

Biológiai nanorendszerek dinamikája

MTA doktori értekezés tézisei

Derényi Imre



Eötvös Loránd Tudományegyetem
Fizikai Intézet
Biológiai Fizika Tanszék

Budapest, 2005.

A kutatások előzménye, célkitűzések

Napjaink egyik világszerte nagy érdeklődésre számot tartó kutatási iránya a biológia és a fizika határterületére eső jelenségek vizsgálata. Ezen belül is kiemelkedő helyet foglal el a biológiai nanorendszerek fizikája. Ennek legfőbb oka, hogy a 90-es évekre a molekuláris biológia, hallatlan fejlődésének köszönhetően, a természettudományok egyik meghatározó diszciplínájává vált. Az elért eredmények azonban egyre több olyan kérdést vetnek fel, amelyek túlmutatnak a biológián, és amelyek megválaszolásához a statisztikus fizikának és a lágy anyagok fizikájának eszköztárára van szükség. Ilyenek például, hogy milyen termodinamikai elvek alapján működnek a transzportfolyamatok jelentős részét végző motorfehérjék, hogyan rendeződnek a lipidek különféle membránstruktúrákba, miként alakul ki a sejtváz és rendeződik át sejtmozgáskor, milyen mechanizmussal osztódnak a sejtek és szegregálódnak a megketőződött kromoszómák a születendő leánysejtekbe. A molekuláris biológiai jelenségektől a sejtek felépítéséig és működéséig vezető úton számtalan további fizikai folyamat vár még megértésre. Ezen felül, a biológiában megszerzett ismeretek egy része jól hasznosítható a fizika más területein is, mint például a szintén rohamosan fejlődő nanofizikában.

Kutatásaim során, számos kollégával együttműködve, három olyan témával foglalkoztam, amelyek nanoskálájú biológiai rendszerek dinamikájával és szerkezetével kapcsolatosak. Az egyik a *Brown racs* témaköre. Ez olyan statisztikus fizikai modelleken alapul, amelyeket eredetileg a motorfehérjék (más néven molekuláris motorok) működésének megértése céljából vezettek be. Ezen modelleket röviden úgy lehetne jellemezni, hogy periodikus, de aszimmetrikus energiafelületeket (potenciálokat) tételeznek fel, melyekben Brown részecskék mozognak, és közben nemegyensúlyi fluktuációknak vannak kitéve. Kutatási céljaink között szerepelt, hogy racsni típusú modellek segítségével magyarázatot adhassunk arra, hogy miként lehet egy motorfehérje haladási irányát szabályozni; hogy megértsük a relaxáció mechanizmusát, miután az energiafelület egy hirtelen fluktuáció hatására megváltozik; hogy megvizsgáljuk a Brown

racsnik energiaátalakításának hatásfokát; valamint hogy a racsnik működési elvére épülő, új technológiai alkalmazásokat találjunk.

Egy másik, elméleti megközelítést tekintve hasonló jellegű téma, a biomolekulák közötti *adhéziós kötések* dinamikájának vizsgálata. A legújabb kísérleti technikák lehetővé teszik egyedi kötések szétszakítását külső húzóerők alkalmazásával. Ez, a dinamikus erőspektroszkópia néven ismertté vált módszer, részletes információt nyújt a kötések szétszakadása során végigjárt energiaszín alakjáról. A módszert egyre szélesebb körben alkalmazzák, ugyanakkor az elméleti háttere nem teljesen letisztázott. Több energiagát esetén pl. csak bizonyos speciális esetekben volt használható az elmélet. Nem lehetett azt sem tudni, hogy milyen következményekkel jár, ha több útvonal mentén is végbe-mehet a kötés elszakadása. Kutatásainkkal ezeket a hiányosságokat szándékoztuk orvosolni.

A harmadik témakör a *membrán nanocsövek* dinamikájának vizsgálata. Ezek az objektumok biológiai membránokból, motorfehérjék húzásának vagy polimerizálódó filamentumok nyomásának segítségével keletkeznek. Ahogy nevük is jelzi, a vastagságuk mindössze néhányszor tíz nanométer, a hosszuk, ezzel szemben, akár a több mikront is elérheti. Komoly szerepük van bizonyos transzportfolyamatokban (mind sejten belül, mind pedig sejtek között). Ezen kívül, egyes sejtservecskék képesek nagy kiterjedésű és komplex nanocsőhálózatot létrehozni maguk körül. Elméleti leírásuk viszont nagyon hiányos. Kutatásaink arra irányultak, hogy megértsük a nanocsövek kialakulásának mechanizmusát; valamint, hogy több kísérleti csoporttal együttműködve, magyarázatot találjunk olyan jelenségekre, mint pl. a csövek kialakulása a membrán nagy felületen történő húzása esetén, vagy két nanocső összeolvadása.

Alkalmazott kutatási módszerek

A Brown racsnik és a molekuláris adhéziós kötések dinamikáját elsősorban Langevin és Fokker-Planck típusú egyenletek segítségével, ill. reakciókinetikai megközelítésekkel vizsgáltam. A membrán nanocsövek dinamikájának tanulmányozásához a kétdimenziós folyadékmembránok rugalmas elméletének módszereit használtam. Az elméleti számolások kiegészítéseként bizonyos esetekben numerikus módszerekhez is folyamodtam.

Új tudományos eredmények

Molekuláris motorfehérjék, Brown racsnik és alkalmazásaik:

- 1.1 Foglalkoztam azzal a jelenséggel, hogy a konvencionális kinezin és az ncd, bár szerkezetileg nagyon hasonló motorfehérjék, mégis ellentétes irányban haladnak a mikrotubulusok mentén. Ennek a magyarázatára kidolgoztam egy olyan Brown racsni modellt, amelyben a mikrotubulus és a motor fejrésze közötti kölcsönhatás megváltoztatása nélkül, csupán az ATP-hidrolízis ciklusa során az egyes állapotokban eltöltött idő hangozásával szabályozható a fehérje haladási iránya [T1, T2].
- 1.2 Sok biológiai, kémiai, fizikai folyamatnál a potenciálfelületek megváltozásának központi jelentősége van. Bevezettem ezért a völgybeli relaxációs idő fogalmát, amely azt jellemzi, hogy egy potenciálvölgy hirtelen megváltozása után mennyi idő elteltével lehet a rendszert leíró valószínűsűrsűrűség-függvényt ismét lokálisan egyensúlyinak tekinteni [T3, T4]. Ez a mennyiség bármilyen potenciálra kiszámolható egy egyszerű analitikus formula segítségével.
- 1.3 Tanulmányoztam a hőmérsékletkülönbségen alapuló Brown racsnik energiaátalakításának hatásfokát, és megállapítottam, hogy olyan esetekben, amikor a hőmérséklet térben inhomogén, a részecske potenciális energiáján keresztül folyó hőáram reverzibilis a kvázisztatikus határesetben, a kinetikus energián keresztül folyó hőáram pedig elvileg tetszőlegesen lecsökkenthető, így a Carnot hatásfok, bármennyire megközelíthető [T5].
- 1.4 Hagyományos értelemben akkor beszélhetünk hatásfokról, ha a rendszer „hasznos” munkát végez valami külső terhelőerő ellenében. Számos motorfehérje azonban csak alacsony terhelés mellett működik optimálisan. Általánosítottam ezért a hatásfok definícióját oly módon, hogy nem magát az elvégzett munkát viszonyítom a befektetett energiához, hanem az adott feladat elvégzéséhez minimálisan szükséges befektetett energiát [T6]. Így terhelőerő nélkül is jellemezhető és összehasonlítható a különféle motorfehérjék energiafelhasználásának hatékonysága.

- 1.5 Makromolekulák (vagy egyéb kolloid méretű objektumok) szeparálására kidolgoztam egy olyan eljárást, amelyben a részecskéket egy akadályrendszeren keresztül egy adott irányban oda-vissza hajtva, a diffúziós állandójuktól függően, különböző nagyságú átlagsebességre tesznek szert a hajtásra merőleges irányban [T7, T8]. Az akadályok aszimmetriája következtében ez az eljárás szoros analógiában áll a racsnitípusú modellekkel.
- 1.6 A racsnitípusú modellek másik alkalmazásaként olyan elrendezésű fűrészfogpotenciál kialakítását javasoltam szupravezető vortexek számára másodfajú szupravezetőkben, amely segítségével a vortexek eltávolíthatók az anyag belsejéből, váltóáram jelenlétében [T9, T10, T11]. Kiszámoltam, hogy milyen paraméterek mellett várható a vortexek teljes kiürítése.
- 1.7 A racsnitípusú modellek harmadik alkalmazásaként egy olyan elektronpumpának az elvi alapjait dolgoztam ki (a biológiai ionpumpákkal analógiában), amely alkalmas lehet arra, hogy molekuláris vezetékben elektronokat hajtson egy adott irányba [T12].

Molekuláris adhézió:

- 2.1 A dinamikus erőspektroszkópia pontosabb elméleti leírását adtam arra az esetre, amikor az adhéziós kötés elszakítása során a rendszer több, egymást követő energiagáton megy keresztül [T13]. Ellentétben a korábbi elméletekkel, ez az új leírás akkor is jól használható, amikor nagy húzóerők következtében, valamelyik közbülső potenciálvölgy energiája kezdi megközelíteni a kötött állapotét (vagy akár mélyebbre is kerül).
- 2.2 Vizsgáltam az alternatív elszakadási útvonalak szerepét a dinamikus erőspektroszkópiai mérésekben. Megmutattam, hogy ezek olyan jellegzetességeket eredményeznek a szokásos mérési görbén (pl. csökkenő meredekségű szakaszok vagy szakadások), amelyek egyetlen útvonal esetén nem tapasztalhatók [T14]. Az ilyen jellegzetességek hasznos iránymutatók lehetnek a kísérletek kiértékelésékor.

Membrán nanocsövek:

- 3.1 Ismert, hogy hosszú nanocsövek húzásához egy állandó f_0 erő szükséges. Elméleti számolások és numerikus módszerek segítségével vizsgáltam a nanocsövek kialakulásának mechanizmusát [T15, T16]. Egyik legfontosabb eredményként megmutattam, hogy a csövek kialakulása egy nemtriviális folyamat: kezdetben az erő lineárisan nő a kihúzási távolsággal, később azonban nemmonoton módon, egy maximumon való áthaladás után oszcillálva konvergál az f_0 értékhez.
- 3.2 Megmutattam, hogy ha nem egy pontban, hanem egy nagyobb felületen húzzuk a membránt, akkor a cső egy elsőrendű alakváltozással jön létre [T17]. A húzóerő az alakváltozás előtt nem sokkal éri el maximális értékét, amely arányos a húzott felület sugarával. Ezek az eredmények magyarázatot adnak M. Dogterom csoportjának kísérleti megfigyeléseire.
- 3.3 Kvantitatív leírását adtam egy membrán vezikulumból kihúzott két nanocső összeolvadásának [T15, T18], amely nagyon pontos egyezést mutat P. Nassoy csoportjának kísérleteivel. Az eredmények új mérési módszerrel kínálnak a biológiai membránok rugalmas paramétereinek meghatározására.

A tézispontokhoz kapcsolódó saját publikációk

- [T1] R. D. Astumian and I. Derényi: Fluctuation driven transport and models of molecular motors and pumps. *Eur. Biophys. J.* **27**, 474–489 (1998).
- [T2] R. D. Astumian and I. Derényi: A chemically reversible Brownian motor: application to kinesin and Ncd. *Biophys. J.* **77**, 993–1002 (1999).
- [T3] I. Derényi and R. D. Astumian: Intrawell relaxation time: the limit of the adiabatic approximation. *Phys. Rev. Lett.* **82**, 2623–2627 (1999).
- [T4] M. Bier, I. Derényi, M. Kostur, and R. D. Astumian: Intrawell relaxation of overdamped Brownian particles. *Phys. Rev. E* **59**, 6422–6432 (1999).

- [T5] I. Derényi and R. D. Astumian: Efficiency of Brownian heat engines. *Phys. Rev. E* **59**, R6219–R6222 (1999).
- [T6] I. Derényi, M. Bier, and R. D. Astumian: Generalized efficiency and its application to microscopic engines. *Phys. Rev. Lett.* **83**, 903–906 (1999).
- [T7] I. Derényi and R. D. Astumian: ac separation of particles by biased Brownian motion in a two-dimensional sieve. *Phys. Rev. E* **58**, 7781–7784 (1998).
- [T8] M. Bier, M. Kostur, I. Derényi, and R. D. Astumian: Nonlinearly coupled flows. *Phys. Rev. E* **61**, 7184–7187 (2000).
- [T9] C.-S. Lee, B. Jank , I. Derényi, and A.-L. Barabási: Reducing vortex density in superconductors using the ‘ratchet effect’. *Nature* **400**, 337–340 (1999).
- [T10] A.-L. Barabási, B. Jank , C. Lee, I. Derényi: Reducing vortex densities and transporting vortices in superconductors. *U.S. Patent* No. 6,469,880 (October 22, 2002). R szar ny: 25%.
- [T11] I. Derényi: Application of the ratchet effect to improving material quality (reducing vortex density in superconductors and smoothing surfaces). *Appl. Phys. A* **75**, 217–222 (2002).
- [T12] R. D. Astumian and I. Derényi: Towards a chemically driven molecular electron pump. *Phys. Rev. Lett.* **86**, 3859–3862 (2001).
- [T13] I. Derényi, D. Bartolo, and A. Ajdari: Effects of intermediate bound states in dynamic force spectroscopy. *Biophys. J.* **86**, 1263–1269 (2004).
- [T14] D. Bartolo, I. Derényi, and A. Ajdari: Dynamic response of adhesion complexes: Beyond the single-path picture. *Phys. Rev. E* **65**, 051910 (2002).
- [T15] I. Derényi, F. J licher, and J. Prost: Formation and interaction of membrane tubes. *Phys. Rev. Lett.* **88**, 238101 (2002).
- [T16] O. Rossier, D. Cuvelier, N. Borghi, P. H. Puech, I. Derényi, A. Buguin, P. Nassoy, and F. Brochard-Wyart: Giant Vesicles under Flows: Extrusion and Retraction of Tubes. *Langmuir* **19**, 575–584 (2003).
- [T17] G. Koster, A. Cacciuto, I. Derényi, D. Frenkel, and M. Dogterom: Force barriers for membrane tube formation. *Phys. Rev. Lett.* **94**, 068101 (2005).
- [T18] D. Cuvelier, I. Derényi, P. Bassereau, and P. Nassoy: Coalescence of membrane tethers: Experiments, theory, and applications. *Biophys. J.* **88**, 2714–2726 (2005).

További publikációk a PhD megszerzése után

- [19] I. Derényi, C. Lee, and A.-L. Barabási: Ratchet effect in surface electro-migration: smoothing surfaces by an ac field. *Phys. Rev. Lett.* **80**, 1473–1476 (1998).
- [20] I. Derényi and T. Vicsek: Realistic models of biological motion. *Physica A* **249**, 397–406 (1998).
- [21] I. Derényi and R. D. Astumian: Spontaneous onset of coherence and energy storage by membrane transporters in an RLC electric circuit. *Phys. Rev. Lett.* **80**, 4602–4605 (1998).
- [22] I. Derényi, P. Tegzes, and T. Vicsek: Collective transport in locally asymmetric periodic structures. *Chaos* **8**, 657–664 (1998).
- [23] I. J. Farkas, I. Derényi, A.-L. Barabási, and T. Vicsek: Spectra of “real-world” graphs: Beyond the semicircle law. *Phys. Rev. E* **64**, 026704 (2001).
- [24] I. Farkas, I. Derényi, H. Jeong, Z. Néda, Z. N. Oltvai, E. Ravasz, A. Schubert, A.-L. Barabási, and T. Vicsek: Networks in life: scaling properties and eigenvalue spectra. *Physica A* **314**, 25–34 (2002).
- [25] Z. Farkas, I. Derényi, and T. Vicsek: DNA uptake into nuclei: numerical and analytical results. *J. Phys.: Condens. Matter* **15**, S1767–S1777 (2003).
- [26] I. Derényi, I. Farkas, G. Palla, and T. Vicsek: Topological phase transitions of random networks. *Physica A* **334**, 583–590 (2004).
- [27] G. Palla, I. Derényi, I. Farkas, and T. Vicsek: Statistical mechanics of topological phase transitions in networks. *Phys. Rev. E* **69**, 046117 (2004).
- [28] I. Farkas, I. Derényi, G. Palla, and T. Vicsek: Equilibrium statistical mechanics of network structures. *Lect. Notes Phys.* **650**, 163–187 (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004).
- [29] G. J. Szöllősi, I. Derényi, and J. Vörös: Reversible mesoscopic model of protein adsorption: From equilibrium to dynamics. *Physica A* **343**, 359–375 (2004).
- [30] G. Palla, I. Farkas, I. Derényi, A.-L. Barabási, and T. Vicsek: Reverse engineering of linking preferences from network restructuring. *Phys. Rev. E* **70**, 046115 (2004).

- [31] M. A. Makeev, I. Derényi, and A.-L. Barabási: Emergence of large-scale vorticity during diffusion in a random potential under an alternating bias. *Phys. Rev. E* **71**, 026112 (2005).
- [32] I. Derényi, G. Palla, and T. Vicsek: Clique percolation in random networks. *Phys. Rev. Lett.* **94**, 160202 (2005).
- [33] G. Palla, I. Derényi, I. Farkas, and T. Vicsek: Uncovering the overlapping community structure of complex networks in nature and society. *Nature* **435**, 814–818 (2005).