Az elmúlt néhány év során laboratóriumunkban meghatároztuk a komplementrendszer aktiválásának klasszikus és lektin útját indító szerinproteázok doménkombinációinak térszerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel előenzim (zimogén) és aktív formában, valamint természetes reguláló fehérjéjük, a C1-inhibitor szerkezetét is meghatároztuk. Ezzel párhuzamosan elvégeztük e proteázok funkcionális jellemzését is. Cikkünkben azokat a funkcionális következtetéseket foglaljuk össze, amelyeket a szerkezet alapján, a kölcsönhatások és az enzimatiság tulajdonságok kvantitatív, összehasonlító vizsgálatának hozzáadásával vontunk le.

Az öt jelindító proteáz, C1r, C1s, MASP1, MASP2 és MASP3 moduláris szerkezetét a 3. ábra mutatja. Első ránézésre e fehérjék megkülönböztethetetlenül hasonló szerkezettel rendelkeznek. Egy katalitikus szerinproteáz (SP) modul mellett gyöngyszerűen felfűzött öt

2. ábra. A proteázok szerepe. A proteázok (hivatalos nevükön peptidázok) olyan enzimek, amelyek a peptidkötés hidrolízis útján történő hasítását katalizálják. Szinte nincs olyan élettani folyamat, melyben a proteázok ne vennének részt. A proteázokat csoportosíthatjuk hatásmechanizmusuk alapján (szerin-, cisztein-, aszpartát- és metalloproteázok). Az egyik legfontosabb sajátosság, amiben a proteázok eltérhetnek egymástól a szubsztrátspecifitás, vagyis hogy milyen fehérjemolekulát és pontosan hol képesek elhasítani. A fehérjék lebontását végző proteázok (pl. tripszin) széles specifikitásúak, vagyis sokféle fehérjét sok helyen képesek hasítani. A jelátviteli utakban résztvevő proteázok, így a komplementproteázok is, csak néhány fehérjét képesek hasítani pontosan meghatározott szekvenciánál (limitált proteolízis). A hasítandó fehérje P-vel jelölt oldalláncával a proteáz S-sel jelölt oldalláncai lépnek kölcsönhatásba, biztosítva ezzel a hasítás specifikitását.





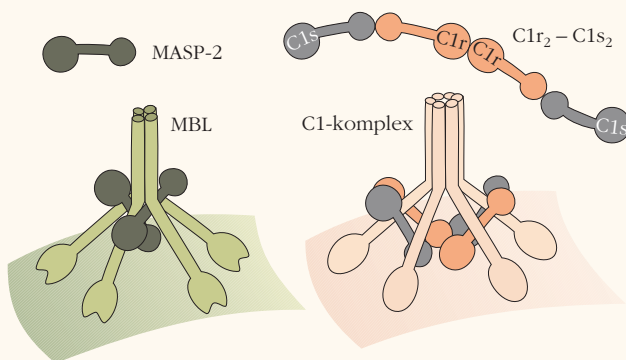
3. ábra. A korai komplementproteázok moduláris szerkezete. A komplementrendszer klasszikus és lektin útjának korai proteázai azonos moduláris struktúrával rendelkező enzimsaládot alkotnak. A C-terminális katalitikus domént megelőzi öt nemkatalitikus modul. A CUB1-EGF-CUB2 modulhármass felelős a dimerizációért és a felismerő molekulához (C1q, MBL) való kötődésért, míg a két CCP-modul a katalitikus szerinproteáz domén aktivitását, specificitását modulálja.

nemkatalitikus domén helyezkedik el. Egyéb multidomén-fehérjékhez hasonlóan a komplement proteázok is több, egymással összefüggő funkciót gyakorolnak.

Érdeklődésünket az a tény irányította rájuk, hogy teljes moduláris hasonlóság mellett a specificitásuk, komplexképző képességük és aktiválási mechanizmusuk különböző. Mind az öt proteáz inaktív előenzim formájában szintetizálódik a szervezetben. Ezt követően a C1r és C1s (C1s-C1r-C1r-C1s) tetramer, a MASP-2 pedig dimer formájában képez komplexet a C1q, illetve MBL célpontfelismerő molekulákkal (4. ábra). A célpontszerkezettel való kapcsolódás esetén következik az aktiválódás, és további komplementkomponensek (C2, C4) aktiválása útján a jelerősítés.

Több kérdés és feladat is adódik e proteázcsalád aktiválásának és szabályozásának mechanizmusával kapcsolatban, amelyek megválaszolására a térszerkezet alapján nyílik lehetőség: egyebek között a dimer- és tetramerképzést szolgáló kötőhelyek föltérképezése, a Ca^{2+} -ionok szabályozó szerepének szerkezeti magyarázata, a felismerő molekulákkal való kapcsolódás helyének és jellegének meghatározása, az autoaktiválódás mechanizmusának megértése és a C1-inhibítoral való kölcsönhatás szerkezeti alapon történő értelmezése.

Cikkünkben csupán arra van lehetőség, hogy ezen a területen elért főbb eredményeinket felső-

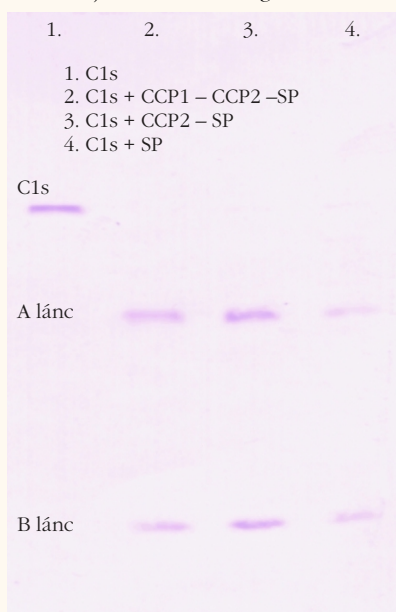


4. ábra. Az iniciációs komplexek szerkezete. A komplementproteázok egyik jellemző sajátossága, hogy aktivitásukat nem egyedül, hanem más proteázokkal, felismerő és modulátor molekulákkal együtt alkotott komplexükben fejtik ki. A komplementrendszer klasszikus és lektin útjának iniciációs komplexe tartalmaz egy felismerő molekulát (C1q, MBL) és a hozzájuk kapcsolódó szerinproteázokat. A C1q-hoz egy szerinproteázokból álló tetramer (C1s-C1r-C1r-C1s), míg az MBL-hez legalább egy MASP-2-dimer kapcsolódik. A proteázok inaktív zimogén formában vannak jelen mindaddig, amíg a felismerő molekula nem kapcsolódik az aktivátor felszínéhez. Ezután a zimogének aktiválódnak, és proteolitikus hatásuk révén beindítják a kaskád folyamatot.

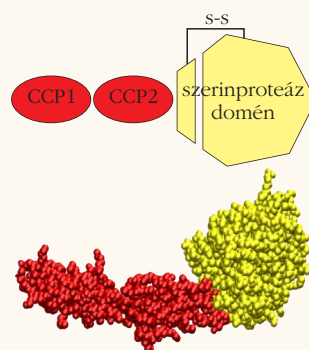
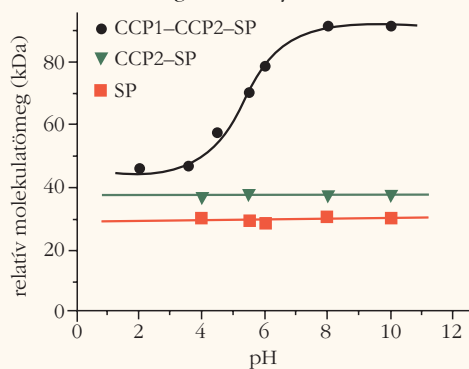
rolva, összegezve vázoljunk föl képet a komplementrendszer aktiválásának első lépéseit illetően.

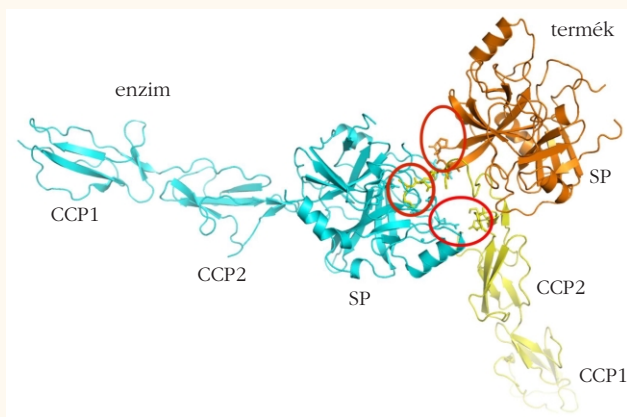
A C1r különböző doménkombinációit klónoztuk és expresszáltuk rovarsejtekben és baktériumokban [2]. E fragmentumok segítségével megállapítottuk, hogy a CCP1 (Complement Control Protein) domén jelenléte

5. ábra. A CCP-modulok szerepe a C1r-molekula funkciójában. A CCP (Complement Control Protein) modulok többféle szerepet is betöltenek a C1r-molekula komplexképző és enzimatisuk tulajdonságaiban. A CCP1-modul szükséges a dimerizációhoz. A CCP1-modult nem tartalmazó fragmentumok (CCP2-SP, SP) nem képesek dimerizálódni. Erre a felismerésre a különböző C1r-fragmentumok molekulatömegének meghatározása révén jutottunk. Később a kristályszerkezet is igazolta, hogy a CCP1-modul aktív szerepet játszik a dimerizációban, a szomszédos C1r-molekula SP-doménjével való kölcsönhatás révén. Enzimkinetikai méréseinkből (C1s-szubsztrát hasítása C1r-proteázzal) az is nyilvánvalóvá vált, hogy a CCP-modulok (főleg a CCP2) részt vesznek a nagyméretű fehérjeszubsztrátum megkötésében a rajta található másodlagos kötőhely (exosite) révén.



C1s-hasítás hatékonysága	kat/KM (1/Ms)
SP	28000 ± 2000
CCP2-SP	208000 ± 10000





6. ábra. A C1r autoaktiválódási modellje. A C1r-molekula képes autoaktivációra, vagyis a zimogén forma külső proteáz beavatkozása nélkül aktívvá válik. Ez csak úgy lehetséges, ha feltételezzük, hogy bizonyos körülmények között a C1r-dimerben található egyik C1r-zimogén képes hasítani és ezzel aktiválni a másik C1r-zimogént. Az általunk meghatározott C1r kristályszerkezetben a molekulák pont abban a helyzetben vannak rögzítve, mint amikor az egyik C1r-molekula hasította a másik C1r-molekulát. A szerkezet ezáltal fontos információkat szolgáltat arról, hogy melyek a sztérikus feltételei a C1r autoaktiválódásának a C1-komplexben belül. Hasítás során létrejön a kinetikus mérésekkel már korábban megírt CCP2-SP kölcsönhatás. A három piros ellipszis a két molekula közötti kölcsönhatási pontokat jelzi.

szükséges a dimerizációhoz, a CCP2-domén pedig jelentősen megnöveli a szerinproteáz domén (SP) katalitikus hatékonyságát (5. ábra). Sikertelen kísérleteink a teljes katalitikus régiót (CCP1-CCP2-SP) aktivált formában, s röntgendiffrakció segítségével meghatároznunk a szerkezetét [3]. A szerkezet igazolta, hogy autoaktiválódás során két C1r-molekula ellentétes irányultsággal kapcsolódik egymáshoz, így módon az egyik proteáz CCP2-modulja kölcsönhatásba lép a másik proteáz SP-moduljával, s mindkét alegység egyszerre enzimként és szubsztrátumként is viselkedik (6. ábra). Ezek alapján javasoltuk a „hasítás-újrarendeződés” elvén alapuló autoaktiválódási modellt a C1r esetében (6. ábra). A működés mechanizmusának további tisztázására elkészítettük a C1r stabil (nem autoaktiválódó, de aktiválható Arg463Gln) mutánsát (C1r*). E mutáns alkalmas volt a C1s-C1r-C1r*-C1s tetramer képzésére, és C1q-val teljes C1-komplex kialakítására. Ennek segítségével sikerült bizonyítanunk, hogy egyetlen aktív C1r-alegység képes mindkét C1s-proenzim hasítására a C1-komplexben [4]. Ezzel azt bizonyítottuk, hogy a tetramer elegendő flexibilitással bír ahhoz, hogy egy C1r nemcsak a szomszédos, hanem a távoli C1s hasítását is elvégezhesse [5].

A MASP-1 (mannóz-kötő lektinhez kapcsolt szerinproteáz 1), amely a MASP-ok közül a legnagyobb mennyiségben van jelen a vérben, élettani funkciója vitatott. A C1r-C1s analógia ellenére a MASP-1 és MASP-2 nem aktiválja egymást. A MASP-1 specifitása szélesebb, mint a MASP-2-é, hasítja például a fibrinogént és a XIII faktort [6–8]. Összehasonlító vizsgálataink és egyéb megfontolások alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a MASP-1 fontos evolúciós kapcsolat tanúja, összefüggést teremtve az ősi koaguláció alapú immunválasz és a később kifejlődött komplementrendszer között [1].

A komplement aktiválás lektin útvonalának indító enzime a MASP-2 szerinproteáz, amely egyesíti a klasszikus útvonal C1r és C1s proteázainak funkcióját. Felmerül a kérdés, hogy miként képes a MASP-2-dimer ellátni ugyanazt a szerepet az MBL-komplexben (lektin útvonal), amit a C1s-C1r-C1r-C1s tetramer lát el a C1-komplexben (klasszikus útvonal). Korábbi vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a MASP-2 szubsztrát-specifitása csaknem megegyezik a C1s specifitásával, azzal a különbséggel, hogy a MASP-2 önmagát is képes hasítani [6], de sokkal hatékonyabb enzimnek bizonyult C4-szubsztrátumon, mint a C1s. Ez az eredmény részben választ ad arra, hogy miként redukálható a kétlépéses aktiválódás egy lépésre. Különböző doménkombinációk előállításával kerestünk választ a nemkatalitikus modulok szerepére. Azt találtuk, hogy az SP (szerinproteáz) domén önmagában ugyanolyan jól hasítja a C2-szubsztrátumot, mint a teljes molekula. Ugyanakkor a CCP2-modul feltétlenül szükséges a hatékony C4 hasításhoz. Ebből a CCP2-modulon lévő másodlagos kötőhely (exosite) létre lehetett következtenni. Enzimkinetikai mérések C1s/MASP2-kimérákon ezt a feltételezést megerősítették.

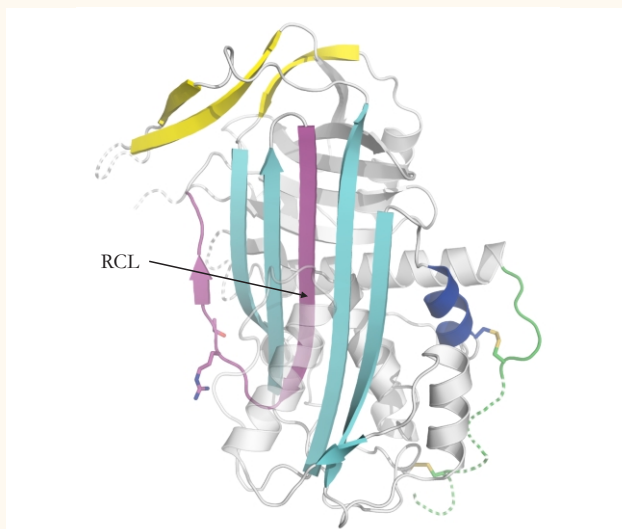
Továbbra is nyitott kérdés maradt azonban az aktiválódási mechanizmus első lépésének mikéntje. Sikertelen kísérleteink a MASP-2 katalitikus fragmentum zimogén formájának térszerkezetét meghatározni röntgendiffrakcióval [9]. A szerkezet jól mutatja a tripszinszerű szerinproteáz előenzimek sajátosságait: a katalitikus triád kor-

7. ábra. A MASP-2 zimogén és aktív szerinproteáz doménjének térszerkezete. A MASP-2 katalitikus doménje aktív állapotban tartalmazza mindazokat a szerkezeti elemeket, amelyek szükségesek a peptidkötés hatékony hasításához. A három legfontosabb szerkezeti elem a szerin, hisztidin és aszparaginsav alkotta katalitikus triád (a.s.), a szubsztrátkötő zseb és a nagyenergiájú átmeneti termék (tetraéderes intermedier) stabilizálásáért felelős oxianion-üreg. A zimogén formában ezzel szemben hiányzik, illetve erősen torzult szerkezetű mind az oxianion-üreg, mind pedig a szubsztrátkötő zseb. Ezzel magyarázható, hogy ez a forma nem mutat mérhető proteolitikus aktivitást kismolekulájú szintetikus szubsztrátokon. Jellemző még, hogy a zimogén forma szerkezete sok flexibilis hurok-régiót tartalmaz. Aktiválódás során az aktivációs peptidben (a. pept.) található Arg444Ile445 kötés hasadása után a szerkezet jelentősen stabilizálódik, összesen nyolc felszíni hurok (aktivációs peptid, 1, 2, 3, A, B, C, D) konformációja és flexibilitása változik meg.



rekt térbeli pozícióban van, de az oxianion-üreg és a szubsztrátkötő zseb konformációja torzított (7. ábra). Ez az egyláncú proenzim-molekula nem mutatott proteolitikus aktivítást kis molekulatömegű szintetikus szubsztrátumokon. Meglepetésünkre azonban a nagyméretű C4-fehérje szubsztrátumon hatékony proteáznak bizonyult. A MASP-2-proenzim zimogenitása (az aktív és az előenzim forma katalitikus aktivitásának aránya) C4 esetében nagyon alacsonynak bizonyult: 8-as érték, szemben például a tripszin 10^7 -es értékével. Figyelemre méltó másik különleges tulajdonsága a MASP-2-előenzimnek az alacsony zimogenitás mellett a szerkezet nagyfokú flexibilitása. Sikertől meghatároznunk a zimogén forma és az aktív forma térszerkezetét [9, 10]. Ezek összehasonlításával megállapítottuk, hogy az aktiválás folyamán 8 felületi hurok konformációja változik meg (7. ábra). Számítógépes szimulációs vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a MASP-2-előenzim térszerkezete képes spontán módon, bizonyos valószínűséggel fölvenni az aktív enzimre jellemző konformációt. Ez az egyensúly erősen el van tolva az inaktív szerkezet irányába. Ezért nem tudtunk aktivitást kimutatni kisméretű szubsztrátumokon. A C4 fehérjeszubsztrátum, amely több ponton képes kapcsolódni a proteázzal, eltolja ezt a konformációs egyensúlyt az aktív forma irányába. Ez a konformációs flexibilitáson alapuló allosztérikus képesség – vagyis, hogy a MASP-2-előenzim képes az aktív konformáció föl vételére – lehet az alapja a MASP-2-dimerben lezajló autoaktiválódásnak. Az általunk meghatározott szerkezetek alapján sikerült a kontaktfelszínnek és az intramolekuláris átrendeződések (flexibilitás) alapján nyugvó mechanisztikus magyarázatot adni a MASP-2 szerinproteáz autoaktiválásának mechanizmusára.

A komplementrendszer szabályozott aktiválása fontos lépése az immunválasznak, de szabályozatlansága súlyos betegségek okozója lehet. Mivel a komplementrendszer felismerő molekulái bizonyos körülmények között képesek kapcsolódni a saját struktúrákhoz is, előfordulhat, hogy a szervezet saját sejtjei, szövetei ellen indul támadás. A proteázok által működtetett jelerősítő mechanizmusok révén az ilyen reakció káros folyamatokhoz vezethet, például az autoimmun gyulladásos betegségekben. Ezt egyéb mechanizmusok mellett a gátló faktorok, inhibitorok segítségével előzi meg az egészséges szervezet. Ilyen gátló faktor a szerpinek (szerinproteáz inhibitorok) családjába tartozó C1-inhibitor. A C1-inhibitor egy vérférfje a komplement aktiválás klasszikus és lektin útvonalának fontos szabályozója, de a vérárvadásban is szerepet játszik. Elsődleges élettani célpontjai a C1r, C1s, MASP-2, valamint a XIa és XIIa vérárvadási faktorok és a kallikrein. Mindez mutatja a fontos szerepét a gyulladásos folyamatok szabályozásában. A C1-inhibitor az egyik legfontosabb természetes gyulladáscsökkentő molekula. A C1-inhibitor egyrészt képes gátolni a szerinproteázok autoaktiválódását oly módon, hogy reverzibilisen kapcsolódik az előenzim formához, például az intakt C1-komplexben, és előidézi annak disszociációját, vagy az aktivált for-



8. ábra. A C1-inhibitor szerpindoménjének térszerkezete. A C1-inhibitor szerpindoménje mutatja a szerpinekre jellemző általános szerkezeti elemeket. Az ábrán látható forma a C1-inhibitor úgynevezett látens módosulata, amelynél a reaktív központi hurok (RCL) beékelődött az A jelű β -lemez szerkezetbe anélkül, hogy előzetesen egy proteáz elhasította volna. Az így kialakult molekula elvesztette gátló hatását, hiszen az RCL hozzáférhetetlen a proteáz számára. A C1-inhibitor látens formája hétlemezes antiparalel β -struktúrát alkot, ami egyedülálló az eddig ismert szerpinszerkezetek között. A szerkezet alkalmas arra, hogy segítségével modellezzük a betegséget (örökletes angioödéma) okozó mutációk szerkezeti következményeit és megjósoljuk a funkcionális változásokat is. A szerkezetet analizálva elméletet állítottunk fel a heparin inhibitoraktivitást moduláló hatásának magyarázatára. Az úgynevezett „szendvics”-mechanizmus igazolása irányított mutagenézis segítségével jelenleg is folyik.

mával képez kovalens komplexet. Az aktív proteázok esetében pszeudo-szubsztrátként viselkedik. A C1-inhibitor molekulán a szerinproteáz elhasít egy peptidszakaszt, ami szerkezetváltozást idéz elő az inhibitorban. Ennek hatására inaktív, kovalens komplex képződik a proteáz és az inhibitorfehérje között. A gyulladásos folyamatokban és bizonyos autoimmun betegségekben játszott szabályozó szerepe miatt a C1-inhibitor évtizedek óta a kutatók érdeklődésének középpontjában áll. Nagymértékben glikozilált molekula, flexibilis hajlatokkal a felszínén. Ennek következtében nem sikerült kristályosítani és a térszerkezetét meghatározni.

Laboratóriumunkban, némi fehérjemérnökséggel, deglikozilált, rekombináns C1-inhibítort termeltünk, s ennek egy látens formáját sikerült megtisztítani és kristályosítani. Ezt követően röntgendiffrakcióval meghatároztuk a C1-inhibitor térszerkezetét [11]. A 8. ábrán látható szerkezet számos érdekes funkcionális és szerkezeti kérdésre adott magyarázatot. A C1-inhibitor aktiválása során a célproteáz elhasítja az egyik felszíni laza polipeptid-láncszakaszt, s ez beépül a molekula hat párhuzamos láncszakaszból álló β -redőzött szerkezetébe, megnövelve a C1-inhibitor hőstabilitását. Korábban megfigyelték, hogy létezik egy olyan C1-inhibitor módosulat, amelynek hőstabilitása, el nem hasított formában, a hasítatlan és elhasított formákra jellemző értékek közé esik. Az általunk kristályosított módosulat szerkezete az első kézzelfogható bizonyíték arra, hogy az ép reaktív központi hajlat

(RCL) beintegrálódhat a C1-inhibitor A-val jelzett β -lemez szerkezetébe (8. ábra).

A C1-inhibitornak 150 ismert mutációja okoz súlyos betegséget (pl. örökletes angioödéma). Az általunk elsőként meghatározott C1-inhibitor szerkezet lehetőséget ad a pontmutációk (több mint 50-féle) következményeinek szerkezeti alapon történő magyarázatára. Példa erre a molekula belsejében kimutatott nagy üreg, amely lehetővé teszi a térszerkezet megbontása nélkül olyan pontmutációt is, ahol a megjelenő új aminosav mérete jelentősen nagyobb a „vad” típusban található oldalláncnál (pl. Val458Met polimorfizmus). A 8. ábrán látható szerkezet újdonsága a 7-lemezes β -szerkezet, melyben a C-terminális 6 aminosav különleges helyzetéből adódóan az aktív-látens formák közötti átmenet gátjaként szolgálhat.

A C1-inhibitor önmagában is hatékony. Ismert dolog azonban, hogy a negatív töltésű glükóz-amino-glikánok (pl. heparin) jelentősen megnövelhetik a különböző szerpinek, így a C1-inhibitor hatékonyságát is a vérben. Az általunk meghatározott szerkezetből leolvasható felületi töltéeloszlás nyilvánvaló magyarázattal szolgált a heparinaktiválás szerkezeti hátterére. A C1-inhibitor szerkezetének földérítése jó kiindulási alap olyan terápiás komplement inhibitor-preparátumok kifejlesztéséhez, amelyek segíthetnek az örökletes angioödéma, a transzplantáció utáni szövetkilökődés vagy a szívinfarktus kezelésében.

Cikkünk azt kívánta bemutatni, hogy a veleszületett immunitás egy bonyolult és komplex rendszerének, a komplementrendszernek megértésében a fizika eszközeivel és módszereivel miként lehetett áttörést elérni. Laboratóriumunkban atomi felbontásban határoztuk meg a komplement aktiválás jelindító proteázai, valamint az aktiválást szabályozó C1-inhibitor fehérje szerkezetét. A térszerkezetek segítségével olyan fontos élettani folyamatok molekuláris mechanizmusát sikerült megmagyaráznunk, mint a C1r- és a MASP-2-proteázok autoaktiválódása vagy a C1-inhibitor hatékonyságának változása heparin jelenlétében. A kristályszerkezetek alapján mutánsokat terveztünk és készítettünk, s ezeken funkcionális (enzimkinetikai) méréseket végezve sikerült fényt derítenünk a komplement proteázok szűk szubsztrátspecifitásának szerkezeti hátterére. Ugyancsak mutánsok segítségével vizsgáltuk az egyes domének szerepét a proteázok funkcióiban. A szerkezeti és enzimkinetikai adatokat összegezve funkcionális modelleket építettünk a klasszikus és a lektin út iniciációs komplexekre (C1-komplex, MBL-MASP komplex).

Az utóbbi időben egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy a komplementrendszernek az immunválaszon kívül egyéb fontos élettani szerepe is van. A komplement-aktiválás mesterséges szabályozásával számos beteg-

ség válhat gyógyíthatóvá, ezért nem meglepő, hogy a komplementfehérjék napjainkra a gyógyszerkutatás fontos célmolekulái lettek. A szűk szubsztrátspecifitássalú multidomén komplement proteázok szelektív gátlásával olyan betegségek lehetnek kezelhetők, mint például az Alzheimer-kór, szívinfarktus, szélütés vagy az átültetett szervek kilökődése. Alapkutatási eredményeink jó alapot szolgáltatnak az alkalmazott gyógyszerkutatás számára. Laboratóriumunkban jelenleg is dolgozunk olyan szelektív inhibitor-molekulák kifejlesztésén, amelyek későbbi gyógyszerfejlesztések vezérmolekulái lehetnek.

Irodalom

1. Gál P., Barna L., Kocsis A., Závodszy P.: Serine proteases of the classical and lectin pathways: Similarities and differences. *Immunobiology* 212 (2007) 267–277.
2. Kardos J., Gál P., Szilágyi L., Thielens N. M., Szilágyi K., Lőrincz Zs., Kulcsár P., Gráf L., Arlaud G. J., Závodszy P.: The role of the individual domains in the structure and function of the catalytic region of a modular serine protease, C1r. *J. Immunology* 167 (2001) 5202–5208.
3. Kardos J., Harmat V., Palló A., Barabás O., Szilágyi K., Gráf L., Náray-Szabó G., Goto Y., Závodszy P., Gál P.: Revisiting the mechanism of the autoactivation of the complement protease C1r in the C1 complex: Structure of the active catalytic region of C1r. *Mol. Immunol.* 45 (2008) 1752–1760.
4. Dobó J., Gál P., Szilágyi K., Cseh S., Lőrincz Zs., Schumaker V. N., Závodszy P.: One active C1r subunit is sufficient for the activity of the complement C1 complex: Stabilization of C1r in the zymogen form by point mutations. *J. Immunology* 162 (1999) 1108–1112.
5. Lőrincz Zs., Gál P., Dobó J., Cseh S., Szilágyi K., Ambrus G., Závodszy P.: The cleavage of two C1s subunits by a single active C1r reveals substantial flexibility of the C1s-C1r-C1r-C1s tetramer in the C1 complex. *J. Immunology* 165 (2000) 2048–2051.
6. Ambrus G., Gál P., Kojima M., Szilágyi K., Balczer J., Antal J., Gráf L., Laich A., Moffatt B. E., Schwaebler W., Sim R. B., Závodszy P.: Natural substrates and inhibitors of mannan-binding lectin-associated serine protease 1 and 2: A study on recombinant catalytic fragments. *J. Immunology* 170 (2003) 1374–1382.
7. Hajela K., Kojima M., Ambrus G., Wong N. K. H., Moffatt B. E., Ferluga J., Hajela S., Gál P., Sim R. B.: The biological functions of MBL-associated serine proteases (MASPs). *Immunobiology* 205 (2002) 467–475.
8. Krarup A., Gulla K. C., Gál P., Hajela K., Sim R. B.: The action of MBL-associated serine protease 1 (MASP1) on factor XIII and fibrinogen. *Biochim. Biophys. Acta.* 1784 (2008) 1294–1300.
9. Gál P., Harmat V., Kocsis A., Bián T., Barna L., Ambrus G., Végh B., Balczer J., Sim R. B., Náray-Szabó G., Závodszy P.: A true autoactivating enzyme. Structural insight into mannose-binding lectin-associated serine protease-2 activation. *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 33435–33444.
10. Harmat V., Gál P., Kardos J., Szilágyi K., Ambrus G., Végh B., Náray-Szabó G., Závodszy P.: The structure of MASP-2 reveals that nearly identical substrate specificities of C1s and MASP-2 are realized through different sets of enzyme-substrate interactions. *J. Mol. Biol.* 342 (2004) 1533–1546.
11. Beinrohr L., Harmat V., Dobó J., Lőrincz Zs., Gál P., Závodszy P.: C1 inhibitor serpin domain structure reveals the likely mechanism of heparin potentiation and conformational disease. *J. Biol. Chem.* 282 (2007) 21100–21109.

