

Töltéshordozó részecskék, mint az élő anyag hírvivői

Dr Dux László
egyetemi tanár, az MTA doktora
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Biokémiai Intézet

Szent István Tudományos Akadémia

Székfoglaló előadás 2022. május 02.

Az élő és élettelen anyag közötti nyilvánvaló különbségek pontos magyarázata számos nyitott kérdést tartogat a természettudományok, a filozófia, a teológia számára egyaránt. Szent II. János Pál pápa ezen kérdések vizsgálatát, az élő világ törvényszerűségeinek tudományos megismerését egyenesen kívánatosnak és fontosnak tekintette (1).

Biokémiai, molekuláris szinten kimondható, hogy eddig még senkinek, sehol nem sikerült olyan vegyületet, kémiai folyamatot azonosítani élő rendszerekben, amely megfelelő körülmények biztosítása esetén élettelen közegben ne jött volna létre, vagy ne ment volna végbe. Emiatt a különbséget inkább az élő rendszerek szervezettségében, komplex szabályozottságában, rövid és hosszútávú alkalmazkodóképességében kereshetjük.

Az élőlények nyílt termodinamikai rendszerek, folyamatos anyag, információ és energia kicserélődés segítségével a környezetüknél magasabb fokú rendezettséget (alacsonyabb entrópiaszintet) egyúttal dinamikus áramlási egyensúlyt tartanak fenn.

Mindezek kialakítása és fenntartása folyamatos energiabevitelt igényel, melynek formája az állati szervezetekben a redukált szénatomokat tartalmazó szénhidrátok, zsírok, illetve az élő struktúra felépítéséhez és fenntartásához elengedhetetlen fehérjék. Növényi jellegű élőlényekben elsősorban a napfény energiájával végbemenő fotoszintézis révén, az oxidált szénatomok redukálása történik meg, többnyire szénhidrátokká, (cukrok, keményítő). Egyes fajokban a redukció szintje elmege egészen a telítetlen zsírsavak kialakításáig (növényi olajok). A szénatomok redukált-oxidált állapotának az élővilágban fennálló ezen dinamikus egyensúlyát évmillióig csak kisebb mértékben módosíthatták egyes időjárás jelenségek, vulkánkitörések, meteorit becsapódások. Az ipari forradalom kezdete óta, az elmúlt kétszáz évben azonban a fosszilis energiahordozók (maguk is egykori növényi fotoszintézis termékek) rohamos felhasználásával a szénatomok oxidált állapota felé tolódik el ez az egyensúly. Az esőerdők ipari méretű irtása ugyanakkor folyamatosan csökkenti a bioszféra szénatom redukáló képességét.

Ahhoz hogy egy élőlény nyitott termodinamikai rendszerként megőrizze dinamikus áramlási egyensúlyi állapotát, folyamatosan érzékelnie kell környezetének változásait. Az ezekről nyert információkat a megfelelő hírvivő rendszereken keresztül el kell juttatnia a molekuláris szintű végrehajtó rendszerekhez, melyek állapotuk, működésük megváltoztatása révén képesek a kihívásokhoz alkalmazkodni, azok hatásait kompenzálni. Ha ez nem, vagy nem elégséges mértékben sikerül, akkor kóros folyamatok elindulásáról, betegségekről, végső esetben az élőlény haláláról beszélünk. Az élő rendszerek alkalmazkodási reakcióiban előforduló kisebb nagyobb variabilitás olykor előnyösebb tulajdonságokat, képességeket eredményezve hozzájárul a hosszútávú adaptáció, molekuláris szintű evolúció jelenségeihez is.

Az élő anyag poláris, vizes közegben alakult ki, és abban működik. Emiatt hírvivő, molekuláris szabályozó szerepe elsősorban a szintén polaritással rendelkező anyagoknak, ezek között is a töltéshordozó részecskéknek lehet. (Apoláros anyagok az élő rendszerekben

hírvivő, szabályozó szerepet ritkábban kaptak, mert őket viszonylag hamar elnyeli a membránok lipid fázisa, vagy akár a sejtben jelenlévő zsírcseppek. Onnan ismét kijutniuk a vizes közegbe nehezebb, energiát igénylő lépés lenne.)

A töltéshordozó atomok, az ionok fontos funkciókat töltenek be az élő rendszerek működtetésében. A negatív töltésű elektronok hiánya pozitív töltésű kationokat, az elektronok többlete negatív töltésű anionokat eredményez. A monovalens, egyetlen (pozitív vagy negatív) töltéssel rendelkező ionok molekuláris jeltovábbításra, szabályozó szerepre nem alkalmasak, mert ha lekötődnek egyes fehérje vagy más makromolekulához, töltésüket elveszítik. Így ezek inkább diffúz töltésfelhők, membrán-felszíni potenciál tulajdonságok vagy akár a vegyhatás (pH) meghatározóiként lettek fontos tényezők az élő anyag szerkezetében és működésében.

Divalens kationok, a kalcium és a magnézium ionjai alkalmasak makromolekulákhoz kötött stabil töltéshordozásra, vagy két különálló molekula irányított, időleges, visszafordítható összekapcsolására. (Lásd később)

A trivalencia (három töltés hordozása) még ennél is erősebb szabályozó funkciót tesz lehetővé. Kationok közül a szóba jöhető Fe^{3+} , változó vegyértékű fémként az oxigén szabad gyökök képzésének katalizálásával jelentős oxidatív károsodások kialakulását serkenti élő az élő anyagot felépítő szerves makromolekulákon. Ez a hátránya valószínűsíthetően kiegyenlítette a trivalenciából eredő előnyeit. Anionok közül azonban a három negatív töltést hordozó foszfát csoport nagy valószínűséggel ennek köszönheti hatalmas karrierjét, amit a biológiai molekuláris rendszerek befolyásolása, szabályozása terén befutott. (Egy lekötött töltés mellett két szabad reakcióképes töltés, vagy két lekötött töltés mellett még mindig egy szabad negatív töltéssel rendelkező oldallánc). A foszfát kötések (túl)polarizációja magasabb energiájú, ún. makroerg vegyületek létrejöttét teszi lehetővé, melyek, (elsősorban az ATP adenzin-trifoszfát) fontos energia közvetítő szerepet nyertek az élő anyag működésében.

A divalens kationok közül a kalcium sejtben belüli koncentrációja 3-4 nagyságrenddel alacsonyabb a sejtben kívüli térben mérhető koncentrációnál. Az intracelluláris kalcium szint megemelkedése számos támadásponton keresztül, a sejtek gyors pusztulását eredményezi. Ezt szokták „Horror calcii”-nak is nevezni az élettudományokban. Emiatt számos összetett, energiaigényes rendszert tartunk fenn és folyamatosan működtetünk a szabályozatlan kalcium beáramlás megelőzésére, illetve a kalcium kipumpálás biztosítására.

Az, hogy a valódi sejttaggal rendelkező (eukarióta) élőlények, a horror calcii elleni állandó küzdelem mellett, ugyanezt a divalens kalcium kationt az egyik legfontosabb jelátvivő anyagként is használják, mindenképpen a hírvivő funkcióra való különleges alkalmasságára utal.

Ha azt próbáljuk megérteni, hogy a sokkal veszélytelenebb, az élő rendszerekben jelen lévő, szintén kétértékű kation magnézium helyett miért a kockázatos kalciumot választottuk a molekuláris evolúciónk során, ezen ion mérete, koordinatív kötőszáma, flexibilis oxigén kötés távolsága, de talán leginkább az ezerszer gyorsabb kötődési és leválási időállandója merülhet fel spekulatív válaszként.

A kalcium ionok kétarcú viselkedése emiatt számos bonyolult molekularendszer kialakítását és működtetését követelte meg az eukarióta sejtekben. A felszíni membránon számos kalcium csatorna teremti meg a szabályozott bejutás, több pumpa és cseretranszporter rendszer a kijutás lehetőségét. Ezek szerkezetének és működésének tanulmányozása jelenleg is kiemelten fontos a normál és kóros életfolyamatok megértése, lehetséges terápiája szempontjából. (Lásd pl.: kalcium csatorna blokkolók)

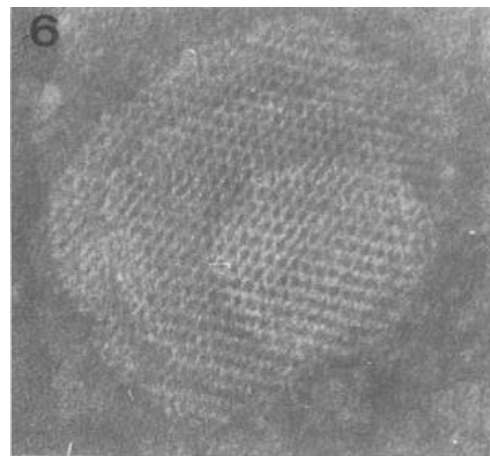
Olyan szövetekben ahol nagyobb mennyiségű kalcium szigorúan szinkronizált felszabadulása majd visszavétele az elsőrendű követelmény (pl.: szív és vázizomzat) a sejtek egyik belső membránrendszere a szarko/endoplazmás retikulum szinte teljes egészében kalcium felszabadító illetve visszavevő raktárként funkcionál. Ehhez a kalcium felszabadító

csatornák, illetve a kalcium visszavételét végző transzport kalcium ATPáz (SERCA) enzim zavartalan, összehangolt működése szükséges. Érdekes kérdés, hogy a legtöbb sejt ha csak lehet, inkább a sejten belüli kalcium raktárak felszabadításával, majd a raktár újra feltöltésével szabályozza működéseit, a sejten kívüli kalcium jelentősebb beengedése helyett. Ennek előnye a kisebb térfogatú belső raktárak biztonságosabb ellenőrzése, a horror calcii elhárításának jobb esélye lehet.

Saját szerény hozzájárulásom a terület megismeréséhez az izom szarkoplazmatikus retikulum kalcium transzport ATPáz (SERCA) enzim két illetve háromdimenziós kristályos formáinak első előállítására, a kristályos enzim szerkezeti működési jellemzése voltak. Ezek összefoglaló áttekintése az alábbi hivatkozás alatt olvasható. (2). Az enzim nagyfelbontású röntgen-kristály szerkezetét évekkel később Chikashi Toyoshima a Tokyo University professzora tárta fel. (3)



1. ábra. A kalcium transzport ATPáz (SERCA) kétdimenziós kristályos formája



2. ábra: A kalcium transzport ATPáz (SERCA) enzim háromdimenziós kristályos formája

Felhasznált irodalom:

1. Szent II: János Pál pápa: Üzenet a Pápai Tudományos Akadémia teljes üléséhez 1996. október 22.
2. Dux László: Muscle relaxation and sarcoplasmic reticulum function *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* Vol.122. 69-147. 1993.
3. Toyoshima Chikashi, Nomura Hideshi: Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium *Nature* 418. 606-611. 2002.