



pellert hoztak létre (4. ábra), amely folyamatosan egy irányba forgott [5]. Hasonló egységet tartalmazó molekuláris gépük pedig egy annál tízezerszer nehezebb üvegcső forgatására is képes volt [6].

A molekuláris gépek további fejlesztése révén új intelligens anyagok, szenzorok és energiáról rendszerek hozhatók létre. Ezek a hajszál átmérőjének is csak a töredékét kitevő nanogépek az orvostudományban és a gyógyászatban is jelentős áttörést hozhatnak, mert a különböző hatóanyagokat irányítottan juttatják a megcélzott sejtekbe.

IRODALOM

- [1] a) Dietrich-Buchecker, C. O.; Marnot, P. A.; Sauvage, J. P., *Tetrahedron Lett.* (1982) 23, 5291. b) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. P.; Kintzinger, J. P., *Tetrahedron Lett.* (1983) 24, 5095–5098.
- [2] a) Odell, B.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* (1988) 27, 1547–1550. b) Anelli, P. L.; Spencer, N.; Stoddart, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113, 5131–5133.
- [3] Bajdic, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* (2004) 303, 1845–1849.
- [4] Green, J. E.; Wook Choi, J.; Boukai, A.; Bunimovich, Y.; Johnston-Halperin, E.; Delonno, E.; Luo, Y.; Sheriff, B. A.; Xu, K.; Shik Shin, Y. et al., *Nature* (2007) 445, 414–417.
- [5] Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; Delden, R. A. van; Harada, N.; Feringa, B. L., *Nature* (1999) 401, 152–155.
- [6] Broer, D. J.; Feringa, B. L., *Nature* (2006) 440, 163.

Südy Roberta–Bari Ferenc

Nobel-díj az autofágia mechanizmusának felfedezéséért

Az autofágia alapvető mechanizmusainak felfedezéséért és egyes lépéseinek tisztázásáért 2016-ban az orvosi-élettani Nobel-díjat a japán származású Josinori Oszumi professzornak ítélték oda.

Az autofágia az eukarióta (valódi sejtmaggal rendelkező) sejtekre jellemző, olyan evolúciósan megőrzött folyamat, melynek során a sejtek képesek az alkotóelemeik megemésztésére és újrahasznosítására, ezért az autofágiát gyakran „önemésztés”-ként említik. Annak ellenére, hogy az autofágia már az 1960-as évek óta ismert, mechanizmusa és élettani jelentősége évtizedekig tisztázatlan maradt.



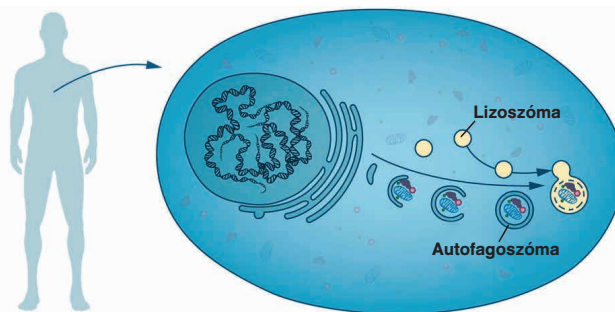
Josinori Oszumi

Az idén 71 éves, eredetileg vegyész végzettségű japán tudós 1993-ban publikálta élesztőgombákon végzett kísérletei eredményeit az autofágiában szerepet játszó 15 kulcsfontosságú génről (*FEBS Lett.*, 333:169; 1993). Ezt további publikációk követték, élesztővel és emlőssejtekkel végzett vizsgálatokról is, melyek során felderítette a kódolt fehérjék funkcióját is. Úttörő munkásságával gyorsan fejlődő kutatási területet indított el. Míg 1993-ban 28 autofágiával foglalkozó közlemény jelent meg a nemzetközi szakirodalomban, addig 2015-ben már több mint 5000.

Oszumi professzor 1974-ben a Tokiói Egyetemen szerzett PhD-fokozatot, majd három évet töltött a New York-i Rockefeller Egyetemen. Később visszatért a Tokiói Egyetemre, ahol 1988-ban megalakította saját kutatócsoportját. 2009 óta a Tokiói Műszaki Egyetem (Tokyo Institute of Technology) professzora.

Az autofágia során tehát a sejt lebontja azokat a molekulákat vagy sejtalkotókat, amelyek károsak a sejt számára, előregedtek vagy sérültek. Az autofágiára kerülő komponenseket egy kettős membrán izolálja, majd a membrán záródásával kialakul az úgynevezett autofagoszóma. Az autofagoszóma lizoszómával fuzionálva létrehozza az autolizoszómát. A múlt század 50-es éveiben figyelték meg a szénhidrátok, lipidek és fehérjék emésztőenzi-

meit tartalmazó sejtalkotó organelleket, a lizoszómákat. Felfedezésükért 1974-ben Christian De Duve és Albert Claude belga tudóst, valamint George Emil Palade román-amerikai tudóst Nobel-díjjal tüntették ki. Az autofagoszómban a lizoszómális hidroláz enzimek a citoplazma alkotóelemeit lebontják, ezek jó része újrahasznosíthatóvá válik a sejt szintetikus folyamataiban.

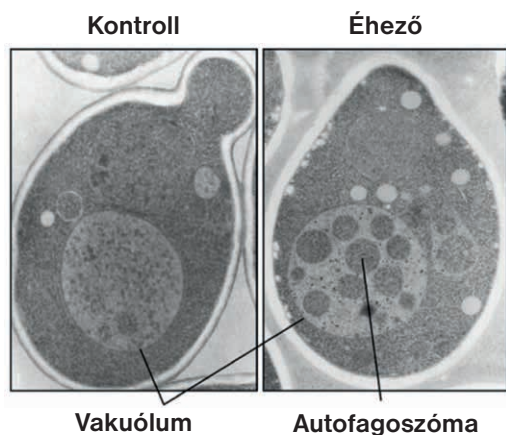


Lizoszómák és autofagoszómak

Az élesztőgombasejtek viszonylag jól tanulmányozhatónak bizonyultak, ezért is használják gyakran humán sejtek folyamatainak modellezésére. Az élesztőgomba vakuóluma (sejtüreg) funkcionálisan megfeleltethető ugyan az emlős sejtek lizoszómájával, de az élesztősejtek nagyon kis méretűek és a bennük lejárló folyamatokat is nehéz megfigyelni. Oszumi professzor azt feltételezte, hogy az élesztő vakuólumában levő enzimek gátlása a citoplazmakomponensek felhalmozódását okozza. Ennek bizonyítására olyan élesztősejteket vizsgált, amelyeknek vakuoláris lebontó enzimeik gátlásra kerültek, míg maguk a sejtek éheztek. Az éheztetett élesztősejtek, annak érdekében, hogy tápanyaghoz jussanak, autofágiával válaszoltak, azonban a vakuoláris kulcsenzimek gátlásának következményeként a vakuólumokban felhalmozódtak az autofagoszómak, melyek így fénymikroszkóp alatt is láthatóvá váltak. Oszumi professzor ezzel bizonyította az autofágia létezését az élesztősejtekben. Véletlenszerű mutációk létrehozásával azonosította az első mutáns típusú sejtet, amely nem volt képes a vakuólumaiban felhalmozni autofágiára kerülő elemeket, és az ezért felelős gént APG1-nek (később ATG1) nevezte el. Megfigyelte azt is, hogy az APG1-mutáns sejtek gyorsabban veszítik el életképességüket alacsony nitrogéntartalmú közegben



a vad típusú (normál) sejtekhez képest. További vizsgálatok során leírta azt a 15 gént, amely szükséges az autofágia aktivációjáért eukarióta sejten.



Az éheztetett sejtek vakuólumaiban megnőtt az autofagoszóma szám

Az Oszumi professzor által elindított vizsgálatokra alapozva jelenleg a genetikai nevezéktanban az autofágiai géneire az ATG1 stb. rövidítéseket használják. Az autofágiáért felelős gének és a kódolt fehérjék ismerete lehetővé teszi, hogy csillapításukkal funkcionális vizsgálatok készülhessenek. Az egyes géncsoportok az autofágia más-más lépését szabályozzák, ezért károsodásuk vagy kiesésük ennek megfelelően manifesztálódik. Ezeknek a molekuláris mechanizmusoknak a tisztázása segít az autofágia szerepét és jelentőségét felfedni a sejtek élettani és a patofiziológiai állapotaiban. Az autofágia alapvető szerepet játszik az embrionális fejlődés egyes szakaszaiban, többek között a sejtek differenciálódásában. Ezt a folyamatot fejlődési autofágiának nevezik, melynek működési zavarai szoros összefüggésben vannak egyes fejlődési rendellenességek kialakulásával. Mivel az autofágia mechanizmusának és/vagy szabályozásának megbomlása közvetlen vagy közvetett módon több betegség kialakulásában részt vesz, ezért a benne részt vevő gének érdekes és értékes terápiás célpontok lehetnek. Az autofágia rendkívül fontos a sejtek életében: a már differenciálódott sejtek általa maradhatnak vi-

szonylag sokáig életképesek. Ha az autofág rendszer jól működik, egy sejt hónapokig vagy évekig is fiziológiásan funkcionál – ismeretes, hogy az idegsejtek akár évtizedekig is élhetnek. Tehát a sejtek „önmésző” képessége és a lebontott molekulák újrahasznosítása kulcsfontosságú a szervezet működőképessége szempontjából. A sejteket felépítő (szintetikus) és lebontó (katabolikus) folyamatainak egyensúlyát fenntartó, alapszinten zajló folyamat a háztartási autofágia elnevezést kapta.

Az autofágia aktiválható számos fizikai és kémiai behatással (pl. hőstressz vagy növényi alkaloidok). Az indukálható autofágia során a sejt elsősorban a sejtet károsító hatásokra (stresszorokra) reagál. A különböző stressz-szituációkra történő gyors autofágiás válaszreakció alátámasztja a mechanizmus sejtvédő (citoprotektív) hatását. Egyes neurodegeneratív betegségekben megfigyelték a kóros fehérjék felhalmozódását a központi idegrendszerben. Ennek oka, hogy a kóros szerkezetű fehérjeaggregátumokat a sejt nem képes lebontani, valószínűleg a nem megfelelően működő autofágia miatt. A károsodott autofágiás képesség ezenkívül összefüggésbe hozható egyéb malignus kórképek kialakulásával, diabétesz mellitusszal, az anémia bizonyos formáival, kardiomiopátiával, valamint az öregedéssel is.

Az autofágia kutatása az elmúlt három évtizedben különleges figyelmet kapott az élettudományok területén. A magyar tudósok is jelentős szerepet játszottak és játszanak új mechanizmusok tisztázásában. Több évtizedes a tudományterületen az ELTE Állatszervezettani Tanszékén Sass Miklós professzor munkássága. Magyar kutatók mutatták ki például azt, hogy az öregedési folyamatban központi szerepet tölt be az autofágia. Az élettartam növelésében szerepet játszó szinte mindegyik gén az autofág rendszeren keresztül fejti ki hatását. Vellai Tibor, az ELTE Genetikai Tanszékének vezetője két közös tanulmányt jegyez Josinori Oszumival. Szegeden az MTA Biológiai Kutatóközpontjában, az MTA Lendület-program keretében, Juhász Gábor kutatócsoportja végez nemzetközi mércével mérve is magas színvonalú kutatásokat.

IRODALOM

- www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/advanced-medicineprize2016.pdf
- www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.pdf
- www.szbk.u-szeged.hu/gen_drosophila_autophagy.php

Iglói Ferenc

■ MTA Wigner FK SZFI és SZTE Elméleti Fizika Tanszék

A 2016. évi fizikai Nobel-díj

A topológia szerepe a szilárdtestfizikában

A Svéd Királyi Tudományos Akadémia a 2016. évi fizikai Nobel-díjat David J. Thoulessnek (Washingtoni Egyetem, Seattle), F. Duncan M. Haldane-nek (Princetoni Egyetem) és J. Michael Kosterlitznek (Brown Egyetem, Providence) ítélte oda „A topológiai fázisátalakulással és az anyag topológiai fázisaival kapcsolatos elméleti felfedezéseirért”. A díjazott eredmények a múlt század 70-es, 80-as éveiben születtek, és közvetve az anyag szerkezetével kapcsolatos alapvető elképzeléseinket tágtították ki, ami paradigmaváltáshoz vezetett a szilárdtestfizikában és az anyagtudományban. Az utóbbi évtizedben robbanásszerűen az érdeklő-

dés homlokterébe kerültek a topológia szerepével kapcsolatos kísérleti és elméleti vizsgálatok, melyek reményeink szerint közelebb visznek a kvantumszámítógépek megvalósításához is.

A Nobel-bizottság méltatása szerint Kosterlitz és Thouless a 70-es évek elején kétdimenziós, planáris spinrendszerekben és szupravezetőkben új típusú vortex (örvényszerű) gerjesztéseket fedezett fel. Ezek a vortexek a valós térben csavarodási számmal (angolul: winding number) jellemezhetőek. Kvantumos rendszerek alacsony hőmérsékleti viselkedésében a topologikus fázisok jellemzésénél hasonló csavarodási számok jelennek meg, de ez-