

fizikai szemle

MAGYAR FIZIKAI FOLYÓIRAT

Az Eötvös Loránd Fizikai Társulat havonta megjelenő folyóirata.

Támogatók: A Magyar Tudományos Akadémia Fizikai Tudományok Osztálya, az Oktatási Minisztérium, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Nukleáris Társaság és a Magyar Fizikushallgatók Egyesülete

Fizikai Szemle 2001/7. 204.o.

FIZIKAI FOLYAMATOK AZ INTRACELLULÁRIS JEL ÉS ENERGIAÁTVITELBEN

Forgács Gábor

**Szilárdtestfizikai Kutató Intézet, Budapest
Clarkson University, Potsdam, NY, USA
University of Missouri, Columbia, MO, USA**

Ahhoz, hogy egy sejt normálisan működhessen, szüntelen kapcsolatot kell fenntartania környezetével. Ez azt jelenti, hogy a szomszédos sejtektől valamint a sejtközi állományból (az extracelluláris mátrixból) kap ingereket. A beérkező jeleket felfogja, továbbítja a sejt különböző részeibe, és végül fizikai vagy kémiai úton reagál rájuk. Mindehhez a sejtnek kifinomult jelzőrendszerrel kell rendelkeznie.

Egy ilyen jelzőrendszer első eleme egy antenna, amely felfogja a beérkező jeleket. A jel maga tipikusan valamilyen kémiai elem (úgynevezett ligandum) formájában érkezik. Az antennát a sejt felületén elhelyezkedő receptorok alkotják, melyek az esetek többségében transzmembrán fehérjék. A környezetből érkező inger tehát egy receptor-ligandum kötés kialakulását eredményezi. Ez a receptor-fehérje konformációjának megváltozásához vezet. A receptor, lévén transzmembrán fehérje, intracelluláris végződésén keresztül a sejt belsejébe továbbítja a változást (ami lokálisan fellépő mechanikai deformációkban manifesztálódhat). Hogy innen a jel hogyan jut el végső rendeltetési helyére, a mai sejtbiológiai kutatások egyik alapvető kérdése.

A legtöbb jelvezetéssel foglalkozó biológus úgy gondolja, hogy egy tipikus intracelluláris szignalizációs trajektória enzimreakciók kaszkádján keresztül, vagyis kizárólag biokémiai úton valósul meg. Sajnos a legtöbb dokumentált szignalizációs trajektória csak részben feltérképezett. Legtöbbször csak a kezdeti és végső reakciók ismertek, a közbülső folyamatokat kérdőjelek reprezentálják. A nehézséget az jelenti hogy egy tisztán biokémiai jelpálya sokszor feltételezi akár tizenöt enzim jól összehangolt kölcsönhatását [1-3]. Hogy ezek időben és térben hogyan képesek megtalálni egymást, honnan tudják, hogy mi a kaszkádon belüli kémiai reakciók helyes sorrendje nem feszegetett kérdések.

Egyre több kutató látja úgy, hogy megbízható intracelluláris jelátvitel nem jöhet létre pusztán biokémiai folyamatok láncreakcióján keresztül [4-6]. Szükségeltetik valamiféle robusztus mechanizmus, ami nem kizárólag a jelvezető molekuláknak a sejtben belüli térben (a citoplazmában) történő véletlenszerű bolyongásán alapul. Ennek a felismerésnek az ad alapot, hogy közismert tény, miszerint a transzmembrán receptor-fehérjék intracelluláris végződéseiken keresztül kapcsolódnak a citoszkeletonhoz, a sejt belsejének architektúráját meghatározó vázhoz. A citoszkeletonot aktin, mikrotubulus és intermedialis filamentumok alkotják. Ezek a filamentumok¹ az egész sejtet behálózzák (beleértve a sejtmagot), struktúrájukban rendezetlen pókhálóhoz hasonlíthatók. Egy ilyen csatolt hálózat ideális jelölt arra, hogy pókhálóhoz hasonlóan mechanikai úton továbbítsa információt.

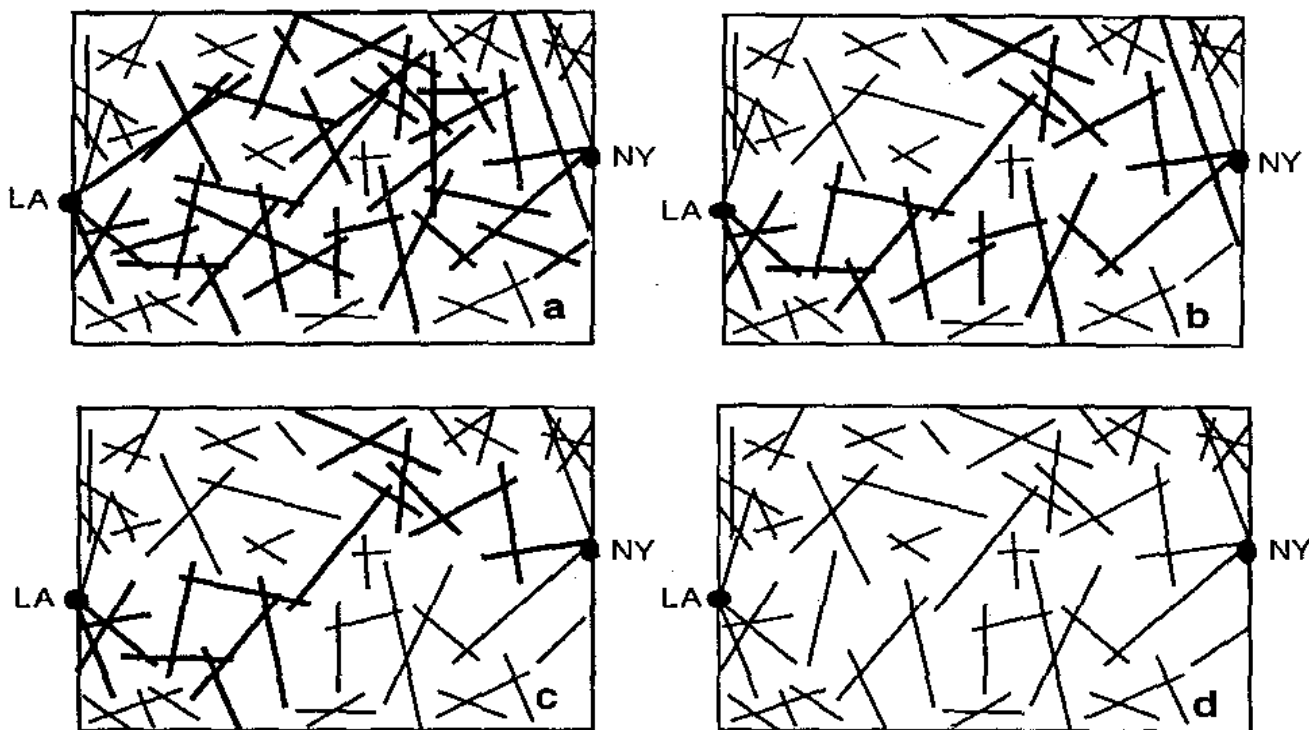
Ma már széles körben elfogadott álláspont, hogy a sejt geometriai tulajdonságain túl a citoszkeleton számos egyéb sejtfunkció elvégzésében is részt vesz. Így kimutatható, hogy aktin-filamentumok hiányában, csontképző sejtekben nem működnek bizonyos gének [7]. Amennyiben egy cadherin (Ca függő sejt-felületi adheziós molekula) intracelluláris, citoszkeletonnal való kapcsolata sérül, a molekula nem tudja ellátni fiziológiás szerepét. Ennek következtében az adott sejtekből álló szövet széteshet [8]. Közvetlenebb bizonyítékot a citoszkeletonnak az intracelluláris szignalizációban betöltött szerepére *B. Nicklaus* és munkatársainak kísérletei szolgáltatnak.

Kimutatták, *hogy* amennyiben a sejtosztódás során kialakuló mitotikus orsóban a mikrotubulusok által a kromoszómákra kifejlesztett feszültség egy alsó kritikus érték alatt marad, a sejtosztódás leáll. Ha a feszültség akár külső beavatkozás útján (mikropipetta segítségével) helyreáll, a sejtosztódás folytatódik [9]. Közismert az is, hogy a jelvezetésben aktív szerepet játszó enzimek (kinázok és foszfatázok) nagy része a citoszkeleton mentén lokalizált [6].

A fentiekből feltételezhető, hogy a citoszkeleton valamilyen módon aktív részese a sejten belüli jelvezető apparátusnak. Ezt ma már egyre kevesebben vonják kétségbe. Az azonban, hogy a citoszkeleton milyen konkrét mechanizmuson keresztül fejti ki hatását a jelek továbbításában, komoly erőfeszítések ellenére is még mindig nyitott kérdés.

Jelen dolgozatban a szerző az intracelluláris szignalizáció és energiaátvitel egy lehetséges modelljét kívánja vázolni. A modell a citoszkeleton ama tulajdonságán alapul, hogy az a sejten belül egy globálisan összefüggő hálózatot alkot. Ily módon a citoszkeleton elősegítheti a jelvezető molekulák sokkal fókuszáltabb kölcsönhatását és mozgását a hálózatot alkotó filamentumok mentén (kikerülve az organellek által képzett esetleges akadályokat). Másrészt, lévén csatolt rendszer, a citoszkeleton képes tisztán mechanikai energiaátvitelre is. Így lehetőség nyílik a biokémiai és mechanikai szignalizációs folyamatok kombinálására, ami az információ továbbításának még hatékonyabb és változatosabb módozatainak kihasználását biztosíthatja.

Konkrétan két szignalizációs mechanizmust fogunk vizsgálni. Az egyik a lehetséges legegyszerűbb biokémiai jelvezető trajektória; egyetlen molekula (például kináz) révén alakul ki. Itt azt kérdezzük, mi az az átlagos idő, ami alatt egy molekula - mely vélhetően valamiféle jelet szállít - véletlen bolyongást végezve a citoszkeletonot alkotó filamentumok mentén, először jut el a sejtmagig. Ezt az időt az "Első Áthaladás Idejének" (EÁI) nevezzük (First Passage Time). Az EÁI-val sokszor helytelenül felcserélt fogalom a diffúziós idő. Ez utóbbi ugyancsak véletlenszerű bolyongást végző részecskével kapcsolatos. Míg azonban az EÁI átlagos idő adott célponttól mért rögzített távolság megtételéhez szükséges, addig a diffúziós idő az a rögzített idő, ami alatt izotróp módon bolyongva a részecske bizonyos átlagos távolságot fut be. Esetünkben a távolság és a célpont adott, így az EÁI a releváns mennyiség.



1. ábra. A perkoláció illusztrálása. (a) A Los Angeles (LA) és New Yorkot (NY) összekapcsoló (vezetékes) telefonhálózat sematikus ábrázolása. A hálózat sok véges hosszúságú vezetékből áll és rendezetlen rendszer benyomását kelti. A vastag vonalak az összefüggő perkoláló (globális kapcsolatot biztosító) részhalmazt jelölik ki. A hálózat redundáns: a jel több útvonal mentén is terjedhet a két város között. (b, c) Ha a Hálózatot katasztrófa éri, a vezetékek tönkremehetnek, és az egyes pontok között megsemmisülhet a kapcsolat. Az összeköttetés a két város között mindaddig megmarad, amíg a perkoláló részhalmaz létezik. (d) Amikor az ép véges vezetékek száma egy kritikus érték alá esik, a perkoláló részhalmaz széthullik és a telefonszolgáltatás megszűnik, noha kisszámú vezetéket tartalmazó lokálisan csatolt halmaz továbbra is létezik.

A második esetben azt kérdezzük, mennyire effektív a citoszkeleton mentén történő mechanikai energiaátvitel. Ekkor a citoszkeletonot alkotó filamentumokat viszkózus közegbe (citoplazmába) ágyazzuk és a sejt felületén ható mechanikai perturbációnak tesszük ki. Az energiaátvitel hatékonyságát a citoszkeleton, illetve a sejt bizonyos fizikai tulajdonságainak függvényében vizsgáljuk.

Fő célunk azt megmutatni, hogy az adott sejtfunció (információátvitel) ellátásához szükséges biológiai specificitás nemcsak biokémiai úton biztosítható, hanem az élő sejt fizikai tulajdonságainak módosításával is elérhető. Ha ez valóban így van, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a sejten belüli biokémiai és mechanikai eredetű regularizációs mechanizmusok molekuláris skálán nem megkülönböztethetők.

A modell

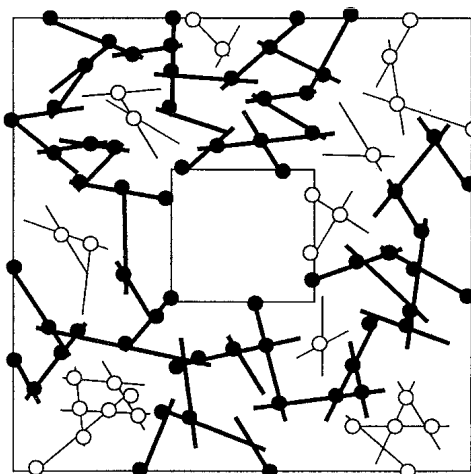
Modellünkben feltételezzük, hogy a citoszkeleton egy rendezetlen perkolációs hálóval reprezentálható. A perkoláció széles körben elfogadott és használt fogalom. Lényegét az [1. ábra](#) szemlélteti. ² In vitro kísérletek igazolják, hogy a citoszkeleton fontos részét képező F-aktin (azaz filamentumos aktin) valóban perkolációs hálót képez [\[11,12\]](#). (Egy F-aktin-filamentum, mint polimér lánc, G-aktin molekulákból, mint monomerekből áll össze.)

Intracelluláris szignalizációs modellünket egy modellsejtre fogjuk alkalmazni, melynek kétdimenziós vetülete a [2. ábrán](#) látható. A sejtet egy 10 mikron oldalhosszúságú kocka határolja. Ennek közepén helyezkedik el a sejtmagot reprezentáló 5 mikron oldalhosszúságú másik kocka. A különböző filamentumokat merev pálcákkal helyettesítjük. Jelen dolgozatban csak egyféle filamentumot tekintünk, melynek átmérőjét 10 mikronnak, hosszát pedig 0,5-1,5 mikronnak választjuk. Az ilyen filamentumok leginkább aktin-láncokra hasonlítanak. Az átmérő alkalmas megválasztásával más típusú filamentumok is modellezhetők. Mivel az aktin-filamentumok perzisztencia-hossza (az a hosszúság, melyen belül egy polimérlánc merevnek tekinthető) meghaladja a 10 mikront, merev pálcák közelítéscsökként helyénvaló. Mindegyik pálcák helyzetét a térben hat paraméter adja meg. Három az egyik végpont koordinátáit definiálja, egy megadja a pálcák hosszát, míg két szög a pálcák orientációját rögzíti. Az így definiált pálcákból álló rendezetlen hálót számítógépen generáljuk, a hat paraméter mindegyikének értékét független véletlen számokkal határozzuk meg.

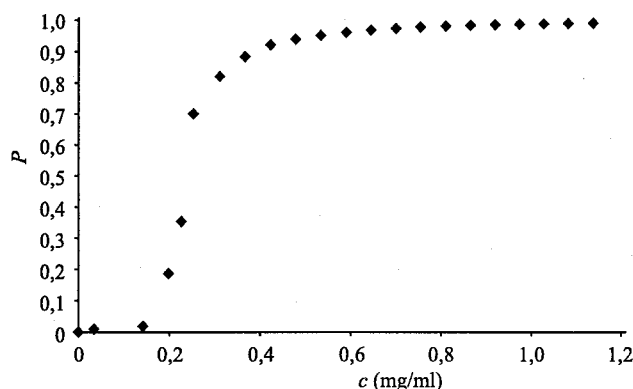
A rendezetlen háló szimulálásakor a következő szabályokat használjuk. A pálcák nem hatolhatnak át egymáson. Ha két filamentum között a legrövidebb távolság bizonyos minimális (0,2 mikron) méretnél kisebb, azt mondjuk, hogy azok egy csomóponton keresztül egymáshoz vannak csatolva. Amikor eme csatolás konkrét fizikai tulajdonságaira van szükségünk (lásd alább), a csomópontot a filamentumok közti legrövidebb távolságot meghatározó két pontot összekötő rugókkal reprezentáljuk. A filamentumok, illetve pálcák a sejt felület és a sejt mag között helyezkednek el. Ebben a munkában a sejt magon belüli jelenségekkel nem foglalkozunk. Speciális csomópontok felelnek meg azoknak a helyeknek, ahol egy pálcák vagy a sejt felületet (belépési pont) vagy a sejt magot (kilépési pont) metszi.

Első áthaladás ideje a citoszkeleton mentén

A citoszkeleton mint perkolációs háló. Feltételezések szerint egy molekula akkor tud jelet továbbítani a sejt felületről a sejt magig, ha az összefüggő perkolációs hálót képező citoszkeleton filamentumai mentén diffúziós

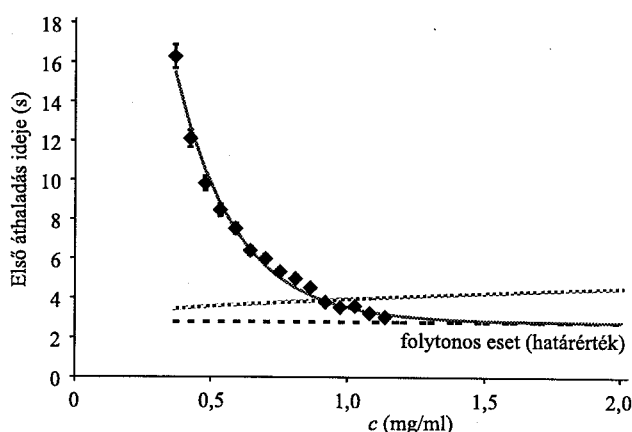


2. *ábra* A modell-sejt kétdimenziós vetülete. A sejtfelület a sejtmaggal összecsatoló filamentumokat vastag vonallal szemléltetjük. A perkolációs hálózathoz tartozó csomópontokat teli, míg az egyéb csomópontokat üres körökkel jelöljük.



3. *ábra*. Annak P valószínűsége, hogy egy tetszőlegesen kiválasztott filamentum az összefüggő részhalmazhoz tartozik. Az ábrán feltüntetett mindegyik pont - filamentum-koncentrációtól függően - 30-250 futtatásra vett átlagot jelent.

mozgást tud végezni. Kis c koncentráció esetén a filamentumok nem képeznek összefüggő rendszert. Nagy c esetén számos olyan folytonos útvonal van, melyek mentén egy egyébként a filamentumokon mozogni képes molekula, az egyik filamentumról a másikra jutva, elérheti célpontját, azaz a sejtmag felületét. (E dolgozatban feltételezzük, hogy ha a jel eljut a sejtmag felületéig, akkor valamilyen más mechanizmus segítségével a megfelelő génig, illetve az annak tevékenységét szabályozó promoterig is eljut.) A filamentum-koncentráció szélsőséges értékei között létezik egy C_{kr} kritikus koncentráció, melynél a sejtfelület és a sejtmag először kerül közvetlen kapcsolatba, vagyis a filamentum-rendszer összefüggővé lesz. A koncentráció eme értékét nevezzük perkolációs küszöbnek [10]. C_{kr} felett véges annak P valószínűsége, hogy egy tetszőlegesen kiragadott filamentum a rendezetlen rendszer ama részhalmazához tartozik, melyet egymáshoz kapcsolódó filamentumok alkotnak. (Mint az a 2. *ábráról* is látszik, nyilvánvalóan C_{kr} felett számos olyan filamentum van, mely nem tartozik az összefüggő részhalmazhoz.) P változását a filamentum-koncentráció függvényében a 3. *ábra* szemlélteti. Mint látható, az általunk használt modell-filamentumok esetében $C_{kr} \approx 0,2$ mg/ml. Egy tipikus élő sejtben az F-aktin-koncentráció legalább 5 mg/ml, vagyis lényegesen a perkolációs küszöb felett van [13]. (Szigorúan vett termodinamikai határesetben, ami végtelen kiterjedésű és végtelen sok filamentumot tartalmazó rendszert jelent, C_{kr} jól meghatározott értéket vesz fel [10].)



4. *ábra*. Első Áthaladás Ideje (EÁI) a rendezetlen filamentum-rendszer mentén (a szimulációval kapott pontokat összekötő görbe) a filamentum-koncentráció függvényében. A függőleges hibavonalak azt mutatják, hogy a koncentráció növelésével a fluktuációk csökkennek. A diszkrét filamentum-rendszerre kapott EÁI konvergál a folytonos citoplazma esetében kapott értékhez. (A szimulációkban $D_1/D_3 = 0,93$ és $D_3 = 10^{-7}$ cm²/s értékeket használtunk. Itt D_1 és D_3 az egy-, illetve háromdimenziós diffúziós állandó.) Az Ogston-elméleten alapuló eredményt (lásd a szöveget) vastag vonallal ábrázoljuk.

EÁI a filamentum-koncentráció függvényében. Az EÁI meghatározása egy, a [2. ábrán](#) szemléltetett rendezetlen rendszerben rendkívül bonyolult feladat.³ Röviden, feladatunk annak a T időnek kiszámítása, mely ahhoz kell, hogy a filamentumok mentén bolyongó molekula először érjen egy belépési pontból egy kilépési pontba. Sajnos T meghatározásához szükségünk van valamennyi T_i -re. Itt T_i az EÁI értéke, az i -edik csomópontból indulva. A különböző csomópontokra vonatkozó T_i -k (beleértve a belépési pontokat) egy lineáris egyenletrendszernek tesznek eleget, mely numerikusan megoldható. (N számú pálcá esetén a csomópontok átlagos száma $3N$. Numerikus szimulációkban N értéke maximálisan 35000, ami 2,2 mg/ml F-aktin-koncentrációnak felel meg.) Az így számított T filamentum-koncentrációtól való függését a [4. ábra](#) szemlélteti. (Mivel sok belépési pont van, a függőleges tengely mentén a valamennyi belépési pontra vonatkozó átlagos T -t tüntettük fel.) Mint várható, c alacsony értékeire az EÁI nagy (C_{kr} alatt definíció szerint végtelen), de c növelésével rohamosan csökken. A [4. ábráról](#) levonható talán legmeglepőbb következtetés akkor adódik, amikor összehasonlítjuk EÁI diszkrét filamentumok mentén, illetve folytonos térfogatban történő bolyongás esetén számított értékeit. Amennyiben a használt folytonos térfogat megegyezik azzal a térrésszel, amibe a diszkrét filamentumok rendszerét beágyazzuk, valamint a háromdimenziós és egydimenziós diffúziós állandókat azonosnak választjuk, EÁI fenti két értéke között már $c = 1,5$ mg/ml-nél (vagyis jóval a fiziológiás határ alatt) nincs számottevő különbség.⁴

Modellünk nagy előnye nyilvánvaló, ha a bolyongást akadályozó, a valós sejtben mindig jelenlévő organelumokat (például mitokondrium, endoplazmás retikulum, Golgi-apparátus stb.) figyelembe vesszük. A [4. ábrán](#) feltüntettük Jones és Luby-Phelps eredményét [\[16\]](#), melyet a szerzők, méréseik kiértékelésekor kaptak, amihez Ogston elméletét [\[17\]](#) használták. Jones és Luby-Phelps próbatest citoplazmában történő diffúzióját vizsgálták és feltételezték, hogy a citoszkeleton (mint maga is egyfajta organelum) ahelyett hogy segítené, akadályozza azt.

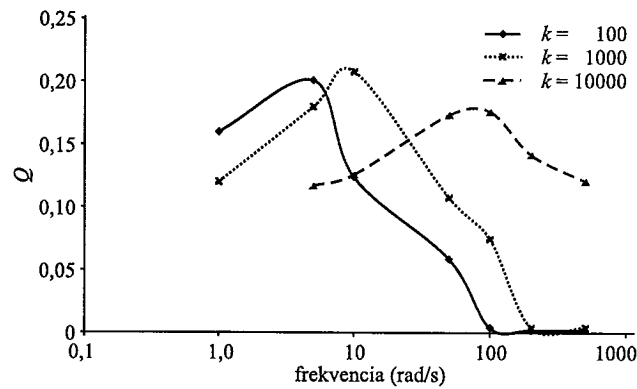
Mint az ábráról látható, ilyen esetben EÁI már viszonylag kis filamentum-koncentráció esetén is meghaladja a filamentumok mentén történő bolyongásra vonatkozó értéket. Könnyen elképzelhető, mennyivel rosszabb lenne a helyzet, ha a többi organelumot is figyelembe vennénk.

Mechanikai energiaátvitel a citoszkeleton mentén

Energiaátvitel a sejt fizikai tulajdonságainak függvényében. Mint már említettük, tudvalévő, hogy a jelvezetésben résztvevő számos molekula van közvetlen kapcsolatban a citoszkeletonnal. Azt is lehet tudni, hogy ezen molekulák között bekövetkező kémiai reakciók sokszor a citoszkeleton közreműködésével mennek végbe. Ehhez nyilván szükségeltetik, hogy a reakciókomponensek egymásra találjanak, vagyis a filamentumok mentén mozogni tudjanak. Ennek egyik lehetséges mechanizmusát tárgyaltuk a fentiekben. Kémiai reakció következtében egy protein tipikusan konformációs változáson megy keresztül, vagyis egyik energiaállapotból a másikba jut. Egy fizikus (de nem feltétlenül biológus) számára kézenfekvő az a gondolat, hogy konformációváltozás megfelelő mechanikai energiaközléssel is kiváltható. A közelmúltban elvégzett kísérletek összhangban látszanak lenni ilyen feltételezéssel [\[18-20\]](#).

A továbbiakban a már ismertett modell segítségével, illetve annak triviális módosításával megvizsgáljuk, mennyire alkalmas a citoszkeleton mechanikai energia továbbítására a célból, hogy a rajta elhelyezkedő jelzőmolekulákat biológiailag releváns funkciók ellátására aktivizálja. Az [2. ábrán](#) vázolt citoszkeleton-modell most a belépési pontoknál mechanikai perturbációnak vetjük alá. A sejtfelülettel érintkező pálcákra időben periodikusan változó forgatónyomatékkal hatunk. A motivációt ehhez az eljáráshoz Rychly és munkatársai által végzett kísérletek szolgáltatták [\[20\]](#). Ezek a szerzők mágneses golyókat erősítettek integrinekhez, majd a vizsgált rendszert periodikus mágneses térbe helyezték. Ezután azt vizsgálták, milyen kémiai változások következnek be a sejt belsejében a külső mágneses mező frekvenciájának függvényében.

Az EÁI számolásánál a citoszkeletont merev perkolációs hálónak tekintettük. Most a külső hatás miatt a filamentumok mozognak. A sejtfalhoz rögzített filamentumok csak forogni képesek, de a sejtben belül elhelyezkedő filamentumok mind forgó, mind pedig translációs mozgást képesek végezni. Ahhoz, hogy a felületen alkalmazott periodikus jel tovább tudjon terjedni, a pálcákat a csomópontokban elhelyezett rugókkal csatoljuk egymáshoz. Az egész rendszer a viszkózus citoplazmában mozog. A citoplazma η viszkozitása függ a sejttípustól és a víz η_v értékének többszöröse is lehet. A filamentumok translációs mozgását a tömegközéppontra felírt Newton-egyenletek írják le. Az egyes filamentumokra a viszkozitásból eredő súrlódási erőn kívül hatnak a szomszédos



5. ábra. A Q átviteli tényező a gerjesztő frekvencia függvényében különböző k rugóállandók esetében. Az ábra a $\eta = 10\eta_v$ -re vonatkozik, ahol η és η_v a citoplazma, illetve a víz viszkozitása. η növelésével Q csökken.

filamentumok által kifejtett erők is. Viszonylag könnyen belátható, hogy ezekben a mozgásegyenletekben az inerciális tag elhanyagolható [21]. A forgó mozgás a súrlódási taggal kiegészített Euler-egyenletekkel tárgyalható, melyeket cél szerű a pálcákhoz rögzített koordináta-rendszerben felírni [22]. A translációs és forgó mozgást leíró egyenletek csatoltak, ez a számolásokat lényegesen megnehezíti. Az egyenleteket numerikusan oldottuk meg, a Billeter és Pelcovits által kidolgozott speciális algoritmust használva [23].

A belépési pontoknál alkalmazott forgatónyomaték hatására, a filamentumokat összecsatoló rugók miatt a mechanikai energia a citoskeleton mentén fog terjedni. A sejtmaghoz így eljuttatott energia átvitelének hatékonyságát egy átviteli tényezővel fejezzük ki. Ezt a kilépési és belépési pontokban elhelyezkedő pálcákhoz csatolt rugókban tárolt energiák hányadosával definiáljuk és Q -val jelöljük. Az 5. ábrán ezt a mennyiséget a periodikus forgatónyomaték frekvenciájának a függvényében, különböző k rugóállandókra tüntettük fel. (A citoplazma viszkozitása $\eta = 10\eta_v$.) Látható, hogy minden rugóállandóhoz tartozik egy jól meghatározható ω_m frekvencia, melynél az átvitel hatékonysága maximális. E frekvenciaértéktől távolodva (mely a rugóállandóval nő) az átvitel hatékonysága rohamosan csökken. Ezek az eredmények könnyen értelmezhetők. Lassan változó gerjesztés esetén a filamentum-rendszernek van ideje átrendeződni, ezáltal a lehetséges legalacsonyabb energiájú állapotban maradni. Így minimális energiát juttat el a kilépési pontokhoz. Nagy frekvenciák esetén a rendszer nem képes követni a változásokat. Merev testként viselkedik, mely szintén nem jó energiatovábbító médium. Az aktin-filamentumokat összecsatoló tipikus molekulák (mint filamin, (α -aktinin) effektív rugóállandói a 100-1000 pN/mikron tartományban vannak. Mint az ábráról leolvasható, az átviteli tényező ilyenkor a 10 rad/s körül éri el a maximumot. A gyakorlatban, illetve kísérletekben megvalósuló vagy alkalmazott periodikus perturbációk is legtöbbször ebbe a tartományba esnek [19, 20].

Sajátfrekvenciák és biológiai specificitás. Tudjuk, hogy minden rugalmas rendszer rendelkezik sajátfrekvenciákkal (normálmódusokkal), melyek annak fizikai tulajdonságaitól függenek. Ha egy ilyen rendszert valamely saját frekvenciához közeli frekvenciával gerjesztünk, maximális választ kapunk. Egyetlen ideális rugó sajátfrekvenciája a rugóállandó négyzetgyökével arányos (lásd fentebb ω_m -nek a rugóállandótól való függését), míg véletlenszerűen elhelyezkedő csatolt rugórendszer (amilyen modellcitoskeletonunk) esetén a normálmódusok meghatározása általában csak bonyolult numerikus eljárással oldható meg. Az 5. ábra alapján azt a következtetést vonhatnánk le, hogy amennyiben citoskeletonunkban a rugóállandót a 100-1000 pN/mikron tartományból választjuk, rendszerünk normálmódusainak sűrűsége a fent definiált ω_m környékén számottevő.

A 6. ábra modell-citoskeletonunk sajátfrekvenciaspektrumát mutatja. Ezt a spektrumot a következőképpen kaptuk. Ha egy rugalmas elemeket tartalmazó csatolt rendszer rezeg, annak minden komponensének rezgése kifejezhető a normálmódusok lineárkombinációjaként, így e rendszerből tetszőlegesen kiválasztott rugó l hosszának időbeli változását az

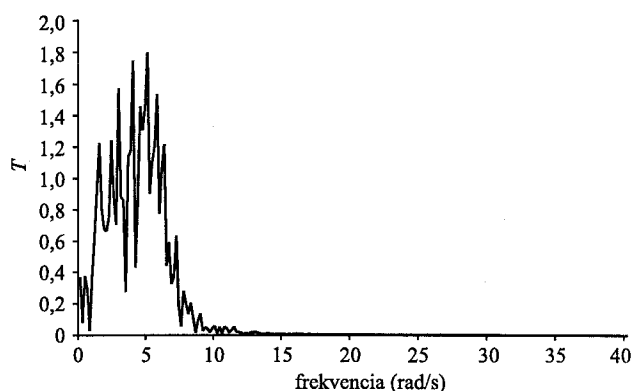
$$l = \sum a_i \sin(\omega_i t)$$

kifejezés adja meg. Itt ω_i az i -edik normálmódus frekvenciája, a_i annak relatív amplitúdója, az összegzést i lehetséges értékeire kell elvégezni. Követték tehát egy adott rugó mozgását, majd a hosszának időbeli megváltozását leíró görbét Fourier-transzformáltuk. Az így kapott függvény négyzetét (amit nem normált teljesítményspektrumnak nevezünk) mértük fel a [6. ábra](#) függőleges tengelyére. A számítást $k = 100$ pN/mikron és $\eta = 10\eta_v$ értékekre végeztük el, a gerjesztőfrekvenciát 50 rad/s-nak választottuk. Az [5.](#) és [6. ábra](#) összehasonlításából látszik, hogy a rendszernek ω_m közelében számos sajátfrekvenciája van.

A sejtciklus során a sejt citoszkeletonja többször átrendeződik. Jelentős strukturális változások következnek be, ha a sejt mozog, valamint amikor beindul a sejtosztódás. Ezek a folyamatok egyúttal biológiailag specifikus utasításokat, jeleket igényelnek. Az alaki változások során a filamentum-rendszer sajátfrekvencia-spektruma is módosul, ami befolyásolja, hogy milyen frekvenciájú külső jel jut hatékonyan rendeltetési helyére. Ily módon tehát a sejt fizikai tulajdonságait felhasználhatja biológiai specificitás eléréséhez.

Összefoglalás

Az intracelluláris jelvezetés két, fizikai mechanizmusokon alapuló lehetőségét mutattunk be. Mindkét modell alapvető feltevése, hogy a sejt alakját is nagyban meghatározó citoszkeleton egy a perkolációs küszöb felett lévő összefüggő rendezetlen filamentum-rendszert képez. Egy ilyen rendszer képes mind biokémiai, mind pedig mechanikai jeleket továbbítani. Az első lehetőséget egy jelzőmolekulának a filamentum-rendszer mentén történő véletlen bolyongásával mutattuk meg. Ez a modell egyben a lehető legegyszerűbb jeltovábbító pályának felel meg. Láttuk, hogy egy ilyen mechanizmus segítségével a biokémiai jel sokkal megbízhatóbban és gyorsabban jut tatható rendeltetési helyére, mint a viszkózus és organellumokkal teli citoplazmában történő diffúzió útján. A filamentum-rendszer mentén történő mozgás nagy előnye, hogy a diffúziót akadályozó organellumok kikerülhetők. Vajon mi tarthat egy molekulát a filamentum közelében? Egy lehetőség az elektrosztatikus kölcsönhatás. Ismert, hogy az aktin-filamentumok, és a mikrotubulusok is negatív töltésűek. Ugyanakkor a jelvezető molekulák tipikusan fehérjék. Mint ilyenek tartalmaznak mind negatív, mind pozitív töltésű aminosavakat. A bonyolult struktúrájú fehérjék lokális töltéseloszlása elvben tehát lehetővé teszi a szükséges vonzó kölcsönhatás létrejöttét.



6. ábra. Teljesítmény-spektrum (T) a gerjesztő frekvencia függvényében. (Részleteket lásd a szövegben.)

A mechanikai jeltovábbítás lehetőségét úgy mutattuk meg, *hogy* mechanikai energiát juttattunk a citoszkeletonba, majd a filamentum-rendszer és a citoplazma néhány fizikai tulajdonságának függvényében kiszámítottuk az energiaátvitel hatékonyságát. A sejten belül terjedő mechanikai jelnek két alapvető nehézséggel kell szembenéznie. Egyik az energiadisszipáció, a másik a biológiai specificitás követelményéből adódik. A citoplazma viszkozitása azt eredményezheti, *hogy* a jel továbbításához szükséges energia annyira lecsökken, hogy a jel elvész a háttérzajban. Eredményeink azt mutatják, hogy a citoszkeleton segítségével a jel viszonylag gyorsan képes végighaladni a sejtfal és a sejtmag közötti térrészen anélkül, *hogy* amplitúdója a felismerhetetlenségig lecsökkenne. Továbbá a jelet reprezentáló mechanikai hullám frekvenciája a filamentum-rendszer normálmódusaihoz hangolható, amivel a biológiai specificitás biztosítható.

Az ismertett eredményekből levonható legfontosabb konklúzió, hogy a citoszkeleton a sejt szignalizációs apparátusának lényeges része lehet. Segítségével gyorsan és megbízhatóan továbbítható információ a sejtfaltól a sejt különböző részeibe (többek között a sejtmagba). Mivel a citoszkeleton a sejt belsejét teljesen átszövő csatolt rendszer, valamint kontrollálja a jelvezetésben aktív szerepet játszó molekulák térbeli elhelyezkedését, ezért ideálisan alkalmas biokémiai és mechanikai jelek szintetizálására.

Irodalom

1. G. ISENBERG - Cell. Dev. Biol. 7 (1996) 707
2. T. PAWSON - Nature 373 (1995) 573
3. C. ROSALES, V. O'BRIAN, L. KORNBERG, R. JULIANO - Biochem. Biophys. Acta 1242 (1998) 77
4. G. FORGACS - J. Cell Sci. 108 (1995) 2131
5. D. INGBER - Annu. Rev. Physiol. 59 (1997) 575
6. P.A. JANMEY - Physiol. Rev. 78 (1998) 763
7. F.M. PAVSLKO, N.X. CHEN, C.H. TURNER, D.B. BURR, S. ATKINSON, Y-F. HSIEH, J. QUI, R.L. DUNCAN - Am. J. Physiol., 275C(1998) 1591
8. B.M. GUMBNER - Cell 384 (1996) 345
9. R.B. NICKLAS, S.C. WARD, G. GORBSKY - J. Cell Biol. 130(1995) 929
10. M. SAHIMI: *Applications of Percolation Theory* - Taylor & Francis, 1994.
11. E. SACKMANN - Macromol. Chem. Phys. 195 (1994) 7
12. M. TEMPEL, G. ISENBERG, E. SACKMANN - Phys. Rev. E 54 (1996) 1802
13. B. ALBERTS, D. BRAY, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, J.D. WATSON: *Molecular Biology of the Cell* - Garland, New York, 1994.
14. Y. SHAFRIR, D. BEN-AVRAHAM, G. FORGACS - J. Cell. Sci. 113 (2000) 2747
15. E.B. DYNKIN: *Markov Processes* - Springer, Berlin, 1961.
16. J.D. JONES, K. LUBY-PHELPS - Biophys. J. 71 (1996) 2742
17. A.G. OGSTON, B.N. PRESTON, J.D. WELLS - Proc. Roy. Soc. Lond. 333 (1973)297
18. E. DOLMETSCH, R.S. LEWIS, C. GOODNOW, J.I. HEALY - Nature 386 (1997)855
19. S. GUDI, J.P. NOLAN, J.A. FRANGOS - Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 2616
20. C. SCHMIDT, H. POMERENKE, F. DURR, B. NEBE, J. RYCHLY - J. Biol. Chem. 273 (1998) 5081
21. G.M. ODELL, G. OSTER, P. ALBERCH, B. BURNSIDE - Dev. Biol. 85 (1981) 446
22. BUDÓ Á.: *Mechanika* - Tankönyvkiadó, Budapest, 1966.
23. Y. SHAFRIR, G. FORGACS - Am. J. Physiol., megjelenés alatt.

¹ Lásd a megfelelő ábrákat a 4. számú Hivatkozásban.

² Az olvasó a perkoláció elméletének és alkalmazásainak részletes tárgyalását megtalálja *Sahirni* könyvében [\[10\]](#).

³ A matematikai részleteket az olvasó megtalálja a 14. hivatkozásban.

⁴ Megjegyezzük, hogy egy diszkrét filamentum-rendszer mentén számított EAI nem lehet kisebb, mint annak fenti értelemben vett ekvivalens folytonos térre vonatkozó értéke. A 14. hivatkozásban megmutattuk, hogy ama feltevésünk miszerint a háromdimenziós és egydimenziós diffúziós állandók megegyezhetnek, realiztikusan teljesülhet a sejten belül fennálló feltételek mellett. Egydimenziós diffúziós állandót használunk amikor a molekula bolyongását filamentum mentén vizsgáljuk. végül, folytonos térbeli diffúzióra vonatkozó számításainkat úgy végeztük, hogy megoldottuk a megfelelő Dynkin-egyenletet [\[15\]](#) a sejtmag és a sajtfal között kifeszített nagyon kis rácállandójú rácson.

⁵ Az integrinek a sejtfelületen elhelyezkedő speciális fehérjék, melyek a sejt és a sejtközi állomány összetevői között létesítenek adhéziót.