

Záró beszámoló

OTKA K 101436

A kutatómunka az eredeti pályázattal összhangban négy téma köré csoportosult, melyek mindegyikében a kutatás a terveknek megfelelő ütemben haladt. A kutatási projekt keretében megjelent 8 tudományos cikkünk, melyek összesített implaktfaktora 35.842 (további 2 publikáció beküldésre került, és 4 publikáció megírás alatt áll). A projektekre a tervezett 11 975 eFt-ból 6 877 eFt-ot használtunk fel.

1. Kinezin:

A kutatás előzményeként felépítettük a dimerikus kinezin molekula teljes és termodinamikailag konzisztens kinetikai modelljét (a fejek néhány jól meghatározott állapottal való jellemzése és a két fejet összekötő neck-linkerek szemiflexibilis polimerláncként való figyelembevétele segítségével). Kutatásaink során kibővítettük a modellt oly módon, hogy a szokványostól eltérő kísérleti körülmények között is képesek legyünk leírni a kinezin mozgását. A kiterjesztett modell numerikus implementálása után sikerrel reprodukáltuk a neck-linker módosított, illetve az egy fej húzott kinezinre vonatkozó mérési adatokat. Ezek az eredmények megerősítik a kinetikai modellünk helyességét, valamint hozzájárulnak a kinezin működésének részletes megértéséhez. Az egy fejnél terhelt kinezin esetében további kihívást jelentett a túlnyújtás (overshoot) jelenségének megértése. A kinezin, DNS, mikrogyöngy, mikrotubulus geometriai elrendezésének pontos figyelembevételével sikerült a jelenség értelmezését egyszerű geometriai okokra visszavezetni, és eloszlatni azt a tévhitet, hogy a túlnyújtás a kinezinnek egy (irreálisan lágy) elasztikus tulajdonságáról árulkodik [eredményeinket a BPS 2013, 2014, 2016, valamint az EBSA 2013 konferenciákon mutattuk be; a publikálás folyamatban van].

2. Fehérjék belső súrlódása:

A pályázati támogatásból beszerzett nagy teljesítményű számítógépeken és videokártyákon futtatott molekuladinamikai szimulációk segítségével (mind implicit, mind pedig explicit víz esetén) sikerült kimérnünk a tripszin belső súrlódását, és kimutatnunk, hogy a belső súrlódás a kísérletekkel összeegyeztethető módon (az Arrhenius törvényt követve) csökken a hőmérséklet függvényében. Vizsgálataink során felfedeztük továbbá, hogy a fehérjék anomális diffúziót végeznek a konfigurációs térben egy nem-triviális Hurst exponenssel, ami a fehérjék egy új dinamikai tulajdonsága. Ez a jelenség azzal áll kapcsolatban, hogy a fehérjék a merev és flexibilis szerkezet határán működnek, valamint alátámasztja a fehérjék energiafelszínének hierarchikus szerveződéséről kialakult és általánosan elfogadott képet. A szimulációkat később kiterjesztettük más fehérjékre (pl. bakteriorodopszinra), ill. kisebb fehérjedoménokra, és megállapítottuk, hogy mind az anomális diffúzió, mind pedig az azt jellemző Hurst exponens a fehérjék egy általános tulajdonsága [eredményeinket a BPS 2013, 2014, 2016, valamint az EBSA 2013 konferenciákon mutattuk be; a publikálás folyamatban van].

Implementáltuk és numerikusan vizsgáltuk a fehérjék belső súrlódásának magyarázatára javasolt két reakciókoordinátás modellünket Langevin és Fokker-Planck típusú dinamika keretében. Bizonyos határesetekben elméleti számolásokkal is sikerült alátámasztanunk a kapott eredmények helyességét. Megmutattuk többek között, hogy a fehérjék durva energiafelszínének rövidhullámhosszú komponensei hogyan kombinálódnak össze egy effektív belső súrlódási együtthatóvá, és ez hogyan függ a fehérje rugalmasságától. A modellünk egyik, a kísérleti eredményekkel is összhangban lévő jóslata az, hogy a belső súrlódás Arrhenius típusú hőmér-

Záró beszámoló

OTKA K 101436

sékletfüggést mutat, melynek az aktivációs energiája hasonló mértékben csökkenti a teljes reakció látszólagos aktivációs energiáját [10].

Zwanzig megmutatta, hogy ha egy kémiai folyamat egy fluktuáló szűk keresztmetszeten való áthaladással írható le, és ha a keresztmetszet fluktuációját a külső közeg viszkozitása határozza meg, akkor a folyamat sebességi állandójának reciproka hatványszerűen függ a közeg viszkozitásától. Speciális feltételek mellett Zwanzig analitikusan levezetett egy $p=0.5$ értéket a hatványkitevőre. A kísérletek azonban különböző értékeket adnak a $(0,1)$ intervallumban. A modellt általánosítva analitikusan meghatároztuk, hogy a keresztmetszet fluktuációjának mely paraméterével válik hangolhatóvá a p hatványkitevő a teljes $(0,1)$ intervallumban [3].

Írtunk egy összefoglaló cikket a fehérjék belső súrlódásáról [1].

3. Membránok és lipidek:

Lipid membránoknak szilárd felületek közelében mutatott viselkedése mind orvosi (csontokra, implantátumokra tapadás), mind pedig technológiai szempontból (pl. membránba ágyazott ioncsatornák vagy receptorfehérjék felületre juttatása) kiemelkedő jelentőségű. Munkánk során felállítottuk és numerikusan implementáltuk a szilárd felületre kitapadt liposzómák kiszakadásait és deformációit vezérlő membrán- és hidrodinamikai egyenleteket, valamint meghatároztuk, hogy milyen paraméterek mellett miként zajlik a kiszakadás folyamata [4].

Később a modellt kiterjesztettük a membrán önadhéziójának figyelembevételére, így a liposzómák viselkedésének egy nagyon általános elméleti leírásához jutottunk. Megértettük például, hogy milyen feltételek mellett képesek a szilárd felületre kitapadó liposzómák kalap formát felvenni. Kiderült azonban, hogy ha a liposzómák a térfogatukat a membrán mechanikai feszültsége hatására nyíló pórusokon keresztül veszítik el, akkor kalapképződés csak a paraméterek nagyon szűk tartományában válik kísérletileg is megfigyelhetővé. A felületen jelenlévő membrán kettősrétegek szabad éle által indukált pórusképződés figyelembevételével azonban sikerült általánosabb feltételek mellett is kalapképződést leírunk, összhangban a szakirodalmi eredményekkel [5].

Ezen utóbbi felfedezés és számos irodalmi adat is arra utal, hogy a pórusképződés legnagyobb valószínűséggel a letapadási front mentén következik be. Megvizsgáltuk ezért a pórusképződés dinamikáját egy letapadt liposzóma különböző geometriájú pontjaiban, analitikusan meghatároztuk az aktivációs energiát ezekben a pontokban, és megállapítottuk, hogy a letapadási front mentén valóban jelentősen kisebb energiagát áll a pórusképződés útjába [8].

Legújabb vizsgálataink során azt is megértettük, hogyan tapadnak ki a liposzómák mikrostrukturált (pontosabban mikroszkopikus bemélyedéseket tartalmazó) felületekre [a publikálás folyamatban van].

A fenti témákból Takáts-Nyeste Annamária 2017. június 2-án védi meg a PhD disszertációját.

Lagzi István kísérleti csoportjával együttműködve megmutattuk, valamint elméletileg értelmeztük (a Plateau-Rayleigh instabilitás felhasználásával), hogy egy oszcilláló kémiai reakció segítségével hogyan lehet zsírsavcseppeket autonóm módon osztódásra kényszeríteni [2].

Záró beszámoló OTKA K 101436

Erről az eredményünkről az Index.hu online napilap is beszámolt (http://index.hu/tudomany/2014/03/23/magyar_lepes_a_mesterseges_sejt_fele/), amit később számos más hírportál is átvett, mivel az autonóm osztódás az elő sejtek egyik legjellemzőbb képessége, és így a rendszerünk közelebb vihet ahhoz, hogy megértsük, hogyan keletkeztek az első osztódásra képes sejtek a Földön.

4. Evolúcióelmélet:

A biológiai makromolekulák két, alapvetően különböző típusú, és különböző időskálákon ható zajnak vannak kitéve: a pontmutációknak és a hőmérsékleti fluktuációknak. Nagyszámú mikroRNS, valamint modell rácsfehérje másodlagos szerkezetét vizsgálva megmutattuk, hogy a pontmutációk hatása statisztikailag megkülönböztethetetlen a hőmérsékleti fluktuációk hatásától és jól jellemezhető egy effektív, hőmérséklet-szerű paraméterrel. A mutációs hőmérséklet létezése kvantitatív kapcsolatot teremt a genetikai és környezeti robusztusság között [6].

Tomasetti és Vogelstein (Science, 2015. jan. 2., p. 78) demonstrálta, hogy a rák kockázata a különböző szövetekben erősen korrelál az őssejtek osztódásának teljes számával, és arra a következtetésre jutott, hogy a daganatos megbetegedések többsége a „balszerencse” számlájára írható (vagyis nem megelőzhető). Megmutattuk, hogy az általuk megfigyelt korreláció értelmezése alapvetően hibás, és ezerszeres variáció marad a rák kockázatában még azután is, hogy elimináljuk az őssejtek osztódási számának hatását. Eredményeinket a Science folyóiratba küldtük be, amit 5 hónap mérlegelés után végül nem fogadták el publikálásra. Jelenleg a kézirat átdolgozása folyik, és evolúcióelméleti magyarázatát próbáljuk adni a megfigyelt, de hibásan értelmezett korrelációnak.

A rák kockázata és az őssejtek osztódási száma közötti lineárisnál is gyengébb összefüggés a „szövetek közötti Peto paradoxonként” értelmezhető. Ez a jelenség az eredeti Peto paradoxonnal együtt arra utal, hogy a hosszú élettartamú állatok legnagyobb szövetei nagyon jól védettek a rák kialakulásával szemben. Általános populációdinamikai modell segítségével megmutattuk, hogy a rák elleni védekezés az evolúciós hajtóereje a szöveti megújulás hierarchikus szerveződésének (a szöveti őssejtekből kiindulva az egyre differenciáltabb sejteken keresztül a végső szöveti funkcionális sejtek kialakulásáig). Legjelentősebb eredményünként analitikusan bebizonyítottuk, hogy egy élőlény teljes élettartama alatt N terminálisan differenciálódott sejt egyetlen őssejtből való előállításához egy jól szervezett hierarchikus szöveti struktúrában megtörténhet úgy, hogy semelyik sejtnek sem kell $\log_2(N)+2$ osztódásnál többet elszemvednie. Ennek azért nagy a jelentősége, mert a sejtosztódások mutációk megjelenésével járnak, így a hierarchikusan szerveződő, megújuló szövetek képesek lehetnek alacsony szinten tartani a mutációk felhalmozódásának ütemét (még hozzá majdnem olyan alacsonyan, mintha $\log_2(N)$ lépésben bináris fa mentén egyetlen hullámban keletkezne mind az N sejt) [7,9].

Erről az eredményünkről az internetes hírcsatornák mellett az M1 TV-csatorna is beszámolt a "Minden tudás" c. műsorban:

<http://www.mediaklikk.hu/video/minden-tudas-2017-04-21-i-adas-3/>

Most ezt, a "rák fizikája" néven emlegetett témakört látom a legígéretesebbnek a további kutatások szempontjából.

Záró beszámoló

OTKA K 101436

A témavezető több nemzetközi konferencia meghívott előadója volt (illetve lesz) a pályázat kutatási témájából:

- From Solid State to BioPhysics, Cavtat (Croatia), 2014: *The internal friction and anomalous conformational diffusion of proteins.*
- 10th European Biophysics Congress, Dresden (Germany), 2015: *On cancer risk and the number of stem cell divisions.*
- From Solid State To BioPhysics, Cavtat, Croatia, 2016: *Hierarchical tissue organization provides near ideal ability to limit the somatic mutational load.*
- Physical Science of Cancer Gordon Research Conference, Galveston (USA), 2017: *Tissue-Specific Stem Cells in Prevention of Cancer.*
- 9th IUPAP International Conference on Biological Physics, Rio de Janeiro (Brazil), 2017: *Cancer risk and the tree of somatic cell divisions.*
- 19th International Union of Pure and Applied Biophysics (IUPAB) and 11th European Biophysical Societies' Association (EBSA) Congress, Edinburgh (UK), 2017: *Cancer risk and the tree of somatic cell divisions.*