

# Természet Világa

TERMÉSZETTUDOMÁNYI KÖZLÖNY -

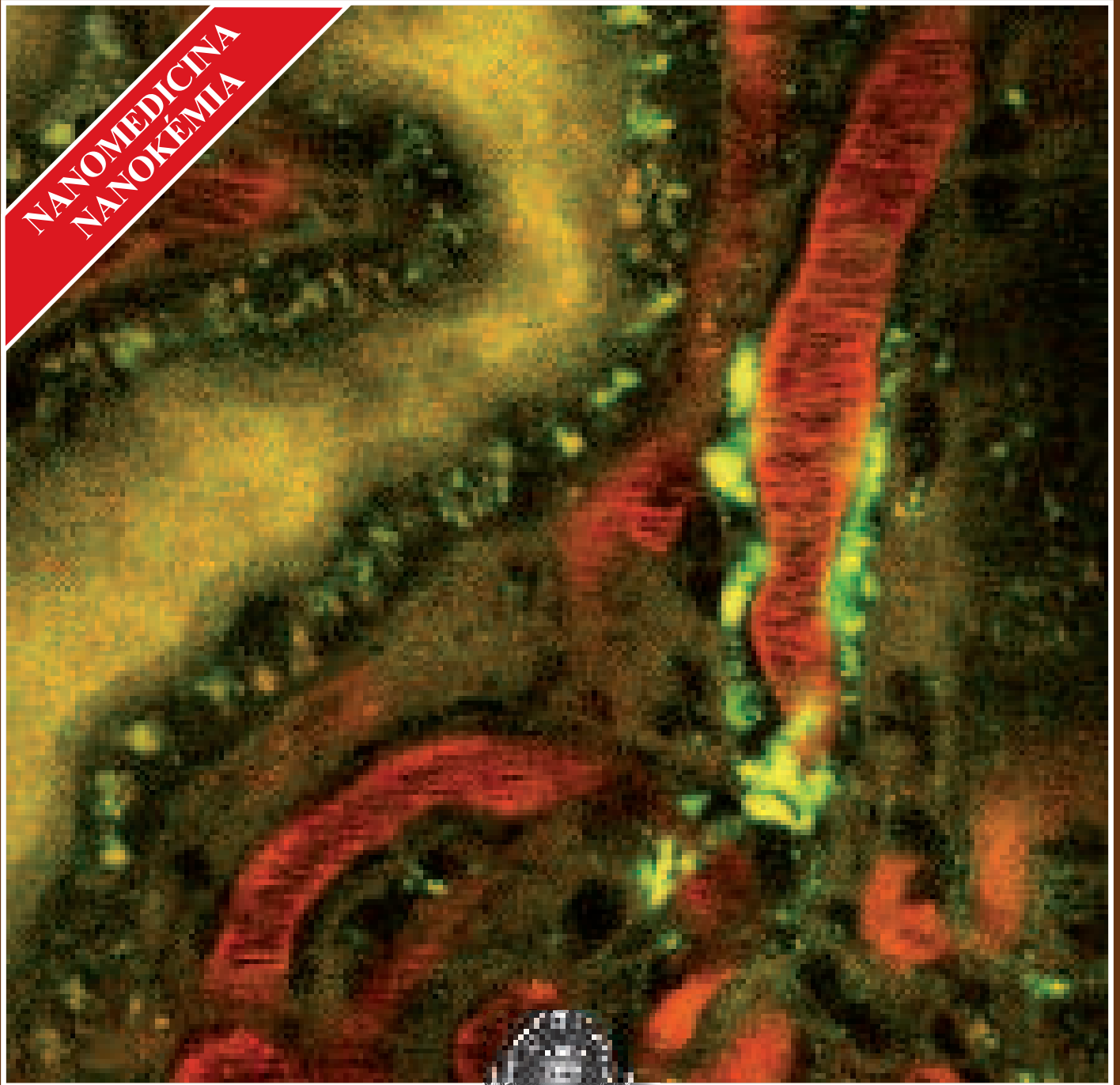
144. évf. 11. sz.

- 2013. NOVEMBER

ÁRA: 650 Ft

Előfizetőknek: 540 Ft

NANOMEDICINA  
NANOKÉMIA

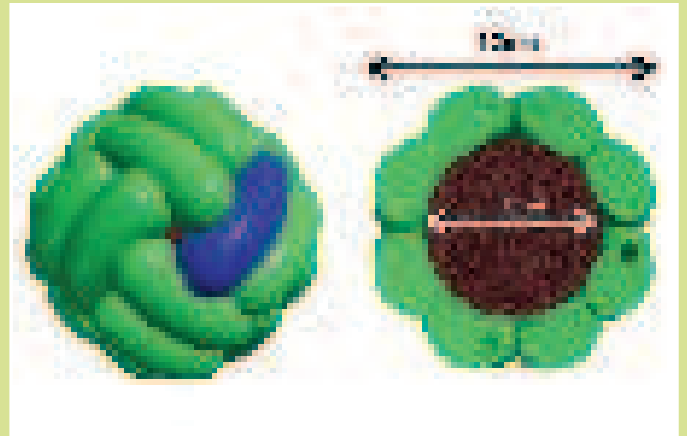


- A MAKRO- ÉS A NANOVILÁG AZ ANYAGTUDOMÁNYOK TÜKRÉBEN
- NANORÉSZECSKÉK ÁLTALÁNOS FIZIKAI-KÉMIAI TULAJDONSÁGAI
- KOLLOIDIKA A MODERN ORVOSTUDOMÁNY SZOLGÁLATÁBAN
- NANOGYÓGYSZEREK AZ IMMUNRENDSZER KERESZTTÜZÉBEN
- BIOMOLEKULÁRIS NANOTECHNOLÓGIA

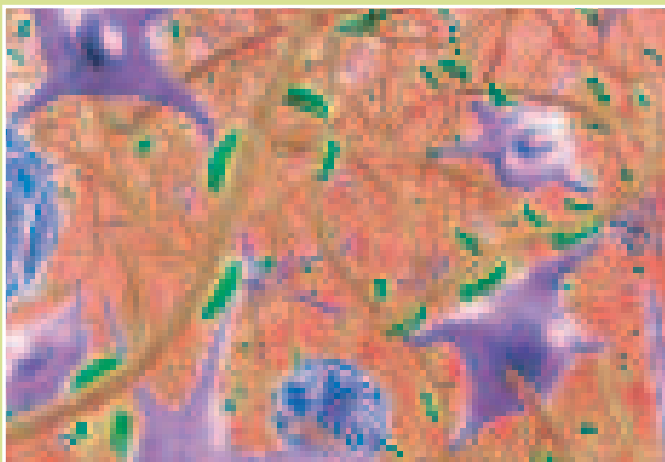
# Képválogatás cikkeinkből



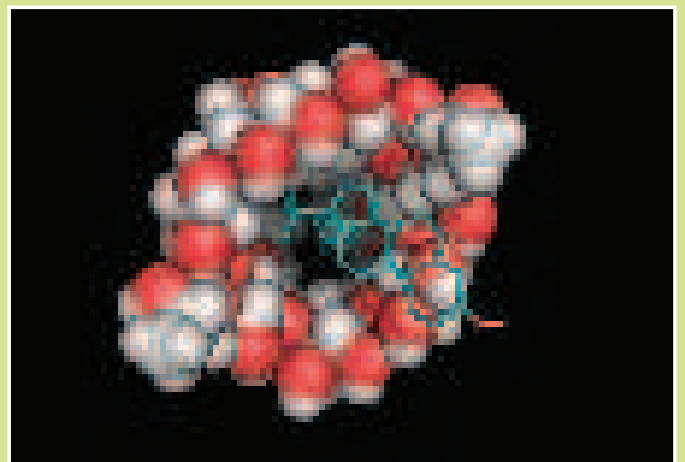
Térutazás a nanovilágba  
(Nanogyógyszerek az immunrendszer keresztjében, 508. oldal)



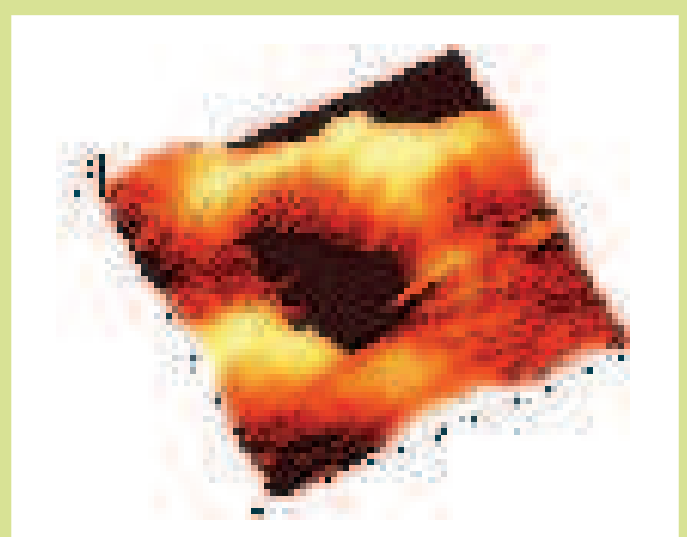
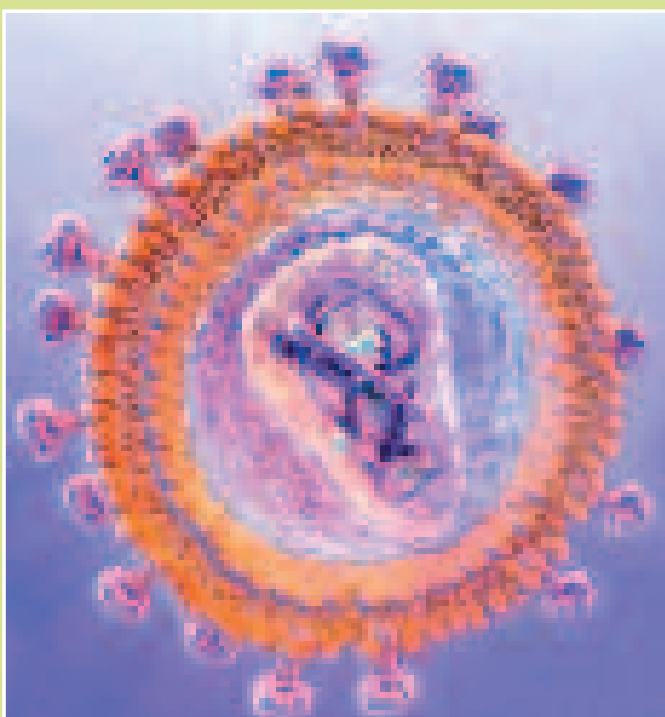
A vasatomok megkötését és tárolását végző ferritin fehérje  
(Biomolekuláris nanotechnológia, 494. oldal)



Kötőszöveti sejtek és extracelluláris mátrix  
(Kolloidika a modern orvostudomány szolgálatában, 488. oldal)



Koleszterin zárványkomplex szerkezete  
(Ciklodextrin nanotartályok, 492. oldal)



Endoteliális nanocsatorna bejárata  
(Hogyan működik a vese? 514. oldal)

Céltzott rákterápiás készítmény vírusrészcskékkal  
(Biomolekuláris nanotechnológia, 496. oldal)

# Természet Világa



A TUDOMÁNYOS ISMERETTERJESZTŐ  
TÁRSULAT FOLYÓIRATA

Megindította 1869-ben  
SZILY KÁLMÁN  
MAGYAR TERMÉSZETTUDOMÁNYI TÁRSULAT

A TERMÉSZETTUDOMÁNYI KÖZLÖNY  
144. ÉVFOLYAMA

2013. 11. sz. NOVEMBER



Magyar Örökség-díjas és  
Millenniumi-díjas folyóirat

Megjelenik a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala,  
valamint a Nemzeti Kulturális Alap támogatásával.  
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai  
Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.



Főszerkesztő:  
STAAR GYULA  
Szerkesztőség:

1088 Budapest, Bródy Sándor u. 16.  
Telefon: 327-8962, fax: 327-8969  
Levél cím: 1444 Budapest 8., Pf. 256  
E-mail-cím: termvil@mail.datanet.hu  
Internet: www.termeszettudomany.hu  
vagy <http://www.chemonet.hu/TermVil/>

Felelős kiadó:  
PIRÓTH ESZTER  
a TIT Szövetségi Iroda igazgatója

Kiadja  
a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat  
1088 Budapest, Bródy Sándor utca 16.  
Telefon: 327-8900

Nyomtatás:  
Infopress Group Hungary Zrt.

Felelős vezető:  
Lakatos Imre  
vezérigazgató

INDEX25 807  
HU ISSN 0040-3717

Hirdetésfelvétel a szerkesztőségben

*Korábbi számok megrendelhetők:*  
Tudományos Ismeretterjesztő Társulat  
1088 Budapest, Bródy Sándor utca 16.  
Telefon: 327-8995  
e-mail: [eltud@eletestudomany.hu](mailto:eltud@eletestudomany.hu)  
*Előfizethető:*  
Magyar Posta Zrt. Hírlap üzletág  
06-80-444-444  
[hirlapelofizetes@posta.hu](mailto:hirlapelofizetes@posta.hu)

*Előfizetésben terjeszti:* Magyar Posta Zrt.  
*Árusításban megvásárolható a* Lapker Zrt. árusítóhelyein

Előfizetési díj:  
fél évre 3240 Ft, egy évre 6480 Ft

# TARTALOM

## Nanomedicina–nanokémia tematikus szám

<b>Rosivall László:</b> Üdvözet az olvasónak egy új világban, a nanovilágban!.....	482
<b>Gyulai József:</b> A makro- és a nanovilág az anyagtudományok tükrében.....	483
<i>E számunk szerzői</i> .....	485
<b>Bóta Attila:</b> Nanorészecskék általános fizikai-kémiai tulajdonságai .....	486
<b>Molnár Kristóf–Juriga Dávid–Jedlovsky-Hajdú Angéla–Zrínyi Miklós:</b> Kolloidika a modern orvostudomány szolgálatában .....	488
<b>Szente Lajos:</b> Ciklodextrin nanotartályok és terápiás jelentőségük.....	491
<b>Vonderviszt Ferenc:</b> Biomolekuláris nanotechnológia.....	493
<b>Gáll–Debreceni Anna–Maria Danielma dos Santos-Reis–Takács László– Lázár József:</b> Biomarker felfedezés nanotechnológiai megközelítései: antitest-array biocipek.....	496
<b>Lisziewicz Julianna–Lőrincz Orsolya:</b> Nanotechnológián alapuló vakcinák.....	501
<b>Tóth István–Mehfuz Zaman–Mariusz Skwarczynski:</b> Fehérje alapú védőoltások nanotechnológiával.....	504
<b>Szebeni János:</b> Nanogyógyszerek az immunrendszer keresztműzében.....	508
<b>Rosivall László:</b> Hogyan működik a vese? Egy nanomorfológiai megfigyelés és váratlan következménye.....	511
<b>Nagymajtényi László:</b> A nanorészecskék okozta egészségkárosító hatások.....	516
<b>Kozma Gábor–Kónya Zoltán–Kukovecz Ákos:</b> Környezet kármentesítése nanotechnológiával.....	521
<b>HÍREK A NANOVILÁGBÓL</b> .....	524
<b>FOLYÓIRATSZEMLE</b> .....	526
<b>Pátkai Zsolt:</b> 2013 nyarának időjárása.....	527

*Cimképünk:* Élő állatban, a vese felszínére helyezett lencsén keresztül készített lézer-  
mikroszkópos videófelvétel

*Borítólapunk második oldalán:* Képválogatás tematikus számunk cikkeiből

*Borítólapunk harmadik oldalán:* Tilalmas ma (Képek Kovács Miklós diákpályá-  
zati írásához)

*Mellékletünk:* A XXII. Természet–Tudomány Diákpályázat cikkei (Kovács Miklós,  
Szász Máttyás, Draskóczy Ádám, valamint Kopacz Mária és Pitiu Szilvia írása). Hegedűs  
Tibor: A 7. Nemzetközi Csillagászati és Asztrofizikai Diákolimpia. A 6. Országos  
Kulin György Csillagászati Diákvetélkedő általános- és középiskolásoknak (2013–2014).

A tematikus számunkat összeállította:  
ROSIVALL LÁSZLÓ

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Elnök: VIZI E. SZILVESZTER

Tagok: ABONYI IVÁN, BACSÁRDI LÁSZLÓ,  
BAUER GYÖZÖ, BENCZE GYULA, BOTH ELŐD, CZELNAI RUDOLF,  
CSABA GYÖRGY, CSÁSZÁR ÁKOS, DÜRR JÁNOS, GÁBOS ZOLTÁN,  
HORVÁTH GÁBOR, KECSKEMÉTI TIBOR, KORDOS LÁSZLÓ,  
LOVÁSZ LÁSZLÓ, NYIKOS LAJOS, PAP LÁSZLÓ,  
PATKÓS ANDRÁS, PINTÉR TEODOR PÉTER, RESZLER ÁKOS,  
SCHILLER RÓBERT, CHARLES SIMONYI, SZATHMÁRY EÖRS,  
SZERÉNYI GÁBOR, VIDA GÁBOR, WESZELY TIBOR

Főszerkesztő: STAAR GYULA

Szerkesztők:  
KAPITÁNY KATALIN ([yka@mail.datanet.hu](mailto:yka@mail.datanet.hu), 327–8960)  
NÉMETH GÉZA ([n.geza@mail.datanet.hu](mailto:n.geza@mail.datanet.hu), 327–8961)

Tördelés: LÉVÁRT TAMÁS

Szerkesztőségi irodavezető: LUKÁCS ANNAMÁRIA

# Üdvözlét az olvasónak egy új világban, a nanovilágban!

„Van a világon valami, ami értékesebb, mint az anyagi élvezetek, mint a vagyon, értékesebb magánál az egészségnél is: ez a tudomány odaadó szolgálata”.

Augustin Thierry, 1795–1856

*A nanomedicina a nanotechnológia alkalmazása az orvostudományban, azaz a betegségek gyógyításában, a megelőzésében és a diagnosztikájában; olyan modern műszerek és eszközök használata, amelyek a nano mérettartományban, a makromolekulák és sejtszervecskék szintjén lépnek kölcsönhatásba az élő anyaggal. A nanotechnológiát ma már számos tudományágban alkalmazzák, és az új fejlesztéseknek köszönhetően hatékony kezelési módszerként is szolgál például rákbetegségben.*

A nanomedicina új és rendkívül izgalmas, ígéretes tudományág, amely az USA-ban ma már az egyik legnagyobb összegű állami anyagi támogatást élvez. Talán úgy született, hogy évtizedekkel ezelőtt néhány szakember arról álmodozott, milyen jó lenne a mikronnál is kisebb eszközöket, robotokat, műszereket létrehozni, és a gyógyászatban alkalmazni. Elképzelték, hogy a vérpályában icipici robotok utazgatnak célzott helyekre, szervekbe, hogy ott különböző feladatokat lássanak el; például pusztítsák, amire nincsen szükség és építsék, ami kell a gyógyuláshoz. Szerencsére a műszaki tudományok fejlődése következtében a technológiai eljárások óriási mértékben tökéletesedtek. Olyan új felfedezések születtek, hogy ma megisméltélhet a tudománytörténet egyik ugyancsak jelentős időszaka, amikor sok évtizeddel ezelőtt a mikrovilágot, a sejtés élőlényeket, a mikrobákat mikroszkóppal felfedezték; csak most ez már nano szinten „nanoszkóppal” történik. Ma már megközelíthetővé, láthatóvá tudunk tenni nanorészecskéket, azaz sejtalkotó részeket.

A nano a tíz a mínusz kilencediken méter hosszúságú, ami úgy aránylik a méterhez, mint egynegyed milliméter a Budapest-Bécs távolsághoz. Képzeljük el, hogy Budapest és Bécs között próbálkozunk, mint kutatók, egy negyedmilliméteres valamit megtalálni és részleteiben tanulmányozni! Valóban, számos olyan kutatás folyik hazánkban is, amelyben 10–100 nanométeres képleteket, sejt-részeket kutatunk, illetve teszünk láthatóvá, adott esetben akár élő szervezetben, kísérleti állapotban.

A végtelen emberi kíváncsiságot és a tudományt különösen érdeklik a végletek. Amíg a Hubble-űrteleszkóp a végtelen nagy-

ságát, szerkezetét kutatja, addig mások az egyre kisebb dolgokat vizsgálják. A fizika új anyagegységeket és részecskéket próbál felfedezni, a farmakológia pedig olyan gyógyszereket próbál kitalálni, amelyek oda irányíthatók, ahol a hatásra szükség van, és így csökkenthetők a nem kívánatos, káros mellékhatások. A kémikusok pedig többek között azon fáradoznak, hogy mesterséges szövetpótló struktúrákat, „intelligens” anyagokat hozzanak létre.

Egy új kor létrejöttét éljük, egy az eddigiektől szinte mindenben különböző, más és rendkívül izgalmas, korábban soha nem látott világ feltárásának vagyunk tanúi!

Vajon a méret befolyásolja az anyag tulajdonságát? Igen, például a kipufogógázok, különösen a dízelmotoros autók égésterméke számos nanoméretű részecskét tartalmaz, és amíg a mikroméretű részecskéket a légutak nyálkahártya csillói kifelé terelik, addig kiderült, hogy a nanorészecskékkel ez nem történik meg. Városi csúcsforgalomban az utcán, különösen a föld közelében, nagymértékű a nanoszennyezetség. Kimutatták, hogy a belélegzett nanorészecskék néhány percen belül a vérben, agyban, szívben és más szövetekben is megjelennek. Ráadásul ezek az anyagok igen reaktívak. Feltételezik, hogy az asztma, a gyulladás, a szívinfarktus és egyéb betegségek összefüggésben lehetnek nanorészecskék szervezetbe jutásával. De a természet is alkalmazza a nanotechnológiát. Például a gekkók lába számtalan nanoméretű szálacsokát tartalmaz tapadókorong-szerű végződéssel, amelyek speciális kölcsönhatásba lépnek a felszínnel, és a gekkó ezért képes a plafonon is sétálni. Lehet, hogy a jövőben nano lábbelit is gyártanak majd? Arra is kell gondolnunk, hogy ha a nanorészecskék irányíthatóvá te-

hetők, talán kihasználhatók a gyógyászatban is. És valóban, a nanotechnológia alkalmazása a gyógyszerek célzott bevitelére az egyik legfontosabb gyógyászati alkalmazás, amely máris számos hasznos eredményre vezetett.

Clinton elnök 1992-ben tett javaslatot a nanotudományok fejlesztésére, és azóta az USA jelentős forrásokat mozgósít e területen. Ennek ellenére még mindig sok a bizonytalanság e területen, még a nanotudomány és nanotechnológia definíciójában is, amit másként látnak az anyagtudománnyal foglalkozók: szerintük, ami száz nanométer alatt van, az a nanotudomány, a nanotechnológia élettere. A biológia és a többi élettudomány művelői azonban úgy gondolják, hogy a nano-dimenzióba eső (a mikronnál kisebb) részecskék kutatása és a technológiai fejlesztések mind a nanotudomány és nanotechnológia körébe tartoznak. Ez utóbbi dimenzió már a nagyobb sejtalkotó elemek, kisebb patogén mikrobák szintje.

E tematikus Természet Világa-szám, mely a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya támogatásával jött létre, neves szakemberek segítségével megpróbálja az orvostudomány egyik sikertörténetének elindulását, illetve a nanomedicina eddigi eredményeinek egy részét érthető formában és sokoldalúan bemutatni, és ezzel hozzásegíteni az olvasót, hogy a rohamosan változó világunkban jobban eligazodhasson, és ne jöjjön zavarba, ha a mosógép vásárláskor a nanotechnológia alkalmazását emlegetik például a mosott ruha fertőtlenítésére, azaz nanoméretű ezüst kolloid bevonatot használnak szagtalanításra.

ROSIVALL LÁSZLÓ igazgató,  
Simmelweis Egyetem, Kóréletlani Intézet

# A mikro- és a nanovilág az anyagtudományok tükrében

*Az anyagok tudománya talán a legősibb, egyben horizontális tudomány, és minden természettudomány stratégiai alapja. A XX. században az anyagi világ jelenségeinek megértése elérte a szubatomi szintet és lényegében elmosta a fizika és a kémia határait – ebben az informatika soha nem látott fejlődése volt a kulcsszereplő. Ezzel a „materials science” olyan általános alappá vált, amely a XXI. században – reményeink szerint – már az élettelen és élő természettudományokat is szintetizálhatja. Az anyagok viselkedésének a nanoméretekből való megértése, alkalmazása új paradigmát követel: a modern fizika eredményeinek integrálását. A nanoméreteknél két oldalról, az élettelen természettudomány, illetve a biológia felől való közelítése teljesen új elveket igényel: az alkalmazásoknak ugyanis eleget kell tenniük a „megbízhatóság” feltételeinek. Az eddigiekben a gyógyszer-, a kémiai ipar, valamint a mikroelektronikai ipar dolgozta ki ezeket a feltételeket – a műszaki haladás hihetetlen fejlődését valósítva meg. De hogyan lesz, ha összeérnek a méretek? Az írásban főleg a nanotudomány, a nanomedicina szempontjából elemezzük ezeket a kérdéseket – figyelve a Föld lakhatósága fennmaradásának, a „recycling economy” kialakulásának szempontjaira is. A szakmai környezetben ezen filozófia szerint elért néhány eredmény (szenzorika) ismertetése zárja ezt a gondolatsort.*

Az anyagok tudománya minden természettudomány stratégiai alapja. Évezredekbe telt, mire az eszközként használható természetes képződményeket technológizálták, átalakították. Egészen a legutóbbi időkig az ehhez szükséges tudás stratégiai értékű volt, többnyire apáról fiúra, fáraóról, szultánról császárra szállt titkokként. A XVIII–XIX. századi iparosodás során indult fejlődés tudományos háttére kezdett objektív ismeretté alakulni – míg nem a XX. században az anyagi világ jelenségeinek megértése elérte a szubatomi szintet és lényegében elmosta a fizika és a kémia határait. Mindez nem lett volna lehetséges az informatikának korábbi tudományok haladására hajazó, hatványfüggvény-tempójú fejlődése nélkül – amelyet Moore-törvényként ismerünk<sup>1</sup>. Az így kifejlődött számítástechnikai kapacitással olyan modellek megalkotása és korábban csak közelítő, egyszerűsítő feltételekkel megoldható matematikai egyenletek megoldása vált lehetségessé, amelyek „kvázi-egzaktul” írják le a folyamatokat. Így a „materials science” olyan általános alappá vált, amely a XXI. században – reményeink szerint – képes lehet arra, hogy az élettelen és élő természettudományokat is szintetizálja.

Ezt úgy is fogalmazhatjuk, hogy a XXI. század biológiája jobban hasonlít majd a XX. század fizikájára, kémiájára, informatikájára, mint a XX. század biológiájára. Ez nem csökkenti a XX. század biológiájának fontosságát, érdemeit: rengeteg megfigyelés, óriási adatgyűjtés és a köztük fellelhető korrelációk keresése volt a cél. De ennél sokkal többet várunk: egzakt tudományválaszt.

A szerző kutatási területének csak nagyon távolról, áttételesen van kapcsolata a lap szám témájával, a nanomedicinával – csak a nanoelektronikai ismereteiből, az ott fellépő anyagtudományi követelmények teljesítéséből átvihető ismeretei alapján merészelt egyáltalán és noszogatóra megszólalni...

## Nanotudomány–nanotechnológia

Kiinduló gondolatként úgy definiálna a szerző a nanotudományból a nanotechnológiába való átmenetet – utalva arra, hogy a „köznyelv” nanotechnológiának tart olyan eredményes, de még csak laborszinten igazolt kutatási eredményeket, amelyek mérőföldekre vannak a felhasználhatóságtól –, hogy a vízvonalzó vonal a nanomódszerekkel előállt „termék” megbízhatóságának kérdése. A mikroelektronika egyértelmű itt: egy áramkör esetén megadható az a szám, hogy hány helyes eredményre juthat egyetlen tévesztés – bármilyen okból. Ez valahol  $10^{10}:1$  körül van. Ez már olyan szám, hogy bizony rábízhatjuk az életünket egy komputerre, akár magán a repülőgépen ülve is. A másik oldalról két példával közelítenék. A kémiai, de főleg a gyógyszeripar az esetleges szennyezések szerepét kontrollálja. A hatás specificitását sok-sok lépésben, nagyszámú kísérlettel kontrollálva ad (néha visszautó) biztosítékot a betegnek. A biológiai rendszerek, ezek már ténylegesen nanorendszerek és teljesen másként oldják meg a problémát: óriási redundanciával, „trial-error” jelleggel javítják a félresikerült próbálkozásokat, mutációkat. Ez is megbízhatóság, de egészen másmilyen. Ezért nem



Mutáció – már selejt?

elegendő csak maga a pilóta a repülőgépen, kell a komputer is.

A nanomedicinának két válfaját érzékelem: az egyik természetes folytatása a nanoszerkezetek kémiájának, a gyógyszer-kémiának, sőt, logikájában rokona még a nano-metallurgiának is: olyan tömbi anyagok ismeretének kiterjesztése, például a nanomedicina területére, amelyeknél azok nanoszerkezete is fontos szerepet játszik. A másik ág ennél sokkal bonyolultabb és kevésbé kidolgozott, de ez következett a nanotudomány megálmódóinak, akkor sci-fi-be illő példáiból<sup>2</sup>: egyedi molekulák funkcióinak felfedése, alkalmazása. Azaz a molekuláris szintig működő eszközökről szól

– mondjuk, a sejtfaalon átjutó molekulák világáról, a biológiai nanomotorok csodálatos világáról – erről is lesz szó e számban.

A nanoelektronikában megkövetelt megbízhatóság viszont határozott elvekre épül. A Swiss Fed. Labs for Matl.s Testing and Res. honlapján például a következő szempontok, kritériumok olvashatók:

- A méretcsökkenéssel nem-skálázó fizikai folyamatok külön megközelítést igényelnek – ezek nem teljes felsorolása: tömeg- és hődiffúzió, elektromos vezetőképesség, reakciókinetika, korróziós folyamatok stb.
- A fáradás, súrlódás, a javítási mechanizmusok mások atomi és molekuláris léptékben.
- A redundancia, a kvantumállapotok korrelációja is kvantumstatisztika- és hulláminterferencia-függő.
- Modellezés, igényes kutatás.
- Hibatűró megoldások igénye.

Gondolatban induljunk ki a növényi élet képeiből. Itt megvalósul a nanotechnológia, csak a „termelés” sebessége nem kielégítő... Az emberiség viszont termeléssel és logisztikai elosztással dolgozik – milyen lehet egy „nanogyár” egy mai gyárhoz viszonyítva? Kezdjük azzal, ami minden gyárban kötelező, a minőség-ellenőrzéssel.

Ma az ún. Total Quality Management, a TQM a cél. A mai műszaki ipar a

- tervvel, kísérlettel kezd;
- eljut a gyártásig,
- ahol szemben találja magát a TQM követelményeivel; meghatározza az elfogadható toleranciákat,
- ennek alapján vizsgálja mind a köztes, mind a végterméket: *el-fogad, kidob,*
- ha kell, kontrollált redundanciát valósít meg.

Hogy zajlik ez a biológiai rendszerekben? A fő „minőség-ellenőrző” az evolúció:

- önreprodukció,
- jöhetnek véletlen mutációk (ez a nanogyárban a „majdnem selejt”).

A ‘minőség’ a természetes kiválogatódás révén alakul ki.

Az evolúciós megoldás nanotechnológiai analogonját még nem találták ki, de ami szükségszerű követelmény, az időskála drasztikus lerövidítése. Azaz kitalálandó, de kitalálható-e olyan minőség-ellenőrzés, amely valamiféle ‘gyorsított evolúció’? Elő dönti azt, hogy – tréfa-ként – a piacon talált furcsa padlizsánom pozitív változás-e, de legalábbis befér-e a funkciók tesztbe...

A nanomedicinában, annak a már említett első válfajához a mai, például gyógyszer-gyártási minőség-ellenőrzés technikáját – mutatis mutandis – alkalmazhatónak gondolom, de ez sem a második molekuláris fajtájához, sem a nanoelektronikához nem elegendő. Ismereteink okán ez utóbbira mondom példát.

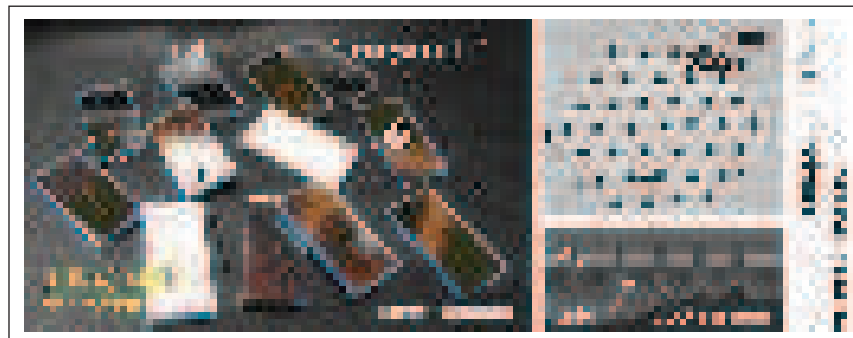
Egy nanoelektronikai eszköz, például akár kvantumkomputer gyártásánál – szemben a gyógyszeripari normákkal – nem maradhatnak inaktív, nem szenzibilizált molekulák, a funkcionális egységeknek a valós térben szervesen kell létrejönniük (megtalálható – címezhető módon) – gondolhatunk az ún. önszerveződésre, de a ma ismert gyönyörű mikroszkópos példák még elfogadhatatlanul sok hibahelyet tartalmaznak – ezért ezek még „csak” nanotudományos, és nem nanotechnológiai eredmények.

De egy lipidbe zárt daganatgyógyszerre is hasonló vonatkozik: az önszerveződés biztosítása nem elegendő. Azt ugyanis a termikus zajok jelentősen zavarhatják, kaotizálhatják.

Tovább zavarom a gondolkodást a biomimetika, azaz a biorendszerekkel való analógiák kihasználását jelentő stratégia korlátaival. A természetes kiválogatódás specifikumai, a nagy alkalmazkodóképesség ellenére, az emberi termelés igényeihez viszonyítva rendkívül szűkek. Egy példa. A pókháló és a kevlar rendkívül hasonló két anyag<sup>3</sup>. Valójában, ha fizikai-mechanikai tulajdonságait tekintjük,

mékenyítő hatással lehetnének az élettudományokra. Két példára utalnék. Az egyik a stresszprotein. A csöves csontokból kerül be a testfolyadékokba. Ott – úszik vagy sodródik? – megtalál egy sérült fehérjét, de hogyan? „Mégméri” a nm-es torzulásokat, de hogyan? Megállapítja, hogy valahol rossz a fehérjeszekvencia, vagy kilóg egy ág... Majd „önfeláldozóan” átadja a saját testének egy részét – milyen energetika vezérli? Tudjuk, csak atomi erők szerepelhetnek. Mindez az én képzeletemben a „nanolaboratóriumban” észlelhető jelenségekre emlékeztet, teljesen mérnöki, analitikus, majd konstrukciós logikával megvalósítja Kármán Tódor–Gábor Dénes mérnökség-definícióját: „a mérnök megvalósítja azt, ami nem volt”.

Vagy vegyük a kémiai katalízis jelenségét. Szívesen vizualizálom a katalitikus eseményeket úgy, hogy a palládiumatom egy nanolaboratórium, amelynek az elektronhiányos belső elektronhéjai olyan változó elektromágneses teret hoznak létre, amelybe, ha betéved két, egymást „utaló” atom, elvesztik védő elektronjaikat – és vegyülnek.



**Bioanalitikai érzékelőt és a mintakezelést végző mikrofluidikai rendszert is integráló (lab-on-a) csipek (balra), valamint az érzékelő lelke, a szilárdtest nanopórusos membrán (jobbra).<sup>5</sup> A nanopórusokon keresztül folyó iontranszport célzott (pl. kardiovaszkuláris/cerebrovaszkuláris katasztrófa utaló) biomolekulák bekötődésekor tapasztalt modulációja extrém érzékeny és szelektív érzékelési módszert ad az orvosok kezébe<sup>6</sup>**

egyetlen különbséget találunk. Nevezetesen, csak a lassú és a gyors deformáció munkája tér el jelentősen a két anyagnál. A pókhálónál a lassú deformáció munkája nagy, a kevlar esetében meg éppen a gyors deformációé. Ennek köszönhetően a pókhálóban hamar kifárad a légy, a kevlarból meg golyóálló mellényt lehet készíteni.

### Mérnöki gondolkodás a biológiában

Az, hogy az élettudományok használják az élettelen eredetű, például vizsgá-  
ló eszközöket, nem igényel kommentárt. De ennél többet szeretnék javasolni. Az élettelen természettudományok megköze-  
lítése, a mérnöki logikájuk is megter-

### Következtetés

Lassan eljutok a ceterum censeomhoz, ami így hangzik egy, a megbízhatóság kritériumait lazán kezelően eliparosodott és túlnépesedett Földtekén: a mai tudománynak egyetlen küldetése van, és két súlypontja lehet – ez valahol megfelel a faj- és az önfenntartás ösztönének is:

- megkeresni annak a módozatait, hogy elhet-e, illetve hogyan él 7–10 milliárd ember a Földön úgy, hogy a többi élőlény, életforma is megmaradjon?
- emellett az egyén élettartam-növe-  
lése domináns érdeklődést vonz –  
érthető a bio-, orvostudományok  
súlya, érdekessége;

- ez utóbbinak a lenyűgöző eredményei hatással vannak az első súlypontra is;
- képes lesz-e a társadalom ezt az életforma-receptet *idejében* magáévá tenni? – én az „elviselhetővé” tételt a humanioráktól, ill. kiknek-kiknek a vallásától remélem.

Egy, talán a nyolcvanas évek eleji, reggeli teázásunk alkalmával folytatott, világmegváltó beszélgetéseink során korábbi tanítványom, *Drozdy Győző* így fogalmazta meg egy működőnek tartott világmodell lényegét: *minden termelési-fogyasztási folyamatot zárt ciklusokba kell kapcsolni*. Ezt azzal kiegészítve tolmácsolom mostanában, hogy minimális és lehetőleg zöld energiát használva. Ekkor ugyanis a jelenlétünk csak az átalakítások energiájával terheli a Földanyát, illetve alakítja az ökológiai lábnyomunkat.

Lassú az ébredés: az idén hallottam először az EU-ban a *recycling economy*-ről! Hátha történik valami a jelen században...

A korábban általam vezetett intézet *Bársony István* alatt kiteljesedett stratégiája is ebben a szellemben fordult az érzékelők kutatása felé. A nagy cél közelítéséhez ugyanis az érzékelők „forradalma” szükséges: mindent mérni, majd értékelni és irányítani, beavatkozni kell a nanogyár koncepcióig. A stratégiát azzal kiegészítve dolgozik az intézet, hogy a nanotechnológiát a mikrotechnológiával integráltan kell fejleszteni – például a nanotechnológiai, nanomedicinális termékek célba juttatására gondolva.

### Mikro- és nanomedicina a (TTK) MFA-ban

Kezdem egy példával, amely egy sokszerzős cikkben mutatja meg azt az összefogást, amely az intézetben működő „ellipszométeres iskola” (Lohner T.–Fried M.–Petrik P.) technikájával vizsgál proteínreakciókat. A szerzők között szerepel *Vonderviszt Ferenc* (Pannon Egyetem), akivel közös tanszék is létesült.<sup>4</sup>

Most indult – a Lendület program támogatásával (*Horváth Róbert*) – az Integrált mikroérezékelők (microarrays) kutatása. Az érzékelő mikrotömbök sorokba és oszlopokba rendezett, akár több száz, egymástól elkülönített mikrométeres méretű érzékelőből állnak, melyek mindegyikének specifikusan érzékenyített felülete egy adott biokémiai komponenst képes detektálni. Egy ilyen eszköz alkalmazásával egy összetett mintát egy lépésben analizálhatunk az érzékelők számának megfelelő, akár több százféle összetevőre. A kiolvasás történhet jelöléses és jelölésmentes mó-

don. Előbbi esetben a fluoreszcens molekulával megjelölt célobjektum bekötődése esetén az adott pont világít. A fluoreszcens festékek kiváltására nanorészecskék, ún. kvantumpöttyök alkalmazásán dolgoznak a kutatók.

Egy további, különleges példát mutattam már be az ún. nanopore, azaz nanoméretű lyukak alkalmazására a mikrofluidikában – ez utóbbi területet *Fürjes Péter* fiatal munkatársunk futtatta fel.

### Egycsipes laboratórium

A MEMS-technológia alkalmazásával miniatürizált integrált laboratórium állítható elő kémiai vagy biológiai minták (pl. vér) vizsgálata céljából egyetlen csipen. Ilyen eszközökben akár nanoliter térfogatú folyadékminták kezelését és mérését mikrofluidikai rendszerek végzik parányi szivattyúkkal és szelepekkel, integrált érzékelőkkel és beavatkozókval.

A nanotechnológia segítségével további funkciók javítása várható, például nanoméretű elektródák vagy nanopórusos membránok, nanokatalizátorok alkalmazásával. □

### Köszönetnyilvánítás

*Köszönet jár a helyi eredményeket bemutató cikkeik szerzőinek, a BME és a TTK MFA, a Pannon Egyetem munkatársainak – élvonalbeli eredményeiket büszkén propagálom itt is.*

### Irodalom

- [1] P. I., Gordon E. Moore: Cramming More Components onto Integrated Circuits; Proc. IEEE, Vol. 86, Nő. 1, January 1998, p. 82
- [2] P. I. [http://en.wikipedia.org/wiki/K\\_Eric\\_Drexler](http://en.wikipedia.org/wiki/K_Eric_Drexler)
- [3] J. M. Gosline, P. A. Guerette, C. S. Ortlepp, and K. N. Savage, Journal of Experimental Biology 202, 3295–3303 (1999)
- [4] A. Németh, P. Kozma, T. Hülber, S. Kurunczi, R. Horváth, P. Petrik, A. Muskotál, F. Vonderviszt, C. Hős, M. Fried, J. Gyulai, and I. Bársony: In Situ Spectroscopic Ellipsometry Study of Protein Immobilization on Different Substrates Using Liquid Cells, Sensor Letters Vol.8, 1–6, 2010
- [5] Z. Fekete, G. Huszka, Pongrácz, G. Jágérszki, RE. Gyurcsányi, E. Vrouwe, P. Fürjes, Procedia Engineering 47 (2012)
- [6] R. E. Gyurcsányi, Chemically-modified nanopores for sensing, Trac-Trends In Analytical Chemistry 27 (7) 627–639 (2008)

### E SZÁMUNK SZERZŐI

DR. BÓTA ATTILA PhD., habilitált egyetemi magántanár, osztályvezető, MTA Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Intézet, Biológiai Nanokémia Osztály, Budapest; DR. DÉKÁNY IMRE, az MTA rendes tagja, kutatócsoport-vezető GÁLL-DEBRECENI ANNA biológus, Biosystems International Kft., PhD-hallgató, Debrecen; DR. GYULAI JÓZSEF akadémikus, az MTA TTK MFA „Emeritus Intituti” professzora, Budapest; DR. HORVÁTH EDINA PhD. SZTE ÁOK Népegészségügyi Intézet, Szeged; DR. JEDLOVSZKY-HAJDÚ ANGÉLA PhD, tudományos munkatárs; JURIGA DÁVID MSc, PhD-hallgató; KOZMA GÁBOR, tudományos munkatárs, Szegedi Tudományegyetem, Szeged; DR. KÓNYA ZOLTÁN egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem, Szeged; DR. KUKOVECZ ÁKOS egyetemi docens, Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék, Szeged; DR. LÁZÁR JÓZSEF PhD. Biosystems International Kft. laborvezető, Debrecen; DR. LISZIEWICZ JULIANNA PhD, Genetic Immunity Kft., Budapest; LŐRINCZ ORSOLYA Genetic Immunity Kft., Budapest; DR. MÁTÉ ZSUZSANNA PhD, SZTE ÁOK Népegészségügyi Intézet, Szeged; MOLNÁR KRISTÓF MSc, PhD-hallgató; DR. NAGYMAJTÉNYI LÁSZLÓ DSc, egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem, Szeged; MARIA DANIELMA DOS SANTOS REIS, biológus, PhD-hallgató, Lab. de Pesquisas sobre o Timo, Rio de Janeiro, Brazilia; DR. ROSIVALL LÁSZLÓ, Semmelweis Egyetem, Kórleltani Intézet igazgatója és a Nemzetközi Nephrológiai Kutató és Képző Központ vezetője, Budapest; MARIUSZ SKWARCZYNSKI, School of Chemistry and Molecular Biosciences, University of Queensland, Ausztrália; SZEBENI JÁNOS, Nanomedicina Kutató és Oktató Központ, Kórleltani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest és Nanobiotechnológiai és Regeneratív Medicina Tanszék, Miskolci Egyetem, Miskolc; SZENTE LAJOS, CycloLab Kft., Budapest; DR. TAKÁCS LÁSZLÓ egyetemi tanár, orvos, az MTA tagja, Debreceni Orvostudományi Egyetem Humángenetikai Tanszék és Biosystems International Kft., Debrecen; DR. TÓTH ISTVÁN PhD DSc, University of Queensland, Ausztrália; DR. VONDERVISZT FERENC egyetemi tanár, az MTA doktora, Pannon Egyetem, Miskolci Informatikai Kar, Bio-Nanorendszerek Laboratórium, Veszprém; MEHFUZ ZAMAN, The School of Pharmacy, The University of Queensland, Ausztrália DR. ZRINYI MIKLÓS DSc, az MTA rendes tagja, kutatócsoport-vezető egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar Biofizikai és Sugárbiológia Intézet Nanokémiai Kutatócsoport, Budapest

# Nanorészecskék általános fizikai-kémiai tulajdonságai

A természettudományos kutatásokban a kis méretekhez kapcsolódó, molekuláris szintű változások leírása és megértése az utóbbi időben kulcsfontosságúvá vált. Az atomokból vagy molekulákból álló csoportok geometriai méretének csökkenésével a határretegben elhelyezkedő alkotók aránya megnő a részecskék belsőjében elhelyezkedőkhöz viszonyítva. Ennek következtében a részecskék általános fizikai-kémiai tulajdonságai a tömbfázisbeli állapotokétól el fognak térni és új közös vonások jelennek meg, amelyek elsődlegesen a kicsiny méret következményei.

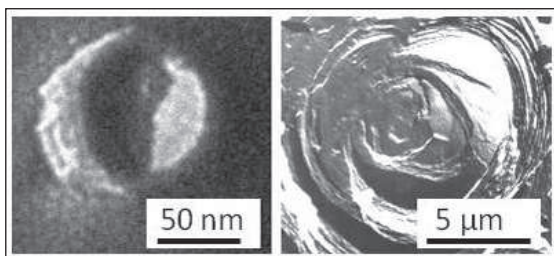
A különleges tulajdonságoknak okot adó redukált méret alapján ezeket az anyagokat nanoanyagoknak hívják. A nanoanyagok egy része új, mesterségesen előállított, más része viszont a természetben megtalálható.

A nanorészecskék – elnevezésüknek megfelelően – kicsiny méretű, környezetüktől jól elkülönülő objektumok. Általánosan elfogadott definíció szerint nanorészecskéknak azokat az anyagokat szokás nevezni, amelyek mérete legalább két dimenzióban az 1 és 100 nm közötti tartományba esik. [1] Például rúd alakú („tűszerű”) nanorészecskék esetében az átmérő nanométeres, a hosszúság pedig akár több mikron is lehet. A nanorendszerek ezzel ellentétben nagy kiterjedésű (makroszkopikus) anyagok, amelyek belsejében – legalább egy dimenzióban – nanométeres méretskálájú inhomogenitások, szerkezeti tulajdonságok jelennek meg. Például egyes talajalkotó rétegszerek, az agyagásványok vagy az utóbbi évtizedekben felfedezett sokrétegű rendszerek tartoznak ide. Ezen anyagok néhány mikrométeres vagy milliméteres darabkáiban a rétegek periódustávolsága az említett 1 és 100 nm közötti tartományba esik.

A nanorészecskék a klasszikus *kolloidika* rendszerezése alapján a „finom kolloidoknak” felelnek meg („szol”-ok, finom

diszperz rendszerek, asszociációs kolloidok). Következésképpen a nanorészecskék és nanorendszerek tárgyalásánál a kolloidika ismereteire támaszkodhatunk, és ezen túlmenően, a nanorészecskék és nanorendszerek előállításánál, valamint jellemzésénél e tudományterület törvényszerűségeit kell figyelembe vennünk.

A nanorészecskéket a legkülönbözőbb területeken (híradástechnika, optika, katalízis, gyógyászat) alkalmazzák. A szervesetlen nanorészecskék közül a különleges fény- és elektronvezetési tulajdonságú kvantumpontokat („quantum dots”), az elsősorban kontrasztanyagként alkalmazott mágneses nanorészecskéket, valamint a jelzőanyagként használható arany nanorészecskéket kell megemlítenünk. A szerves alapú



**1. ábra. Egyrétegű (nanorészecske) és sokrétegű (nanorendszer) vezikulák. Az elektronmikroszkópos képek fagyasztással fixáltak, és a minta töréssel feltárt felszínéről nyert lenyomatokról készülték**

nanorészecskék közül kiemelkedő fontosságúak a sejtmembránokhoz hasonló felépítésű, gömb alakú foszfolipid vezikulák (más szóval liposzómák), amelyek különböző változatai jelzőanyag- („marker”) és gyógyszerhordozóként fontos biológiai és orvosi felhasználást nyertek. Érdekes megjegyezni, hogy e vezikulák sokrétegű formái, amelyeknek külső mérete a mikrométert is meghaladhatja, a definíció alapján a nanorendszerek csoportjába tartoznak, és a gyakorlatban mint modellmembrán-rendszerek használatosak (**1. ábra**). Az elágazó szerves láncokból felépülő, néhány nanométer távolságban gömbhájba tömörödő, a láncok közötti üregeiben más

(gyógyszer-) molekulákat tartalmazni képes dendrimereket mint nanohordozókat a nanomedicina ígéretes jelöltjeiként tartják számon. A szén nanocsövek és a kémiai felépítésükben azokkal rokon grafén (egyetlen atom vastagságú grafitréteg) nanosíkok különleges transzportsajátságai révén kerültek a tudományos és az elektronikai ipar érdeklődési középpontjába.

## A nanorészecskék fizikai-kémiai tulajdonságai és azok meghatározásának lehetőségei

A részecskék alapvető fizikai-kémiai tulajdonságaikat azok alakja, mérete, morfológiája, valamint felépítése határozza meg. [2] A bevezetőben említett példák illusztrálják, hogy a nanorészecskék összetételük, eredetük és előállítási módjaik alapján rendkívül változatosak. Ennek ellenére van néhány fizikai-kémiai sajátosság, amelyek alapján a nanorészecskék adott környezetükben jellemezhetők. Ezek a következők: a nanorészecskék mérete, alakja, a részecskék felületi – elsősorban elektromos – tulajdonságai, a nanorészecske-nanorészecske, valamint a nanorészecske-közeg kölcsönhatások.

## A nanorészecskék mérete és alakja

A nanorészecskék jellemző mérete 1 és 100 nm közé esik. Alakjuk általában közel gömbszerű (idegen kifejezéssel, „monoform”). A gömbszerű alak létrejöttének termodinamikai oka van: ekkor ugyanis a felületi energia minimális. Deformált gömb alakú nanorészecske esetében az eltérést gyakran a heterogén kémiai összetételben kereshetjük. Nanorészecskék esetében is tapasztalhatjuk, hogy az alkotók felületi koncentrációja eltér a részecske egészére vonatkozó koncentrációktól. Erősen anizotrop (a részecske bizonyos tulajdonságai változnak a térbeli iránytól függően) részecskealak elérésére külön „erőfeszítéseket” kell tennünk. A „magkép-

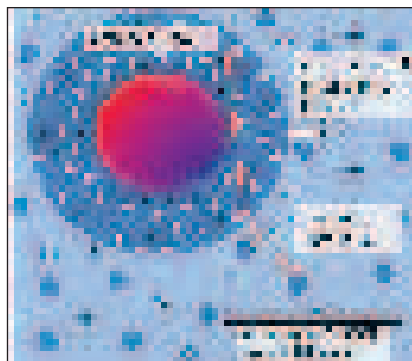


ződés és növekedés” („nucleation and growth”) mechanizmusa alapján növekedő nanorészecskék alakformálódását anizotrop térformájú kicsiny terekben biztosítják, melyeket nanoreaktoroknak neveznek. Például nanorétegek között lap formájú nanorészecskék képződését segíthetjük elő, rúd alakú nanorészecskéket pedig lágy közegben áramoltatással, vagy centrifugálással megnyúlt formájú nanoreaktorokban állítanak elő. Előfordul, hogy a nanorészecske növekedése valamelyik kristálytani tengely irányában nagyobb, ilyen esetekben is anizotrop nanorészecske keletkezik. Önrendződés során, vagyis az összekevert alkotók közötti kölcsönhatások által spontán módon kialakuló nanorészecskék esetében a komponensek és azok arányának megválasztásával gömb, ellipszoid vagy kocka alakú nanorészecskék alakíthatók ki (például liposzómák, micellák, kuboszómák). Ezekben az esetekben a felhasznált anyagok egy része önmagában is anizotrop térformájú és a „Lego” játék analógiájára az építőegységek változatos módon pakolódhatnak össze. A „játékos” szerepét ebben az esetben az összekevert komponensek között fellépő elektrosztatikus és egyéb gyenge, másodlagosnak mondott, de a természeti folyamatokban lényeges szerepet betöltő van der Waals típusú kölcsönhatások játsszák. Általában egy adott összetétel egy adott térformájú nanorészecskét eredményez.

A nanorészecskék méret- és alakmeghatározásának leggyakoribb eszköze az elektronmikroszkóp, amellyel a részecskék vetületi felületének képét nyerjük. A felvétel készítésekor általában a nanorészecskék szuszpenzióját, a nanorészecskék „oldatát” kell egy szilárd és vékony hártýára cseppenteni és beszárítani. Gyakori eset, hogy a nanorészecskék kiszáradva egymáshoz tapadnak, és így téves információhoz jutunk. További problémát jelent, hogy a mikroszkóp elektronsugara elektromosan feltölti a mintát vagy kémiai reakciót okoz. A lágy, szerkezeti alkotóként vizet vagy más oldószert tartalmazó minták tanulmányozása csak különleges mikroszkópos módszerekkel történhet. A krio-elektronmikroszkópos vizsgálat esetében a fagyasztott mintát, fagyasztva töréssel előkészített eljárás esetében a minta morfológiáját hordozó törési felszín lenyomatát, a replikát tanulmányozzuk. Az utóbbi két esetben a nanorészecskék valós, az aktuális közegnek megfelelő méret- és alakotani jellemzését végezhetjük el.

A nanorészecskék méret- és alakmeghatározásának indirekt lehetőségei szórásos módszerekre alapulnak. Ezekben az esetekben a nanorészecskék és a felhasznált fény- vagy részecskenyaláb közötti

kölcsönhatás eredményeképpen a beérkező nyaláb irányát a részecske méretétől és alakjától függően megváltoztatja. A szórt nyalábnak az eltérülés szögétől függő intenzitását detektálva – az intenzitás-részecskeméret közötti összefüggések alapján – a nanorészecskék mérete és méreteleloszlása meghatározható. Látható fényt használva finomszerkezeti információt nem nyerhetünk, mert ebben a tartományban a hullámhossz túl nagy. Röntgensugarat vagy neutronnyalábot alkalmazva, a nanorészecskék mérete és a részecskék közötti távolságok következtében a meg-



**2. ábra. Nanorészecske felületi töltésének jellemzése. Az ionokat tartalmazó rendszerben a nanorészecskéknek elektromosan töltött határreége van**

figyelt röntgen- vagy neutronszerzés jellemzően kisszögű szórás, azaz a sugárnyaláb leginkább a kis szögek tartományában szóródik. A módszert alkalmazva, a méret meghatározásán felül a nanorészecskék belső szerkezetéről is információhoz jutunk. Az esetek többségében a szórás intenzitása a szög függvényében mérve monoton lecsengő görbét ad. Ha a minta rendezett, például belsejében 1–10 nm-es periódusú rács is jelen van, a görbére éles, ún. kisszögű diffrakciós csúcsok ülnek. Nanorétegek esetében több diffrakciós csúcs is megfigyelhető, ami a megfelelő fizikai összefüggés alapján értelmezhető.

### Felületi elektromos tulajdonságok

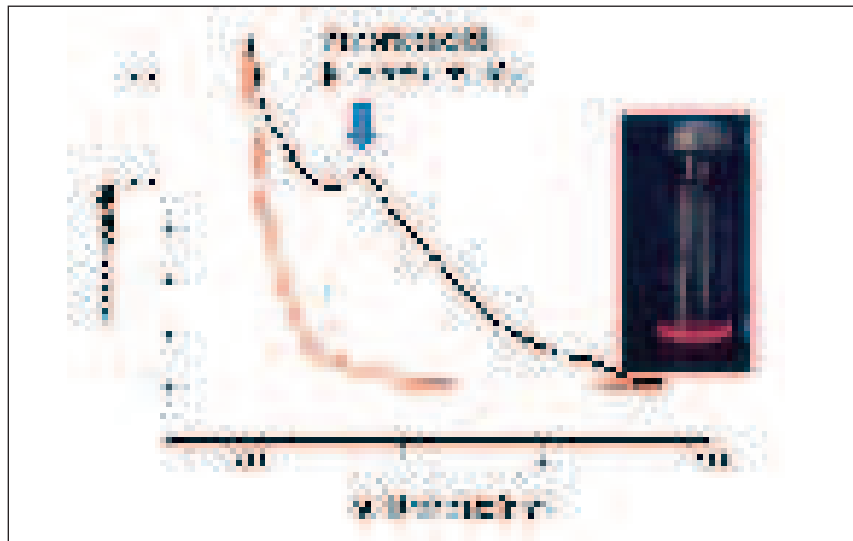
A nanorészecskék felülete általában töltött, azaz elektromosan nem semleges. Különösen igaz ez a szerves nanorészecskékre, amelyek általában ionkristályos szerkezetűek és tipikusan negatív töltésűek. A biológiai felhasználást szem előtt tartva, a nanorészecskéket vizes, általában egyébként sós is tartalmazó oldatokban (a kívánt közeg biztosítása érdekében adott pH-értéken, különböző pufferrendszerekben) állítják elő és vizsgálják. A nanorészecskék

töltött felületét az oldat ellenkező töltésű ionjai bevonják. Az így kialakult rétegre további rétegek pakolódnak. Mivel az azonos töltésű részecskék között elektrosztatikus taszítás lép fel, a rétegek nettó töltése és annak tapadása a nanorészecske felületétől távolodva egyre kisebb. Az elektrosztatikus kölcsönhatásoktól függetlenül, a nanorészecskék hőmozgást is végeznek, amelynek révén a határreteg a részecskék felületétől számítva bizonyos távolságban szétválik és végeredményképpen nettó töltésű, hidratált részecskék lesznek jelen a rendszerben. A határfelület és a közeg között mérhető elektromos potenciált zéta-potenciálnak nevezik (2. ábra). A nettó töltésű részecskék között elektrosztatikus kölcsönhatás következtében taszítás lép fel, ami megakadályozza, hogy a nanorészecskék és a közöttük ható vonzás eredményeképpen összetapadjanak. Az egyedi nanorészecskéket tartalmazó rendszert stabilnak mondjuk. A zéta-potenciál abszolút értékének nagysága jelzi a stabilitás mértékét. Ha az érték +/-40 és +/-60 mV között van, akkor stabil, és ha a határérték felett van, akkor nagyon stabil a rendszer.

Elektromos kölcsönhatás révén a nanorészecskék biológiai környezetben nem stabilizálhatók, mert a lokális környezet változik. Ezért, különösen az orvosi felhasználású nanorészecskék (például vezikulák) esetében, a térbeli („szterikus”) stabilizálásnak van nagy jelentősége. Ez úgy érhető el, hogy a nanorészecskék felületére kémiai reaktív csoportot nem tartalmazó, nagymértékben hidratálható szerves polimeret visznek fel, ami megakadályozza a nanorészecskék összeállását (aggregációját).

### Egyéb felületi tulajdonságok

A nanorészecske-közeg kölcsönhatásoknak a gyakorlati felhasználás során nagy jelentősége van. A felhasznált közeg lényegesen eltérhet a nanorészecskék stabilitása kapcsán fentebb említett vizes elektrolitokétól. A nanorészecskéket tartalmazó kompozit rendszerekben a részecskék felületén (általában adszorpcióval, azaz fizikai-kémiai módszerrel) olyan határreteget kell kialakítani, hogy a részecskék között aggregáció ne lépjen fel és homogén rendszer alakuljon ki. Az erősen toxikus hatású, de optikai tulajdonságukban megfelelő vegyületek nanorészecskéit nem toxikus nanoréteggel kell bevonni. Ebben az esetben a közeg és a nanorészecske anyaga közötti kémiai folyamatokat kell megakadályozni. A biológiai képalkotásban felhasznált kontraszt vagy fluoreszcens tulajdonságú



**3. ábra.** A kisméretű aranyklaszter- és nanorészecskék fényelnyelési tulajdonságai különböznek. A nanorészecskék méretétől, alakjától függő elektronpályák fénygerjesztése következtében a nanorészecskék abszorpciós

egyedi nanorészecskéket, vagy e részecskéket tartalmazó nanohordozókat olyan határréteggel kell ellátni, amelynek révén a szöveti környezetben megfelelő eloszlás, idegen kifejezéssel biodisztribúció érhető el.

Az általában tömör és sima felületű nanorészecskék mellett pórusos nanorészecskék is készíthetők. A részecskék belseje mikropórusokat (ahol a pórusátmérő 5 nm-nél kisebb) és mezopórusokat (a pórusátmérő 5 és 50 nm között van) tartalmazhat. A pórusok a nanorészecske felszínén nyílnak és átjárják a részecske egészét. A pórusos nanorészecskék fizika-kémiai jellemzését gáz- és folyadékadszorpciós módszerekkel végzik, amellyel a pórusok térfogat- és sugáreloszlása határozható meg. A pórusokba gyógyszer zárható és hosszan tartó, késleltetett hatóanyag-leadás valósítható meg.

### Záró megjegyzések

A nanorészecskék felhasználásának szempontjából kiemelkedő fontosságúak a legkisebb méretű, 1 nm karakterisztikus méret közelébe eső részecskék. Ebben a mérettartományban a nanorészecskék a környezeti molekulákkal összemérhetőek és a környezetükben aktív szerepet tölthetnek be. A kicsiny méretű nanorészecskék az aktív fehérjemolekulák konformációját, ezen keresztül aktivitását képesek megváltoztatni. Például a „szubnano” szilikarészecskék a sejtmembránokban az ionszűrő fehérjék aktivitását képesek blokkolni, ami arra

utal, hogy a legkisebb nanorészecskéknek eddig csak részben feltárt, lényeges biológiai hatásai lehetnek. Végezetül megemlítem az aranyklaszterekkel kapcsolatos legújabb kutatási eredményeket. A néhány nm átmérőjű, kevés számú aranyatomból és az őket körülvevő polipeptid- vagy fehérjeköpenyből álló hibrid szerkezet UV-fénnyel történő megvilágítás hatására vörös fényt bocsát ki. Az aranyklaszter fényelnyelési spektruma lényeges módon eltér a nanorészecskékre jellemző, abszorpciós maximumot mutató formától (3. ábra).

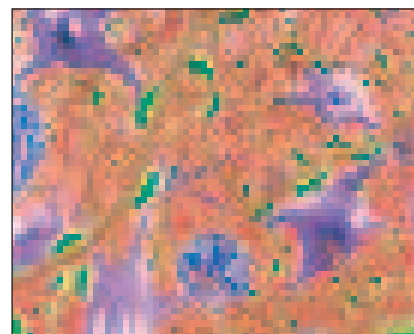
A nanorészecskék újonnan előállított változatainak száma folyamatosan növekszik és a legmodernebb fizikai eszközök felhasználásával egyre több – talán meglepő – információhoz, valamint alkalmazási lehetőségekhez juthatunk.

### Irodalom

- [1] Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, (SCENIHR), European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General Directorate C - Public Health and Risk Assessment C7 - Risk assessment. 2006.
- [2] Csanády A., Kálmán E., Konkos G. (szerk.) Bevezetés a Nanoszerkezetű Anyagok Világába, MTA KK és ELTE Eötvös Kiadó, Budapest, 2009.
- [3] M. Pálmai, L. Naszályi-Nagy, J. Mihály, Z. Varga, G. Tárkányi, R. Mizsei, I., Cs. Szivgyártó, T. Kiss, T. Kremmer, A. Bóta: Preparation, purification, and characterization of aminopropyl-functionalized silica sol, Journal of Colloid and Interface Science, 390 (2013) 34-40.

Nincs még egy tudományterület, amelynek elveit, módszereit és törvényeit olyan nagymértékben hasznosítják napjaink modern természet-, műszaki- és orvostudományában, mint a kolloidikáét. Ez a több mint 150 éves múltra visszatekintő tudomány napjainkban reneszánszát éli. A sokáig „csak” empirikusnak tartott, és az egzakt természettudományok művelői részéről gyakran lekicsinyelt tudomány terület jelentőségében az első áttörést a nanotechnológia megjelenése és alkalmazási területeinek széleskörű elterjedése hozta. A kolloidika ugyanis a nanotechnológia kémiai alapjainak a tudománya. Ismerete nélkül nem lehetne a nanométer mérettartományban részecskéket, molekulahalmazokat, vagy parányi szerkezeteket előállítani, a kolloid kölcsönhatások ismerete nélkül pedig nem lehetne ezeket molekuláris szinten manipulálni és adott struktúrába rendezni. A kolloidkémiai és kolloidfizikai tudás hasznosításának egy másik szembevetendő területét az orvosi biológia és a gyógyszer tudomány jelenti. Ezek a rendkívül dinamikus fejlődő tudományterületek a kolloidika szinte minden ágára építenek. Egyaránt hasznosítják a kolloid rendszerek két nagy csoportjára a diszperz és a difform rendszerekre vonatkozó ismereteket. Mára már az „Elhanyagolt dimenziók világa”-ból a legfontosabb dimenziók világa lett.

A nanorészecskék (diszperz rendszer) előállítására és alkalmazására vonatkozó ismereteket már eddig is széles körben alkalmazzák számos technológiai, valamint az orvosi területen. A kolloid rendszerek másik nagy csoportjának, a difform rendszereknek orvosi biológiai jelentőségét csak



**1. ábra.** Sematikus ábra a kötőszövetről (kötőszöveti sejtek és extracelluláris mátrix) [Schultz G.S., 2005]

újabbban ismerték fel, elsősorban a sejtközi (intercelluláris) állománnyal mutatott nagyfokú szerkezeti hasonlósága miatt.

A nanotudományok magas szintű művelésére és oktatására a Semmelweis Egyetem Nanotudományi Hálózatot hozott létre. A hálózat keretében a Nanokémiai Kutatócsoport 2010. július 1-jén alakult meg. A kutatócso-

# Kolloidika a modern orvostudomány szolgálatában

port tevékenységében meghatározó szerepet játszik nano- és mikroméret-tartományba eső anyagok orvos-biológiai, gyógyszerészeti és környezetvédelmi alkalmazásainak kutatása. Írásunkban a kutatócsoport mesterséges extracelluláris mátrixok kifejlesztését célul tűző munkájáról számolunk be.

A sebgyógyulás során a kötőszövet pótlása, regenerálódása lokálisan felgyorsítható a szervezetben. Egy általános bőrfelszíni sérülés (égés) vagy mélyebb vágás esetén a kötőszövet megsérül. A sebgyógyulási folyamat velejárója, a kötőszövet újbóli kialakulása, fejlődése, amit a kötőszöveti sejtek végeznek. A kötőszövet az amorf állományból, a kötőszöveti sejtekből és az extracelluláris mátrixból (ECM) áll (**1. ábra**). A sejtek egészséges növekedéséhez és működéséhez szükséges támasztórendszer az extracelluláris mátrix, mely olyan kollagén szárendszerből felépülő szövet, ami biztosítja a sejtek számára a merev térhálót. Az extracelluláris mátrix információátadó közegként is működik, a sejtek egymás közötti kommunikációjában fontos szerepet játszik, amellett, hogy a sejtek bomlástermékeinek elszállítását és a tápanyag odaszállítását is szabályozza. Ahhoz, hogy ezt a szerteágazó feladatkört el tudja látni, igen speciális felépítéssel kell rendelkeznie. Az élő rendszer különböző átmérőjű tropokollagén monomer egységekből felépülő kollagén polimer szálak szövetekéből alakítja ki azt a háromdimenziós szerkezetet, melyben a szálak közötti pórusok mérete szintén fontos paraméter [Bowers S. L. K., 2010]. Mindezek mellett az ECM-ben különböző kofaktorok és fehérjék is találhatóak, amelyek a sejtek életfunkcióinak betöltéséért, feladatuk elvégzéséért felelősek. Fontos megemlíteni, hogy az ECM mechanikai tulajdonságai igen nagy szerepet játszanak a sejtek szaporodása, differenciálódása során. A sejtek osztódása közben termelt enzimek és különböző faktorok megemésztik a kollagén szálakat, majd újraépítik azokat (dinamikusan változó rendszer) és így megváltoztathatják az ECM



2. ábra. Elektromos szálképzés sematikus ábrázolása (a) [Ziabari M., 2009], mesterséges szövet felépítése (b)

mechanikai tulajdonságait.

A poli(aszparaginsav) alapú gél rostok sok szempontból hasonlítanak az ECM-re, így kitűnő mesterséges ECM alapanyag válhat belőlük. A gélekre általánosságban jellemző a nagy folyadéktartalom, a molekulák számára való átjárhatóság, és a megfelelő mechanikai tulajdonság. Így, amennyiben polimer gélekbe „csapdázzuk” azokat az anyagokat, amelyek szükségessé a sejtek megtapadásához (pl.: tripeptid szekvencia), illetve megfelelő növekedéséhez, megvalósíthatjuk a sejtek mesterséges ECM-ben való szaporítását. A különféle sejtek szaporodásának azonban más és más paraméterek kedveznek, ezért nem elégséges egy általánosan használható polimer szálak rendszer (mesterséges ECM) előállítása. A megfelelő tulajdonságokkal rendelkező mesterséges ECM előállítása nehéz feladat elé állítja a vegyészeket és a biokémikusokat. Az általunk használt polimer, a poli(szukcinimid), amelynek előnye, hogy nagy reaktivitása miatt viszonylag könnyen funkcionálizálható. A módosított makromolekulából a szaporítani kívánt sejtvonal számára megfelelő mesterséges környezetet hozhatunk létre. A mesterséges extracelluláris mátrixokat nem csak laboratóriumi tenyésztő rendszerekként lehet használni. Az ilyen mesterséges rendszerek segítségével a sérült kötőszövet vagy bőr

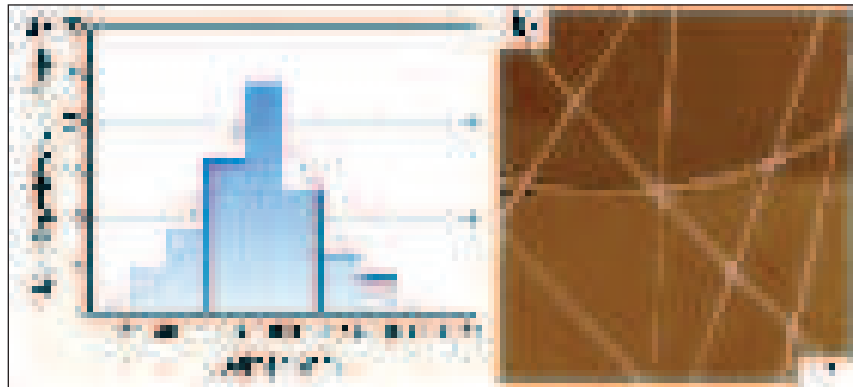
felület gyógyulása felgyorsítható és fájdalommentessé tehető. A sérült szövet pótlása vagy regenerációjának felgyorsítása a legegyszerűbb módon a szervezet saját kötőszövetének pótlásával, vagy mesterséges extracelluláris mátrix beültetésével érhető el. A tömbfázisú gélek sok szempontból kielégítik a mesterséges extracelluláris mátrixokkal szemben támasztott igényeket, viszont nem jellemző rájuk a szálak, a sejtek számára átjárható felépítés, valamint sok esetben nem rendelkeznek a sejtek egyszerűbb megtapadásához szükséges nagy fajlagos felülettel sem. Az elektrosztatikus szálképzés segítségével a természetes extracelluláris mátrixhoz hasonló szálak felépítést hozhatunk létre szintetikus polimerek géljeiből [Lutolf M. P. et al., 2005].

Az elektrosztatikus szálhúzásra alkalmas készülék viszonylag egyszerű felépítésű. Három alapegységre osztható: nagyfeszültségű tápegység, egy pumpa a hozzá csatlakozó fémtüvel és egy földelt céltárgy mely adott távolságra helyezkedik el a tű hegyétől. A legegyszerűbb laboratóriumi felépítésben a polimer viszkózus, mézszerű oldatát egy pumpa segítségével áramoltatjuk át egy fecskendő tű fémhegyén, melyre nagy feszültséget (általában 6-30 kV) kapcsolunk. A fém tüvel szemben nagy felületű földelt céltárgyat például

alumínium fóliát helyezünk el **(2. ábra, a)** [Frenot A., et al. 2003].

Feszültség bekapcsolásakor a tühegy vé-

ve, nagy felületüknek köszönhetően igen gyorsan legyengülnek és szétesnek. Emiatt az ilyen szálak rendszerek főleg rö-



**3. ábra. Elektrosztatikus szálképzéssel előállított polimerszálak átmérőjének eloszlás függvénye (a) és atomerő mikroszkópos felvétele (b)**

gén elhelyezkedő folyadékcsepp töltésekkel telítődik, megnyúlik és belőle egy vékony folyadékszál indul el a céltárgy felé. A polimerszál, elérve egy kritikus távolságot, a rá ható különböző erők hatására katólikus, osztorozó mozgásba kezd. Repülés közben a polimer szálból az oldószer elpárolog és a céltárgyon egy rendezetlenül elhelyezkedő szálhalmazt kapunk, amely leginkább egy nagyon sűrűn szőtt pókhálóhoz hasonlítható **(2. ábra, b)** [Holzmeister A., et al. 2007]. Az ezzel a technikával készített szövetek már megfelelnek a mesterséges extracelluláris mátxokkal szemben támasztott követelményeknek (szálak rendszer, nagy fajlagos felület, kedvező sejt adhézió, porozitás stb.). Megfelelő polimer alapanyagot választva a szálak előállításához, a szervezetben gyulladást nem okozó (biokompatibilis), feladata elvégzését követően lebomló (biodegradábilis) mesterséges szövetet hozhatunk létre. A szövetet alkotó szálakra jellemző, hogy átlagos átmérőjük a pár 100 nanométer és a néhány mikrométer tartományba esik **(3. ábra, a)**. Méretükhöz viszonyított felületük rendkívül nagy **(3. ábra, b)**, amely kedvez a kötőszöveti sejtek megtapadásának, így gyorsítva a gyógyulás folyamatát [Kim T. G., 2006]. A több rétegű szálak mesterséges szövet rendelkezik a műanyagok és a textíliák rugalmasságával és mechanikai ellenálló képességével. Ezeket a tulajdonságokat a felhasznált alapanyagok és a beállított kísérleti paraméterek (oldat koncentrációja, oldat térfogatára, alkalmazott feszültség, céltárgy távolság stb.) segítségével tudjuk befolyásolni [Agarwal S., et al., 2013].

Az orvosi biológiában és a gyógyászatban használt polimerek között találunk vízben oldódó és nem oldódó molekulákat is [Chen Q. et al., 2013]. A vízben oldódó szálak anyagok a szervezetbe kerül-

vid távú felhasználás esetén alkalmazhatóak, mint például a már korábban említett hatóanyaghozordozó rendszerek.

Az elektrosztatikus szálképzéssel készült szálakba hatóanyag molekula is bezárható. Ez többféle módon történhet, a szálakat alkotó polimer láncokhoz kémiaiilag kötve, vagy egyszerűen a gyártásnál használt poli-



**4. ábra. Keresztkötések kialakulása reaktív elektrosztatikus szálképzés közben (a), nedves poli(aszparaginsav) alapú mesterséges ECM (b)**

mer oldatba keverve és a szálakba csapdázva. Ezek a rendszerek hatóanyag leadásra képesek, és így nagymértékben meggyorsíthatják a gyógyulás folyamatát. Mindemmel az sem elhanyagolható, hogy elősegíthetik a rosszul oldódó gyógyszerhatóanyagok szervezetbeli oldódását is, mivel a szálképzés körülményei között a gyógyszer hatóanyag molekulák jobb oldódási paraméterekkel rendelkező kristályszerkezetet vehetnek fel, mint a folyadékból kristályosítottak. Ez megoldást nyújthat a modern gyógyszergyártás egyik legsúlyosabb problémájára [Waterbeemd van de H. et al., 2009]. Szálak rendszerek mesterséges ECM-ként történő alkalmazása megköveteli, hogy stabilitásukat megőrizve több napig, hétig, de akár hónapokig jelen legyenek a gyógyítandó területen. A feloldódás megakadályozásának egyik módja a vízben nem oldódó polimerek alkalmazá-

sa. Erre példa a poli(propilén), poli(etilén) vagy a poli(észter). Az ilyen anyagok azonban erőteljes idegen test reakciót válthatnak ki a szervezetben, emellett évek alatt sem bomlanak le, így eltávolításukhoz újabb műtéti eljárásra lehet szükség [Bilsel Y. et al., 2012]. Célszerű tehát a biokompatibilis polimerből felépülő szálak struktúrák feloldódását és szétesését lassítani, vagy megakadályozni a szervezetben. Amennyiben a szálakat alkotó polimer molekulákat kémiai kötésekkel kötjük össze, ezzel háromdimenziós térhálót hozunk létre, amely már feloldódni nem tud, csak megfelelő mennyiségű folyadék felvételével alakítja ki a gél állapotot. Az ilyen gél állapotú mesterséges szövetek ötvözik a tömbfázisú gélek minden fontos tulajdonságát, duzzadási képességét, mechanikai ellenálló tulajdonságát, ezen kívül igen nagy fajlagos felülettel rendelkeznek. Gél szálakat állíthatunk elő a reaktív elektrosztatikus szálképzés technológiájával, ahol a szálképzés alatt megtörténik a polimerláncok térhálósítása. Kézenfekvő, hogy az elektrosztatikus szálhúzással előállított mesterséges szöveteket poli(aminosavak)ból állítsuk elő. Egy erre alkalmas polimer alapanyag a ciszteaminnal módosított poli(szukcinimid), amelynek ciszteamin oldalláncai a levegő oxigénjé-

nek jelenlétében keresztkötéseket, diszulfid hidakat képesek kialakítani. Ezt a polimert a poli(szukcinimid) módosításával állítjuk elő. A szálképzés után eredményül kapott száraz szövet immár nem oldódik fel fiziológias körülmények között, hanem lassan átalakul poli(aszparaginsav) alapú szövetvé **(4. ábra)** [Jedlovsky-Hajdu A, 2012].

E mesterséges ECM különlegessége, hogy a gyógyulási folyamat közben a sejtek által termelt enzimek hatására lebomlik és a belőle keletkező aszparaginsav töredékek mint építőelemek bekerülnek a fehérjeszintézis körforgásába. Ennek köszönhetően nincs szükség a szövet későbbi műtéti eltávolítására.

A poli(aszparaginsav) alapú tömbfázisú gélek és szálak rendszerek új, modern alapanyagul szolgálhatnak a gyógyászat dinamikusan fejlődő területén. Az általunk előállított gél szálak a kémiai környezet változására

tervezhetően változtatják meg térfogatukat, így alkalmasak lehetnek gyógyszeres terápiában, mint hatóanyag szállító (védelmező) és leadó rendszerek. Alkalmasak lehetnek a kötőszövet egy fontos elemének, az extracelluláris mátrixnak az utánzására. Mesterséges körülmények között tenyésztethető rajtuk kötőszöveti, vagy egyéb sejtek, amelyek a gélekkel együtt a szervezetbe ültethetőek, ezzel is elősegítve a sérülést követő hegképződést és a gyógyulást. A természetes extracelluláris mátrix pontosabb lemásolásához alkalmaztuk a reaktív elektrosztatikus szálképzést, amely segítségével poli(aszparaginsav) alapú gélszálakat állítottunk elő. Írásunk csak egy szűk szeletét említi annak a számos lehetőségnek, amelyek a kolloid- és nano difform rendszerek orvosi biológiai alkalmazásai jelentenek.

### Köszönetnyilvánítás

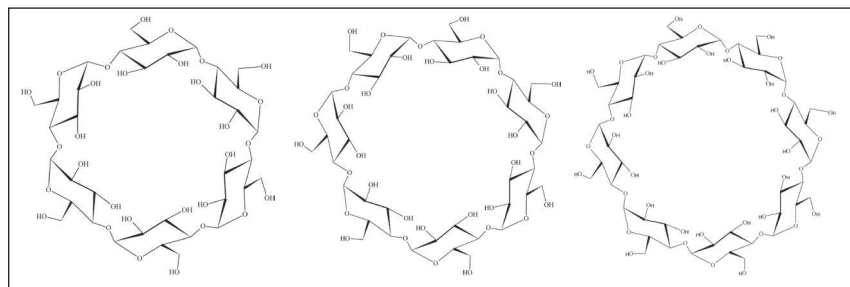
A szerzők köszönettel tartoznak a OTKA NK 84014 és NK 101704 számú pályázatok által nyújtott támogatásért.

### Irodalom

- Agarwal S., Greiner A., Wendorff J. H., *Progress in Polymer Science*, 6, Published Online, 2013
- Bilsel Y., Abci I., *International Journal of Surgery*, 10, 317-321, 2012
- Bowers S. L.K., Banerjee I., Baudino T. A., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48, 474-482, 2010
- Chen Q., Liang S., Thouas G. A., *Progress in Polymer Science*, 38, 584-671, 2013
- Frenot A., Ioannis S. Chronakis, *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 8, 64-75, 2003
- Holzmeister A., Rudisile M., Greiner A., Wendorff J. H., *European Polymer Journal*, 43, 4859-4867, 2007
- Jedlovsky-Hajdú A., Varga Zs., Juriga D., Molnár K., Zrínyi M., *Magyar Tudomány*, 6, 39-47, 2012
- Kim T. G., Park T. G., *Tissue Engineering*, 12, 221-233, 2006
- Lutolf, M. P. Hubbell, J. A., *Nature Biotechnology*, 23, 47-55, 2005
- Schultz G.S., Ladwig G., Wysocki A., *Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds*, 2005
- Waterbeemd van de H, Testa B., *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption, and Bioavailability*, Editors: Mannhold R., Kubinyi H., Folkers G., Wiley-VCH, 2009
- Ziabari M., Mottaghitalab V., Haghi A. K., *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 26, 583 – 58, 2009

SZENTE LAJOS

# Ciklodextrin nanotartályok és terápiás jelentőségük



1. ábra. Az alfa-, a béta- és a gamma-ciklodextrin nanogyűrűk egyszerűsített szerkezete

A ciklodextrinek a keményítőtől enzim konverzióval képződő, leggyakrabban 6, 7, vagy 8 glükopiranoz egységből álló, gyűrű alakú molekulák (1. ábra), amelyekben a szőlőcukoregységek alfa-1,4-glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. [1]

A ciklodextrinek azon kevés ipari nyersanyagok közé tartoznak, amelyek a petrokémiától függetlenek, forrásuk – a keményítő – a növényi fotoszintézis következtében folyamatosan újratermelő poliszacharid. Azt is mondhatnánk, hogy amíg a Nap süt, és zöld növények élnek a Földön, a keményítő folyamatosan újratermelő forrás. A valódi zöld kémiai anyagok közé tartozó ciklodextrinek ma már jó hozammal, nagy tisztaságban és gazdaságosan termelhetők. A ciklodextrinmolekulák különleges sajátossága, hogy hossz tengelyük mentén mindkét végén nyitott üregük. Ezek az üregek olyan méretűek, amelyekbe mind az alifás molekulák, mind az egy, két, három vagy még több aromás gyűrűből álló szerkezetek részben vagy egészben beleférnek. A glükózegységek sajátos térszerkezete (ahogy a cukorkémikus mondja, C1 konformációja) következtében a ciklodextrinmolekula egy különleges Janus-arcúságot, amfifil jelleget mutat: a ciklodextrinek üregét bélelő glikozidos oxigénhid-ato-

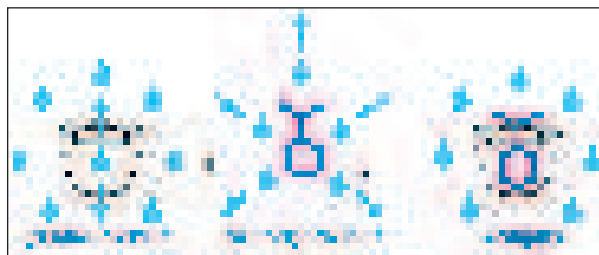
mok és hidrogének miatt a molekula *belső felszíne apoláris* sajátságú. A külső felszínen elhelyezkedő primer és szekunder hidroxilcsoportok a molekulát *kívülről poláris* teszik. A molekula felszíne és az üreg belseje közötti polaritási viszonyok meghatározó szerepet játszanak a zárványkomplex-képződés során.

### Miért nanoanyagok a ciklodextrinek?

Ami a ciklodextrinek molekuláris dimenzióit illeti, vegyületeik és származékaik, valamint zárványkomplexeik az alsó nanomérettartományba esnek. A három legfontosabb alap ciklodextrin üregátmérője növekvő sorrendben 0,57 nm (alfa-CD), 0,78 nm (beta-CD), illetve 0,95 nm (gamma-CD), míg a molekuláris cilinderek magassága egyformán kb. 0,8 nm. A ciklodextrinek e számok szerint tehát valódi, minden dimenziójukban nanoméretű anyagok, az alkalmazásukkal kapcsolatos eljárások tehát a *nanotechnológia* körébe sorolhatók. A gyűrűk külső felszínén elhelyezkedő számos hidroxilcsoport jelenléte a molekulának hidrofíl jelleget kölcsönöz, míg a gyűrű belseje inkább zsírkedvelő, lipofil. E szerkezeti és polaritásbeli sajátságok miatt a ciklodextrinek ideális molekuláris szintű kapszulázó szerek: lipofil anyagok

(lipidek, gyógyszerek, illatanyagok, aromák, növényvédő szerek stb.), ha méretük szerinti beférnek a CD-üregbe, nem kovalens, ún. zárványkomplexeket képeznek (2. ábra).

A ciklodextrinek zárványkomplex-képző hajlamuk miatt sokoldalúan hasznosíthatók különféle technológiákban. A zárványkomplex-képződés lényegében molekuláris szintre kicsinyített csomagolási, nanokapszulázási folyamat. A ciklodextrin zárványkomplexei nem-kovalens molekulaegyüttesek, kovalens kötés kialakulása (új vegyület képződése) nélkül ipari termékekben, technológiákban, elválasztás-technikai műveletekben korábban elképzelhetetlen és jól hasznosítható hatások kínálhatnak. [2]



2. ábra. A ciklodextrin zárványkomplexek képződésének ábrázolása

### A ciklodextrinek terápiás jelentősége

A ciklodextrinek kutatása és fejlesztése az 1975–2000 közötti időszakban a ciklodextrin nanotartályok molekuláris tároló- és csomagolóhelyekként történő alkalmazására irányult. A hatóanyagokkal „töltött” ciklodextrin nanotartályok világszerte elterjedtek, és a mindennapi életben általánosan használtá váltak. Több mint 1000-féle termékről tudunk (ezekből 45–50 engedélyezett gyógyszer, több száz élelmiszer és kozmetikum), amelyekben molekulárisan kapszulázott anyagok alkotják a termék lényegét. [3,4]

### Egy váratlan felismerés: egyes ciklodextrinek önmagukban terápiás hatást mutatnak

Az eredetileg segédanyagként, molekuláris kapszulázó ágens, oldékonyságfokozó és stabilizáló szerekként fejlesztett CD-k napjainkban új, soha meg nem jósolt alkalmazási lehetőségeket is kínálnak.

*Ciklodextrinek és a koleszterin:* Ismert volt, hogy a beta-ciklodextrineknek nagy az affinitásuk a koleszterinhez, azzal zárványkomplexet képeznek (3. ábra). [5]

Kiderült, hogy a koleszterin-affinitást mutató CD-származékok a sejtek lipiddús membránszakaszán (ún. lipidotujajokon) megváltoztatják a membrán fizikai sajátosságait, és emiatt egyes membránfehérjék működését is. Ennek a jelenségnek a hátterében is főként

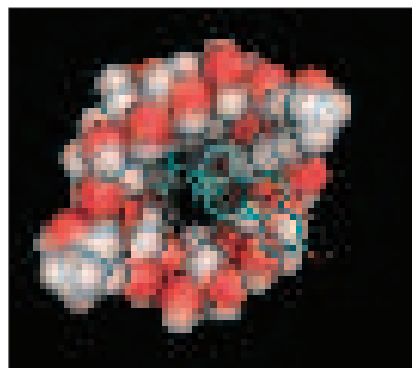
a ciklodextrin–koleszterin kölcsönhatás áll. Felmerült a multidrog-rezisztencia ezen jelenségen alapuló, közvetett befolyásolásának lehetősége egyes daganatgátló hatóanyagok sejtbe juttatásának fokozására. [6]

Szintén a CD-nanokapszulák koleszterinnel történő kölcsönhatásával függ össze az, hogy egyes CD-k önmagukban gátolják a HIV-vírus fertőzőképességét. [7] A jelenség hátterében az áll, hogy a vírusfertőzések nagy része szintén a recipiens sejtek lipid- és koleszterindús szakaszain történik.

Klinikai fázisban tart egy CD-tartalmú antivirális készítmény fejlesztése, ahol a hatóanyag maga egy hidroxipropilzett-beta-ciklodextrin-származék.

### Remény egy ritka betegség kezelésére

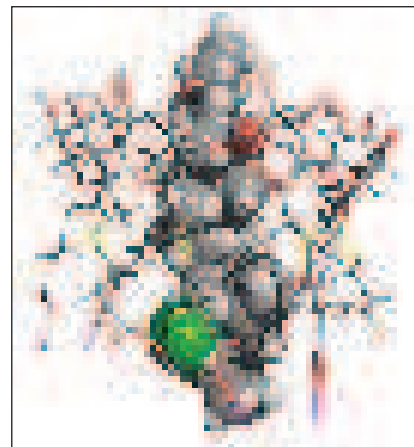
Egy korábban elképzelhetetlennek tartott terápia eljárásban az intravénás segédanyagként engedélyezett 2-hidroxipropil-beta-ciklodextrin (HPBCD) reménykeltőnek mutatkozott egy gyógyíthatatlan lipidtárolási betegség kezelésére. Az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) a „gyerekkori Alzheimernek” is nevezett (Nieman-Pick C típusú) betegség kezelésére a HPBCD-t „Orphan drug”-ként engedélyezte 2010-ben. A terápiát az Egyesült Államokban, Japánban, Dél-Amerikában és a Közel-Keleten is alkalmazzák az egyéb módon gyógyíthatatlan betegek állapotának javítására. [8, 9, 10]



3. ábra. A koleszterin-HPBCD-zárványkomplex szerkezetét illusztráló modell

### Amikor egy CD-származékból gyógyszer lesz

A viszonylag nagy üregátmérőjű (0,95 nm) gamma-ciklodextrin szelektív kémiai módosításával igen hatékony és szubsztrátspecifikus nanaöureget állított



4. ábra. A Bridion® gamma-ciklodextrin hatóanyaga (pálcikák) által „csapdába ejtett” izomrelaxáns, a rocuronium zárványkomplex szerkezetének számítógépes modellje

tak elő kizárólag egy adott célmolekula hatékony „csapdába ejtésére”. Ezzel a módszerrel egy – önmagában farmakológiai hatást nem mutató – komplexáló szer alkalmas lett egy bizonyos hatóanyag keringő vérből történő gyors és tökéletes eltávolítására. A készítményt Bridion® kereskedelmi néven általánosan használják a klinikai anesztéziológiában az izomrelaxáns Rocuronium gyógyszer eltávolítására. A Bridion® hatóanyagaként szereplő gamma-ciklodextrin-származék olyan mértékben optimalizált szerkezetű nanotartály a rocuronium nevű célhatóanyag számára, hogy a képződő zárványkomplex stabilitása extrém nagy – kb. 10 millió 1/M – (4. ábra), így a ciklodextrin a bezárt hatóanyagot a szervezetben nem eresztí el, az a vizelettel ürül a paciens szervezetéből. [11, 12, 13]

Ez a kémiaileg pontosan a célmolekula szerkezetére hangolt nanotartály-ciklodextrin a ciklodextrin-technológia talán legjelentősebb felfedezése. A Bridion® piacra kerülése és ennek következtében a műtéti altatások kockázatának jelentős csökkenése a nem-kovalens, szupramolekuláris komplexképződés gyakorlati alkalmazhatóságát igazoló példa.

### Összegzés és epilógus

Összegzésként elmondható, hogy az elmúlt 40 év alatt a ciklodextrin alapú nanotechnológia a modern ipar szinte minden területén talált gyakorlati alkalmazást. Eddig kb. 50 gyógyszer, és több mint ezerféle élelmiszeripari-, kozmetikai- és háztartás-vegyipari termék szolgálja az emberiség egészségét, kényelmét. Az 1975-ben *Szejtli József* által kezdeményezett és

évtizedekig „vezényelt” CD-technológia a szó igazi értelmében hungarikumként terjedt el világszerte és vált napjaink tankönyvi tételévé és komoditássá. A hazai ciklodextrin- tudomány és -technológia világszerte ismert és elismert lett. A munkáságunk kezdetekor néhány grammos szinten elérhető igen drága, és akkor még kertes jövőjű anyagokból ma évi 12–14 ezer tonnát gyártanak és használnak fel (sajnos nem idehaza). A CD-k tudományos publikációs dinamikája is töretlen, jelenleg 55 000 ciklodextrin-tárgyú közlést tartunk nyilván, amelyhez a magyar kutatók hozzájárulása igen jelentős. Talán éppen emiatt tartják még – 40 év eltelte után is – a magyar CD-kutatást és a CycloLab vállalatot a világ ciklodextrin technológiai központjának.

## Irodalom

- [1] Szejtli, J. Cyclodextrin Technology Kluwer Academic Publ., Dordrecht, Holland, 1988. pp-1-20
- [2] Szejtli, J. Chem. Rev., (1998), 98 (5), 1743-1753
- [3] Szejtli, J. Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, Volume 2, 283-304. Edited by: Nalwa, Hari Singh. American Scientific Publishers: Stevenson Ranch, Calif. ISBN: 1-58883-001-2
- [4] Sente, L., Szejtli, J. Adv. Drug Delivery Rev., (1999), 36 (1), 17-28
- [5] Lange, Y.; Steck, T., L. Progress in Lipid Research, (2008), 47(5), 319-332
- [6] Fenyvesi, F.; Fenyvesi, E.; Sente, L.; Goda, K.; Bacso, Z.; Baesckay, I.; Varadi, J.; Kiss, T.; Molnar, E.; Janaky, T.; Szabo, G., Jr.; Vecseryes, M. European Journal of Pharmaceutical Sciences, (2008), 34 (4-5), 236-242
- [7] Liao, Z.; Cimakash, L.M.; Hampton, R.; Nguyen, D. H.; Hildreth, J. E. K. AIDS Research and Human Retroviruses, (2001), 17(11), 1009-1019
- [8] Liu, B.; Li, H.; Repa, J.J.; Turley, S. D.; Dietschy, J. M. Journal of Lipid Research, (2008), 49 (3), 663-669
- [9] Liu, B.; Turley, S. D.; Burns, D. K.; Miller, A. M.; Repa, J. J.; Dietschy, J. M. PNAS, (2009), 106 (7), 2377-2382
- [10] Ramirez, C. M.; Liu, B.; Taylor, A. M.; Repa, J. J.; Burns, D. K.; Weinberg, A. G.; Turley, S. D.; Dietschy, J. M. Pediatric Research, (2010), 68(4), 309-315
- [11] McIntyre, J. A.; Castaner, J. Drugs of the Future, (2005), 30(8), 780-784
- [12] Shields, M.; Giovannelli, M.; Mirakhur, R. K.; Moppett, I.; Adams, J.; Hermens, Y. British Journal of Anaesthesia, (2006), 96(1), 36-43
- [13] Heeringa, M. Suy, K.; Morias, K.; Hans, P.; Demeyer, I., British Journal of Clinical Pharmacology, (2006), 62(6), 723-735

VONDERVISZT FERENC

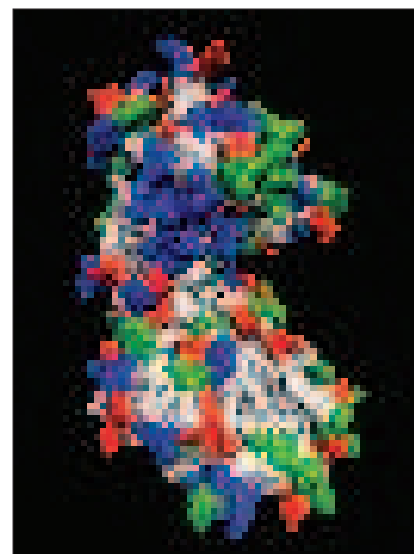
# Biomolekuláris nanotechnológia

**A** technológiai fejlődés eredményeként egyre finomabb méretskálán tudjuk kontrollálni az anyag tulajdonságait. Látványos példája ennek a mikroelektronika fejlődése, ahol ma már egy modern pentium-csipen a jellemző tranzisztorméret csupán 20–30 nm. Általános értelemben a 100 nm alatti mérettartományban működő technológiákat hívjuk nanotechnológiának. De nem önmagában a parányi méret az igazi újdonsága a nanotechnológiának. A nanométeres mérettartomány már az atomok és molekulák birodalma. Ebben a mérettartományban lehetővé válik egy az eddigiektől eltérő, gyökeresen újfajta megközelítési mód, nevezetesen, hogy induljunk el alulról felfelé, s atomokból/molekulákból építkezve hozunk létre működőképes rendszereket, molekuláris gépezeteket. Ezt a fajta alulról építkező technológiát hívjuk molekuláris nanotechnológiának.

Úgy tűnhet, hogy a molekuláris nanotechnológia forradalmian új dolog, a XXI. század vívmánya. Valójában azonban ősrégi, jól kipróbált technológiáról van szó, hiszen az élő rendszerek pontosan ezt a szerveződési elvet követik: alulról építkeznek, bennük elsősorban fehérjékből és nukleinsavakból felépülő molekuláris gépezetek működnek. Az élő szervezetek lenyűgöző tulajdonságai nyilvánvalóvá teszik, hogy milyen fantasztikus lehetőségek rejlenek a molekuláris nanotechnológiában.

A fehérjék tipikusan több ezer atomból álló óriásmolekulák (**1. ábra**), amelyeknek általában jól meghatározott térbeli szerkezetük van. A fehérjék változatos morfológiája, egyedi felszíni töltésmintázata teszi lehetővé, hogy képesek felismerni más molekulákat. Egy fehérjemolekula különböző felszíni régióin keresztül akár több tucat más molekulával is kölcsönhatásba léphet. Ez teszi lehetővé, hogy a fehérjékből szupramolekulális komplexumok, molekuláris gépezetek építhetők. A fehérje alapú molekuláris gépezetek rendelkeznek az önszerveződés képességével, ami azt jelenti, hogy alkatrészeikből spontán módon, mindenféle külső segítség nélkül

képesek kialakulni. Nyilvánvalóan az önszerveződő képesség technológiai szempontból rendkívül fontos tulajdonság. Vajon mi az önszerveződő képesség magyarázata? A válasz kissé paradox: a fehérje-

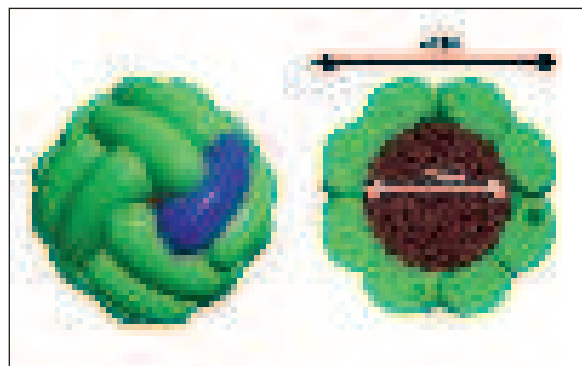


**1. ábra.** A foszfoglicerát kináz fehérje térszerkezete és felületi töltéseloszlása. A fehérjék felszíne rendkívül változatos, nemcsak alakját, hanem töltöttségi viszonyait illetően is

alkatrészek kellően nagyok, ugyanakkor még megfelelően kicsik is. Egy fehérjemolekula elég nagy ahhoz, hogy felszínén sok jól felismerhető részlet legyen található, amelyeken keresztül képes egyértelműen kötődni más komponensekhez. A fehérjék ugyanakkor néhány nanométeres parányi objektumok, amelyek oldatban rendkívül intenzív hőmozgást (Brown-mozgást) végeznek. Ha egymás közelébe kerülnek, akkor egy másodperc alatt sok százmillió relatív orientációt véletlenszerűen kipróbálva könnyen képesek a helyes módon egymáshoz kapcsolódní.

Az élő szervezetekben található fehérje-nanogépezetek funkcionális sokfélesége, bámulatra méltó hatékonysága azt mutatja, hogy a biológiai makromolekulák kiváló-

an alkalmasak (önszerveződő) molekuláris gépezetek építésére, s érdemes alkalmazni őket nanotechnológiánk kialakításában. Ebben nagy segítséget jelent, hogy van honnan tanulunk, a sejteinkben működő fehérje-nanogépezetek tulajdonságainak felderítésével megérthetjük az alap-



**2. ábra.** A vérben található ferritin fehérje a vasatomok megkötését és tárolását végzi. 24 azonos, önszerveződésre képes alegységből áll, amelyek oldatban spontán módon üreges, labdaszerű képződményt formálnak. (Kék színnel kiemeltünk egy alegységet.) A ferritin fémkötési tulajdonságai génsebészetileg módosíthatók. A ferritingömböcskék az alegységek közötti pórusokon keresztül oldatban begyűjtik a megfelelő fémionokat, s a belsejükből szigorúan meghatározott 7nm méretű fémgömb alakul ki (Yamashita és mts., Panasonic Co.)

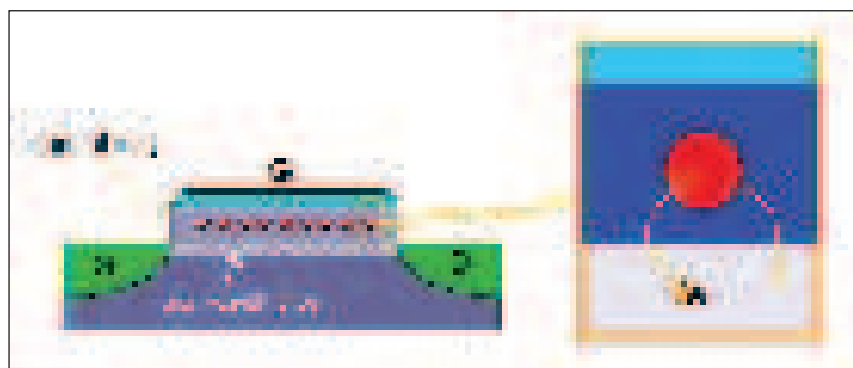
vető szerveződési és működési elveket. Az élő szervezetek abban is segítségünkre lehetnek, hogy könnyen, nagy mennyiségben legyártathatjuk velük (elsősorban baktériumokkal) az előállítani kívánt fehérjekomponenseket.

A biomolekulák nanotechnológiai alkalmazása két fő területre összpontosul: egyrészt önszerveződő szerkezetek építésére használják őket, másrészt más molekulák felismerésére alkalmazhatók. Egy-egy példán keresztül tekintünk át ezeket az alkalmazási lehetőségeket.

### Kvantumpöttyök létrehozása és alkalmazása

A kvantumpöttyök néhány nanométeres átmérőjű (vezető/félvezető anyagból álló) fémgömböcskék. Az teszi különösen vonzóvá őket, hogy a kvantummechanika törvényei szerint egy ilyen parányi fém-sziget elektromos és optikai tulajdonságai alapvetően annak méretétől függenek. Ha pontosan kontrollálni tudjuk a kvantumpötty méretét, akkor kívánt hullámhosszú (színű) fényt elnyelésére és kibocsátására, illetve meghatározott energiájú elektronok befogadására képes objektumokat állíthatunk elő.

A statisztikus jellegű kémiai eljárásokkal nehéz pontosan egyforma méretű (ugyanannyi darab fématomból álló) kvantumpöttyöket készíteni, fehérjék segítségével azonban viszonylag egyszerűen megoldható a feladat. A vérben a vas tárolását a ferritin fehérje végzi, amely 24 egyforma alegységből épül fel. Az alegységek oldatban felismerik egymást, és jól meghatározott méretű üreges gömböt formálnak, amelynek belső felszíne képes a vasatomok felismerésére és megkötésére (2. ábra). Ha az oldatba vasatomokat teszünk, akkor azok az alegységek közötti pórusokon keresztül bediffundálnak a ferritin belső üregébe, és ott megkötődve precízen definiált 7 nm méretű fémgömböt formálnak. Génsebészeti módszerekkel lehetőség van a ferritin módosítására, hogy a vas helyett egyéb fématomok, pl. nikkel vagy arany kötésére legyen képes. A kvantumpöttyöket hordozó ferritingömböcskék alkalmas felületre kiválnak, és rendezett mintá-



**3. ábra.** Beágyazott kvantumpöttyöket tartalmazó, kiszámú elektronnal átkapcsolható memóriaelem (Yamashita és mts., Panasonic Co.)

zatot formálnak. UV- vagy hőkezeléssel a fehérjeburkot eltávolítva visszamarad a kívánt elektromos, ill. optikai tulajdonságokkal rendelkező rendezett kvantumpötty-mintázat, amely pontosan egyforma méretű részecskéket tartalmaz.

A kvantumpöttyök kiválóan alkalmazhatók jelzőanyagként számos területen, pl. a molekuláris biológiai kutatásban. De lehet belőlük újfajta memóriaelemeket is építeni. A mikroelektronikában jelenleg használt memóriaelemekben egy bit információ beírása nagyszámú elektron mozgá-

tásával történik. Ennek következménye a jelentős hőeffektus, amit egy laptop alját megérintve mindannyian tapasztalhatunk. A túlságosan nagy hőtermelődés gátolja a további miniaturizációt. Egy rendezett kvantumpötty-mintázat alkalmazásával azonban akár néhány tucat elektronnal működtethető memóriaelemek is készíthetők. Ennek megértéséhez tekintsük át röviden a tervezérlésű tranzistorok működését (3. ábra). Egy vékony szennyezett félvezető rétegben az S- és D-elektrodák között folyik áram. Ha az áramvezető réteg fölött egy szigetelőréteg közbeiktatásával elhelyezünk egy harmadik elektródát (G), akkor az arra adott feszültséggel befolyásolni tudjuk az S- és D- között folyó áramot. Ha pl. a félvezető rétegben negatív töltésű elektronok szállítják az áramot, akkor G-re negatív feszültséget kapcsolva, a vezető rétegben a töltéshordozók száma, s ezáltal az ott folyó áram erőssége csökken, így a G-elektrodra adott feszültséggel az áram szabályozható.

Képzeljük el, hogy néhány tucat kvantumpöttyöt beágyazunk a G-elektroda alatti szigetelőrétegbe. Ha a G-elektrodra pozitív feszültséget adunk, akkor elérhetjük, hogy elektronok ugorjanak át a kvantumpöttyökre. Ugyan a kvantumpöttyök és a félvezető réteg között egy szigetelőréteg helyezkedik el, de ha ennek vastagsága elegendően kicsi, akkor a kvantummechanikai alagúteffektus révén

az elektronok mégis a kvantumpöttyökre juthatnak. Egy kvantumpötty azonban csak egy elektron tárolására képes, ugyanis az eredetileg semleges kvantumpötty az első elektron befogadása után negatívan töltötté válik, s ebben a parányi térrészben egy következő elektron elhelyezése az erős elektrosztatikus taszítás miatt energetikailag rendkívül kedvezőtlené válik. Tehát a beágyazott kvantumpöttyök a G-elektrodra adott pozitív feszültség impulzussal 1–1 elektronnal feltölthetők, s a kísérletek tanúsága szerint



ez a feltöltött állapot a vezérlő feszültség-impulzus megszűnése után akár hónapokig stabilan megmarad, ezáltal információátvitelre használható. Az eredeti semleges állapotot egyszerűen visszaállíthatjuk, ha a G-elektrodára egy megfelelően nagy negatív feszültségimpulzust adunk, ami visszalöki az elektronokat a félvezető rétegbe. A beágyazott kvantumpöttyök töltöttségi állapota az S- és D-elektrodák között adott feszültség hatására kialakuló áram értékéből kiolvasható, hiszen az általuk tárolt töltés elektromos tere befolyásolja azt. Ezek a kvantumpöttyöket tartalmazó memóriaelemek csupán néhány tucat elektronnal átkapcsolhatók, ami drasztikusan csökkenti a működtetés energiaszükségletét.

### Nanobioszenzorika: egyedi vírusrészecskék detektálása

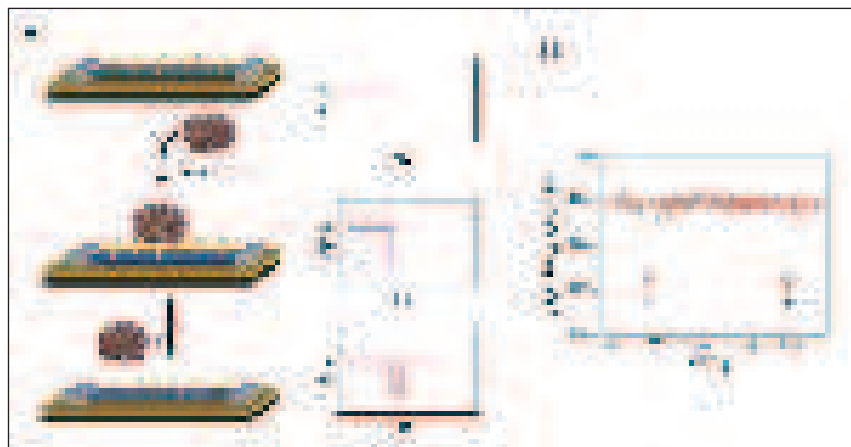
A fehérjék kiválóan alkalmasak más molekulák felismerésére és megkötésére, ezért bioszenzorok érzékelőelemeiként alkalmazhatók. Az immunglobulin G-fehérjék (antitestek) a szervezetünkbe kerülő idegen anyagok (antigének) felismerésére specializálódtak. A magasabb rendűek immunrendszere több millióféle IgG-variánst termel, amelyek nagyon hasonlóak egymáshoz, csupán az antigénkötésben szerepet játszó felületi régiók milyenségében (alakjában, töltésmintázatában) térnek el, ez eredményezi az eltérő kötőfelszínek kialakulását. Egy kiszemelt célmolekula ellen könnyen előállíthatunk antitesteket, ha pl. beoltunk vele egy nyulat vagy egeret és néhány hét elteltével annak véréből izoláljuk a felzaporodó antitesteket.

Az IgG-molekuláknál megfigyelt alapelveket alkalmazva, ún. irányított evolúciós eljárások segítségével más fehérjék felületén is kialakíthatunk adott célmolekulára specifikus kötőhelyeket. Gensebészeti eljárások alkalmazásával egy alkalmas felületi régió tulajdonságainak véletlenszerű variálása révén nagyszámú mutánst hozhatunk létre, majd ezek közül megfelelő szelekciós eljárások alkalmazásával kiválaszthatók egy adott célmolekula erős és specifikus megkötésére képes módosulatok.

Adott célmolekula felismerésére képes fehérjéket bioszenzorok felületére rögzítve speciális érzékelő réteget hozhatunk létre. A célmolekula kötődése során megváltozik a felület tömege, elektromos (töltöttség) és optikai (törésmutató) tulajdonságai, amit a bioszenzor elektromos vagy optikai jellel alakítva detektál. A tervezérlésű nanodrótszenzorok példáján mutatjuk be a fehérjék általi molekulafelismerés és

a nanoeszközök kombinálásának lehetőségeit. A tervezérlésű nanodrótszenzorok az előzőekben bemutatott tervezérlésű tranzistorok elvén működnek. Két elektródot kössünk össze egy félvezető anyagból álló nanométeres vastagságú dróttal, amit vonjunk be egy vékony szigetelő oxidréteggel. Erre a külső szigetelő rétegre rögzítünk olyan felismerő fehérjéket, amelyek egy adott fajta vírusrészecske megkötésére képesek. Egy vírusnak vagy biológiai makromolekulának szinte mindig van valamekkora töltése. A szenzor felületére kötődve a vírusrészecske töltöttségénél fog-

nanotechnológia alkalmazásától forradalmi változások várhatók a betegségek megelőzésében, diagnosztizálásában és gyógyításában. Az előző rész érzékeltette, hogy a nano-bioszenzorika legújabb eszközei milyen előrelépést ígérnek a betegségek korai diagnosztizálásában. Reményeink szerint akár 5–10 éven belül a körzeti orvosi rendelőben megjelenhetnek olyan nanoeszközök, amelyek olcsó eldobható csipekkel működnek, s lehetővé teszik egy parányi vérmintából a vírusfertőzés vagy egyéb betegségek gyors helyszíni diagnosztizálását, de legalábbis



4. ábra. (A) Vírusrészecskék detektálása tervezérlésű nanodrót szenzorral. (B) Az eszköz képes egyedi kötődési események detektálására (1, 2). (Patolsky és mts. [2004] nyomán.)

va befolyásolni fogja a nanodrótban folyó áramot, ami rendkívül érzékenyen mérhető. Patolsky és munkatársai demonstrálták, hogy ezzel a módszerrel akár egyetlen vírusrészecske kötődése is megbízhatóan kimutatható (4. ábra).

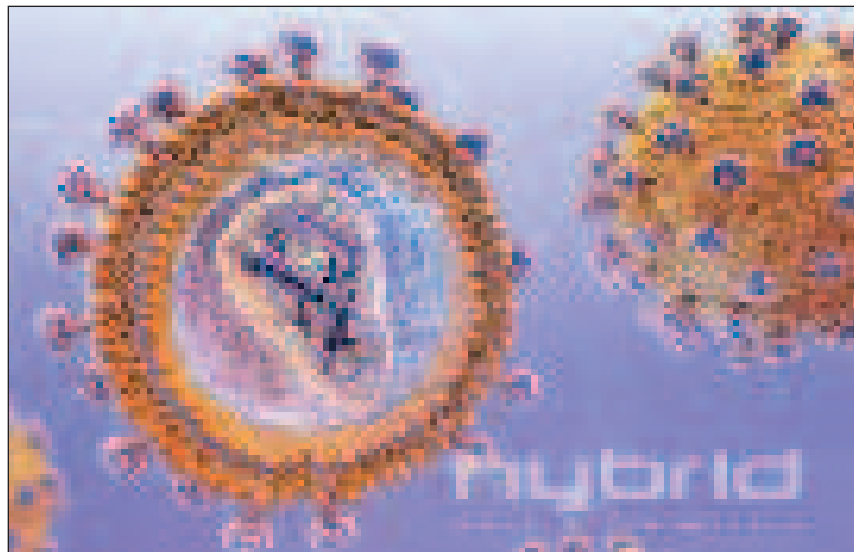
Veszprémben a Pannon Egyetem Bio-Nanorendszerek Laboratóriumában magunk is fejlesztünk olyan betegségekre jellemző molekulák felismerésére alkalmas mesterséges kötőfehérjéket, amelyek önszerveződő módon képesek a felszínükön sok ezer kötőhelyet hordozó szilárd nanostruktúrák kialakítására. Ezen filamentáris nanoszerkezetek nagy érzékenységű optikai bioszenzorok érzékelő-elemeiként való alkalmazási lehetőségeit együttműködő partnereink az MTA TTK Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézetének Nanoszenzorika Laboratóriumában intenzíven kutatják.

### Nanogyógyászat

Az élő szervezetek molekuláris nanotechnológiát alkalmaznak, ezért hatékony gyógyításuk megköveteli a molekuláris szintű célzott beavatkozást. A

megbízhatóan jelzik, hogy szükség van-e a kórházban további drága és bonyolult műszeres vizsgálatokra.

Mai gyógyszereink alapvető problémája, hogy általában nem képesek sejtszintű célzott beavatkozásra. A véráramba kerülve eljutnak testünk szinte minden szegletébe, s nem csak ott fejtik ki hatásukat, ahol arra valóban szükség lenne. Éppen ezért lép fel számos nem kívánt mellékhatás. Alapvető feladat olyan hatóanyagok kifejlesztése, amelyek képesek felismerni a beteg sejteket, specifikusan hozzájuk kötődni, és irányított, lokalizált hatást kifejteni. A rákgyógyításban áttörést ígér a funkcionális nanorészecskék alkalmazása, amelyek esetében egy nanoméretű immunkompatibilis hordozó egységet alkalmas célbajuttató csoporttal látunk el, amelynek feladata a beteg sejt felismerése, ahol a nanorészecske felszínéhez kötött vagy belsejében elhelyezkedő hatóanyagok biztosítják a célsejtekben a kívánt hatás elérését. Általában nem egyszerű feladat kívülről megismerni egy beteg sejtet. Szerencsés esetben azonban megjelenhetnek a sejtfelületen olyan fehérjemolekulák, amelyek az egészséges sejteken nincsenek. Az előzőekben vázolt



5. ábra. A Rexin-G sejszintű célzott rákterápiás készítmény átalakított vírusrészecskéket tartalmaz. (Epeius Biotechnologies Corporation)

módon ilyenkor lehetőség van természetes vagy mesterséges specifikus felismerő fehérjék előállítására, amelyek a funkcionális nanorészecske célbajuttató egységként alkalmazhatók. Jelenleg több ilyen funkcionális nanorészecskével folynak biztató állatkísérletek és klinikai vizsgálatok, amelyek bizonyos rákfajták esetén a betegség egyszerű gyógyszeres gyógyítását ígérik.

A bemutatott elveket alkalmazva akár az egyébként betegségeket okozó vírusokat is a gyógyítás szolgálatába állíthatjuk. A vírusok egy nukleinsav-láncból és az azt körülvevő fehérjeburokból állnak. A vírusok nem élőlények, önmagukban életjelenséget nem mutatnak, de képesek a gazdasejthez kötődni, s a víruskomponenseket kódoló nukleinsav-tartalmukat bejuttatva a megfertőzött sejt gépezetét használják fel önmaguk megsokszorozására. 2–3 éve került humán terápiás alkalmazásra a Fülöp-szigeteken az amerikai Epeius Biotechnologies cég által egyes rákfajták gyógyítására kifejlesztett Rexin-G nevű készítmény, amelynek hatóanyaga átalakított vírusrészecskéket tartalmaz (5. ábra). A vírus egyik burokfehérjéjét úgy formálták át, hogy képes legyen a daganatos szövet felismerésére. A belső nukleinsav-láncból eltávolították a betegség okozásáért és a sokszorozódásért felelős részeket, helyükre hatóanyagként egy programozott sejtthálát kiváltó gént ültettek be. A vizsgálatok szerint a véráramba juttatott Rexin-G-részecskék az egészséges sejtekre nincsenek hatással, ellenben nagy mennyiségben halmozódnak fel a daganatos szövetekben, s genetikai állományukat a ráksejtekbe juttatva azok pusztulását okozzák. Megjelentek

tehát már az első olyan sejszintű rákterápiás készítmények, amelyek akár egyetlen injekció beadásával a daganat teljes eltűnését eredményezhetik.

### Összefoglalás

Az élő szervezetek tanúsága szerint a fehérjék és a nukleinsavak olyan kivételes tulajdonságokkal rendelkező anyagok, amelyekből rendkívül változatos funkciók ellátására képes önszerveződő molekuláris gépezetek építhetők. Érdemes tehát használnunk őket saját nanoeszközök létrehozásában. A biomolekuláris nanotechnológiától különösen a betegségek gyógyításában remélhetünk forradalmi változásokat, hiszen megjelentek a látóhatáron azok a terápiás eljárások, amelyek funkcionális nanorészecskék alkalmazásával sejszintű célzott beavatkozásra képesek.

### Irodalom

- Vonderviszt F: A négy milliárd éves nanotechnológia. Mindentudás Egyeteme V. (2006) Kossuth Kiadó.
- Vonderviszt F: A nanotechnológia lehetősége az egészségügyben. IME IV. évfolyam, 10. szám, 48–52 (2006).
- Patolsky F, Zheng G, Hayden O, Lakadamyali M, Zhuang X, Lieber CM (2004) Electrical detection of single viruses. PNAS 101:14017–14022.
- Gordon EM, Hall FL (2010) Rexin-G, a targeted genetic medicine for cancer. Expert Opin. Biol. Ther. 10:819–832.
- Rexin-G animációk: <http://vimeo.com/8320204>; <http://vimeo.com/8313796>

### Biomarkerek, genombiológia és az orvostudomány paradigmaváltása

A tudománytörténet kivételes korszakát éljük napjainkban, amely az előző évszázad második felében, a DNS szerkezetének felismerésével kezdődött (Nature, 1953. április 25.) és jelenleg is tartó biológiai forradalomnak köszönhetően paradigmaváltás zajlik az orvosi biológiai kutatásban és a betegellátásban egyaránt.

A fejlődés megértéséhez kezdjünk egy kis történelmi visszatekintéssel: az 1500-as években forradalmi változást hozott az orvostudomány területén az emberi test anatómiájának pontos megértése (Vesalius, Leonardo da Vinci), száz évvel később pedig fény derült a keringés alapelveire is (William Harvey, 1628). A mikroszkóp felfedezését követően (Antoine van Leeuwenhoek, 1670) mintegy kétszáz évvel már a kóros és egészséges szöveteket is el lehetett különíteni. A szöveti patológia úttörője, Rudolf Virchow, a „Vorlesungen über Pathologie” című enciklopédiájában foglalta össze megfigyeléseit, melyek még ma is a „modern” nyugati típusú orvostudomány alapját képezik.

Az elmúlt évszázad felfedezése James Watson és Francis Crick DNS szerkezeti modellje, amely az élettudományok soha nem látott fejlődését indította el. A biológiai tudomány új ágát, a molekuláris biológiát is ennek a felfedezésnek köszönhetjük. Az ezredforduló a nagy változások kora, ekkor került leírásra az emberi génom teljes szekvenciája (International Human Genom Consortium 2001; Venter és mtsai, 2001), amely óriási lehetőséget rejt magában az orvostudomány számára. Napjainkban is egyre több organizmus genomjának szekvenciája vált és válik ismertté, ami gyorsítja a tudomány fejlődését. Új molekuláris biológiai technikák alakultak ki, melyek lehetővé teszik számos gén expressziójának egyidejű tanulmányozását, finomodik a megfigyelési eszköz feloldóképessége (1. ábra), növekszik hatékonysága, az új eszközök segítségével több és minőségében is más megfigyelésekre tehetünk szert.

A XXI. század biológiai kutatásainak fő célkitűzése a biológiai kutatások eredményeinek hatékony átültetése a gyakorlatba, a megelőzés, a diagnosztika, a klinikai gyógyszervizsgálatok és a terápia szintjén. Véleményünk szerint ebben kiemelt szerepük lesz a biomarkereknek, illetve az ebből fejlesztett új panel (több diagnosztikus értékű változóból származtatott) alapú diagnosztikumoknak.

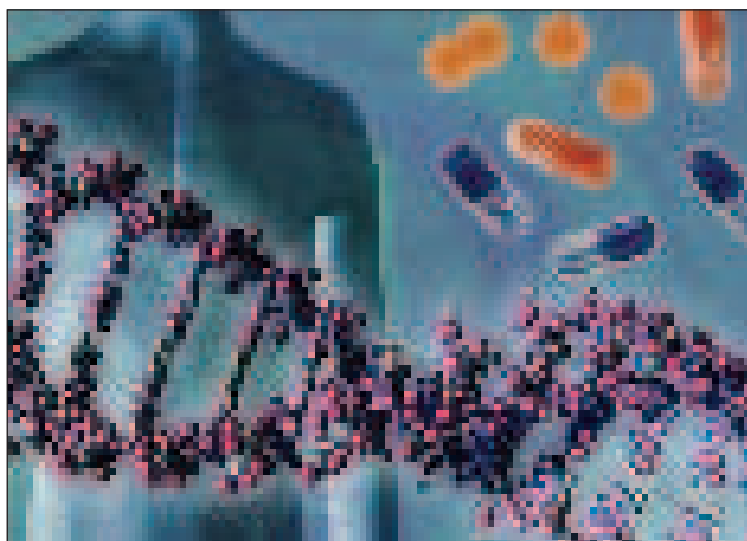
Lássuk, melyek a biomarkerek és miért is annyira fontos a biomarker kutatás!

A biomarkerek olyan objektív mértető és értékelhető jelzőanyagok, amelyek fiziológias és kóros biológiai folyamatok indikátorai lehetnek, többek között jelzik egy-egy betegség jelenlétét, annak súlyosági fokát, ill. terápiás beavatkozásokra (pl.

# Biomarker felfedezés nanotechnológiai megközelítései Antitest-array biocsipek

gyógyszeres kezelés) adott válaszok jelzésére is képesek. Az egyén szintjén, ill. a betegség egyes stádiumai között megfigyelhető bármilyen különbség potenciális biomarker lehet. A különbség jelentkezhet akár DNS-, RNS-, és fehérjeszinten is, lehet anyagcseretermék (metabolit), vérplazmafehérje, szöveti RNS, vagy olyan génavariációk, mint a DNS egyedi nukleotid polimorfizmusok (*single nucleotide polymorphism*, SNP).

A biomarker kutatás a genomkutatók egy alkalmazott formája, melynek során a biológiai rendszer minden elemét (génszekvencia, génkifejeződés, fehérjék és metabolitok) igyekszik egy-egy mérésrel megközelíteni, és modern algoritmusokkal, új statisztikai módszerekkel, valamint adatbányászattal próbálja az új összefüggéseket felismerni. Az új összefüggések új hipotézisekhez vezetnek, amelyeket azután hipotézis-vezérelt kísérletezéssel ellenőrizhetünk. Ezek a felfedezések megváltoztathatják a nyugati orvoslás XIX. században lefektetett alapelveit. A kutatások várható jótékony hatása az élettartam növekedése, ami már napjainkban is tapasztalható, mivel ma a születéskor várható élettartam kb. 30 évvel hosszabb, mint 100 évvel ezelőtt. Ugyanakkor a rákos megbetegedések még mindig óriási népegészségügyi problémát jelentenek, ezért várható, hogy a biomarker kutatás és az ebből származó új diagnosztikumok itt



fognak jelentős változást hozni. Remélhetőleg a rákos betegségre való hajlamot még az egyén fiatal korában megismerjük a genetikai markerek teljes genomot átfogó vizsgálatával, majd azok számára és az egyéni életkor előrehaladtával az összes egyén számára is átfogó szűrővizsgálatokat fogunk nyújtani még akkor, ha a betegség gyógyítható. Így a korai felismeréssel a rákos megbetegedések halálzásának csökkenését várjuk.

A probléma az, hogy a rák nem egyetlen gén mutációjának következménye, sokkal inkább egy többlépcsős, több gént érintő folyamat, amely magában foglalja az örökletes- és környezeti-, életmódbeli tényezők (például kémiai rákkeltő anyagok, elhízás, mozgásszegény életmód, dohányzás) összetett kölcsönhatásait. A rákterápiában már jelenleg is sok monogénes mutáció kimutatásán alapuló géntesztet alkalmaznak. A gyakori komplex betegségekkel kapcsolatos globális genomvizsgálat viszont csak a legutóbbi években vált lehetővé.

Sajnos azt tapasztaljuk, hogy a jelenlegi daganatterápia a betegeknek csak kisebb csoportján (legtöbb gyógyszer csak a populáció 30%-ára hatásos a genetikai különbségek miatt) bizonyul hatásosnak. Az is problémát okoz, hogy a daganatokat későn diagnosztizálják. Ennek megoldásában fontos szerepet fognak betölteni a biomarkerek, melyek alkalmazása lehetővé teszi az orvosok számára a személyre szabott orvoslást. Ugyanakkor belátható, hogy javulnak a gyógyulási arányok, csökkenthetőek a terápiás költségek, miközben javul az életminőség azzal, hogy így elkerülhetővé válnak a drága és esetenként jelentős toxicitással összefüggésbe hozható felesleges kezelések.

Az említett okok és a biológiai ismeretek rohamos bővülésének egyenes következménye, hogy paradigmaváltásra van szükség az orvoslásban.

Már Hippokratész is megfogalmazta, hogy nem a betegséget, hanem a beteg gyógyítjuk. Mivel kijelenthetjük, hogy egy pont után minden beteg esete egyedivé válik, az individuális, egyénre jellemző genetikai variációk valószínűleg megmagyarázzák a klinikai heterogenitás számos megnyilvánulását, a betegség természetétől a terápiára való reagálásig. A terápia a jövőben sokkal inkább az egyén molekuláris genetikai mintázatához fog igazodni. Tehát az új paradigma, a személyre szabott orvoslás, figyelembe veszi a betegek klinikumát, beleértve a teljes genom variabilitásának vizsgálatát és a rájuk ható környezeti tényezők összességét, alcsoportok-



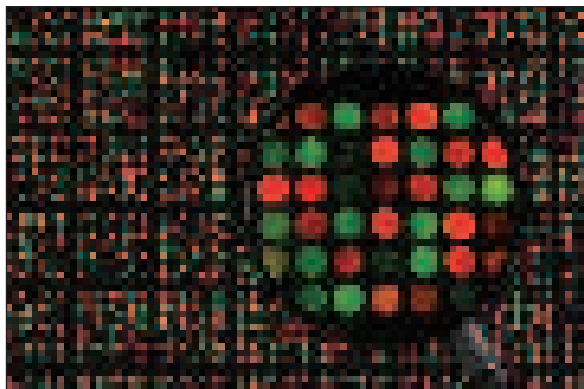
1. ábra. A három nagy paradigmaváltás az orvostudományban: Anatómia (a szabad szemmel látható világ leírása), szövettan (a mikroszkóppal látható jelenségek egysége), és a genombiológia (a molekulák szintjén történő vizsgálat)

ba sorolja őket, így célzottabban tudja kezelni a betegeket. Fontos másik aspektusa a paradigmaváltásnak, hogy a technika fejlődésével az egyes molekulatípusokat (pl. DNS, RNS, fehérjék és metabolitok) egyszerre, egy kísérletben vizsgáljuk, azaz a molekulák szintjére jut a diagnosztika. Ezt az aspektust nevezik molekuláris medicinának. Természetes, hogy a molekulák szintjén vizsgálva mindannyian másnak tűnünk majd, így a terápiát is személyre szabottan kell majd előírni. A modern molekuláris vizsgálómódszerek, új technológiák fejlődésének tendenciája az, hogy az egyes molekula típusokat globálisan, azaz mindent érintően és a minimális biológiai változásokat is detektálni képesen mérje. Ezzel párhuzamosan fejlődő másik tendencia a miniatürizálás, a nanotechnológia, aminek segítségével eljuthatnak majd az új diagnosztikai eljárások, globális biomarkermérő műszerek a legkisebb orvosi rendelőkbe, vagy akár az egyének okos telefonjába is. A technológiák új tendenciái már ma forradalmasítani kezdték az orvostudományt.

A fejlődés megértéséhez nagyobb hangsúlyt kell fektetnünk a biomarkerek pontos besorolására, mivel egyértelmű, hogy az egyes biomarker-típusok egészen eltérő információkat hordozhatnak az azokat felhasználók számára.

Egy biomarker tervezett használatát az összehasonlított csoportok (beteg vs. egészséges, kezelt vs. kezeletlen) és a vizsgálat biológiai kimenetele (betegség kezelésének hatékonysága, mellékhatása stb.) alapján különböztetik el. A leggyakrabban alkalma-

zolt biomarker-típusok: a (1) betegség-specifikus biomarkerek, az (2) előrejelző biomarkerek, a (3) farmakodinámiai biomarkerek, a (4) hatásossági biomarkerek, valamint a (5) toxicitási biomarkerek. A *betegség-specifikus biomarkerek* célja a betegség felismerése. Ezen biomarkereknek alkalmazásnak kell lenniük arra, hogy még a betegségre utaló tünetek megjelenése előtt felismerhetővé tegyék a betegséget, lehetővé téve így a betegség korai diagnózisát. Az *előrejelző biomarkerek* információt adnak a már diagnosztizált szemé-



2. ábra. Egy DNS nano-bioszip mikroszkópos képe (100 000-szeres nagyítás)

vezük azokat a markereket, amelyek arról nyújtanak információt, hogy a gyógyszer eléri-e a célpontot, ill. megvalósítja-e a hatásmechanizmust. A *hatásossági biomarkerek* a páciens reakcióját mérik a kezelést követően. Fontos szerepet töltenek be a lassan előrehaladó betegségek esetében (pl. csontritkulás), ahol a klinikai javulás nehezen mérhető. A *toxicitási biomarkerek* a kezelés esetleges nemkívánatos vagy toxikus hatásait mérik, mielőtt az klinikailag egyértelművé válna, ezzel megakadályozva azt, hogy olyan betegeken alkalmazzák a terápiát, akikben kedvezőtlen hatást válthat ki.

Napjainkban kb. 1000 betegségre olvasható génteszt az interneten, azonban

a biomarkerek csak töredékét fogadják el gyakorlati alkalmazásra. Ennek részben az az oka, hogy a gyógyszerekhez hasonlóan a biomarkereket is magas szinten kell validálni, a felhasznált módszerek, elemzések pontos beállítást igényelnek, ill. a kontrollok standardizálása is nélkülözhetetlen ahhoz, hogy megbízhatóan alkalmazhatóak legyenek. További problémát jelent, hogy az eddigi eredmények kisszámú beteg adatainak kiértékeléséből születnek, ami jelentősen limitálja sok molekuláris osztályozó statisztikai jelentőségét.

Az emlődagazatok esetében már létezik a kereskedelmi forgalomban kapható mikroarray alapú, mintegy 70 gén kifejeződését vizsgáló Mammarray, valamint 25 gén kifejeződését vizsgáló Oncotype DX rendszer. Használatukkal pontosabb a diagnózis és személyre szabott terápia valószínűsíthető meg. Hazánkban széleskörű elterjedésének jelenleg magas ára szab határt.

Sokat várunk ezektől az új irányzatoktól, aminek egyelőre, a kezdetén vagyunk, hatásairól inkább az elképzelés, mint a valóság szintjén lehet beszámolni.

A XX. század végéig a betegségek kialakulásában szerepet játszó gének funkciójának és szabályozásának tanulmányozása egyedi vizsgálatokon alapult. Ahhoz, hogy például homogén tumorokon belül altípusokat tudjunk megkülönböztetni, meg kell ismernünk a különböző tumorok molekuláris hátterét. Ennek elemzéséhez és megisméréséhez sok biológiai paramétert párhuzamosan vizsgáló, nagy átteresztőképességű módszerekre van szükség. A technikák közül az egyik napjainkban széles körben alkalmazott módszer a mikroarray-vagy más néven nagyteljesítményű bioszip-technológia, melynek bevezetése (1996) forradalmasította a molekuláris biológiát (2. ábra). A mikroarray-technológia több száz vagy ezer sejtkultúrát egyidejű vizsgálatára alkalmas, ezzel lehetővé téve a poligénes betegségek molekuláris hátterének átfogó vizsgálatát.

## Mikroszip- és nanocsip-technológia

A csipeknek két típusát különböztetjük meg, a (1) DNS-, ill. (2) fehérje csipek. A DNS-csipek a génextpresszió megváltozásának vizsgálatát, splice-variánsok, valamint szabályozó RNS-ek kimutatását teszik lehetővé, illetve használatukkal lehetőség nyílik mutációk, SNP-k, deléciók, inzerciók detektálására, szekvencia megállapítására, metilációs mintázat felderítésé-

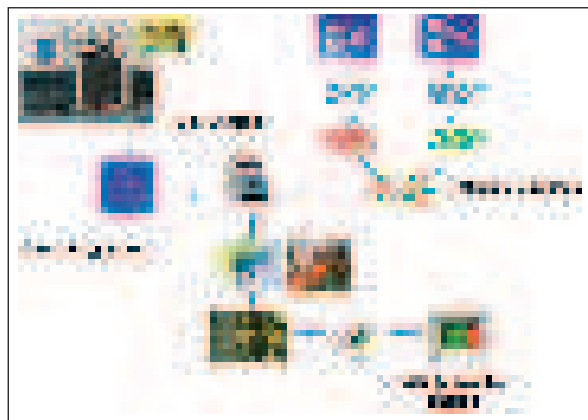
re. A fehérjecsípek a proteom kifejeződését, módosulásait, kölcsönhatásait megcélzó vizsgálatok eszköze.

Napjainkban számos közlemény látott napvilágot, melyek azt bizonyítják, hogy a DNS mikroarray-k alkalmasak a daganatok kimutatására, elemzésére. Viszont az emberi genom 30 000–40 000 génje közül csupán néhány százzal igazolódott, hogy meghibásodása révén részt vesz a daganatképződésben.

A DNS-csip alkalmas nagyszámú gén expressziós mintázatának egyidejű vizsgálatára. Egyetlen csip 6000–10 000 gén meghatározását teszi lehetővé (pl. az élesztő mind a 6000 génje egyetlen lemezken elhelyezhető). Működésük alapja a DNS-DNS vagy DNS-RNS hibridizáció.

Az array-technológia lényege, hogy ismert biológiai mintákat visznek föl ismert pozíciókban robot segítségével, majd vizsgált biológiai anyagot ezzel hozzák kölcsönhatásba, és valamilyen módon detektálják a különböző pontokban létrejött kölcsönhatást. A mikroarray-technológia egyik fontos előnye, hogy a reakció térfogata jelentősen csökkenthető, a reakciósebesség pedig növelhető, továbbá lehetőség nyílik kettő vagy több minta egyidejű összehasonlítására is (3. ábra).

A DNS-csip-technológia esetén a szilárd hordozó felületére DNS-próbát viszünk fel (akár 1 000 000 DNS-szálat), melyek nukleotidszortrendje és helyzete ismert. Ezt követően ehhez a csiphez adják hozzá a vizsgálandó személy (organizmus) sejtjeiből izolált DNS- (illetve RNS-) darabokat, melyet előzőleg fluoreszcens festékkel megjelöltek, majd a fluoreszcens jelet detektálják. A gén aktivitása az adott

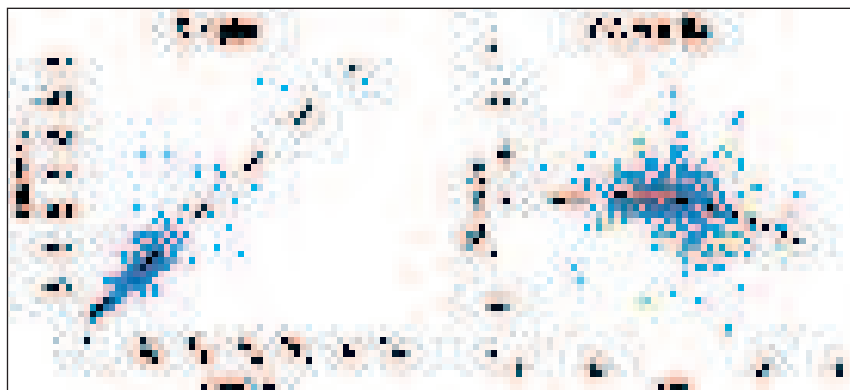


3. ábra A „mikro-” és „nano-” csip technológiával történő kísérleti szintű vizsgálatok vázlatos menete. A jövőben az egyes lépéseket helyettesítő nanotechnológián alapuló készülék akár a tenyerünkben is elférhet

pontban mérhető fluoreszcens jel intenzitásával arányos. A DNS-csip készítés másik módja, melynek felfedezése a magyar

származású kutató, Steven Fodor nevéhez fűződik, a helyben szintetizált microarray. Ennek lényege, hogy oligonukleotidokat szintetizálnak a szilárd hordozó felszínére fényérzékeny csoportok segítségével.

A csip-technológia fejlődésével elérhetővé váltak a proteincsípek, amelyek a cDNS mikroarray technológia analógiájára jöttek létre. Már korábban is léteztek olyan array-k, mint például a „dot-blot”, amelyek ugyanezen a vizsgálati elven ala-



4. ábra. Két különböző minta hibridizálásával kapott fluoreszcencia intenzitás adatokat ábrázoltunk x-y grafikonon. Fekete vonallal az  $y = x$  egyenest tüntettük fel (bal panel). Ugyanezen adatok log transzformálás után MA grafikonon ábrázolva (jobb panel). A lokális normalizáláshoz használható függvények közül a pontokat másodrendű polinommal (fekete vonal) illetve loess (piros vonal) görbével illesztettük

pultak, azonban ezek hatalmas membránokon készültek. A technika fejlődésével egyre kisebb méretűvé váltak, a napjainkban használatos proteincsípek pedig a szó szoros értelmében már komputercsip méretűek. Egy  $\text{cm}^2$ -en több száz antigéncsepp található, így egy kísérletben több száz, vagy akár ezer fehérje mennyiségének meghatározása is lehetővé válik.

A DNS-csip-technológiához hasonló módon készülnek fehérjecsípek, azzal a különbséggel, hogy a lecseppentett pontokban nem DNS, hanem leggyakrabban antitestek vannak kikötve. A biológiai mintából származó fehérjét jelöljük (leggyakrabban használt fluoreszcens festékek a Cy3 és Cy5), ami lehetőséget ad általában két minta egy csipen történő vizsgálatához (normál vs. beteg vagy kezelt vs. kezeletlen), ezáltal egy csipen azonosítható a két minta közötti különbség.

Említést érdemel még a szöveti mikroarray-technológia. Az immunhisztokémia

elven alapuló szöveti mikroblokk technológia (Tissue Microarray Technology, TMT) esetén a tárgylemezre nem egy, hanem több szövet korongot rögzítenek a mikroarray-lemezen (a formalinban fixált szövethengerek átmérője néhány millimétertől 1 cm-ig terjedhet), majd ezt kezelik a megfelelő ellenanyaggal. Az eddig ismert array-technológiákkal szemben a különbség az, hogy itt a próba szolubilis és a mintákat rögzítik, majd a sorozatmetsze-

teken immunfestést végeznek, az így megfestett tárgylemezek virtuális mikroszkóp használatával elemezhetőek.

A mikroarray-vizsgálatokból származó hatalmas mennyiségű adathalmaz kezelése csak informatikai eszközökkel lehetséges. A mikroarray-adatok előállítása, értelmezése, valamint felhasználása három tudományterület szoros együttműködését követeli meg, melyek a molekuláris biológia, a matematika (elsősorban statisztika), valamint az informatika.

Az OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) adatbázis <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> – a molekuláris genetikai kutatások utóbbi években született eredményeinek köszönhetően – jelenleg már több mint 8500 emberi betegségben szerepet játszó génszekvencia variáns kromoszomális helyét ismerteti.

### Bioinformatikai és statisztikai analízis

A nanotechnológia fejlődése és alkalmazása a biológiai és ezen belül is az orvosi kutatásokba megsokszorozta az egy kísérletben begyűjtendő adatok mennyiségét is, mely mennyiségi változások az adatok tárolásának fejlesztését és komplexebb adatanalízis alkalmazását követel-

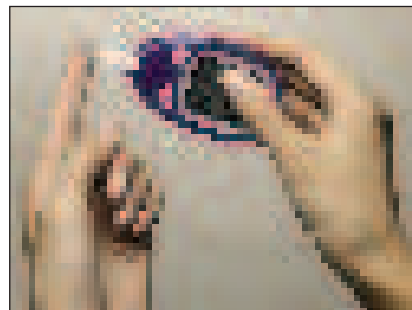
nek meg. Ennek a problémának a kezelésére jött létre a biostatisztika, melynek feladata a biológia, az informatika és a matematika ismereteinek felhasználásával a nyers és származtatott adatok biztonságos tárolása, az adatintegráció, az adatok elemzése, adatbányászat, ugyanakkor könnyű hozzáférés biztosítása a biológiai adatokhoz.

A mikro- és nanoarray-kísérletekben (a mikro array-ken az egyedi vizsgálati felületek mikrométer átmérőjű korongok, a nano array-ken ugyanez nanométer dimenzióban van, azaz 1000x kisebb), típusától függően, általában több tíz változótól kezdve akár több ezret vizsgálunk párhuzamosan biomarker felfedezés során. Ahhoz, hogy releváns információt vonhassunk le a kísérletekből, itt is megfelelő számú technikai és biológiai ismétléssel kell dolgoznunk. Ezért az így nyert adatok statisztikai analizisét megelőzően fontos lépés az adatelőkészítés, mely során meg kell vizsgálnunk a kapott nyers adatok minőségét, majd a háttér korrekciót követően normalizálnunk kell azokat ahhoz, hogy a különböző napokon végzett kísérletek

minta-előkészítés, mikroarray- mosás stb.) eredő műtermékek kiküszöbölése a minta jelének minél jobb megőrzése mellett, így biztosítva a különböző minták összehasonlíthatóságát. A normalizálás két fő típusa a *globális*, ill. *lokális normalizálás*. A *globális normalizálás* szolgál a minták közötti normalizálásra, mely folyamat során a referenciának kinevezett mikroarray átlagintenzitását vagy kontrollgénnek intenzitását stb. alapul véve egy szorzószámot generálunk és ezzel módosítjuk az eredeti háttér korrigált mérési adatokat. A *lokális normalizálás* a nem egységesen eloszló hibák kiküszöbölésére szolgál és a normalizálás a MA grafikonra illesztett függvényre történik.

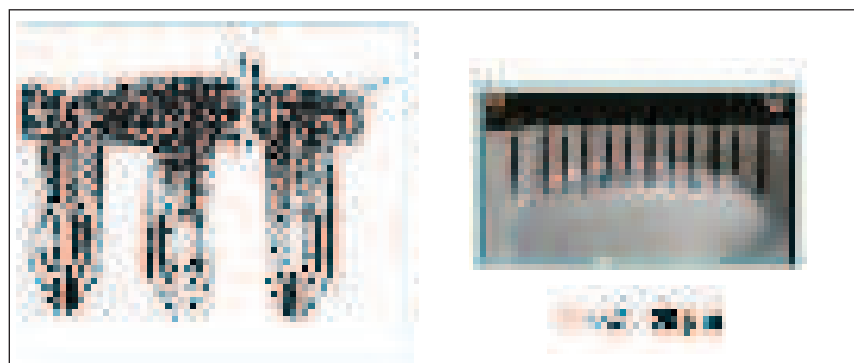
A statisztikai vizsgálatok általában három fő kérdésre keresik a választ:

1. Van-e (egy vagy több) olyan változó, amely az adott vizsgálati csoportok közötti összehasonlításban szignifikánsan eltérő intenzitást mutat? Ezt vizsgálhatjuk hipotézis tesztekkel, mint T-teszt, Wilcoxon-teszt, ANOVA, mikroarray szignifikancia analizis tesz (SAM). Mivel több változót vizsgálunk párhuzamosan,



**6. ábra. A ma már hazánkban is mindennapos használatban lévő vércukor analizátorhoz hasonló méretű nanotechnológián alapuló műszer a jövőben akár több ezer biomarkert is fog mérni minimális vérmintából**

ritmus egy modellfüggvényt generál, amelyet egy még nem használt tesztcsoporton vizsgálunk. A kapott eredményekből ROC-görbét készítünk, amely a csoportosítás eredményét ábrázolja (1-érzékenység a specifikusság függvényében) és így megítélhető a változók adott csoportjának használhatósága.



**5. ábra. Flexibilis szilikon nanocsővekből készült nanocsepp nyomtató (balra), amint néhány nanoliternyi mintát vesz egy 20 mikroliternyi folyadékcséppből (jobbra)**

eredményeivel statisztikai vizsgálatokat végezhetünk. Ebben a folyamatban az első lépés az adatok grafikus ábrázolása, ahol jól látszik, hogy a vizsgált változók nagy többsége nem változik, így például ha két eltérő minta hibridizálásával kapott értékeket ábrázoljuk az x és y tengelyen, akkor a pontok többsége a 45°-os vonalra esik. Az adatok logaritmikus transzformációja még jobban kiemeli az eltérően viselkedő változókat.

További ábrázolási lehetőség az úgynevezett MA ábrázolás, amikor a változók log transzformált értékeinek átlagát a hányadosuk függvényében ábrázoljuk. Ezen a grafikonon már jobban kivehetők a hibák, mint az ellipszoid alakú eloszlás elhajlásai. A normalizálás folyamán a cél a különböző technika hibákból (nyomatás,


ezért az elfogadott szignifikancia szintet korrigálni kell.

2. A kapott adatokban található-e olyan mintázat, amellyel csoportosíthatók a minták? A leíró statisztikát alkalmazva klaszterezéssel vagy főkomponens analizissel az adatok és összefüggéseik egy kétdimenziós síkban jeleníthetők meg. Nem hierarchikus klaszterezés esetén arra kaphatunk választ, vajon az ismert számú csoportba besorolható-e a kapott adatok alapján a minták, míg a hierarchikus klaszterezés eredménye maga a létrehozható csoportok száma.

3. A mérési adatok alapján kiválasztott változók kombinációi (akár egyéb adatokkal) alkalmasak-e a különböző minták osztályozására. Egy úgynevezett tréning-csoporton a kiválasztott gépi tanulási algo-

### Nanotechnológián alapuló diagnosztikus biocseppek, a jövő technológiája

Az emberi betegségek diagnosztizálása, pl. a vérplazmában mérhető biomarkereken keresztül, az ún. klasszikus laboratóriumi tesztekkel kezdődött a XX. század első felében. Akkoriban nagyméretű üveg kémcsöveket használtak és egyszerre csak egy változót vizsgáltak, sokszor 5–10 ml vérmintából. A laboratóriumi robotok a XX. század második felében tűntek fel, ahol az első lépésben egyszerre sok betegből lehetett egy-egy változót mérni egy asztal nagyságú zárt műszerben. A mai modern műszerek több változót képesek automatizáltan és több vérmintából egyszerre mérni, de ezek a műszerek is könyvszekrény méretűek. A mérések már nem üvegcsövekben, hanem 9x12 cm-es műanyag mikrolemezekben történnek, melyekbe 96/384 reakciót lehet egyszerre vizsgálni. Előnye, hogy a szükséges vérminta mennyisége kisebb, a mérés gyors és pontos.

A bemutatott technológiák új, biocsepp alapra fogják helyezni a méréseket. Ezeknek előfutára szivar méretű vércukormérő, amely a beteg zsebében is elfér és hazánkban is mindennapi használatban van. A következő fél évszázadban ilyen dimenziójú nanocsepp technológiájú műszerrel egyszerre és pillanatok alatt több ezer vagy százezer változót tud majd az orvos vagy akár a beteg is megmérni, minimális, pl. a vércsepp egy ezredrészét jelentő vérmintából. 

# Nanotechnológián alapuló vakcinák

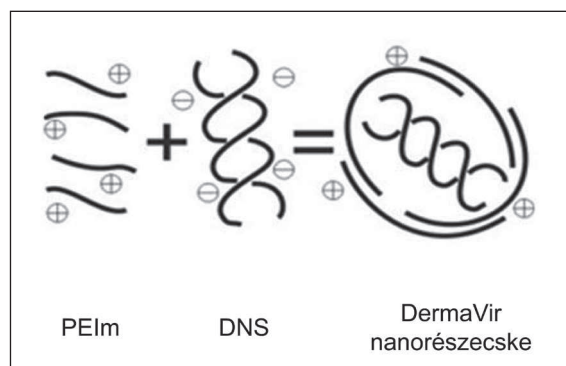
## A vakcina története

A nanotechnológia alkalmazása a gyógyászatban csak első olvasatra tűnik újdonságnak. Valójában nagyon is hosszú, több évszázados múltra tekint vissza. Egyik úttörője egy kevésbé ismert, de a mai orvoslás szempontjából meghatározó tudós, Edward Jenner, aki 1796-ban publikálta megfigyelését, miszerint azok a fejőasszonyok, akik átestek a tehénhímlőn, az emberekre veszélyes hímlőt nem kapják el, védetté váltak ellene.<sup>1</sup> Ez a természetes vakcina-elmélet abban az időben annyira vakmerően újnak számított, hogy a londoni Királyi Társaság, amely a legrangosabb tudományos publikálási lehetőséget nyújthatta volna, elutasította közlési szándékát, mondván „nem volna szabad kockára tennie megbecsültségét azért, hogy olyasmint nyújt be a testület elé, ami ennyire eltér az elfogadott ismeretektől”. Ezután olyan kísérleteket végzett, ahol tehénhímlőben szenvedőtől vett váladékot egy egészséges ember bőrén okozott sérülésbe dörzsölte, aki meg is fertőződött, és enyhe tünetekkel levonult rajta a betegség. Azonban ezután, amikor feketehímlővel próbálta megfertőzni, nem sikerült, az ellen immunisnak bizonyult. A feketehímlő egyébként rengeteg áldozatot követelt, így ez a felfedezés a „közgyógyászat” számára óriási jelentőségű volt. Gyakorlatilag maga a vakcina elnevezés is innen indul, a latin *vacca*, tehén szóból. Edward Jennert tehát méltán nevezik az immunológia atyjának, és mi lehetne nagyobb bizonyíték erre, minthogy a WHO (World Health Organization) a feketehímlőt 1979-ben eradikált betegségnek, vagyis kiirtottnak nyilvánította.

Azóta a különféle vakcinák az életünk részévé váltak, főleg a gyermekkoré. Egészen újszülött korunktól folyamatosan kapjuk a különböző oltásokat, amelyek egy részét már kötelezően kell beadni adott életkorban, más részüket pedig a szülő kérheti gyermekének.<sup>2</sup> Ezek megelőző céllal beadott, általában gyengített vírusok, amelyek a betegség gyenge, néha alig észrevehető lefolyását eredményezik, ezáltal kialakítva a védettséget (immunválaszt) az adott betegség ellen. Persze, felnőttkorban is sokan találkoznak újabb oltásokkal, hiszen évente több millióan próbálnak vé-

dettséget szerezni a minden évben járványszerű és sokszor veszélyes influenza ellen. Ez olyan vírus, ami rendkívül gyorsan képes mutálódni, illetve rengeteg fajtája van, így sajnos, aki lépést akar tartani vele, annak valóban minden szezon előtt szükséges az újabb, abban az évben várható törzs elleni vakcina. Vannak olyan vakcinák is, amiket valamilyen távoli, egzotikus utazás előtt érdemes/kötelező beadatni, ezek például a diftéria, kolera, hastífusz, kanyaró, hepatitisz A és B, fertőző agyhártyagyulladás, veszettség, vagy a sárgaláz elleni oltóanyag.<sup>3</sup>

Vannak olyan oltások, amik egész életünkön át képesek megvédeni minket az



1. ábra. A DermaVir vakcina és komponensei

adott betegség ellen. Ennek oka, hogy a legtöbb esetben úgynevezett memória immunsejtek jönnek létre, amik akár 60 éves, vagy annál is hosszabb félelettartamúak (vagyis számuk 60 év alatt csökken az eredeti felére). Vannak olyan oltások, amiket idővel meg kell újítani, mint például a tetanuszoltás (inaktivált tetanusz baktérium toxin). A tetanuszoltás egy mindenütt előforduló, rendkívül veszélyes baktériumspóra fertőzése ellen véd, aminek veszélye minden alkalommal fellép, ha bőrünket sérülés éri az aszfalttal, a földdel, rozsdás tárgyakkal stb. való érintkezés esetén. A tetanusz esetében, ahogy a „veszély” elhárul, és a szervezet legyőzi az aktuális támadást, nem készít újabb és újabb másolatokat a memória immunsejtekről, így azok száma annyira csökken, hogy a következő fertőzékenység sérülésünk alkalmával szükséges az emlékeztető oltás.

## Modern vakcinák

Nagy áttörés volt a vakcinák területén a 2006-ban engedélyezett Humán Papilloma Vírus (HPV) elleni védőoltás, a Gardasil®.<sup>4</sup> A HPV-fertőzés a kutatások szerint a méhnyakrákos megbetegedések 70%-áért felelős, így ez volt az első – közvetetten – rák elleni vakcina. Ez a vakcina az eddig elérhető adatok szerint fiatal lányoknál (10–15 év) 100%-os védelmet nyújt a vakcinálástól számított 4 éven belül, a hosszabb távú eredményekre azonban még várnunk kell. A vakcina nem a gyengített vírust tartalmazza, hanem annak egy olyan fehérjéjét, amely a vírus burkát képezi. Ez a fehérje képes önmagában is, a vírus örökítőanyaga nélkül, úgynevezett „vírus-szerű részecskévé” alakulni, vagyis egy olyan térbeli formát kialakítani, mintha maga lenne a vírus. Természetesen a vírus DNS-e nélküli fehérje nem tud fertőzni, alkalmazása biztonságos, ahhoz azonban bőven elég, hogy a szerveget „betanítsa” a védekezésre. A HPV okozta problémák azonban világ-szerte nem oldhatók meg

preventív vakcinákkal, így esetleges terápiás hatásukat is vizsgálják, illetve sok kutatás folyik újabb készítmények fejlesztésére is.

A legmodernebb korban már a terápiás vakcinák egy olyan új csoportját kezdtük fejleszteni és vizsgálni, amiket *immunterápiás vakcináknak* nevezünk. Ezek specifikus immunterápiás hatást váltanak ki, vagyis létrehozják, vagy erősítik a szervezet immunválaszt egy adott kórokozó, betegség ellen. Ilyen immunterápia például a Provenge®, amit prosztatarák ellen 2010-ben engedélyezett az Amerikai Gyógyszerengedélyezési Hatóság (FDA).<sup>5</sup> Ebben az esetben a terápia során leveszik a páciens vérért, abból elválasztják az immunsejteket egy fajtáját, majd azokat stimulálják egy olyan enzimmal, ami a prosztatarákos sejtekben nagy mennyiségben termelődik. A stimu-

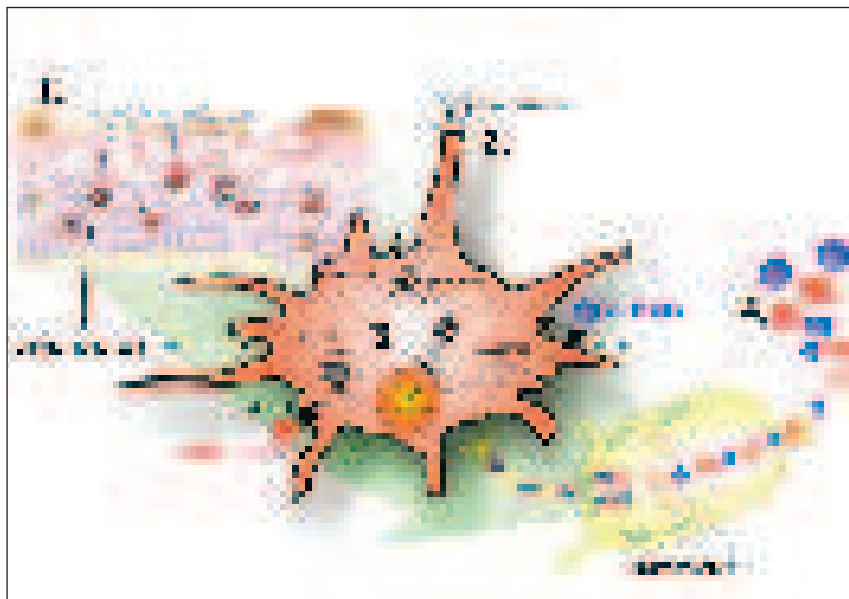
láció után visszafecskendezik a betegbe a saját, „kiképzett” immunsejtjeit. A folyamat során a stimulált immunsejtek „megtanulják”, hogy ha ilyen enzimet találunk, védekezni kell, így a szervezet reagálni fog, és ölni kezdi a kóros sejteket. A klinikai vizsgálatban az áttétes prosztatarákos betegek átlagos túlélési idejét képesek voltak szignifikánsan meghosszabbítani a kezelt betegeknél. Ez a folyamat persze gyorsaság szempontjából nem hasonlítható össze azzal, ahogy például egy lázcsillapító fél órával a beszedés után már enyhülést hoz a betegnek. Ezek az immunológiai folyamatok, amelyekben a szervezet saját védekező rendszerét erősítjük, sokszor hetekbe, hónapokba telnek, mire a pozitív hatás mérhető. Emellett ezeknél a készítményeknél arról sem szabad megfeledkeznünk, hogy mindannyiunknak más a genetikai háttere, így mindannyian másfajta választ fogunk adni egy adott immunterápiára. Ez a legegyszerűbben a párhuzammal szemléltethető, hogy egy adott kórokozó, például az influenzavírus is mindenkinél másképp okoz betegséget; van, aki hetekig magas láztól szenvedve kínlódik, és van, aki pár nap alatt, szinte észrevétlenül túlesik rajta. Ugyanígy nem mindegy az sem, hogy a szervezet mennyi időt. Fiatal korban az immunrendszerünk sokkal aktívabb, sokkal gyorsabb, és sokkal hatékonyabb, mint idősebb korban.

A Provenge® immunterápiája mégsem hozta el a várt áttörést, mivel meglehetősen költséges és bonyolult (minden betegnek saját „készítmény”), egy kezelés 93 000 amerikai dollárba kerül, ami hatalmas összeg. Azonban bebizonyította az immunterápiás vakcinák elméletének hatékonyságát, ezzel utat nyitott más technológiák számára, amelyek hasonlóan hatékonyak lehetnek.

### Hogyan működik a DermaVir tapasz?

A vakcinák terén hatalmas érdeklődés övezi a nanomedicina-technológiákat, különösképpen a gének terápiás szándékkal való célzott eljuttatását meghatározott szövetekhez. Ezekben a hatóanyag általában egy vagy több DNS-molekula, amelybe bekódolják azt a fehérjét, amely ellen immunválaszt szeretnének létrehozni. A DNS-t sok esetben az immunválasz sikeres kiváltása érdekében valamilyen polimer segítségével nanorészecskévé tömörítik, így célozva specifikusan a szervezet immunsejtjeit.<sup>6</sup> Ezekben a vakcinákban a DNS a betegségre specifikus fehérjéket, peptidket kódol, amelyeknek a megfelelő sejtekben való termelődése biztosítja az immunválasz létrejöttét, vagyis

a szervezet saját védekező mechanizmusát kihasználva érhetünk el gyógyulást, vagy a betegség enyhülését, hasonlóképpen a fent leírt Provenge® hatásmechanizmusához.



2. ábra. DermaVir vakcina hatásmechanizmusa

Ma a HIV-fertőzés és az AIDS a világon az egyik legnagyobb egészségügyi kihívás. Jelenleg több mint 30 millió HIV-fertőzött él a világon, akik közül mindössze kb. 5 milliót kezelnek a ma elérhető antivirális gyógyszeres terápiával. Ezek a vírusellenes gyógyszerek forradalmasították ugyan a fertőzés kezelését, de csak az AIDS-betegség késleltetett kifejlődését okozzák, gyógyulást nem hoznak. Ez a hosszú távú gyógyszeres kezelés együtt jár az alkalmazás során fellépő rengeteg kellemetlen mellékhatással, és a beteg előbb-utóbb rezisztenssé válik az alkalmazott szerek ellen, ami azt jelenti, hogy mindig újabb és újabb gyógyszereket kell kapnia. Emiatt nagy hangsúlyt fektetnek ma is sokan a megfelelő elleneszer kidolgozására. A DermaVir vakcina a ma alkalmazott gyógyszerekkel ellentétben egy immunterápiás termékjelölt, amely jelenleg HIV/AIDS ellenes terápiás vakcinaként klinikai vizsgálatokban vesz részt. A DermaVir hatóanyaga egy olyan DNS, ami a HIV-vírus 15 fehérjéjét kódolja, így képes kiváltani HIV-specifikus immunválaszt a DNS-ben kódolt antigének kifejeződésével. A kódolt proteinek olyan biztonsági módosításokkal vannak ellátva, melyeknek köszönhetően a termék akár egészséges embereknek is beadható, nem képes beépülni az emberi kromoszómába, vagy „szaporodni” és vírusot termelni a szervezetben.<sup>7</sup> Ha-

tékony immunválasz létrejöttéhez a DNS-t egy „patogénszerű”, vagyis kórokozó-nak látszó nanorészecskévé formuláljuk egyszerű cukoroldatban egy olyan polietilénimín polimer segítségével, ami-

re cukormolekulákat (mannóz) kötöttünk (PEIm).<sup>8</sup> A két fő komponenst egyszerűen összekeverve, közöttük elektrosztatikus kölcsönhatás alakul ki, és a pozitív töltésű PEIm nanorészecskévé „csomagolja össze” a negatív töltésű DNS-t.

A PEIm-en lévő mannóz azt a célt szolgálja, hogy a vírusokhoz, kórokozókhoz hasonlóan a részecskének „patogénszerű” külsőt kölcsönözzön, mivel azok felületén is gyakran található cukorszerű részek.

A DNS és a PEIm összekeverésével kapott nanorészecske-szuspenziót a DermaPrep tapasz segítségével alkalmazzuk, ami kihasználja a szervezet természetes védekező mechanizmusát.<sup>9</sup> A tapasz alkalmazása 3 fő lépésből áll: (1) az alkalmazás helyén a bőr megfelelő előkészítése dörzsöléssel, (2) a tapasz felragasztása, (3) a folyadék formuláció befecskendezése a tapasz alá, a tapasz és a bőr közé (ez a fajta vakcinálás kísértetiesen hasonlít arra, amit Edward Jenner alkalmazott kísérletében, ahol a bőrön ejtett sérülésbe dörzsölte a fertőzött váladékot).

A DermaVir vakcina hatásmechanizmusa:

Az első lépés a bőrben található ún. Langerhans-sejtek specifikus célzása. Ezek olyan immunsejtek, amik az egész bőrt behálózzák horizontálisan, és akkor aktiválódnak, amikor valamilyen sérülés éri a bőrt. Ekkor nyúlványaik segítségével felkúsznak a felszínre és fel-



vesznek minden gyanús, patogénszerű részecskét.

A második lépés a sejtbe való bejutás. Ehhez a megfelelő részecskeméret szükséges. A DermaVir nanorészecske átlagos átmérője 70 és 300 nm között van, így pont akkora, mint egy vírus. Miután a Langerhans-sejt aktiválódott és felvette a részecskét, elindul a legközelebbi nyirokcsomó felé.

A sejten belüli folyamat. A nanorészecskében lévő DNS a polimerburoknak köszönhetően védve van, és el tud jutni a sejtmagig anélkül, hogy károsodna. A sejtmag közelében a részecske szétesik, a DNS bejut a sejtmagba, és a benne kódolt információk átíródnak, megkezdődik a gének kifejeződése, a fehérjék termelődése.

T-sejtek aktiválása a nyirokcsomóban, immunválasz. A termelődött fehérjék segítségével a nyirokcsomókban megtörténik a T-sejtek aktiválása, és a HIV-vírusra specifikus memória T-sejtes immunválasz alakul ki. Ezek a citotoxikus sejtek ezután elindulnak a nyirokcsomóból és a szervezetben keringve irtják a fertőzött sejteket.

### Mikor lesz gyógyszer a DermaVir tapaszból?

Az első humán klinikai kísérlet a budapesti Szent László Kórházban zajlott 2004-ben, ahol nagy izgalommal várták az innovatív AIDS-tapasz tesztelését. Ekkor 9 páciens kapott kezelést, olyan betegek, akik az antivirális gyógyszereket kapják. Már egy DermaVir tapaszkezelés is elég volt ahhoz, hogy hosszú távú HIV-specifikus immunválasz jöjjön létre bennük.<sup>10</sup> Ez a válasz gyengült egy év alatt, ami arra utal, hogy a vakcinálás ismételt alkalmazása szükséges a megfelelő immunreakció fenntartásához. Az immunválasz kiváltása mellett azt is bizonyította a tapasz, hogy biztonságosan alkalmazható, nem okoz kellemetlen mellékhatásokat azon az enyhe bőrpíren kívül, ami ahhoz szükséges, hogy aktiváljuk a bőr immunsejtjeit. Ez azonban pár óra alatt el is múlik, hiszen leginkább egy alapos bőrradiációzashoz hasonlítható, amit otthon is gyakran végzünk. A magyarországi vizsgálat mellett és azóta több európai klinikán, Svédországban, Németországban és Olaszországban, illetve az Egyesült Államokban is vizsgálták, és minden esetben biztonságosnak bizonyult.

A DermaVir tapasz sikeresen zárta a fázis II-es humán klinikai kísérleteket, így jelenleg a legelőrehaladottabb fejlesztési stádiumban lévő HIV-specifikus

immunterápia. Minden klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a DermaVir biztonságos és hatékony immunválaszt vált ki, mind gyógyszeresen kezelt, mind kezeletlen betegekben. Utóbbi esetében 70%-os vírusszámcsökkenést tudunk kimutatni, amely a gyógyszerekkel ellentétben nem napok alatt következett be, hanem a várt módon lassan, hónapok leforgása alatt. A jelenleg meglévő adatokból arra következtethetünk, hogy a DermaVir az antivirális gyógyszerek következő problémáira nyújthat megoldást: (1) visszaállítja a HIV-specifikus immunválaszt, ami a gyógyszeres kezelés hatására csökken, (2) csökkenti a fertőzött sejtek számát, míg a gyógyszerek csak a vírus életciklusának egy lépésébe avatkoznak bele, ezzel gátolva a szaporodást. A gyógyszerekkel ellentétben a DermaVir antivirális hatása lassú és elnyújtott, mivel időbe telik fertőzött sejtek millióit elpusztítani. Ez viszont hatékonyabb lehet az AIDS-betegség kialakulásának megakadályozásában, mint ha a sejtekben elbújó lappangó vírusok számát változatlanul hagyva csak az életciklusukat blokkoljuk, ahogy a gyógyszerek teszik. A fertőzött sejtek elpusztításával az immunrendszerünk képes gyógyszerek nélkül is elbánni a fertőzéssel, és évekig kordában tartani azt, még ha teljesen nem is sikerül eliminálni a szervezetből. HIV-fertőzés esetén a gyógyulást az jelentheti, ha a gyógyszer abbahagyása esetén a vírus nem tér vissza, vagy nem emelkedik a száma újra. Mivel a DermaVir és az antivirális gyógyszerek hatásmechanizmusa eltérő, de egymás kiegészítésére alkalmas folyamatok, együtt akár a teljes gyógyulás elérésére is alkalmasak lennének; gyógyszeresen gátolni a vírus szaporodását, majd immunterápiával felerősíteni a szervezet immunválaszát és elpusztítani a fertőzött sejteket.

### Következtetés

A preventív vakcinák esetében mindig megvan annak a kockázata, hogy esetleg az oltás ellenére mégis megkaphatjuk a betegséget, vagy ha gyengített vírussal vakcinálunk, a betegség nem egy enyhe változata vonul le a szervezetünkön, hanem erős tünetekkel végigszenvedjük azt a betegséget, amit el akartunk volna kerülni. Például a legenyegült szervezet sokkal nehezebben győzi le akár a legyengített vírust is, míg ha éppen erőnk teljében vagyunk, egy kis hőemelkedéssel megúszzuk az egészet. Sokan ilyen okok miatt nem vállalják az oltás beadatásának kockázatát.

A DermaVir terápiás vakcina esetében azonban nem kell ilyesmi miatt aggódni: mivel nem juttatunk kórokozót a szervezetbe, csak egy olyan DNS-molekulát, ami már a biztonságossági módosításokat tartalmazza, így nincs kockázata annak, hogy a nanorészecskék a betegség tüneteit kiváltanák, vagy felerősítenék, hiszen szintetikus nanorészecskékről van szó. Végül, de nem utolsósorban, a DermaVir hatásmechanizmusát kihasználva más betegségekre specifikus immunválaszt is kiválthatunk, ha a DNS-be kódolt információt megváltoztatjuk. Így kaphatunk más fertőző betegségekre, allergiákra, vagy akár rákos megbetegedésekre specifikus terápiás vakcinát. Ez a technológia a Provenge® előnyét, a természetes immunválasz létrejöttét megtartva kiküszöböli annak nagy hátrányát; nem kell minden betegnek saját készítményt adni, így olcsóbb sorozatgyártás lehetséges, sokkal több beteg számára elérhetővé téve a kezelést. A nanotechnológiának ez az alkalmazása a következő húsz évben forradalmasíthatja mind a vakcinálást, mind a betegségek kezelését.

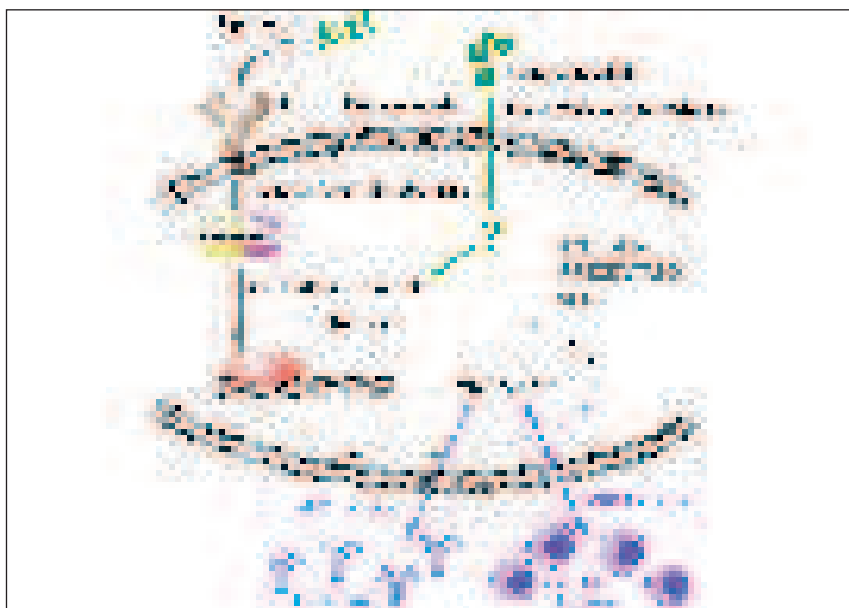
### Irodalom

- [1] S. Riedel: Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Baylor University Medical Center, 18 (2005) 21–25.
- [2] <http://hu.wikipedia.org/wiki/Védőoltás>
- [3] <http://www.oltokozpont.hu/index.php?id=352>
- [4] D.R. Lowy, J.T. Schiller: Prophylactic human papillomavirus vaccines. Journal of Clinical Investigation, 116 (2006) 1167–1173.
- [5] P.W. Kantoff et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. New England Journal of Medicine, 363 (2012) 411–422.
- [6] G. Zuber, E. Dauty, M., Nothisen, P. Belguise, J.P. Behr: Towards synthetic viruses. Advanced Drug Delivery Reviews, 52 (2001) 245–253.
- [7] Somogyi E. et al.: A plasmid DNA immunogen expressing fifteen protein antigens and complex virus-like particles (VLP+) mimicking naturally occurring HIV. Vaccine, 29 (2011) 744–753.
- [8] F. Lori, J. Trocio, N. Bakare, L.M. Kelly, J. Lisziewicz: DermaVir, a novel HIV immunisation technology. Vaccine, 23 (2005) 2030–2034.
- [9] <http://www.geneticimmunity.com/GI0204.html>
- [10] Lisziewicz J., et al.: Single DermaVir Immunization: Dose-dependent Expansion of Precursor/Memory T Cells Against All HIV Antigens in HIV-1 Infected Individuals. PLoS ONE, 7 (2012) (5):e35416.

# Fehérje alapú védőoltások nanotechnológiával

A nanotechnológia a nanométer tartományba eső szerkezetek vagy eszközök gyártására, ellenőrzésére, módosítására és tanulmányozására kifejlesztett technológia. Az Amerikai Kémiai Tanács Nanotechnológia Munkaközösségének meghatározása szerint nanoanyag minden olyan szándékosan előállított anyag, amelynek a mérete jellemzően az 1–100 nanométer tartományba esik 1, 2 vagy 3 dimenzióban. Az ilyen tárgyak közé soroljuk a nanorészecskéket, de a nanorostokat, nanocsöveket stb. is. A nanorészecskék új távlatokat nyitottak meg az új és hatékony gyógyászati felhasználások kidolgozására a kis méretük, az igények szerint kialakítható felszínük, a különböző célra történő felhasználhatóságuk, és az irányíthatóságuk miatt.<sup>1</sup> Az elmúlt néhány évben rohamos fejlődésnek indult ez a szerteágazó tudományterület.<sup>2,3</sup>

A védőoltás az egyik leghatékonyabb népegészségügyi beavatkozásnak tekinthető a himlő múlt századi kiirtására szervezett világméretű kampány sikere óta. Mivel a XVIII. századig a himlőjárványok 10%-os halálozással jártak a világon, a védőoltás jelentősége a penicillin feltalálásához hasonlítható. Az oltóanyaggyártás nagymértékben megváltozott a korai fejlesztési szakasz óta, de még mindig alkalmazza az elölt vagy inaktivált kórokozók használatán alapuló klasszikus stratégiát. A hagyományos oltóanyagokkal kapcsolatos problémák közül megemlítenéd a fertőzés veszélye, ami elsősorban az immungyengeségben szenvedő embereknél jelentkezik, a kórokozók élő szervezetben kívüli (*in vitro*) előállításának nehézsége, és a biológiai anyag korlátozott eltarthatósága. Az egész mikroorganizmusok használata együtt jár azzal, hogy a betegbe juttatjuk a kórokozók szükségtelen és talán rákkeltő összetevőit, és esetleg kiválthatunk autoimmun vagy súlyos allergiás reakciót. Az oltóanyagbiztonsággal kapcsolatos aggályok azért különösen jogosak, mert az oltóanyagot főleg megelőzésre adjuk be egészséges



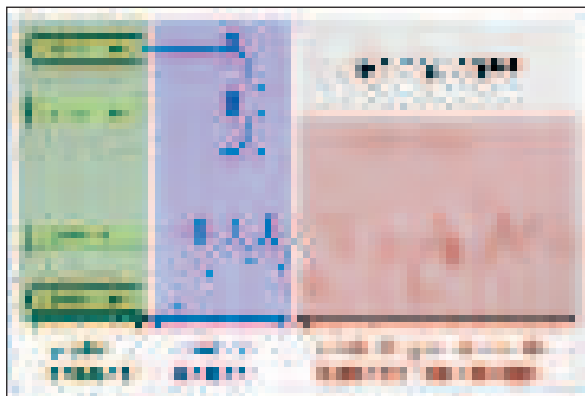
**1. ábra.** A lipoproteinekre és nanorészecskékre adott immunválasz sémája. A lipoproteineket a Toll-szerű receptor receptorok ismerik fel, a nanorészecskéket a sejtek endocitózissal vagy fagocitózissal veszik fel. A gyulladást okozó gének aktiválását követően kezdődik a megfelelő sejtes és humorális immunválasz kiváltása

emberbe, gyakran gyermekekbe. Ezért az utóbbi időben az egész mikroorganizmusok használata egyre inkább kikerült a gyakorlatból, és a legtöbb újonnan engedélyezett oltóanyag már élő szervezetekkel előállított (rekombináns) fehérjét tartalmaz. Továbbá, a fehérjénél kisebb antigének, amelyek főleg peptidek, még biztonságosabbnak és előnyösebbnek tekinthetők a jövőbeni oltóanyag-fejlesztés számára.

A közelmúltban azt is felismertük, hogy az oltóanyag hatékonyságában az antigén biokémiai összetétele mellett szerepük van szerkezeti tulajdonságoknak és a részecske méretének is. Ezért a kutatás „nano” szemlélete gyorsan teret nyert az oltóanyag-fejlesztésben.<sup>4</sup> Jelenleg a polimer és lipid alapú nanoszerkezeteket intenzíven vizsgálják a peptid alapú alegység-vakcinák kifejlesztéséhez.

## Alegység-vakcinák

Az alegység-vakcinák olyan oltóanyagok, amik csak azt a minimális mennyiségű kórokozó részt tartalmazzák, amelyek elegendőek a megfelelő immunválasz létrehozásához. Az ilyen vakcináknak számos előnyük van az egész kórokozót tartalmazó oltóanyagokkal szemben.<sup>5</sup> Az élő vagy legyengített mikroorganizmusok hiánya kiküszöböli annak a veszélyét, hogy a kórokozók visszatérjenek a fertőzőképes állapotba, és a főleg összetevők eltávolítása csökkenti az autoimmunitás és allergiás reakciók kialakulásának esélyét. Ezen felül egyes kórokozókat laboratóriumban nehéz szaporítani (pl. a malária sporozitái), és az alegység-alapú oltóanyagok az egyetlen megoldást jelenthetik ezekben az esetekben. Azonban az alegység-vakcinák esetében általában immunserkentő (adjuváns) szerek használatára is szükség



2. ábra. Az adjuvánt is magába foglaló vakcina szállító rendszer, a lipid magú peptid (LCP)

van a megfelelő immunválasz létrehozásához. A jelenleg rendelkezésre álló, kísérleti stádiumban lévő adjuváns szerek toxikus mellékhatásúak, míg a kereskedelemben kapható (emberre biztonságos) adjuváns szerek főleg az alumíniumvegyületekre korlátozódnak, amelyek viszont korlátozottan hatékonyak. Annak ellenére, hogy a modern vakcinák legtöbbször fehérjét tartalmaznak, ezek főbb gyengéi a gyártás magas költsége, a tisztasági és stabilitási problémák, és az autoimmunitás és allergiás reakciók kialakulásának veszélye. Mivel a megfelelő immunválasz kiváltásához szüksége kórokozó rész akár egy szintetikus is előállítható rövid peptidlánc is lehet, a peptid-alegység vakcina tűnik ideális jelöltnek az említett problémák kiküszöböléséhez.<sup>5</sup>

A peptid vakcináknak számos előnyük van, mivel azok:

- úgy tervezhetők (alakíthatók), hogy felismerhetők legyenek az egyes kórokozókra jellemző, immunválaszt kiváltó antigén fehérje szakaszok (epitóp);
- nem tartalmaznak felesleges összetevőket, ami drasztikusan csökkenti az autoimmun és allergiás reakciókat veszélyét;
- nem fertőzőek: nem tudnak virulens állapotba jutni, mivel az előállítás során nem használnak kórokozókat;
- könnyen, tisztán, pontosan, ismételtető módon és gazdaságosan, nagy mennyiségben előállíthatóak szilárd fázisú peptid szintézissel (SPPS);
- általában vízben oldhatók, még szobahőmérsékleten tárolva is eltarthatók, fagyasztva száríthatók;
- több olyan fehérje epitópot tartalmazhatnak, amelyek a kórokozók egyes életciklusait vagy altípusait jellemzik.

## Immunválasz

A peptid alapú vakcinajelölteket úgy tervezik, hogy beindítsák az adaptív (szerzett) immunválaszt, vagyis a sejtet, és/vagy a humorális (antitest) válaszokat, amelyet egyrészt a T-limfociták (citotoxikus limfociták; CD8<sup>+</sup> T-limfociták), másrészt a B-sejtek közvetítik. Mivel a segítő T-limfociták (T<sub>H</sub> sejtek, CD4<sup>+</sup> T-limfociták) is részt vesznek az immun-

válasz létrehozásában, a vakcinajelöltek általában megfelelő peptid epitópot tartalmaznak ahhoz, hogy serkentsék az antigén-specifikus citotoxikus limfocita (sejtes immunválasz), vagy B-sejtes (humorális válasz, antitest termelése) és a T<sub>H</sub> sejtet immunválaszt.<sup>5</sup> A megfelelő ellenanyag-termelés kiváltásához fontos a B-sejt epitópok használata, amelyek az eredeti fehérjeszakasz természetes konformációját tartalmazzák. Az antigén prezentáló sejtek (APC), a dendritikus sejtekkel (DC) együtt fontos szerepet játszanak az immunválasz kiváltásában. Tehát érdemes egy antigént a dendritikus sejtekhez is eljuttatni, inkább a nyirokcsomókban levő dendritikus sejtekre fókuszálva, mint a viszonylag ritka perifériás dendritikus sejtekre.<sup>6</sup> A dendritikus sejtek serkentik a T-sejtek antigénre adott választ azokon a sejtfelszíni receptorokon keresztül, amelyek felismerik a kórokozókat. Az egyik ilyen receptor a Toll-szerű receptor (TLR). A TLR-család receptorai felismernek számos baktérium- és vírusfehérje-molekulát. A dendritikus sejteken levő Toll-szerű receptorok a felismerést követően aktiválják a gyulladást okozó géneket, és ezzel elindítják az immunválaszt. Ezek a gének felelősek a gyulladásban szerepet játszó „citokin” jelzőmolekulák felszabadulásáért. A T-sejtek csak denaturált (prezentált) formában ismerik fel az antigéneket, amikor azok megjelennek az antigén prezentáló sejtek felszínén a főhisztokompatibilitási génkomplex-1, ill. -2 (major histocompatibility complex, MHC-1, MHC-2) molekulákhoz kötődve. A segítő T-limfociták a központjai az immunválasz kifejlődésének, mivel ezek aktiválják az antigén-specifikus, ún. effektor T-sejteket. A főhisztokompatibilitási génkomplexhez (MHC-1) kötött antigén felismerése elsődleges fontosságú a citotoxikus limfociták aktiválásához és működésük szabályozásához. Egy másik típusú segítő T-limfocita (T<sub>H</sub> 2) támogatja az elsődlegesen humorális immunválaszt.

Az 1. ábra összefoglalja a lipoprotein és nanorészecske szállító rendszere adott sejtet és humorális immunválaszt.

## A nanotechnológia

A peptid alapú vakcinák kifejlesztéséhez a nanotechnológiai megközelítést tekintjük az egyik legelőnyösebbnek. A nanoméretű vakcinák főbb előnyei az alábbiak:

- fokozottan felveszik az antigén prezentáló sejtek
- a felvétel mérettől függő (a kisebb méretű részecskék általában erősebb immunválaszt okoznak);
- a pozitív töltésű részecskéket jobban felveszik a makrofágok és dendritikus sejtek (mert jobban vonzódnak a negatívan töltött sejtmembránhoz);
- a nagyobb részecskék depo hatásúak, vagyis az antigént az injekciós helyen tartják, és ezzel megnyújtják a vakcina kitettséget az immunsejteknek;
- a részecskékből álló vakcinák potenciálisan átprezentálhatják az antigént (az MHC-1 receptoron keresztül), ami különösen fontos a citotoxikus T-limfociták immunválaszának aktiválásához;
- a részecskéket az antigén több másolata is beboríthatja, ezzel is utánozva a kórokozók megjelenését;
- a részecskébe rendezett antigén részben védett az emésztő enzimek ellen, ami fontos szempont a nagyon érzékeny fehérje antigének védelme szempontjából;
- a kis nanorészecskék könnyen eljutnak a nyirokcsomókba, ami az immunrendszerünk védekezési központja.

## Lipid alapú vakcinák

A fehérjék önmagukban nem okoznak immunválaszt, ahhoz megfelelő szállító rendszerre és adjuváns szerre van szükség. A lipidoldékony vegyületek, valamint a lipoproteinek és bakteriális lipidek jók lehetnek adjuváns szerek, mint pl. a lipopoliszacharid (LPS, a gram-negatív baktériumok sejtfall alkotórésze), és különösen a „lipid A”, amiről kimutatták, hogy természetes adjuváns.<sup>7</sup> Azonban jelentős toxicitásuk miatt, ami jellemző a baktérium eredetű lipidekre, a figyelem inkább a szintetikus lipidek felé fordult.

A gyógyszer és vakcina szállító lipid-magú peptid rendszer a korai 90-es évek óta ismert. Az LCP-vakcina szállító rendszernek (2. ábra) három fő és egyben állandó összetevője van, (a) a szintetikus lipid-mag nem természetes, zsírolékony aminosavakat tartal-

maz (LAA); (b) egy elágazó, polilizin, vagy szénhidrát stb. rész; és (c) a megfelelő peptid epitópok.<sup>8</sup> Ennek a rendszernek számos előnye van, mivel:<sup>9</sup>

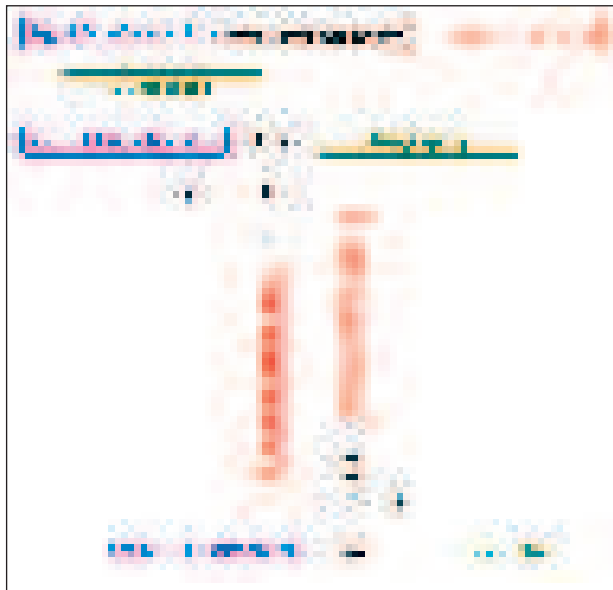
- képes a dendritikus sejteket aktiválni a (TLR2-n keresztül), és beindítani az immunválaszt külső adjuváns segítségével nélkül;
- képes egy adott epitóp több kópiáját vagy különböző epitópokat hordozni a felszínén;
- jobb a stabilitása az enzimátikus emésztéssel szemben;
- szilárd fázisú peptid szintézissel egyszerűen lehet előállítani, és a szerkezet könnyen módosítható;
- nincs, vagy enyhe a toxicitása;
- stabil marad fagyasztva szárítás után;
- képes nanorészecskébe rendeződni.

Az LCP-szállító rendszereket számos vakcina előállításra kipróbálták, többek között az A csoportú, béta-hemolizáló *Streptococcus* (GAS)<sup>10</sup>, rák<sup>11</sup>, galandféreg<sup>12</sup>, és malária<sup>13</sup> ellen, de a legtöbb kutatási erőfeszítés a GAS elleni vakcina kifejlesztésére irányult.<sup>9</sup> Ez a gram-pozitív kórokozó baktérium számos betegséget okoz, a közösleges torokgyulladásától az életveszélyes *Streptococcus* toxikus sokk szindrómáig, és a betegség utáni autoimmun betegségekig, mint pl. a reumás láz és a reumás szívbetegség.<sup>14</sup> A GAS fő fertőző faktora az M fehérje, ami egyben a vakcinák célpontja.<sup>15</sup> A fehérje viszonylag állandó szerkezetű C-terminális régiója egy olyan peptid epitópot tartalmaz, amelyik képes autoimmun betegséget okozni,<sup>16</sup> ezért a teljes fehérje nem használható immunizálásra

a súlyos mellékhatások komoly veszélye miatt. Ezen felül a GAS N-terminális régiója erősen variábilis (több mint 100 variáns ismert), és ezért nagyszámú különböző epitópra lenne szükség a fertőzés ellen teljes körű védelmet biztosító vakcina előállításához. Ennek a problémának az áthidalásához számos LCP-alapú szerkezetet szintetizáltak és teszteltek laboratóriumban, *in vitro*<sup>9, 10</sup>. Kimutatták, hogy az állandó szerkezetű fehérje több epitópját tartalmazó LCP-rendszerek<sup>8</sup> erős immunválaszt váltottak ki egerekben anélkül, hogy további adjuváns alkalmazására lett volna szükség.<sup>17</sup> Hasonlóan, az N-terminális

részből származó számos konzervált és variábilis epitópot tartalmazó LCP-rendszerek magas ellenanyag-termelést indukáltak a beadott epitópok ellen.<sup>17, 18</sup> Ezeket az epitópokat tartalmazó LCP-rendszerek megvédték az egereket a GAS fertőzéstől intranazális immunizálás után.<sup>19</sup> Azt is kimutatták, hogy a szénhidrátok (pl. glükóz, mannóz, galaktóz) is jól használhatók az LCP elágazó részében, helyettesítve ezzel a polilizint. A szénhidrátvázon elhelyezett epitópok képesek felvenni az alfa-helikális másodlagos fehérje szerkezetet és kiváltják az ellenanyag-termelést az egerek kezelése után.<sup>20-22</sup>

A szerző munkacsoportja szintén szintetizált és vizsgált egy sereg lipoprotein vakcinát, amelyek B-sejt epitópot, segítő T-limfocita epitópot (az immunizáció hatásfokának javításához), és zsiroldekony aminosavakat (LAA) tartalmaztak. Az epitópokat és a LAA-vegyületeket egy központi lizin maghoz kötötték annak karboxilsav végződésén keresztül, ill. az alfa vagy epsilon aminosoportokon keresztül, hogy különböző molekula térszerkezetek jöjjenek létre (lásd az 1-3 sz. vegyület



**3. ábra.** Példák a zsiroldekony aminosavakat tartalmazó GAS-vakcina variációkra, amelyek az epitóp térbeli elhelyezkedésében különböznek

a **3. ábrán**). Az epitópok helyzetét optimalizálták a jobb immunválasz eléréséhez. Ezzel együtt tanulmányozták az alkil lánc hosszának hatását az immunválaszra. A térszerkezetnek jelentős hatása volt az immunválaszra.<sup>23</sup> Az alkil lánc hossza és a zsiroldekony aminosavak száma változó mértékben befolyásolta az ellenanyag-termelés mértékét. Az említett vizsgálatok fontos felvilágosítást adtak a zsiroldekony aminosavakat tartalmazó hatékony vakcinák kifejlesztéséhez, és kiemelték a vakcina térszerkezetének jelentőségét a vé-

dekező immunválasz kiváltásában.

A kutatók úgy találták, hogy az LCP-maghoz kötődés után a B-sejtes epitópok képesek felvenni a szükséges (természetes) alfa-helikális másodlagos fehérje szerkezetet, és a vegyületek könnyen nanorészecskékké rendeződtek vizes közegben.<sup>24</sup> A keletkezett nanorészecskék mérete függött az LCP-mag szerkezetétől.<sup>25</sup> Mint korábban említettük, a peptid alapú alegység vakcinák részecskemérete befolyásolhatja az immunválasz erősségét<sup>26</sup>, és a legtöbb esetben a 20–40 nm-es nanorészecskék hozták létre a legerősebb immunválaszt.<sup>6, 27</sup> A lipid-magú peptid vakcinák esetében a konstrukció egyes részeiben kialakított zsiroldekony és vízdékony részek egyensúlya befolyásolja, hogy képes-e kisméretű nanorészecskékké rendeződni. Általában a zsiroldekony maghoz kötött erősen poláros peptid epitópok kisebb nanorészecskékké formálódnak, és ezek erősebb immunválaszt okoznak.

Nagy tisztaságú LCP-vakcinák létrehozása során két módszer áll rendelkezésre a vegyületek összekötésére: a természetes kémiai kötés<sup>28</sup> és a „klikk” reakció.<sup>24</sup> Ezek a technikák lehetővé teszik a kisméretű peptidrészek szintézisét és tisztítását, majd a LCP- makromolekula szerkezet jó hatásfokú összekapcsolását. Néhány esetben a szintetikus technikák nélkülözhetetlenek voltak a megfelelő tisztaságú LCP-vakcinák termeléséhez.<sup>25</sup>

### A polimerizációval előállított vakcinák

A polimerizációval előállított vakcinákat gyógyszergyártási szempontból nagy érdeklődés kíséri, mivel ezek relatíve stabilak biológiai oldatokban, képesek megvédeni a benne foglalt vegyületeket a metabolizmus és lebomlás ellen, és ezeknek a nanorészecskéknak a biológiai tulajdonságaik szándékosan megváltoztathatók. Mivel a polimerek általában legalább részben ellenállóak a biológiai lebontás ellen, ezek hosszabb ideig maradhatnak fenn a szervezetben. Tehát az antigén hosszabb ideig találkozik az immunrendszerrel, ezért erősebb immunválaszt fog okozni.<sup>29</sup>

A közelmúltban az is felvetették, hogy az amfipatikus (viszonylag hosszú, töltés nélküli szénláncból és rövid poláros csoportból álló) molekulák hasznosak lehetnek az alegység vakcinák kifejlesztéséhez.<sup>30</sup> Ennek az elképzelésnek a bizonyítására munkacsoportunk a nem toxikus tercier-butilpoliakrilát dendrimert (dendrimer – többszörösen elágazó, ágas-bogas szerkezetű molekula) magot konjugáltatta GAS B-sejt epitóppal a klikk szintézis módszert használva (**4. ábra**).<sup>31</sup> Az így előállított rendszer 20 nm-es nanorészecskékké állt össze, és képes volt nagy mennyiségű, antigén specifikus ellenanyag-termelést kiváltani hozzáadott

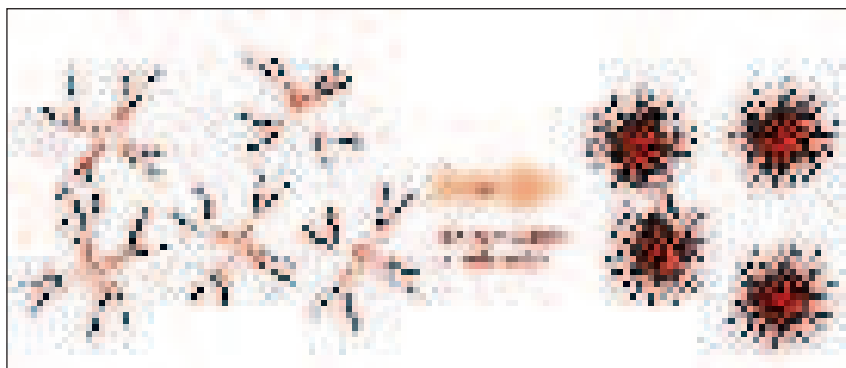
adjuváns nélkül. Ezek a nanorészecskék hatékonyak voltak mind szubkután (bőr alá), mint intranazális (orrüregbe) adagolás után, és a B-limfociták ellenanyagai könnyen rá tudnak kapcsolódni az GAS-antigénre, *in vitro*.<sup>32</sup> Ezen felül azt is kimutattuk, hogy a kisebb nanorészecskék (~20 nm) nagyobb immunitást eredményeztek, mint a nagyobbak (~500 nm) még egyszeres immunizálás után is.<sup>33</sup>

Annak ellenére, hogy a közelmúltban előállították és már forgalmazzák a humán méhnyakrákkal kapcsolatba hozható papillómavírus ellenes „megelőző” vakcinákat, hiányzik a terápiásan hatékony vakcina a már kialakult rák ellen.<sup>34</sup> A humán papillóma vírus (HPV) E7 fehérje eredetű peptid antigént polilakrilát polimerhez kötötték, hogy egy nagymolekulás oltóanyagot hozzanak létre a HPV-fertőzéshez társuló rák gyógyítására. Ezek a vakcina szerkezetek képesek voltak a tumor növekedését csökkenteni, és egyszeri adagolás után kiirtani a méhnyakrákot modellező tumort az egerekből hozzáadott adjuváns nélkül. Úgy gondoljuk, hogy ezek a vakcinák a sejtes immunválaszt aktiválták. A vakcina annak ellenére kiirtotta a tumort, hogy nem nanorészecskékké, hanem mikrorészecskékké állt össze.<sup>35</sup>

### Következtetések

A nanorészecske alapú vakcina szállító rendszer stratégia új, növekvő és fontos területe a vakcinafejlesztésnek. Felismertük, hogy a részecskeméret az egyik legfontosabb tényezője a vakcina nyirokba jutásához és nyirokcsomóban maradásához, ezért a részecskeméret kontrollálásával megelőzhető a nyirokcsomókban tartózkodó dendritikus sejtek. A nanorészecske-hordozókhoz kovalensen kötött peptid epitópok adjuvánsként is viselkednek. Feltételezzük, hogy nanorészecske hidrofób (víztaszító) része vészjelzésként szolgálhat az immunrendszer részére. A vakcinák adjuváns tulajdonsága biztosítja, hogy mind az antigén, mind az adjuváns bejut az antigén prezentáló sejtek azonos csoportjába, csökkentve ezzel az adjuváns szétterjedését a szervezetben, ami csökkenti a mellékhatások lehetőségét. A jobb átjutási képesség és a helyben maradás következtében a rákellenes nanorészecske vakcinák szelektíven megelőzzék a tumor szövetet (felhalmozódnak a rákos szövetben). Hangsúlyozni kell azonban, hogy annak ellenére, hogy a kisméretű nanorészecskék gyakran nagyon erősen immunizálnak, egyes nagyobb méretű nanorészecskék is jelentős immunválaszt indukálhatnak.

A fehérjék jobb gyógyszereszerű tulaj-



4. ábra. Saját adjuváns hatású polimer és peptid kapcsolódású szállító rendszerek peptid alapú vakcinák előállításához

donságot mutatnak, mint a rekombináns peptidek vagy inaktivált kórokozók; azonban még nincs szintetikus fehérjét tartalmazó oltóanyag a piacon. A részecske alapú peptid alegység vakcinák további fejlesztése a közeljövőben megváltoztathatja ezt a helyzetet.

### Irodalom

- Sahoo, S. K.; Parveen, S.; Panda, J. J. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine* 2007, 3, 20-31.
- Sandhiya, S.; Dkhar, S. A.; Surendiran, A. Emerging trends of nanomedicine - an overview. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009, 23, 263-269.
- Pinto Reis, C.; Neufeld, R. J.; Ribeiro, A. J.; Veiga, F. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2006, 2, 53-65.
- Peek, L. J.; Middaugh, C. R.; Berkland, C. Nanotechnology in vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008, 60, 915-928.
- Purcell, A. W.; McCluskey, J.; Rossjohn, J. More than one reason to rethink the use of peptides in vaccine design. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6, 404-414.
- Reddy, S. T.; van der Vlies, A. J.; Simeoni, E.; Angeli, V.; Randolph, G. J.; O'Neill, C. P.; Lee, L. K.; Swartz, M. A.; Hubbell, J. A. Exploiting lymphatic transport and complement activation in nanoparticle vaccines. *Nature Biotechnology* 2007, 25, 1159-1164.
- Fox, C. B.; Friede, M.; Reed, S. G.; Ireton, G. C. Synthetic and Natural TLR4 Agonists as Safe and Effective Vaccine Adjuvants. In *Endotoxins: Structure, Function and Recognition*, Wang, X.; Quinn, P. J., Eds. Springer: New York, 2010; Vol. 53, pp 303-321.
- Skwarczynski, M.; Toth, I. Lipid-Core-Peptide System for Self-Adjuvanting Synthetic Vaccine Delivery. In *Bioconjugation Protocols: Strategies and Methods, Second Edition*, Mark, S. S., Ed. 2011; Vol. 751, pp 297-308.
- Skwarczynski, M.; Zaman, M.; Toth, I. Lipopeptides/saccharides in peptide vaccine delivery. In *Handbook of the Biologically Active Peptides, the 2nd Edition*, Kastin, A., Ed. Elsevier Inc: Burlington, 2013; pp 571-579.
- Zhong, W.; Skwarczynski, M.; Toth, I. Lipid Core Peptide System for Gene, Drug, and Vaccine Delivery. *Australian Journal of Chemistry* 2009, 62, 956-967.
- Moyle, P. M.; Olive, C.; Ho, M.-F.; Pandey, M.; Dyer, J.; Suhrbier, A.; Fujita, Y.; Toth, I. Toward the development of prophylactic and therapeutic human papillomavirus type-16 lipopeptide vaccines. *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 4721-4727.
- Skwarczynski, M.; Dougall, A. M.; Khoshnejad, M.; Chandrudu, S.; Pearson, M. S.; Loukas, A.; Toth, I. Peptide-Based Subunit Vaccine against Hookworm Infection. *Plos One* 2012, 7.
- Apte, S. H.; Groves, P. L.; Skwarczynski, M.; Fujita, Y.; Chang, C.; Toth, I.; Doolan, D. L. Vaccination with lipid core peptides fails to induce epitope-specific T cell responses but confers non-specific protective immunity in a malaria model. *PloS one* 2012, 7, e40928-e40928.
- Cunningham, M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2000, 13, 470-+.
- Batzloff, M. R.; Sriprakash, K. S.; Good, M. F. Vaccine development for group A streptococcal infections and associated diseases. *Current Drug Targets* 2004, 5, 57-69.
- Pruksakorn, S.; Currie, B.; Brandt, E.; Phornphutkul, C.; Hunsakunachai, S.; Manmontri, A.; Robinson, J. H.; Kehoe, M. A.; Galbraith, A.; Good, M. F. Identification of T-cell autoepitopes that cross-react with the C-terminal segment of the M-protein of group A streptococci. *International Immunology* 1994, 6, 1235-1244.
- Horvath, A.; Olive, C.; Wong, A.; Clair, T.; Yarwood, P.; Good, M.; Toth, I. O. Lipopeptide-based adjuvant carrier system: Enhanced immunogenicity of group A streptococcal peptide epitopes. *Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 45, 1387-1390.
- Olive, C.; Ho, M. F.; Dyer, J.; Lincoln, D.; Barozzi, N.; Toth, I.; Good, M. F. Immunization with a tetraepitopic lipid core peptide vaccine construct induces broadly protective immune responses against group A streptococcus. *Journal of Infectious Diseases* 2006, 193, 1666-1676.
- Olive, C.; Sun, H. K.; Ho, M. F.; Dyer, J.; Horvath, A.; Toth, I.; Good, M. F. Intranasal administration is an effective mucosal vaccine delivery route for self-adjuvanting lipid core peptides targeting the group A streptococcal M protein. *Journal of Infectious Diseases* 2006, 194, 316-324.
- Zhong, W.; Skwarczynski, M.; Simerska, P.; Good, M. F.; Toth, I. Development of highly pure alpha-helical lipoglycopeptides as self-adjuvanting vaccines. *Tetrahedron* 2009, 65, 3459-3464.
- Simerska, P.; Abdel-Aal, A. B. M.; Fujita, Y.; Moyle, P. M.; McGeary, R. P.; Batzloff, M. R.; Olive, C.; Good, M. F.; Toth, I. Development

- of a liposaccharide-based delivery system and its application to the design of group A streptococcal vaccines. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 1447-1452.
22. Simerska, P.; Moyle, P. M.; Toth, I. Modern Lipid-, Carbohydrate-, and Peptide-Based Delivery Systems for Peptide, Vaccine, and Gene Products. *Medicinal Research Reviews* **2011**, 31, 520-547.
23. Abdel-Aal, A. B. M.; Batzloff, M. R.; Fujita, Y.; Barozzi, N.; Faria, A.; Simerska, P.; Moyle, P. M.; Good, M. F.; Toth, I. Structure-activity relationship of a series of synthetic lipopeptide self-adjuncting group A streptococcal vaccine candidates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 167-172.
24. Skwarczynski, M.; Fuaad, A. A. H. A.; Rustanti, L.; Ziora, Z. M.; Aqil, M.; Batzloff, M. R.; Good, M. F.; Toth, I. Group A streptococcal vaccine candidates based on the conserved conformational epitope from M protein. *Drug Delivery Lett.* **2011**, 1, 2-8.
25. Skwarczynski, M.; Parhiz, B. H.; Soltani, F.; Srinivasan, S.; Kamaruzaman, K. A.; Lin, I.-C.; Toth, I. Lipid Peptide Core Nanoparticles as Multivalent Vaccine Candidates against *Streptococcus pyogenes*. *Australian Journal of Chemistry* **2012**, 65, 35-39.
26. Skwarczynski, M.; Toth, I. Peptide-Based Subunit Nanovaccines. *Current Drug Delivery* **2011**, 8, 282-289.
27. Mottram, P. L.; Leong, D.; Crimeen-Irwin, B.; Gloster, S.; Xiang, S. D.; Meanger, J.; Ghildyal, R.; Vardaxis, N.; Plebanski, M. Type 1 and 2 immunity following vaccination is influenced by nanoparticle size: Formulation of a model vaccine for respiratory syncytial virus. *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4, 73-84.
28. Fujita, Y.; Moyle, P. M.; Hieu, S.; Simerska, P.; Toth, I. Investigation toward multi-epitope vaccine candidates using native chemical ligation. *Biopolymers* **2008**, 90, 624-632.
29. Cox, J. C.; Coulter, A. R. Adjuvants - A classification and review of their modes of action. *Vaccine* **1997**, 15, 248-256.
30. Akagi, T.; Baba, M.; Akashi, M. Preparation of nanoparticles by the self-organization of polymers consisting of hydrophobic and hydrophilic segments: Potential applications. *Polymer* **2007**, 48, 6729-6747.
31. Skwarczynski, M.; Zaman, M.; Urbani, C. N.; Lin, I. C.; Jia, Z. F.; Batzloff, M. R.; Good, M. F.; Monteiro, M. F.; Toth, I. Polyacrylate Dendrimer Nanoparticles: A Self-Adjuvanting Vaccine Delivery System. *Angewandte Chemie-International Edition* **2010**, 49, 5742-5745.
32. Zaman, M.; Skwarczynski, M.; Malcolm, J. M.; Urbani, C. N.; Jia, Z. F.; Batzloff, M. R.; Good, M. F.; Monteiro, M. J.; Toth, I. Self-adjuncting polyacrylic nanoparticulate delivery system for group A streptococcus (GAS) vaccine. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine* **2011**, 7, 168-173.
33. Ahmad Fuaad, A. A. H.; Jia, Z.; Hartas, J.; Ziora, Z. M.; Lin, I. C.; Moyle, P. M.; Batzloff, M. R.; Good, M. F.; Monteiro, M. F.; Skwarczynski, M.; Toth, I. Polymer Peptide Hybrids as a Highly Immunogenic Single Dose Nanovaccine. *Nanomedicine* **2013**, in press.
34. Liu, T. Y.; Hussein, W. M.; Toth, I.; Skwarczynski, M. Advances in peptide-based human papillomavirus therapeutic vaccines. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, 12, 1581-1592.
35. Liu, T.-Y.; Hussein, W. M.; Jia, Z.; Ziora, Z. M.; McMillan, N. A. J.; Monteiro, M. J.; Toth, I.; Skwarczynski, M. Self-Adjuvanting Polymer-Peptide Conjugates As Therapeutic Vaccine Candidates against Cervical Cancer. *Biomacromolecules* **2013**, 14, 2798-2806.

**A**nanogyógyszer-kutatás és -fejlesztés a modern farmakoterápia egyik legdinamikusabban fejlődő területe, minőségi ugrást hozva – vagy ígérvé – számos betegség gyógyításában, ill. megelőzésében. A névben a „nano” előtag a ható- és/vagy szállító anyag legkisebb egységének fizikai dimenziójára utal, nevezetesen, hogy az a nanometer ( $10^{-9}$  m) tartományban van 1 és 100 nm között. A Természet Világa e nanomedicinára dedikált számának bevezetése érzékletesen szemlélteti e tér nagyságát, szintén érintve a definíció korlátait. Ezt az információt kiegészítendő, az **1. ábra** egy képzeletbeli térutazást mutat, amelynek során egy hajszál vastagságának tizedét sem meghaladó



**1. ábra.** Térutazás a nanovilágba

térből háromszor kell egy nagyságrendet zsugorodnunk, hogy a (vér)sejtek, majd a baktériumok világán keresztül a vírusok és az azokhoz nagyon hasonló nagyságú nanomedicinák világába érjünk.

A nanomedicina szóval kapcsolatban érdemes rámutatni egy ellentmondásra is. Nevezetesen, hogy bár a görg eredetű nanosz (törpe) szó azt sugallja, hogy ezen gyógyszerek kisebbek a hagyományos (kismolekulájú) gyógyszereknél, a valóság ennek pont az ellentéte. A nanogyógyszerek minimum egy nagyságrenddel nagyobbak a hagyományos gyógyszereknél, különleges, a gyógyításban vagy diagnosztikában felhasznált előnyös sajátágaik éppen ezzel az extra mérettel függenek össze.

A nanogyógyszerek legtöbbször polimeret, foszfolipid liposzómát vagy lipid disperziót, (vas)oxidokat, kristályokat és más több kompartmentes, multimolekuláris molekularendszereket tartalmaz, végtelen kombinációs lehetőségekkel az összetevők és sajátágok tekintetében. Eddig több mint 50 különböző típusú nanomedicinát hoztak forgalomba, melyekre az **1. táblázat** sorol fel példákat. Ezen, valamint a kutatás-fejlesztés alatt álló további nanogyógyszer részleteinek, hatásainak

bemutatása meghaladja az írás célkitűzését, amely alkalmazásuk egy közös, eddig megoldatlan immunológiai mellékhatásának megismertetésére szorítkozik.

### A CARPA és klinikai jelentősége

Az intravénásan adott nanogyógyszerek egy része (polimer, liposzómák, lipid disperziók, PEGylált polimer) nagyon hasonlít egymáshoz egy bizonyos káros gyógyszerreakció kiváltásában, melyet számos név alatt ismerünk: infúziós reakció, hiperszenzitivitás, anaphylaxis, anaphylactoid reakció, idioszinkratikus reakció, nem-allergiás hiperszenzitivitás. A reakciók egy részének hátterében a complement (C) rendszer aktiválása áll, mely reakciókat ezért C aktivációs pszeudoallergiának (C activation-related pseudo-allergynek, CARPA-nak) neveztünk el. A **2. táblázat** a CARPA-t okozó nanogyógyszerek, míg a **3. táblázat** a CARPA leggyakoribb tüneteit sorolja fel. Az utóbbiak legtöbbször enyhék, reverzibilisek, a gyógyszerinfúzió felfüggesztése nyomán eltűnnek. Mindazonáltal a CARPA klinikai jelentőség-

ge nem elhanyagolható, mivel egy igen kicsiny (<0,1–0,01%) arányban halálhoz is vezethetnek, ami kiszámíthatatlan. Ez a rizikó – szemben a javulás egyedüli lehetőségével – sokszor elfogadható rákos és más nagy szenvedéssel járó, terminális betegségekben, de kevésbé tolerálható egyéb betegségek esetében, különösen nem, ha azt a reaktogén anyagot diagnosztikus célból használják.

A CARPA leírt tünetei csökkenthetők, ill. a reakciók megelőzhetők a kezelést megelőző premedikációval, ami gyulladáscsökkentő szerek (szteroidok, nem szteroid-típusú gyulladáscsökkentők), antihisztaminok, antipiretikumok alkalmazását jelenti változó dózis és terápiás sémák szerint. Mindazonáltal a premedikáció nem nyújt teljes biztonságot, az előkezelés költséges lehet, és sok betegnél kontraindikált. Egyelőre semmilyen ismert allergia vagy más immunológiai teszt nem tudja előrejelezni a CARPA-t, az fiatal, egészséges embereken is felléphet a gyógyszer minimális mennyiségének intravénás beadását követő percekben belül, és ha nem történik gyors és hatékony beavatkozás, a reakció halálos anafilaxiás sokkra vezethet.

A gyógyszergyártók szempontjából a CARPA azért jelentős probléma, mivel a preklinikai és fázis I–II-kísérletek során nem

# Nanogyógyszerek az immunrendszer keresztüzében

PEGylált és egyéb poli-mer	Liposzóma	Kolloid lipid diszperzió	SPIO-tartalmú kontraszt-anyag	Nano-kristály	Egyéb
Adagen	AmBisome	Abelcet	Resovist	Emend	Abraxan
Cimzia	DaunoXome	Feridex	Feridex	Megace ES	Macugen
Macugen	DepoCyte	BAY 79-4980 (Liposzómális Kogenate)	Endorem	Rapamune	Denileukin
Megace ES (wafer)	Doxil/Caelyx	Amphotec	Cliavist	TriCor	Diftitox
Neulasta	Epaxal-Berna	DepoDur	GastroMARK	Triglide	Mylotarg
Oncaspar	Marqibo	Junovan	Lumirem		Risperdal Consta
Pegasys	Mepact	Estrasorb			
PegIntron	Myocet				
Somavert	Visudyne				
Gliadel					
Zinostatin stimalamer					
Emelle					
Copaxone					
Renagel					
Vivagel					
Welchol					

## 1. táblázat. Forgalmazott nanogyógyszerek

Rövidítések: PEG–polietilén-glikol; SPIO–superparamágneses vas-oxid

## 2. táblázat. Complement-aktivációs pszeudoallergiát okozó gyógyszerek

Liposzómális gyógyszerek	Doxil/Caelyx, DaunoXome, Myocet, Visudyne
Micelláris gyógyszerek	Taxol, Taxotere, Fasturec, Elitec, Cyclosporin, Vumon, Etoposide
Monoklonális antitestek	Rituxan, Remicade, Xolair, Avastin, Campath, Erbitux, Herceptin, Mylotarg, Vectibix
PEGylált fehérjék	Adagen, Neulasta, Oncospar, Pegaspargase
Kontrasztanyagok	Diatriazoate, Iodixanol, Iohexol, Iopamidol, Loversol, SonoVue, Magnevist,
Enzimek	Avonex, Actimmune, Abbokinase, Aldurazyme, Activase, Zevalin, Neupogen, Neukasta, Fasturec, Plexanis

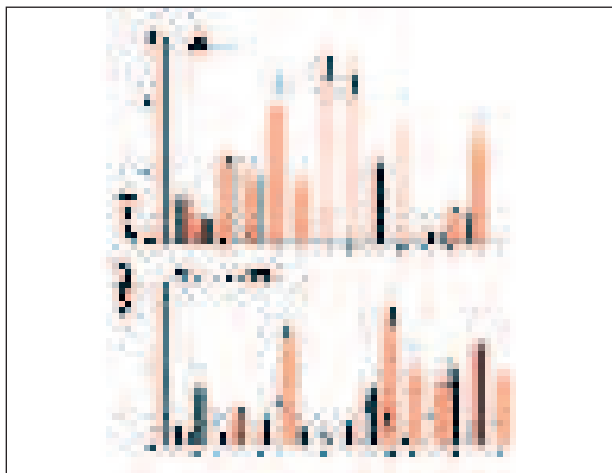
derül ki, hogy az emberek egy kis százaléka túlérzékeny a gyógyszerre. Csak a gyógyszer bevezetését és aránylag hosszú alkalmazását követően derült fény néhány halál-esetre, amely potenciálisan a gyógyszer fel-függesztésére vagy korlátozására vezethet, amint azt jó néhány példa illusztrál. Végül, a CARPA hozzájárulhat a gyógyszerellenes specifikus immunválasz kialakulásához, azaz a gyógyszer vakcinává alakulásához, ami nyilvánvalóan alkalmatlanná teszi azt terápiás felhasználásra.

## A CARPA előrejelzése és megelőzése: helyzetkép és lehetőségek

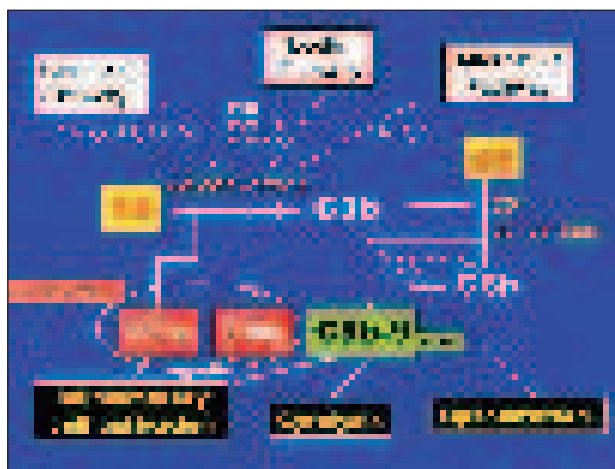
Jelenleg nem ismert olyan laboratóriumi teszt, amely nagy biztonsággal előre tudná jelezni a CARPA fellépését reaktogén nanogyógyszerekkel kezelt embereken. A hagyományos allergiatesztek negatívak, specifikus IgE nem detektálható, a vér IgE-szintje nem növekszik. Jelenleg a leggyakrabban használt preventív eljárás szteroidok, nem-szteroid gyulladásgátlók és antihisztaminok nagy dózisban történő adásából áll, közvetlenül, vagy 1–2 nappal a kezelés előtt. Ezen a téren jelenthet áttörést a reaktogén gyógyszer tesztelése C-aktivációra a kezelésre szánt beteg szérumában vagy teljes vérében *in vitro*. A bemutatott lehetőség illusztrálására a 2. ábra két kísérleti eredményt mutat a fenti lehetőség alátámasztásaként. A Doxillal kezelt rákos betegek vérében mért C-aktiválás mértékét mutatja, a Doxil-infúzió kezdetét kö-

## 3. táblázat. A komplement-aktivációs pszeudoallergia leggyakoribb tünetei

• Bőrkiütés	• Pánik
• Bőrpír	• Szívdobogás
• Halálfélelem	• Szívfájdalom
• Hidegrázás	• Szívmegállás
• Lassú szívverés	• Szívritmuszavar
• Láz	• Verejtékezés
• Mellkasi nyomás	• Vérnyomásesés
• Nehézlégzés	• Vérnyomás-növekedés
• Nyálkahártya-duzzadás	• Vizenyőképződés

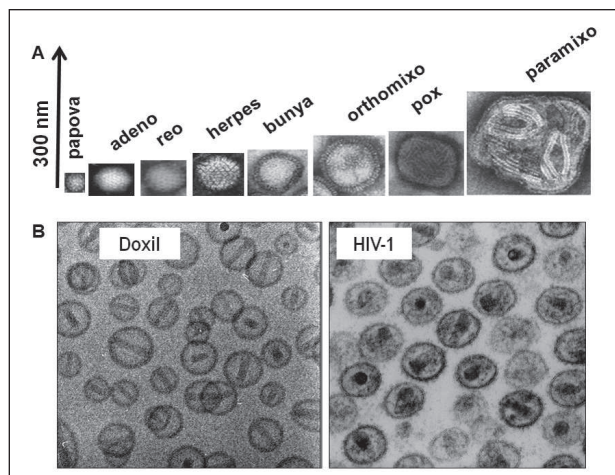


2. ábra. Doxil által okozott C-aktiválásreagáló és nem reagáló betegeken



3. ábra. A C-rendszer alkotói, működése sematikusán

4. ábra. A liposzómák hasonlósága a human patogén vírusokhoz. (A) A víruscsaládok elektronmikroszkópos képei a nm skálára vetítve; (B) a Doxil és HIV-1 elektronmikroszkópos képei

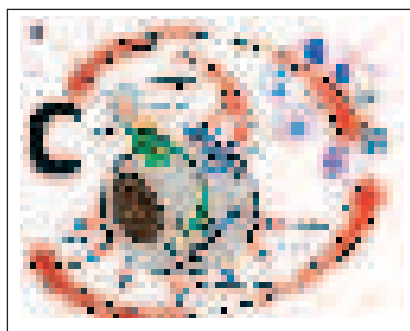
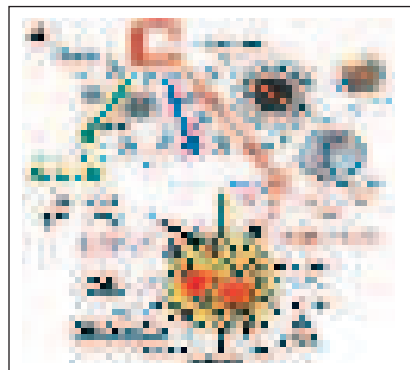


vető 10 perc után, az S-fehérjéhez kötődő C-termináliskomplex (SC5b-9) szintet használva C-aktivációs markernek. Az ábrán látható, hogy klinikai reakciót mutató betegek vérében (2. ábra felső panel) az SC5b-9 szintek jelentősen (5–10-szer) magasabbak és szignifikánsan gyakrabban növekedtek meg az alapszinthez viszonyítva, mint a nem reagáló betegeknél (2. ábra alsó panel). Ez növekedett érzékenységet mutat a C-aktiválásra hiperszenzitív betegek esetén.

### A CARPA mechanizmusa

Amint nevében rejlik, a reakció a C-rendszer aktiválásával függ össze. A C-rendszer az immunrendszer egy jelentős része, a nem specifikus immunválasz egyik (humorális, vagy nem-sejtes) ágának hatékony végrehajtója. A 3. ábra a rendszer alkotóira, aktivitásának lépéseire emlékeztet.

A liposzómák által okozott C-aktiválás két fő okra vezethető vissza. Az egyik az, hogy a liposzómák fizikailag nagyon hasonlítanak a patogén vírusokhoz, amelyek ellen az immunrendszer hatékony választ fejlesztett ki az evolúció évmilliói során. A 4A. ábra a patogén vírusok mérettartományát mutatja a nanométerskálán, amely pontosan ugyanaz, mint a liposzómáké. A 4B. ábra a hasonlóságot még látványosabb példáját mutatja be: az FDA által elsőnek elfogadott nanogyógyszer a Doxil, elektronmikroszkóp alatt alig megkülönböztethető a



5. ábra. A dupla ingerlés, a C-aktiválás sematikus mechanizmusa

HIV vírustól. A liposzómális C-aktiválás másik oka, hogy a vezikulák felszínét nem védik azok a természetes C-gátló fehérjék, amelyek a legtöbb saját sejtünket megvédik a C-rendszer támadásától. Ezen fehérjék közé tartozik a CR1, DAF, MCP és CD59.

A CARPA kialakulásában a C-aktiválás az első lépés. A következőkben a képződött anafilatoxinok (C3a, C5a) a hízósejtek és bazofil fehérvérsejtek membránján lévő anafilatoxin receptorokhoz kötődnek, amelyeken keresztül beindítják azt az intracelluláris szignálkaskádót, amely ezen sejtek aktiválásához, egy sor vazóaktív mediátor felszabadulásához vezet (5A. ábra). Az utóbbi években, elsősorban a CARPA-malac modelljén tett megfigyelések alapján, felmerült egy további, nem-C aktiválási lépés lehetősége is, ami a liposzómák sejtbe, a sejt „veszélyt jelző” receptoraihoz történő kötődésének függvénye. Ezen elképzelés a „dupla inger” teóriát szemlélteti (5B. ábra). A CARPA laboratóriumi előrejelzése és mechanizmusának megismerése lehetőséget kínál a mellékhatás eddigieknél jobb hatásfokú, specifikus megelőzésére. Laboratóriumi munkák többek között egy deszenzitizálási (érzékenység kialakítása) eljárásról dolgozik, ami a CARPA malac modelljén eredményesnek bizonyult a Doxil által okozott reakciók kivédésére.



A leírtakat összefoglalva általánosan elmondható, hogy ígéretes nanogyógyszerek bevezetése a klinikumba sokszor eddig ismeretlen mellékhatásokat, problémákat okozhatnak, melyeknek megoldása több-kevesebb tudományos kutatást igényel. Szerencsés esetben a probléma megoldódik, az akadály elhárul az új gyógyszer eredményes és veszélymentes alkalmazása előtt. A kutatók személyes horizontján egy ígéretes gyógyszer negatív sajátosságainak sokszor népszerűtlen boncolása a gyógyszerkutatás sikertörténetévé fejlődhet.

## Irodalom

- Raj Bawa, Nanopharmaceuticals for Drug Delivery – A review Drug Delivery X, 122-127, 2009 <http://pharmstudentstt.weebly.com/uploads/8/9/6/2/8962491/nanopharmaceuticals.pdf>
- Szebeni, J. Fontana, JL, Wassef, NM, Mongan, PD, Morse, DS, Dobbins, DE, Stahl, GL, Bünge R & Alving, CR. (1999) Hemodynamic Changes Induced by Liposomes and Liposome-Encapsulated Hemoglobin in Pigs: A Model for Pseudo-Allergic Cardiopulmonary Reactions to Liposomes: Role of Complement and Inhibition by Soluble CR1 and Anti-C5a Antibody. *Circulation*, 99:2302-2309.
- Szebeni J. Nanomedicine: application of nanotechnology in medicine. [Opportunities in neuropsychiatry]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2011 Mar;13(1):15-24. Review. Hungarian. PubMed PMID: 21451188.
- Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011 Sep 16;63(12):1020-30. E
- Szebeni J, Bedőcs P, Rozsnyay Z, Weiszár Z, Urbanics R, Rosivall L, Cohen R, Garbuzenko O, Báthori G, Tóth M, Bünge R, Barenholz Y. Liposome-induced complement activation and related cardiopulmonary distress in pigs: factors promoting reactivity of Doxil and AmBisome. *Nanomedicine*. 2012 Feb;8(2):176-184.
- Szebeni J, Bedőcs P, Csukás D, Rosivall L, Bünge R, Urbanics R. A porcine model of complement-mediated infusion reactions to drug carrier nanosystems and other medicines. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 Dec;64(15):1706-16.
- Szebeni J, Bedőcs P, Urbanics R, Bünge R, Rosivall L, Tóth M, Barenholz Y. Prevention of infusion reactions to PEGylated liposomal doxorubicin via tachyphylaxis induction by placebo vesicles: a porcine model. *J Control Release*. 2012 Jun 10;160(2):382-7.

ROSIVALL LÁSZLÓ

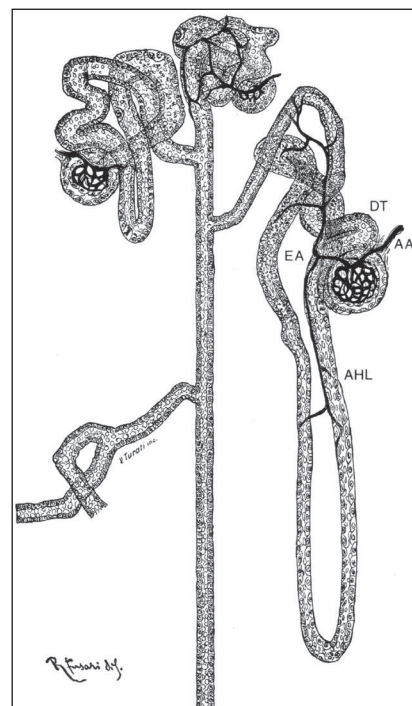
# Hogyan működik a vese?

Egy nanomorfológiai megfigyelés és váratlan következménye\*

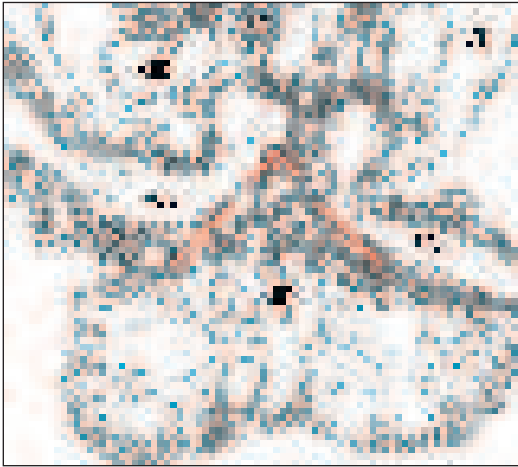
A köztudatban a vesékkel kapcsolatos ismeretek sajnos nemcsak hazánkban, hanem az egész világon is elég szegényesek. Különösen feltűnő a különbség, ha például a szív- és érrendszeri, keringési betegségekkel hasonlítjuk össze azt. Pedig ma már közismert, hogy a magasvérnyomás, a cukorbetegség, a szív- és vesebetegségek között sokszoros az összefüggés, a kapcsolat. Néhány évvel ezelőtt például a Vese Világnapja hirdetése így szólt: „Gyógyítsd a vesédet, hogy megelőzd a szívhalált!” Ráadásul a fejlett országokban a lakosság mintegy 13–15%-a csökkent veseműködéssel él, ami azt jelenti, hogy a vese só- és vízüritő képessége beszűkül, tehát kevésbé tud alkalmazkodni a mindennapi terhelésekhez.

A vesék a Bibliában speciális figyelmet kaptak, a tudat, az érzelem, a vágy és a bölcsesség helyeként tartották számon (Job 40:7; Sam. 20:8). A vese fontosságára utal az alábbi kijelentés is: „Én, az Úr vagyok az, a ki a szívet fürkészem és a veséket vizsgálom, hogy megfizessenek kinek-kinek az ő útjai szerint és cselekedeteinek gyümölcse szerint” (Jeremiás próféta könyve 17. rész), illetve a kérése: „Próbáld meg, Uram, és kísérs meg, és vizsgáld meg veséimet és szívemet” (Zsoltárok könyve 26. rész).

A vese nemcsak kiválaszt, hanem életfontosságú anyagokat szintetizál és hormonális szabályozási feladatokat is ellát; ennek megfelelően bonyolult szerkezetű szerv. Ugyanakkor csodákra is képes. Ami a kánai menyegzőn évezredekkel ezelőtt megtörtént, azt ez a szerv rendszeresen véghezviszi, csak ellenkező irányban, ahogyan ezt minden vörösbort fogyasztó tanúsíthatja reggelenként. A vese, ugyan nem szigorúan tudományos értelemben, de talán még a központi idegrendszernél is fontosabb szervünk. Ezt bizonyítja az a megfigyelés, hogy miközben nem ritka a jelentős szürkeállománnyal alig rendelkező, de kitűnő életminőséggel élő ember, addig ma még nemigen fordul elő olyan, vese nélküli



1. ábra. Golgi 1889-ben megjelent cikkének rajza, amely egy macskavese három nephronjának tubulovaszkuláris kapcsolatait ábrázolja. A jobb oldalon a juxtamedulláris nephronon világosan látszik, amint a felszálló Henle-kacs (AHL) visszakanyarodik a saját glomerulusához, és azt azon a helyen érinti, ahol az afferens arteriola (AA) be, illetve az efferens arteriola (EA) pedig kilép. Ugyancsak feltűnő, hogy az afferens arteriola a glomerulustól proximálisan is kapcsolatban van a distális tubulussal. Jóval hosszabb felületen érintkezik egymással az efferens arteriola és a Henle-kacs felszálló ága, miközben bennük az áramlás ellentétes irányú



**2. ábra.** A juxtaglomeruláris apparátus. Ebben a metszési síkban úgy tűnik, mintha az afferens arteriola (AA), az efferens arteriola (EA) és a disztális tubulus, illetve a macula densa (MD) által határolt extraglomeruláris mezangiális sejtek területe a környezetétől szigorúan elzárt lenne. Ezt jelzi a piros háromszög. Ebből azonban nem következik, hogy az extraglomeruláris kúp alakú térbeli szövetrész valóban a többi síkban is független a környező renális intersticiemtől (sejtek közötti tér). GK: glomeruláris kapillaris, M: mezangium, VÚ: vizelet ür

embertársunk, akinek életminősége irigylésre méltó lenne. A vese működésének és felépítésének számos finom részlete – a kiterjedt kutatások ellenére – még ma sem ismert teljes mélységében.

A vese legfőbb feladata az anyagcsere végtermékeinek kiválasztása, az ion- és a vízegyensúly állandóságának biztosítása a szervezetben. A vesébe áramló vérből a több százezer kapilláris-gomolyagon (glomerulus) keresztül az azt körülvevő üregbe (glomerulus vizeletürje) majdnem teljesen fehérjementes folyadék szűrődik (ultrafiltrátum), naponta mintegy 180 liter. A vizeletürből a 180 liter szűrlet kis csatornácskákon át áramlik a vesemedencébe, miközben nagy része felszívódik, majd a hólyagba kerül, és végül vizeletként távozik, amelynek mennyisége mintegy 1–1,5 liter/nap. Óriási szervezettséget és munkát jelent a 180 liter filtrátumból a végtermékek kiürítése mellett visszaszívni a csövecskékből mindazt, amire a szervezetnek még szüksége van, cukrot, ionokat stb. Az egyik jelentős szabályozó mechanizmusnak az a feladata, hogy ha túl sok filtrátum képződik, akkor a glomerulusba vezető eret (afferens arteriola) szűkítse. Ezt tubuloglomeruláris feedback (visszacsatoló) mechanizmusnak nevezzük. Ennek anatómiai alapja e cikk tárgya, a *juxtaglomeruláris apparátus*, amely a vesében található néhány száz sejtől álló képlet. Morfológiai és funkció-

nális részletei az orvosbiológus szakemberek többsége számára is alig ismertek, annak ellenére, hogy a genetikai adottságoktól függően mintegy 0,3–1,8 millió található belőle egy-egy vesében. Ráadásul olyan fontos, alapélettani jelenségek szabályozásában vesz részt, mint a glomeruláris filtráció, a vérnyomás, a folyadékfelvétel, valamint a víz- és sóirítás. Számos betegség, például a hipertónia és a diabétesz patomechanizmusában is jelentős szerepet játszik. Ma már hajlom arra, hogy a nephron (glomerulus a hozzátartozó tubulussal) irányító központjának, agyának nevezem; nem ok nélkül.[1]

### A juxtaglomeruláris apparátus és az újonnan feltárt morfológiai sajátosságok

Golgi fénymikroszkópjával már 1889-ben felismerte és leírta, hogy a tubulus, amely eredése után kanyarulataival és hosszú egyenes szakaszaival igen messze kerül a saját glomerulusától, a disztális (távoli) szakaszon visszatér, és szoros kapcsolatba kerül ugyanazon glomerulus vaszkuláris pólusával (**1. ábra**). Ennek alapján feltételezte, hogy a vese vaszkuláris és tubuláris elemeinek e következetes kapcsolata szabályozási mechanizmusok alapjául szolgál.

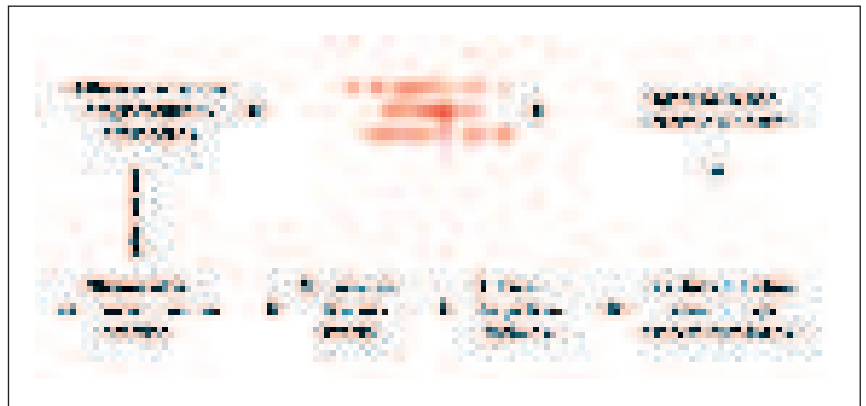
Ma ezt az érintkező részt juxtaglomeruláris apparátusnak (JGA) hívjuk, amely a disztális tubulus speciális sejtcsoportjából, a macula densából (MD), az afferens arteriola (AA)

renint termelő granulás vagy epithelioid sejteiből, a Goormaghtigh-sejtekből (extraglomeruláris mesangium vagy laci) és az efferens arteriolának (EA) a területet határoló szakaszából áll (**2. ábra**).

A *juxtaglomeruláris apparátus* elnevezés Goormaghtigh-tól (1937) származik. Ő pusztán morfológiai alapon a következő hipotézist fogalmazta meg: „*A macula densa egy érzékelő helyként szolgálhat..., automatikusan szabályozhatja a glomeruláris keringést... az elhaladó vizelet fizikokémiai állapotának megfelelően...*”. Később Goormaghtigh (1945) azt is megfigyelte, hogy ischaemiás (rossz vérellátású) vesében nő a granulás sejtek száma. Kitérő és részletes morfológiai megfigyelései alapján egy bonyolult, de meglepően igaz elméletet állított fel a juxtaglomeruláris apparátus a vesekeringés szabályozásában betöltött szerepének részleteiről. Feltételezte, hogy egy *plazmaprotein* (később  $\alpha_2$ -globulinként azonosították) diffundál az afferens arteriola endotéliumán keresztül a juxtaglomeruláris apparátus intersticiumába, amelyet az endokrin sejtek által elválasztott „*renartrine*” (azóta reninként azonosították, granulás epithelioid sejtek szekretálják) aktivál. Az aktiválódás eredménye egy vazóaktív anyag (ma, mint angiotenzin II ismert), amely azután közvetlenül hat a környező simaizomszövetekre. Ez a hipotézis most már nemcsak lokális véráramlási szabályozó szerepet biztosított a juxtaglomeruláris apparátusnak, hanem lehetőséget adott arra is, hogy úgy szemléljük, mint egy, a szervezet egésze számára fontos, a só- és vízháztartást, a vérnyomás szabályozását stb. befolyásoló endokrin szervet (**3. ábra**).

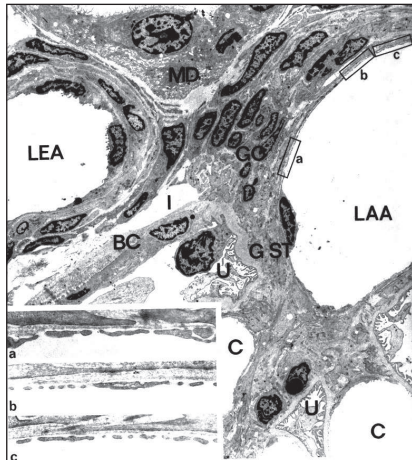
A kutatók sokáig úgy gondolták, hogy a juxtaglomeruláris apparátusnak stabil intersticiális környezete van, így ideális közeget biztosít a glomeruláris filtráció-

**3. ábra.** A klasszikus tubuloglomeruláris (negatív, „long loop”) feedback mechanizmus sémás folyamatábrája. A glomeruláris filtráció változása számos és bonyolult lépésen keresztül az afferens arteriola ellenállását úgy változtatja meg, hogy az gátolja a filtráció további növekedését vagy csökkenését. A pirossal jelzett rész – a korábban nem vizsgált – JGA folyadékgyensúlyának a humorális



ót szabályozó tubuloglomeruláris feedback bonyolult mechanizmusának a macula densától a renintartalmú granulált sejtekig haladó humorális jel átviteléhez. Ezt az elképzelést az a megfigyelés is támogatja, miszerint a juxtaglomeruláris apparátus intersticiumban található extraglomeruláris mezangiális sejtek számtalan nyúlvánnyal, és ennek következtében kivételesen nagy sejtfelülettel rendelkeznek, amely elősegíti a mediátorkoncentráció változásának érzékelését a tubuloglomeruláris feedback szabályozási mechanizmusának aktiválódásakor.

A juxtaglomeruláris apparátus stabil intersticiális folyadékterével kapcsolatban felvetettük, hogy már egyszerű morfológiai megfontolások alapján is aligha elképzelhető, hogy a szervecske kúp alakú extraglomeruláris mezangiális terét három csőszerű képződmény: az afferens és az efferens arteriola, a disztális tubulus a macula densával úgy zárja le, illetve be, hogy annak intersticiális folyadéka ne közlekedjék töb-



**4. ábra.** Patkány juxtaglomeruláris apparátus elektronmikroszkópos képe. Az afferens arteriola extraglomeruláris mezangiális sejtek felé néző endotélijének kinagyított részein (a, b, c) meglepő módon a glomeruláris kapillárisokra emlékeztető fenesztráció látszik. MD: macula densa, LEA: efferens arteriola lumene, LAA: afferens arteriola lumene, I: intersticiális tér, BC: Bowman-tok, GST: glomeruláris szár, U: vizeletúr, GO: Goormaghtigh-sejtek (extraglomeruláris mesangium)

bé-kevésbé szabadon a vese intersticiumban. Különböző kísérleti módszerek felhasználásával sikerült bizonyítékokat találnunk arra, hogy kételkedésünk jogos volt. Bizonyítottuk, hogy a juxtaglomeruláris apparátus nem zárt, stabil egységként viselkedik, és jelentős intersticiális folyadékmozgás jellemzi. Kimutattuk, hogy a helyi nyomáskülön-

ségeknek megfelelően folyadék áramlik a juxtaglomeruláris intersticiumba az afferens arteriolából az általunk leírt lyukacsos fenesztrált endotéliumon, a glomerulusból a „mezangiális fű”-n, illetve a vizeletúrból a speciális elhelyezkedésű, általunk feltárt filtrációs réseken keresztül.

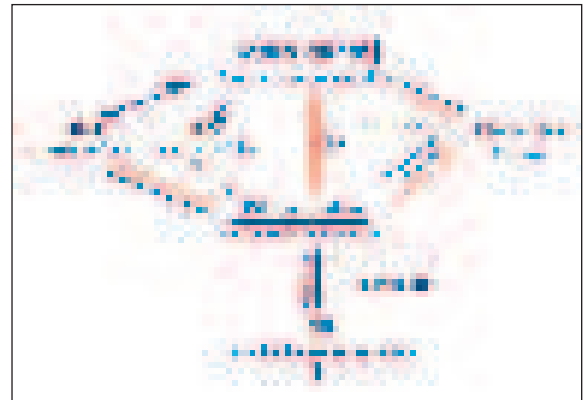
### Lyukacsos endotélsejtek az afferens arteriola disztális részén

Az afferens arteriola endotéliuma a disztális (juxtaglomeruláris) szakaszon különbözik az arteriolát a proximális, azaz a glomerulustól távolabb eső szakaszon bélelt endotélium szerkezetétől. A juxtaglomeruláris arteriola szakasz endotéliuma nem szorosan záró réteget képez, hanem ahogyan általában a hormontermelő szervek arterioláiban; a réteg „lyukacsos”, azaz fenesztrált (4. ábra). A fenesztrumok átmérője különböző, és mintegy 50–250 nanométer között változik. A fenesztrumok az epithelioid, illetve az extraglomeruláris mezangiális sejtek felé néznek. Patkányban, alapállapotban a fenesztrált endotélium mintegy 600  $\mu\text{m}^2$ -es területet borít. A pórusok szerkezetük alapján az intraglomeruláris endotélium fenesztrációjához hasonlítanak, azaz diaphragmával nem rendelkeznek. Ennek megfelelően az afferens arteriola disztális része szerkezetileg megegyezik a glomerulus kapilláris felépítésével.

A fenesztrumok előfordulása nem korlátozódik csak egyetlen fajra; ez általános jelenség. A kísérletes emlősállatokon (patkány, mókuscickány, egér) kívül kimutattuk emberben, sőt az amphiumában (halgöte) is. A fenesztrumok filogenetikai korai megjelenése, azaz ősi jelenléte funkcionális fontosságra utal. A fenesztrumok szerepet játszhatnak számos élettani és kóreltani folyamatban, mint reninszekréció, renális hemodinamika szabályozása, gyulladásozó folyamatok, érlemezés. Már morfológiai megjelenésük alapján is feltételezhető, hogy a glomeruláris kapilláris fenesztrációjához hasonlóan, rajtuk keresztül folyadék filtrálódik. Ezen feltételezést igazoltuk nyomjelző dózissal neutralizált ferritinszemcsék adásával. A ferritinszemcséknek az artéria renálisok felletti aorta szakaszba történő beadását követően 15 perc múlva a szemcséket már ki tudtuk

mutatni nemcsak a fenesztrált aortaszakasz falának sejtek közötti állományában, hanem a JGA intersticiumban is.

Mindezek alapján leírtunk egy, a glomeruláris filtráció szabályozásában résztvevő vaszkulo-vaszkuláris (feed forward) mechanizmust, amelynek működése amphiumában, mikropunkciós technika fel-



**5. ábra.** A „short loop” tubuloglomeruláris feedback és illeszkedése a „klasszikus” tubuloglomeruláris feedback mechanizmushoz. A „short loop” mechanizmust a vaszkuláris, míg a „long loop” választ a tubuláris folyadékáramlás és összetétel, illetve nyomásváltozás indítja el. Az utóbbi esetben a válasz kialakulása később következik be. Az végrehajtott szár a két mechanizmus esetén közös. VSMS: simaizomsejt; JGEC: juxtaglomeruláris epithel (renin tartalmú) sejt; MD: macula densa

használásával igazolást nyert (5. ábra).

Kimutattuk, hogy az afferens arteriola fenesztrált endotéllel borított területének kiterjedése függ a renin-angiotenzin rendszer aktivitásától. Ezért az életkor, a stressz és számos betegség, illetve farmakológiai beavatkozás alapvetően befolyásolja a fenesztrált endotélium területének nagyságát.

Újabb, modern képalkotó technika alkalmazásával, multifoton lézermikroszkópiával élő állatban is sikerült láthatóvá tennünk a fenesztrumokat, és igazolnunk szerepüket a filtrációban és a reninválasztásban. Azt korábban is tudtuk, hogy az afferens arteriola falában képződő renin egy része az ér lumenébe kerül, de ennek mechanizmusát, morfológiai alapját nem ismertük, hiszen a renin túl nagy molekula ahhoz, hogy a zárt endotélrétegen keresztül könnyedén átjuthasson.

Kísérleteinkkel bizonyítottuk, hogy az afferens arteriola felépítésében és működésében is két egymástól jól elkülöníthető szakaszból áll, amelyek határvonala az életkortól, a renin-angiotenzin rendszer aktuális állapotától függően változik. Ebből következően például a renin-angiotenzin rendszer aktivitását befolyásoló gyógyszereket szedő magas vérnyomású vagy cukorbeteg veséjében található több millió nephron, illetve afferens arteriola szerkeze-

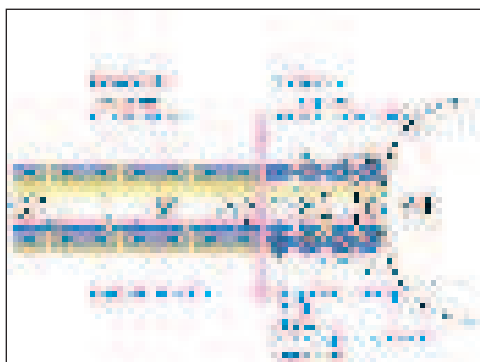
ta – a gyógyszer szedése közben, illetve hatására – jelentősen megváltozik (6. ábra).

### A fenesztráció/endotéliális nanocsatorna kimutatása atomerő mikroszkóppal

Az atomerő mikroszkópia (AEM) új lehetőség arra, hogy a nanométeres tartományban is részletgazdag és igen jó minőségű képet nyerjünk különböző felszínekről, így például a sejtmembránról. A módszer lényege, hogy egy nanoméretű szilikon vagy szilikon-nitrit tühegy mechanikusan végigpásztazza a vizsgálandó felszínt. A hegy térbeli mozgását a rávetített lézerefény visszaverődésének változásai alapján számítógépes szoftver rögzíti, majd ebből háromdimenziós képet készít, amellyel nemcsak a membrán fehérjeláncainak térbeli nyúlványait láthatjuk, hanem a fenesztrációt is különböző mélységben vizualizálhatjuk.

A fenesztrumok mérete AEM-módszerrel mérve ugyanabba a tartományba esett, mint amit a fenesztráció eredeti leírásakor *in vitro* az afferens arteriolában elektronmikroszkóppal láttunk. Az AEM-technika lehetővé tette, hogy meghatározzuk az átmérő méret szerinti eloszlását. Kiderült, hogy a leggyakoribb a 100–200 nm alatti átmérőjű szájadék, és a 400–500 nm-es szájadékok csak elvétve fordulnak elő. A szájadékok borította összes felületben a nagyobb átmérőjű nyílások még alacsony számuk ellenére is jelentősen közrejátszanak. Számításaink szerint ebben a preparátumban az endotélsejtek felületének kb. 0,2%-át fedi fenesztra. Az AEM azt is lehetővé tette, hogy a fenesztrációt ne síkbeli kép-

**6. ábra. Az afferens arteriola sematikus képe. Amíg a proximális szakaszt simaizomsejtek és nem fenesztrált endotél jellemzi, addig a disztális szakasz myosint nem tartalmazó granularis, azaz renin-tartalmú sejtekből áll, amelyet permeabilis, azaz fenesztrált endotélium (nyilak) borít. Az ér üregében lévő vízszintes nyíl a két szakasz változó határvonalát (arányát) jelzi. A fekete szemcsék a ferritinmolekulák megoszlását mutatják. Az eltérő felépítettségű**



zödményként vizsgáljuk, hanem a valóságuk megfelelően nanocsatornáként tanulmányozzuk. Az endotéliális nanocsatornák nagy nagyítással jellegzetes formájúak. A felszíni bejárati nyílás felhányt szélű, ovális vagy körhöz közelálló (7. ábra). Ha a csatornákat mélyebb rétegekbe követjük, kiderül, hogy azok tölsér formájúak.

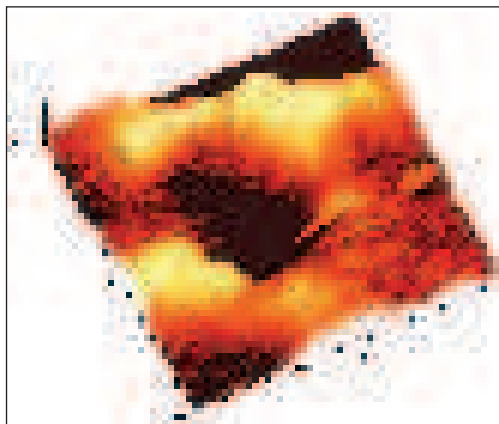
A technikából következik, hogy a csatorna csak mintegy 100–150 nm mélységig tehető láthatóvá, azaz a túlsó szájadék ugyanabban a preparátumban nem tanulmányozható. Részletesebb elemzés azt is kimutatta, hogy a HUVEC- (humán köldökzsinór eredetű endotél) sejtek fenesztrációja különbözik az afferens arteriolától, mert diaphragmát tartalmaz. Elektronmikroszkópos eredményeink arra utalnak, hogy itt a „csatornák” caveolák (a sejtek citoplazmájában lévő, az extracelluláris térrel közlekedő tasak, hólyagocskák, a sejtmembrán betüremkedése) összenyílásával keletkező, bonyolult hálózatok lehetnek, amelyek ugyancsak hozzájárulhatnak a sejrtér különböző ingerekkel kiváltható permeabilitás növekedéséhez. [2]

### Endotéliális fenesztráció kimutatása/láthatóvá tétele élő állat afferens arteriolájában multifoton lézermikroszkópiával

A modern multifoton lézermikroszkópiával vizsgálhatjuk az intakt, élő szövetek morfológiáját, illetve élettani folyamatok valósidejű történéseit. Vesében a multifoton lézer  $\approx 200\text{--}300$  nm mélységig képes behatolni, amely már alkalmas felszíni glomerulusok, a JGA és az afferens arteriola fenesztrátumainak tanulmányozására is. [3]

A patkányban a vese felszínét multifoton lézermikroszkóppal vizsgáltuk. A renint zöld festékkel, az endotél lucifer-sárgával, a plazmát piros, dextran-rhodamine B-vel jelöltük. Megfelelő hullámhosszú lézerefény hatására a fluoreszkáló festékek láthatóvá tették élő állatban a keringő vörösvértesteket, a renin granulomokot és az endotél szerkezetét München-Wistar-patkányokban, ahol a vese felszínén is található glomerulusok. A festékek beadása után az afferens arteriola sárgán festődő endotél-fala éles vonalként látszott a proximális renin-negatív érszakaszon. Ahol azonban az afferens arteriola fala külső és belső felszíne körül megjelentek a reningranulomok, az éles sárga csík elmosódottá, szagga-

tottá vált (8. ábra). Nagyobb nagyítással jól látszott, hogy az elmosódottság a lyukacsos/fenesztrált szerkezet következménye volt. A fenesztráció, illetve az ugyancsak jól látható reningranulomok egymáshoz viszonyított mérete, elhelyezkedése helyenként figyelemremélően mutatta az elképzelésünk realitását,



**7. ábra. Endotéliális nanocsatorna bejázatának (fenesztrum) nagy felbontású (2x2  $\mu\text{m}$  felület) sejt felszíni képe atomerő mikroszkóppal készült képen. Jól látható a csatorna nyílása, a szájadéka körül található kiemelkedés, a**

azt, hogy a reningranulomok az általunk leírt endotéliális csatornán keresztül kerülhetnek a keringésbe. Az élő állatban végzett mérések ismét szoros korrelációt mutattak a renin pozitív és a fenesztrált endotéllel rendelkező érszakaszok hosszai között. [4]

Élő állat intakt nephronjában multifoton lézermikroszkópia segítségével elsőként detektáltuk az afferens arteriola fenesztrált endotéljén keresztüli filtrációt, és ezt összehasonlítottuk a glomeruláris filtráció értékével.

Az intravénásan beadott lucifer-sárga (LS) bolust követően a festék mintegy 5 másodpercen belül megjelenik az afferens arteriolában és a glomerulusban, és azután a Bowman-térbe, majd a korai proximális tubulusba filtrálódik. Az eseményeket videón rögzítve követni tudtuk az LS-festék fluoreszcens intenzitásának változását a JGA területén. Az LS afferens arteriolának a lumenben való megjelenésével egy időben LS fluoreszcenciát detektáltunk a JGA intersticiumban éppen úgy, mint a disztális, glomerulushoz közeli afferens arteriola körül. Az LS fluoreszcens „hullám” a JGA-ból minden irányban terjedt, és 5 másodpercen belül a JGA intersticiumból kimosódott. A JGA intersticiumban található maximális fluoreszcens intenzitás közel 20%-a volt az afferens arteriolában található maximumnak. A fluoreszcens festék megoszlása a disztális afferens arteriolaszakasz mentén az intersticiumban heterogén volt. A glomeruláris vaszkuláris pólushoz legközelebb eső részen mutatta a legnagyobb aktivitást, míg a fluoreszcencia az afferens arteriola

proximális szegmentje körül minimális volt (9. ábra). Az intenzív fluoreszcencia-festődést mutató szegmentum hossza korrelált a jelzett renin pozitív szakasz hosszával.

Elsőként sikerült tehát kimutatnunk, illetve élő állatban vizualizálnunk és kvantifikálnunk az afferens arteriolából a fenesztrált endotélien keresztüli folyadék filtrációt. Adataink szerint az afferens arteriolából folyamatosan kiáramló folyadékmennyiség alapállapotban a glomeruláris filtrátumnak mintegy 20%-a, ami az emberben kb. napi 36 litert jelent. Az arteriolából az intersticiumba való jelentős mennyiségű folyadék kiáramlásának, illetve e folyamatnak az angiotenzin rendszer aktuális aktivitásától való függésének mi a fiziológiás jelentősége, illetve a betegségek kialakulásában való esteleges szerepe, az egyelőre tisztázatlan, illetve beláthatatlan.

### Jövőbeli kutatási irányok

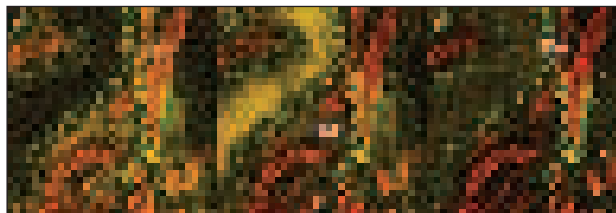
Az itt összefoglalt kutatási eredmények lehetővé tették, hogy a juxtaglomeruláris apparátussal és az afferens arteriolával kapcsolatos számos eddig fel nem ismert, vagy rosszul értelmezett összefüggést tisztázzunk, és új szabályozási mechanizmusokat írjunk le. Az új eredmények és megfigyelések azonban újabb kérdéseket és kutatási irányokat is felvetnek. Ezek közül az alábbiakban néhányat megemlítek.

Az élő állatban kimutatott fiziológiásan is jelen lévő, jelentős mennyiségű afferens arterioláris filtráció elkerülhetetlen-

az arteriolás filtráció élettani jelentőségét és kóreltani következményét. Az elmúlt évtizedben tanúi voltunk annak, hogy miként változott meg egy csapásra a hipertónia pathomechanizmusával és öröklődésével kapcsolatos elképzelésünk, amikor kiderült, hogy a vesében található glomerulusok száma különbözik attól, amit eddig, több mint fél évszázadon keresztül hirdettünk. Amióta tudjuk, hogy a normál populációban a glomerulusok száma 300–1800 ezer/vese között változik, azóta még a napi gyógyszeradagolás gyakorlatát is át kell gondolnunk, különösen az idős betegek esetében. Ugyanígy kiderülhet, hogy az általunk kimutatott afferens arterioláris filtráció – amelynek mértékét számos, a renin-angiotenzin rendszer aktivitását megváltoztató orvosi beavatkozás befolyásolja – megváltoztathatja a különböző vesebetegségek pathomechanizmusával kapcsolatos elképzeléseinket. Vizsgálunk kell, hogy mi a jelentősége/szerepe ennek az arterioláris filtrációnak élettani körülmények között, illetve különböző betegségekben. Fel kell tárnunk, hogy azoknak a gyógyszereknek, melyek befolyásolják az arteriola szerkezetét és következményesen a filtrációt, változik-e ezáltal a hatásuk.

A glomeruláris filtráció szabályozásában résztvevő rövid hurok „short loop” mechanizmus részleteit, és a mindennapi életben való szerepét ugyancsak meg kell ismernünk. Nem tudjuk, hogy milyen arányban működik együtt a tubuloglomeruláris feedback mechanizmussal. Nem tudjuk, hogy a renin-angiotenzin rendszer miként hat rá, illetve a pórusok számának növekedése hogyan befolyásolja a mechanizmust.

A leírt megfigyelések még bizonyos reninfüggő hipertóniák mechanizmusának magyarázatát is megváltoztathatják. Tisztázni kell, hogy a renin elválasztásában és a reninnek a keringésbe kerülésében pontosan milyen szerepe van a fenesztrációnak. Lehet-e esetleg a fenesztrumokon keresztül, célzottan nanomedicinákat eljuttatni a renin granulált sejtekhez. Lehet-e ez egy új megközelítése a hipertónia pathomechanizmusának és terápiájának.



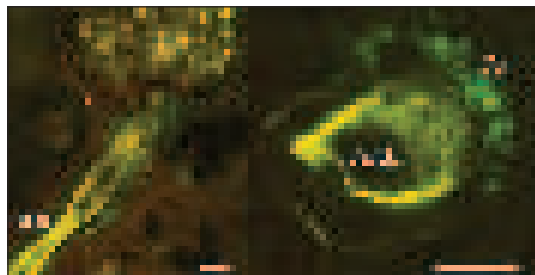
9. ábra. Élő állatban végzett multifoton lézermikroszkópos videometriás felvétel 3 különböző állapotban. a: a sárga festék szinte egyszerre jelenik meg az afferens arteriola disztális reningranulált szakaszán az éren belül és kívül (!). A JGA extraglomeruláris mezanigalis területén és a glomeruláris kapillárisban; b: a glomerulusból a proximális tubulusba jut a festék; c: a festék már kimosódott a rendszerből. Fehér vonal: 20  $\mu$ m

Természetesen a fenti előrejelzés a közvetlen jövőre szól. Az orvosi és biológiai tudományok olyan gyorsan fejlődnek, hogy lehetetlen megjósolni a jövőt éppen úgy, mint ahogy például 100 éve, ismeretek hiányában, aligha tudták volna elképzelni, hogy mobiltelefonok, számítógépek lesznek, alapvetően megváltoztatva az emberi életvitel és fejlődés lehetőségeit. Abban azonban biztosak lehetünk, hogy a fejlődés nem áll meg, sőt ismereteink gyarapodásával egyre gyorsul. Eljön majd az idő, amikor az ember az afferens arteriolája endotéliális fenesztrációjának méretét éppen úgy előre megrendelheti, mint a kívánatos glomerulus számát, telomerjeinek hosszúságát, nem is beszélve egyéb méreteiről. Vajon ehhez is 100 év kell, vagy csak 50? Ki mondja meg?

\*Készült a szerző *Studia Physiologica* 16/2012 kismonográfiájának felhasználásával

### Irodalom

- [1] Rosivall L.: A juxtaglomeruláris apparátus (JGA). A vese agyának felépítése és működése. In: *Studia Physiologica*, szerk. Nagy Z., *Semmelweis Kiadó*, Budapest, 16: 1-60, ISSN 1219 2791, ISBN 978 963 331 209 4, 2012
- [2] Bodor Cs., Nagy J.P., Végh B., Németh A., Jenői A., MirzaHosseini S., Sebe A., Rosivall L.: Angiotensin II increases the permeability and PV-1 expression of endothelial cells. *AJP-Cell Physiology*, 302 (1): C267-76, 2012
- [3] Sipos A., Toma I., Kang J.J., Rosivall L., Peti-Peterdi J.: Advances in renal (patho)physiology using multi-photon microscopy. *Kidney International*, 72 (10): 1188-1191, 2007
- [4] Rosivall L.: Intrarenal renin ? angiotensin system. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 302 (2): 185-192, 2009.
- [5] Rosivall L., MirzaHosseini S., Toma I., Sipos A., Peti-Peterdi J.: Fluid flow in the juxtaglomerular interstitium visualized in vivo. *AJP: Renal Physiology*, 291: F1241-1247, 2006



8. ábra. Az afferens arteriola juxtaglomeruláris végének multifoton lézermikroszkópos hosszanti képe élő állatban, az endotél felszínére fókuszálva. Jól láthatók a fenesztrumok, amelyek átmérője megmérhető. Ugyancsak jól látható a sárgán festődő endotélium fenesztráltsága a disztális szakaszon, illetve a körülötte lévő granulált epithelioidsejtek reninszemcséi (zöld). Jobb oldalon, a keresztmetszeti képen az egyes fenesztrumok is kivehetők a reningranulomok (RG) közelében. Fehér vonal: 20  $\mu$ m

né teszi a veseműködésről, a vesén belüli kompartmentek közötti folyadékáramlásról, -mozgásról alkotott nézeteink újragondolását. Újra kell értelmeznünk a vesében lezajló filtrációt, illetve meg kell határoznunk

# A nanorészecskék okozta egészségkárosító hatások

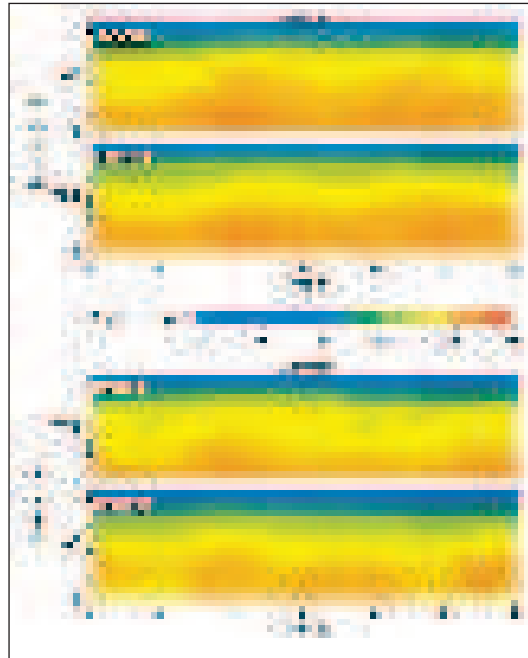
A minket körülvevő levegő ritkán teljesen „tisztá”; általában megtalálhatók benne olyan gázok, gőzök, szilárd vagy folyékony anyagszemcsék (porok, aeroszolok), melyek az ilyen levegőt belélegző ember szervezetében különböző kóros folyamatokat idézhetnek elő.

A mikrométer tartományba eső (fénymikroszkópban látható) porrészecskék által – leggyakrabban munkahelyi kitettségéből eredően – okozott betegségeket, mint a szilikózis vagy az aszbestózis, régóta jól ismeri az orvostudomány, mind a porok hatásmechanizmusát, mind pedig a tüneteket, a kezelést és a megelőzést illetően. Az azonban, hogy a környezetünkben számtalan nanométer tartományba eső (csak elektronmikroszkóppal észlelhető) részecske is jelen van, s hogy ezek milyen módon és mértékben képesek az egészséget károsítani, csak 1990 körül került a kutatás homlokterébe. Azóta már tudjuk, hogy elsősorban az emberi tevékenységből származó, környezetszennyező nanorészecskék – önállóan, vagy más patogén tényezőkkel együtt – különböző súlyos, esetenként halálos kimenetelű megbetegedést válthatnak ki. Feltétlenül meg kell említeni a nanotechnológiai kutatásokat és azok eredményeinek már iparszerű alkalmazását, melynek következtében munkaköri behatásként exponenciálisan növekvő számú dolgozó kerül kontaktusba sokszor ismeretlen, illetve újonnan szintetizált, még nem tökéletesen leírt tulajdonságú nanorészecskékkel.

Előre kell bocsátani, hogy a rendelkezésre álló keret limitált volta miatt, a rendkívül szerteágazó s egyben komplex téma ismeretése a következőkben csak vázlatoszerűen lehetséges. (Az irodalomban is csak összefoglaló jellegű munkákat sorolok fel.)

## A nanorészecskék eredete

Az embert érő nanopartikulumok természetes és mesterséges eredetűek lehetnek. Az előbbieket például a kőzetek mállása, talajrészecskék szétesése következtében jönnek létre. Elsősorban a kőzetalkotó oxidokból (SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, FeO, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CaO stb.) és karbonátok-



**1. ábra. Német városok levegőjének téli/nyári nano- és mikropor szennyeződése (Mérés: 1997. február 1. – 2001. augusztus 31., 7 nap/hét, 24 óra/nap; a folyamatos mintavétel összesített értékei)**  
(Tuch Th. M., *Atm. Env.* 2003.)

ból (CaCO<sub>3</sub>, MgCO<sub>3</sub>) állnak és a szél által szállítva keletkezésük helyétől messze, akár másik kontinensre is eljuthatnak (a Szahara porát a passzátszelek a Karib-szigetekre, a Góbi-sivatagét a nyugati szelek az USA és Kanada nyugati partvidékéig is elszállítják). Vulkáni tevékenység során vagy természetes égési folyamatok (pl. erdőtűz) eredményeképpen, a mikrométer tartományú részecskék mellett, nanoméretűek is nagy mennyiségben kerülnek a levegőbe, s ebbe a tartományba tartoznak a vízpermetből, pl. a tengervíz elpárolgása során kiváló sószemcsék is. Ilyen méretűek a legkisebb élő szervezetek (vírusok, nanobaktériumok), a fejlettebb élőlények sejtjeinek sejt szervecskéi (mitochondrium, endoplazmatikus retikulum stb.), és az ún. aeroplankton (a légkörben szabadon vagy összetapadtan lebegő baktériumok, vírusok, pollenek, spórák) egyes elemei is.

A nanorészecskéket keltő emberi tevékenységek közül legfontosabbak az égetési, tüzelési folyamatok. A fosszilis vagy biomassza-eredetű erőművi és lakossági tüzelőanyagok, valamint a különféle üzemanyagok égésekor igen nagy számban keletkeznek nanorészecskék. Főleg a hatékony részecskeszűrő nélküli dízelmotorok, de a benzin- és a gázüzemű motorok is a szennyező gázok mellett igen sok nanorészecskét is kibocsátanak. Ennek kb. 90%-a szénelapú gömbszerű nanorészecske, a dízeleknél 20–130 nm, a többiekénél 20–60 nm átmérővel. (A korábban használt ólmozott benzin ólomtartalma is elsősorban a kipufogógáz nanorészecskéivel került a környezetbe.)

A szilárd anyagok (szén, érc, kő stb.) kitermeléséből, szállításából, a fémes és nemfémes szerkezeti anyagok előállítására és megmunkálására (kohászat, hegesztés, forgácsolás, csiszolás stb.) során is jelentős mennyiségben kerülnek nanorészecskék a munkatér

levegőjébe. A mezőgazdasági talajművelés során (a már említett természetes talajfolyamatokhoz hasonlóan) szintén keletkeznek.

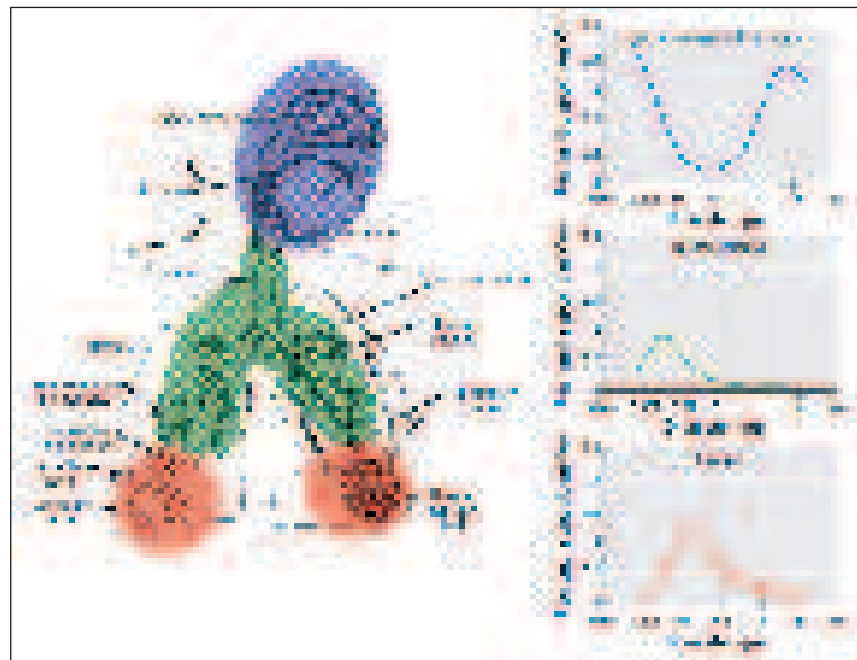
A lakossági nanorészecske-expozíciójában a mesterséges, emberi eredetű részecskék szerepe a döntő, a természetes eredetűek általában elhanyagolhatóak.

A nagyvárosi levegő nanorészecske-tartalma legerősebben az adott hely közlekedési terhelésével függ össze, ahogy azt a több európai városban (Erfurt, Lipcse, Helsinki, Manchester, London) végzett részletes kutatások megállapították. Míg „tisztának” tekinthető levegő 1 ml-ében átlagosan 5-10 ezer nanorészecske mérhető, intenzív közlekedési szennyeződés eredményeképpen ez az érték elérheti a 3 millió szemcse/ml-t is. Ilyen eredmények mutatkoztak Budapest egyes pontjain végzett mérések során is. Fontos tudni azt is, hogy az égési (pl. köz-

lekedési, fűtési) eredetű nanoszemcsékkel együtt a felületükre kitapadt humán daganatkeltő égéstermékek, pl. policiklusos aromás szénhidrogének is a szervezetbe kerülnek, fokozva a megbetegítő hatást.

Lakossági epidemiológiai vizsgálatok mutattak rá, hogy egyes krónikus légzőszervi és keringési megbetegedések gyakorisága más tényezők mellett a nano-expozícióval is összefüggésbe hozható. A nagy közlekedési eredetű szennyezettség által érintett lakosok körében a keringési- és légzőrendszeri betegségek magasabb gyakorisága, a betegek

– a dolgozók munkájuk során jelentős számú nanorészecskét lélegeznek be. A kóros következményekben, a nanopartikulumok sajátos tulajdonságai mellett, a részecskék toxikus nehézfém- (mangán, króm, kadmium, ólom stb.) tartalmának is szerepe van. A foglalkozási expozícióval érintett dolgozók száma nemcsak azért nő, mert mind több munkatevékenységgel kapcsolatban derül ki, hogy ott nanoszemcsék is keletkeznek, hanem a nanotechnológia, sőt ma inkább már nanoipar fejlődése és az abban dolgozók számának folyamatos növekedése következtében is.



**2. ábra. A nanorészecskék légutakon belüli lerakódása. A: A légzőszerv struktúrája; B: A nano/mikrorészecskék eloszlási gyakorisága; Kék: felső légutak (orrüreg, garat, gége); Zöld: középső légutak (légső, hörgők, hörgőcskék); Piros: alsó légutak (léghólyagok) (Oberdörster és mtsai, *Env. Health Persp.* 2005)**

állapota, valamint az ilyen eredetű halálozások szoros időbeli összefüggést mutattak az ottani nanorészecske-szintekkel. A gyermekori daganatok előfordulását is kapcsolatba lehetett hozni a születés előtti, valamint a korai gyermekkori közlekedési eredetű expozícióval.

A lakosságot azonban nemcsak a kültéri, hanem a beltéri levegő nanorészecske-tartalma is érinti. Azok a főzés, fűtés (pl. kandalló) és különösen a lakáson, munkahelyen belüli dohányzás következtében jelennek meg a belélegzett levegőben. Egyértelmű összefüggés mutatható ki a gyermekek egyes, elsősorban légúti megbetegedései (középfülgyulladás, tüdőgyulladás, asztma) és a szülők dohányzásával összefüggő füst nano-expozíciója között.

Munkahelyi expozíciós mérések szerint bizonyos foglalkozásokban – kohászat, hegesztés, fémmezmunkálás (forgácsolás, csiszolás)

### Általános toxikológiai sajátosságok

A nanorészecskék és az élő szervezetek kölcsönhatásait, a toxikus és más hatásokat számos állatkísérletben vizsgálták, melyek mellett humán adatok is igazolták azoknak különböző egészségkárosító folyamatokat kiváltó behatásait.

A legjellegzetesebb toxikológiai tulajdonság az, hogy a nanorészecskék esetében a mérgező hatás mértéke nem a szervezetbe került anyag mennyiségével arányos – ahogyan azt a toxikológia egyik alapelve kimondja –, hanem a bekerült részecskék összesített felületével. Azonos összdózis mellett (pl. mg/testtömeg-kg-ban mérve) ugyanazon anyag nanoméretű (<100 nm) formájának károsító hatása (pl. a kezelt patkányok légutáiban kialakuló gyulladás) kifejezettebb, mint az azonos összetételű, de nagyobb szemcseméretűeké. A nanorészecskék terén tehát a dó-

zis-hatás összefüggés úgy szól, hogy a kisebb részecskék nagyobb felülete, valamint az egységenkénti (pl. ml) részecske-össztömeg együttesen határozza meg a létrejövő kóros folyamatot. Ez az összefüggés igaznak bizonyult a különböző összetételű és szemcseméretű részecskékre, függetlenül attól, hogy milyen jellegű kóros folyamat (oxidatív stressz, gyulladás, DNS-károsodás stb.) volt a vizsgálat tárgya. (Ezen kísérletekből az is kiderült, hogy a nagyobb részecskék hajlamosabbak az aggregációra, mely állapot csökkenti összfelületüket, s ez által hatásukat is.)

A nanorészecskék méretén kívül az alakjuk is befolyásolja a biológiai-toxikológiai hatásait. A részecskéket normál esetben nagyjából gömb- vagy kocka alakúnak tételezik fel. Sok ismert anyagnál azonban a néhány nm átmérőhöz esetleg több száz vagy több ezer nm hosszúság társul – ilyenek a jól ismert struktúrájú azbeszt rostjai, melyek az ember tüdejében maradandó rostos elváltozást, valamint tüdő- és mellhártyadaganatot okoznak. Hasonló méretarányúak a nanotechnológia által létrehozott egy- vagy többfalú szén nanocsövek, melyekkel kapcsolatban még nem tudjuk biztosan, van-e az azbeszthez hasonló humán toxikus hatásuk (az viszont már ismert, hogy szén nanocsövek a koromban is megtalálhatók).

A fenti – kémiai összetételtől független – hatások mellett van egy olyan paraméter, mely befolyásolja a toxikus hatást, és részben a kémiai összetétel függvénye, ez pedig a részecske felszíni kristályszerkezete. A  $TiO_2$  két különböző formájával végzett kísérletben a 200 nm méretű, de rutil kristályszerkezetű s annak megfelelő felszíni reaktivitást mutató szemcsék kiváltották a DNS károsodását, az ugyanilyen nagyságú atánáz részecskék viszont, melyeknek más a felszíni struktúrája, nem hoztak létre ilyen változást. A felszín kristályszerkezetének szerepét más kémiai összetételűek esetében is megállapították.

### Az emberi expozíció formái és az általuk kiváltott kóros folyamatok

Arra, hogy az emberi szervezetbe került nanorészecskék milyen folyamatokat idéznek elő, elsősorban egyes, ilyen expozícióval járó foglalkozásokhoz kötődő betegségek gyakoriságának megnövekedése hívta fel a figyelmet.

A környezetből az emberi szervezetbe három alapvető módon – inhalációval, a bőrön keresztül, a gyomor-béltraktusból felszívódva – kerülhetnek be a nanorészecskék.

#### Belélegzéssel történő expozíció

Ez a leggyakoribb eset, elsősorban azért, mert a környezetben – legyen szó nyílt vagy zárt térről, munkahelyről vagy lakókörnyezetről – a nanorészecskék leginkább a légtérben találhatók meg, mivel

tipikusan eleve oda kerülnek égéstermékkel, ipari porral stb., és onnan igen lassan, napok alatt ülepednek csak ki.

A belélegzett nanorészecskéknek a légutakban történő lerakódása, illetve kitapadása függ a légutak anatómiai sajátosságaitól, a légvételek mélységétől és szaporaságától, valamint a szemcsék méretétől és formájától (gömböszzerű vagy megnyúlt). Modellmérések alapján kiderült, hogy az egyes régiókban (felső légutak, alsó légutak, tüdő légzőfelülete) a részecskék kiülepedése nem lineárisan függ az átmérőtől; az 5–50 nm átmérőjűek az alveolusokban (tüdőhólyagocskákban), míg az ennél kisebbek, illetve nagyobbak elsősorban a felsőbb szakaszokban deponálódnak. Az alveolusok szerepe a belélegzett anyagok felszívódásában nemcsak nagy, akár 100 m<sup>2</sup>-es összfelületük miatt jelentős, hanem azért is, mert itt az alveoláris hám felszíne és a kapillárisokat bélelő endotélsejtek belső felszíne közti távolság csak kb. 500 nm, melyen a nanopartikulumok – különösen a lipofil felszínűek – gyorsan át tudnak jutni.

A szerkezet képes a légzőrendszerbe jutott szemcsék (részleges) eltávolítására. Mivel a nanorészecskék többsége az alveolusokban rakódik le, eltávolításokért elsősorban az ottani falósejtek felelősek. A fagocitózis intenzitását a szemcsék felületi sajátosságai (töltés, hidrofilitás, szerves/szerveetlen összetétel stb.) jelentősen befolyásolja. Nem vízdékony, nano- és mikroméretű TiO<sub>2</sub>-részecskék inhalálatakor megállapították, hogy a makrofágok (nagy kötőszöveti falósejtek) a nanoméretű szemcséket lassabban tudták a szövetközi térbe és tovább a nyirokcsomókba szállítani, feltételezhetően a nagy összfelületük okozta gátló hatás következtében; és azok minél hosszabb ideig maradtak az szövetközi térben, annál kifejezettebb volt az általuk okozott gyulladáskeltő hatás. Más összetételű részecskékkel végzett *in vitro* vizsgálatokban is azt találták, hogy a makrofágokra gyakorolt citotoxikus hatás inkább a nanorészecskék összesített felületi hatásaival, mint kémiai összetételükkel volt kapcsolatba hozható.

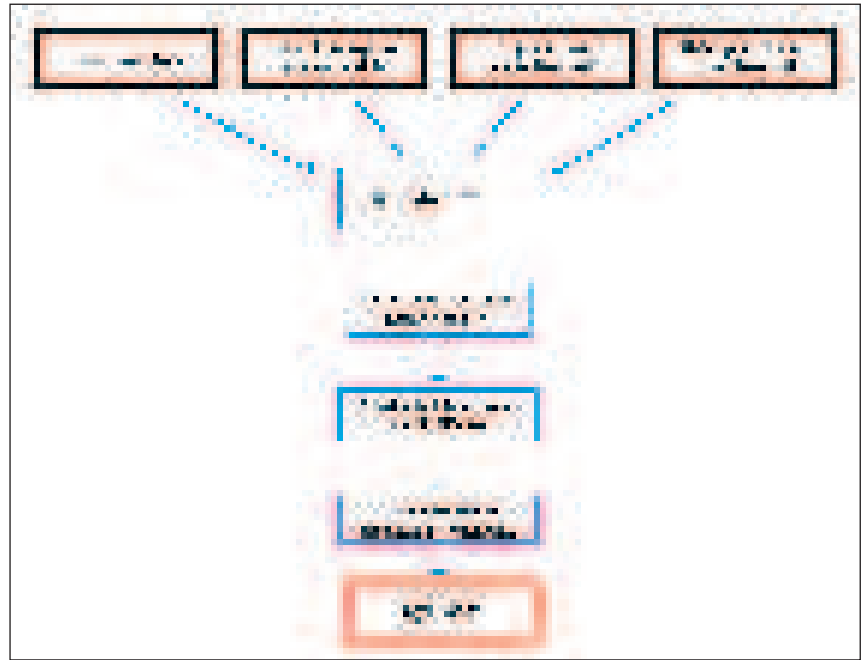
A nagyon hosszú, szál- vagy rostszerű részecskéket a falósejtek, ha meg is próbálják bekebelezni, elszállítani nem tudják, s ezek emiatt tartósan a tüdőben maradnak, és hosszabb ideig fejthetik ki lokális hatásukat. Egyfalu szén nanocsövek patkányok és egerék légutaiba való beadását követően gyulladás, majd granuloma (növekvő mennyiségű kötőszövet) kialakulását figyelték meg. Ilyen állapot jöhet létre akkor is, ha a tüdőszövetben a nanorészecskék agglomerációja van jelen, mely forma eliminálódása lényegesen hosszabb és nem is mindig történik meg.

A falósejtek említett tevékenységén túl a légutak hámfát és az érbelhártyát alkotó sejtek endocitózisa is szerepet játszik a

partikulumoknak a légzőrendszerből való eltávolításában, különösen azoknak a vérpályába való juttatásában (ennek következményeit lásd alább).

A nanorészecskékre igen jellemző, hogy

A gyulladással folyamatosan romlik a tüdő védekezőképessége, azaz a mikroorganizmusokkal szembeni ellenállása; ez különösen olyanokban veszélyes, akiknek pl. krónikus bronchitiszük vagy asztmájuk van.



3. ábra. A nanorészecskék gyulladáskeltő folyamatának sémája (Donaldson K. és mtsai, *Partic. Fibre Tox.* 2005.)

a tüdőben, de más szervekben is, oxidatív stresszt és gyulladást idéznek elő. A felszínükön, azok nagy és reaktív specifikus felülete miatt, számos olyan fizikokémiai reakció (pl. reaktív oxigéngyökök kialakulása) játszódik le, mely az oxidatív stressz folyamatának elindulását okozza – legyen szó még szabad vagy már fagocitált szemcsékről. A folyamat kezdetén a partikulumokkal közvetlen kapcsolatba kerülő hámsejtek, szöveti falósejtek és bizonyos fehérvérsejtek aktiválódnak, s a testidegen anyag inaktiválásához, eliminálásához aktív oxigén és nitrogén molekulákat (pl. szabad gyökök, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stb.) hoznak létre. Az oxidáló molekulák túlsúlya miatt felbillen a sejt oxidációs-redukciós egyensúlya; az előálló oxidatív stressz pedig egy komplex folyamat eredményeképpen fokozza a sejtek szabad Ca<sup>2+</sup>-tartalmát. A Ca<sup>2+</sup>-tól függő jelzőmechanizmusok tovább növelik a reaktív oxigéngyökök termelődését, így a folyamat pozitív visszacsatolással tovább erősödik.

A nanorészecskék ismert daganatkeltő hatása is a túltermelő oxidatív szabad gyökök, peroxidok stb. hatására indul be, melyek közvetlenül vagy más biokémiai folyamatok közbejöttével a DNS károsodását idézik elő. *In vitro* kísérletekben megállapították, hogy károsodik a DNS-hibákat javító mechanizmus is, lehetővé téve a kialakult káros mutációk véglégsé válását.

A belélegzett nanorészecskéken rendszerint számos molekula van adszorbeálva. Ha ezek között allergének is vannak, akkor az említett gyulladással folyamatosan allergiás komponensekkel is kiegészül.

Számos epidemiológiai vizsgálat igazolta, hogy különösen az ismételt vagy folyamatosan nanorészecskékkel erősen szennyezett levegőt belélegzők esetében krónikus légúti gyulladás, a tüdőben rendellenes sejtszaporulat, rostos elfajulás, illetve tüdőátgatal alakul ki, vagy a már meglévő betegsége tovább rosszabbodik. Megállapítást nyert továbbá, hogy az ilyen lakossági csoportokban lényegesen gyakoribb az asztma, és elegendő adat áll rendelkezésre annak kimondásához, hogy a magas koncentrációjú nanoexpozíció megnöveli a tüdő- (és esetenként más szervi) daganatok számát is.

#### Szív- és érrendszeri hatások

Bár a tüdőben megtalálható részecskéknek csak kis része jut el a vér-, illetőleg a nyirokkeringésbe, azok ilyen módon más szervekhez is eljuthatnak, ott is károsodást okozva.

A tüdőben kialakuló folyamatok direkt vagy indirekt módon a kardiovaszkuláris rendszerre is átterjedhet gyulladással jelzőanyagok áttérjedése, a tüdőből kiinduló keringésszabályozó reflexek megválto-



zása stb. által, de nem kevésbé jelentős a nanopartikulumok közvetlen hatása a keringésre, illetve a szívre is. Annak pontos mechanizmusa, hogy a szív működés károsodása milyen kapcsolatban áll a tüdővel, részleteiben még nem teljesen ismert, de maga az összefüggés már bizonyosnak tekinthető. Egyes nanorészecskék a keringésbe jutva a korábban leírt módon oxidatív stresszt idéznek elő, ezáltal pedig vérrögzépződést vagy más kardiovaszkuláris folyamatot hoznak létre. Ennek megfelelően a szívben helyi gyulladásos reakció is kialakulhat, mely hat a szív üregeit és ereit bélelő hámra, a vérérvadékképződés és -lebontás egyensúlyára, az érfali lerakódásokra (érelmeszesedésszerű plakk). Végeredményben az utóbbiak felszakadása, vérrögzépződés, a szívizom oxigénhiányos állapota, súlyosabb esetben infarktus és szív eredetű halál következhet be.

Ha a nanorészecskék bejutnak a szívizomsejtekbe, jelenlétükkel és/vagy a kialakuló gyulladással együtt a szív saját ingerképzésére és/vagy vegetatív beidegzésére hatva ritmuszavart idézhetnek elő, mely esetenként szintén halálos kimenetelű lehet. Ha a keringésbe, illetve a szívbé jutó részecske, összetétele miatt, a

gasabb az érzékenysége nanorészecskék tüdő-vepálya-szív átjutási folyamatára, és annak következményeire. Az ilyen betegeknek a légszennyezési csúcsokkal együtt járó hirtelen állapotromlását, illetve halálozását már többször leírták.

Különböző elektromos töltésű (semleges, pozitív, ill. negatív), intravénásan adott nanorészecskék adásával experimentálisan vizsgálták azok vérrögzépző hatását. A pozitív töltésűek a trombociták aktiválásával egyértelműen fokozták a vérérvadékképződését.

#### *Idegrendszeri hatások*

Speciális belépési forma a belélegzett levegővel az orr szaglóhámjára kerülő részecskéknek közvetlenül az idegrendszerbe történő bejutása. Azok ugyanis innen a szaglőidegrostok mentén, kikerülve a vér-agy gátat, a szaglőközpontba, esetleg az agy más részeibe is eljutnak. Saját kísérleteink eredményei, melyekben közvetlenül a patkány szaglőhámjára vittük rá a nehézfém-oxidok nanopartikulumait, igazolták az így kezelt állatok központi idegrendszerének funkcionális károsodását.

A vér-agy gát – egészséges állapotban – limitálja a vízzoldékony anyagok agyba történő bejutását, különösen az anionos (ne-

miatt) megnőhet a vér-agy gát átérésztőképessége, és ezáltal a nanorészecskéknek a keringésből az agy szövetébe való átjutása.

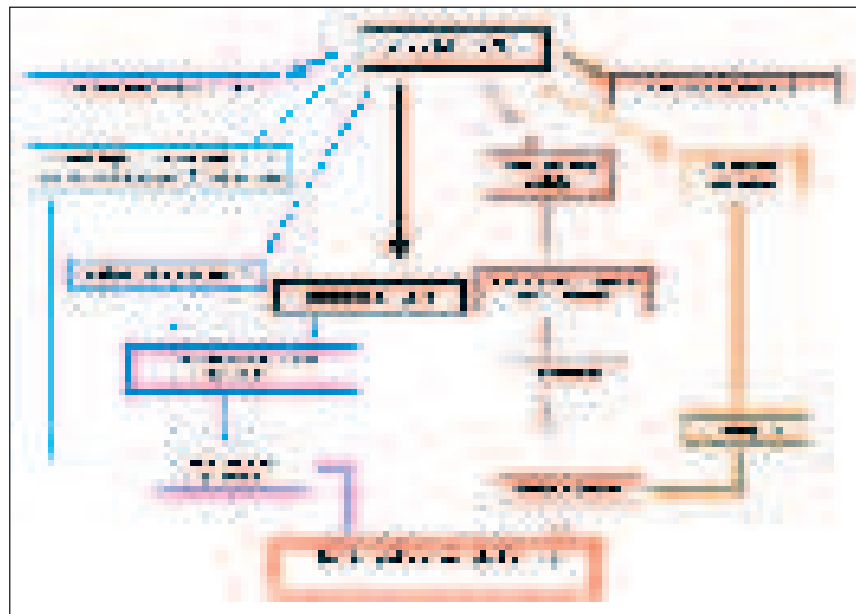
#### *Bőrön keresztüli hatás*

A bőr nanorészecske kitétségének, azoknak a bőrön át a szervezetbe való kerülésének az ad jelentőséget, hogy ilyen expozíció a lakosság jelentős részét éri. Ennek oka, hogy ma már számos kozmetikum (szappanok, samponok, dezodorok, borotválkozásal kapcsolatos szerek, UV-sugárzás ellen védő napozószerke, arc krémek stb.) tartalmazzzák őket. A napvédő krémekben található TiO<sub>2</sub>-szemcsék szerepe az, hogy elnyeljék a napfény veszélyes UVA- és UVB-sugártartományát. Antimikrobiális sajátosságai miatt használják a nano-ezüstöt különböző aeroszolokban, valamint zoknik, ágyneműk, papucsok stb. anyagának impregnálására.

A nanopartikulumoknak a bőrön keresztüli szervezetbe jutása terén eltérőek a vélemények. Ezt elsősorban a lipofil felszínű részecskék esetén tartják lehetségesnek, egyes adatok szerint azonban az igen kis (10–20 nm átmérőjű), de nem zsírolékony részecskék egy része is bekerülhet a sejtek közötti, ennél nagyobb méretű réseken keresztül. Kísérleti tapasztalat, hogy a szűrőkben mélyebbre bekerülő részecskék (pl. TiO<sub>2</sub>) eljuthatnak a bőr mélyebb rétegeibe, s onnan – kis mennyiségben – a kapillárisokon át a keringésbe is.

Az említett két, legkiterjedtebben használt nanorészecskével kapcsolatban az adatok ellentmondásosak. A TiO<sub>2</sub> bőrbé bejutása nagymértékben függ a krém alapszerkeletétől; a csak zsíros összetételűből lényegében nem szívódik fel, míg az olajvíz kombinációjából kis részben (kb. 1%) igen. A TiO<sub>2</sub> nano-formában egyes vizsgálatokban inert anyagnak mutatkozott, más kísérletekben viszont reaktív szabad gyökök keletkezését figyelték meg. Az állatkísérletek egy részében nem találtak gyulladáshatást, illetve DNS-károsító hatást, mások viszont ezekre utaló eltéréseket regisztráltak. A nano-ezüsttel kapcsolatban kiderült, hogy az a szint, amely már hatásosan fertőtleníti, károsíthatja a bőr egyes sejtjeit is. Tartós használat során az ezüst felhalmozódhat a bőrben és annak jellegzetes elszíneződését okozhatja, még ha egyéb, káros helyi folyamat nem is alakul ki.

Az ép, száraz bőrön elvileg nem jut át nano- vagy mikroméretű részecske. Megfigyelték azonban, hogy rendszeresen, ill. mindig mezítel járó emberek alsó végtagi nyirokcsomóiban talajszemcsék gyűlnek fel, és ez csak azzal magyarázható, hogy a talp és lábfej folytonos gyűrésznek, sérülésnek kitétt bőrén mégiscsak átjutnak részecskék. Főleg vulkanikus talajú trópusi területeken fordul elő, hogy a sok talajjere-



**4. ábra.** A nanorészecskék indirekt és direkt kardiovaszkuláris hatásai (Mills L.N. és mtsai, Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2009. (módosítva))

már említett nano-tényezők mellett direkt kardiotoxikus hatással is rendelkezik, ennek következménye igen súlyos, komplex beidegzési és/vagy pumpa-funkciós működési zavar lehet.

Feltételezhető, hogy azon egyéneknek, akik légzőrendszeri és/vagy keringési megbetegedésben szenvednek, ma-

gativ) töltéssel rendelkezőkét. Ez érvényes a nanorészecskéknél is; így a pozitív töltésűek jobban átjutnak, mint a neutrálisak, illetve a negatív töltésűek. Egyes esetekben viszont (pl. magas vérnyomás, az agy gyulladásos folyamata, a tüdőbeli gyulladásos folyamat következtében a keringésbe nagyobb mennyiségben jutó citokinek hatása

detű nanoszemcsé a nyirokereket eltömi, és az elefántkórhoz hasonlóan a végtag extrém, járásképtelenséget okozó megduzzadását idézi elő.

### Bejutás a gyomor-béltraktusból

Az emésztőcsatorna sejtjei lényegében barriert képeznek a táplálékkal bekerülő anyagok – így a nanorészecskék – szabályozatlan felszívódásával szemben. A partikulumok felszívódását méretük, számuk, töltésük és összetételük befolyásolja. Minél kisebb a méretük, annál nagyobb mennyiségben jutnak be a szervezetbe, de ez is ritkán több mint 10%. A részecskék (endo-, majd exocitózissal) a bélnyálkahártya sejtjein haladnak keresztül, a mélyebb szövetretegekből azután bekerülhetnek a nyirok- és vérkeringésbe, és eljuthatnak különböző szervekbe is. Egyes megbetegedésekben, így gyulladásos folyamat vagy cukorbetegség esetén megnőhet a részecskék abszorpciója. A fel nem szívódott részecskék általában 2 napon belül a széklettel kiürülnek.

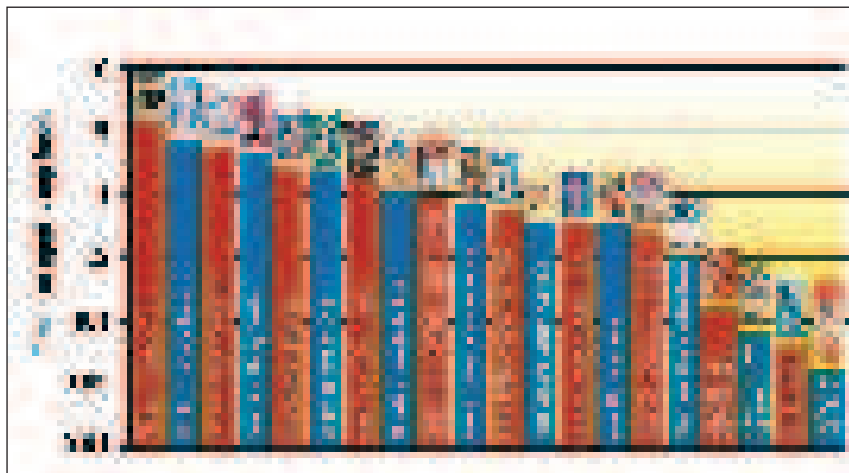
Az étellel, itallal való exponálás jelentőségét növeli, hogy a nanotechnológia az élelmiszeriparban is megjelenik, és mind több az olyan termék, amelyben ízfokozók, színezékek stb. összetevőjeként nanorészecskék is megtalálhatók.

### A nanorészecskék okozta betegségek megelőzése

Az előzőekben röviden ismertetett, nanoszemcsék okozta kóros folyamatok (pl. a sejteket/szöveteket érő oxidatív stressz) jellegük miatt jelenleg gyógyszeresen nemigen befolyásolhatók, a betegségek oki terápiaja ma nem áll rendelkezésre. Így fokozott hangsúlyt kap a megelőzés, azaz az általuk történő expozíció elkerülése.

A foglalkozásokhoz kötött érintettség kiküszöböléséhez vagy mérsékléséhez először is pontos információ kell arról, hogy az adott foglalkozásban, munkakörben, illetve konkrét tevékenységek során milyen mértékű, méretspektrumú és kémiai összetételű nanorészecskéknek van az illető kitéve. Ehhez ma már kellően érzékeny műszerek állnak rendelkezésre, akár egy adott dolgozó munka közbeni érintettségének megállapítására is. Ezen adatok birtokában, a nanorészecskék fentebb ismertetett és egyéb toxikus tulajdonságaira alapozott kockázatbecsléssel, kellő mértékben megállapítható az is, hogy az illető dolgozónak a munkája során milyen szintű a veszélyeztetettsége.

A mérésekre alapozott expozíció műszaki megoldásokkal, illetve egyéni védő-



5. ábra.  $\text{TiO}_2$  nanorészecskéket tartalmazó élelmiszeripari termékek (Greenaway T. <http://grist.org/food/nanoparticles-in-your-food>)

eszközökkel (védőruha, szűrőmaszk) való megelőzéshez az utóbbi években egyre hatásosabb eszközök állnak rendelkezésre. Nemzetközileg elfogadott elvek alapján standardizált és ellenőrzött hatékonyságú elszívó-szűrőberendezések építhetők be a nanorészecskéket produkáló rendszerekbe, csökkentve azoknak a munkahelyi levegőbe való bekerülését. Szintén egységes, a hatékony megelőzést garantáló követelmények érvényesek a védőruházatokra, légzésvédőkre stb., melyek az előírásoknak megfelelő használat esetén (pl. a szűrőbetét rendszeres cseréje) megvédik a dolgozót az egészségkárosodástól.

Komolyabb, és jelenleg kevésbé megoldott kérdés a lakossági, különösen a nanopartikuláris levegőszennyeződésből eredő, expozíció megelőzése. A közúti közlekedésnek fokozottan kitett csoportok, életmódjuk kötöttségei miatt (lakó- és munkahely távolsága, közlekedési kényyszer) annak mértékén önállóan nem tudnak változtatni. A mindennapi használatban esetenként alkalmazott maszkok ráadásul a nanopartikulumok ellen semmilyen védelmet nem jelentenek. Korlátozni lehetne és kellene viszont az egyéb – kozmetikumokkal, élelmiszerekkel történő – expozíciót. Ehhez arra volna szükség, hogy a nanoanyagok jelenlegi, toxikológiai szempontból ellentmondásosan értékelhető alkalmazása az említett termékek gyártásában egy szigorúbb szabályozás hatására mérséklődjön, vagy legalább ne fokozódjon. És mindenekelőtt ne terjedjen ki olyan termékekre, melyekkel már a csecsemők, kisgyermek rendszeresen kontaktusba kerülnek.

Mindezekhez azonban a dolgozóknak/lakosságnak lényegesen többet kellene tudnia a nanorészecskékről, egészségkárosító hatásairól és azok megelőzésének szükségességéről.

### Irodalom

- Ashberger K., Micheletti C. és mtsai: Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environmental and human health – Lessons learned from our case studies. *Environm. Intern.* 2011;17:1143-1156.
- Buzea C., Blandino I.P., Robbie K.: Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases* 2007;2(4):MR17 - MR1721
- Donaldson K., Tran L. és mtsai: Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure. *Partic. Fibre Tox.* 2005;2:10
- Ebbesen M., Jensen T.G.: Nanomedicine: Techniques, potentials, and ethical implications. *J. Biomed. Biotechn.* 2006;5:ID51516.
- EU-OSHA: Workplace exposure to nanoparticles. [http://osha.europa.eu/en/workplace\\_exposure\\_to\\_nanoparticles](http://osha.europa.eu/en/workplace_exposure_to_nanoparticles)
- Ibald-Mulli A., Wichmann H.E. és mtsai: Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles *J. Aer. Med.* 2002;15:189-201.
- Kunzmann A., Andersson B. és mtsai: Toxicology of engineered nanomaterials: focus on biocompatibility, biodistribution and biodegradation. *Biochim. Biophys. Acta* 2011;1810:361-73.
- Mills N.L., Donaldson K. és mtsai: Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009;6:36-44.
- Oberdorster G., Maynard A. és mtsai: Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of screening strategy. *Partic. Fibre Tox.* 2005;2:8
- Win.Shw T-T., Fujimaki H.: Nanoparticles and neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12:6267-80.

# A környezet kármentesítése nanotechnológiával

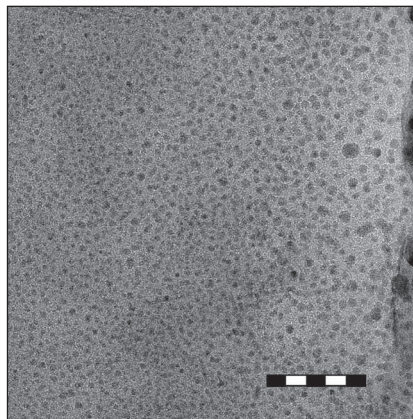
**A**nanoméretű anyagokkal történő környezetszennyezők ártalmatlanítása egyike azoknak a területeknek, amelynél a parányi méretű részecskék megváltozott fizikai-kémiai tulajdonságaitól várunk új eredményeket úgy, hogy a már létező technológiák hatékonyságát növeljük meg. Ha egy kármentesítésre alkalmas anyagot elő tudunk állítani – és ott is tartani – ebben a mérettartományban, egy sor új előnyét aknázhajthatjuk ki anyagunknak.

A három legalapvetőbb szempont, amennyiben nanoméretű anyaggal akarunk egy környezeti szennyezést eltüntetni, az aktivitás, a stabilitás és a mobilitás kérdése. Az első azt jelenti, hogy az anyagunk legyen megnövekedett reakcióképességű tömbfázisú állapotához képest. A stabilitás pont az aktivitásból adódó probléma kiküszöbölését jelenti, azaz hogy az anyagunk csak a célmolekulával reagáljon el és addig ne alakuljon át sem anyagi, sem minőségi szempontból. A mobilitás pedig azt kívánja, hogy az anyagunk a bejuttatástól eljusson a célterületig. Az alábbiakban most tekintsük át kicsit részletesebben ezt a három követelményt.

Mivel a kármentesítések során ezek az anyagok vagy kémiailag alakulnak át, tehát reakcióba lépve a szennyezővel azt ártalmatlan formába viszik, miközben ők maguk egy szintén ártalmatlan terméké alakulnak, vagy fizikai kölcsönhatásba lépnek vele (pl. adszorpció) és ezzel vonják ki a környezetből, így jó közelítéssel kijelenthetjük, hogy az anyagunk hatékonyságát annak felületi tulajdonságai alapvetően meghatározzák. Gondoljunk csak végig: létezik egy termékünk, amely képes bontani egy szennyezőt. Tegyük fel, hogy az anyagunk gömb alakú részecskékből áll és egy ilyen részecske több millió molekulát tartalmaz. A részecskét alkotó molekuláknak csak jelentéktelen mennyisége lesz a gömb felszínén és mivel a kármentesítési folyamat közben ezek a molekulák átalakulnak, így a gömb belsejében lévő sok-sok anyagunk már nem fog hozzáférni a szennyezőhöz, miközben a részecske felszíne passzívulódik, azaz elve-

szíti reaktivitását a lebontani kívánt anyaggal szemben. Elsődleges cél tehát a felület- és térfogatarány lehető legkisebb értékének elérése. Ezt a legegyszerűbben a méret csökkentésével érhetjük el úgy, hogy már az előállítás közben igyekszünk nanométeres tartományban tartani hatóanyagunkat. Ezt megfelelő szintézis körülményekkel tudjuk befolyásolni és így érhetjük el, hogy anyagunk a lehető legaktívabb legyen a kármentesítés szemszögéből.

A másik, már említett felvetődő probléma, hogy az ártalmatlanítási folyamatok sohasem ideális körülmények között zajla-



**1. ábra. Transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel nulla vegyértékű nanoméretű vasrészecskékről. A kép alján feltüntetett skála 40 nm hosszúságú. Jól láthatóak a parányi, 5 nm-nél is kisebb vas nanorészecskék (az emberi haj 80 000 nm átmérőjű!)**

nak. Már eleve az, hogy a környezetbe juttatjuk ki anyagunkat, felveti annak számtalan paraméterének hatását, melyek mindegyikével lehetetlen számolni. Így arra kell készülnünk, hogy anyagunk rengeteg befolyásoló tényezőnek lesz kitéve. Pontosan az előzőekben leírt aktív felület megnövelése ebből a szempontból hátrányt is jelenthet, mivel így sérülékenyebb az anyagunk és könnyen előfordulhat, hogy még mielőtt a szennyezést elérné, egy szá-

munkra inert anyaggal érintkezve elreagál azzal, vagy valamilyen hatásra elveszti egy számunkra fontos tulajdonságát és például aggregálódik. Ezt a hatóanyagunk védelmével tudjuk megakadályozni, azaz stabilizáljuk azt, ami a számunkra fontos tulajdonság konzerválását jelenti addig, amíg az el nem ér a célterületig.

Ugyanakkor a kis méretből egy sor más előnyhöz is hozzájutunk, és ezek egyike a mobilitás növelése. Mivel a mi esetünkben a legtrikábban tudjuk közvetlenül érintkeztetni a hatóanyagot a célmolekulákkal (ellentétben a laboratóriumi körülményekkel, ahol a két anyagot egyszerűen összeöntjük és kevertetjük), ezért fontos, hogy az el tudjon jutni A-ból B pontba, ahol hatását kifejtheti. A talajvizek talán ilyen szempontból a legnehezebben elérhető területek közé tartoznak, hiszen eltérő összetételű, így más-más porozitású, rétegzettségű talaj illetve kőzettesteken kell átjuttatni vagy bejuttatni az anyagunkat. A szennyezések a leggyakrabban egy úgynevezett nyugvó rétegben helyezkednek el igen mélyen, gyakran vízszintes eloszlást mutatva. Ez az a terület, ahová az ártalmatlanítani kívánt anyag sűrűsége és egyéb fizikai-kémiai tulajdonságai lévén eljut, majd felhalmozódik. A bejuttatott kármentesítő anyagnak a talajvízzel együtt mozogva el kell jutnia erre a területre, vagy ha friss szennyezésről beszélünk, akkor azzal együtt kell mozognia. Erre a nanoméretű anyagok igen alkalmasak, mivel könnyedén tudnak mozogni a talaj pórusrendszerében követve a talajvíz mozgását, míg el nem jutnak a célterületre. Természetesen a hatóanyagunk lejuttatását mindig a szennyeződéshez a lehető legközelebb kell elvezetni, amennyiben ez technológiailag megoldható.

Miután megismertük azokat az alapvető követelményeket, amelyeket a nanoméretű kármentesítő anyagunkkal szemben kell állítanunk, most bemutatjuk azt a szennyezéstípust, amelyre jelenleg már van alkalmas technológia.

Mind az ipar, mind a mezőgazdaság széles körben alkalmazott a múltban olyan

klórozott szénhidrogéneket, amelyek a környezetbe kerülve akár direkt (növényvédő szerek), akár indirekt módon (ipari baleset) jelentős terhelésnek tették ki az adott talaj, illetve víztestet. Ezek a vegyületek biológiailag nehezen bonthatóak le, így emberi beavatkozás nélkül csak lassan, leginkább kihígulás útján tűnnek el. Mivel a legtöbb halogénezett szénhidrogén évekkel ezelőtt került a környezetbe, amikor még nem teljesen ismerték azok hatásait, a szennyezett területek eredeti állapotának helyreállítása napjaink feladatává vált.

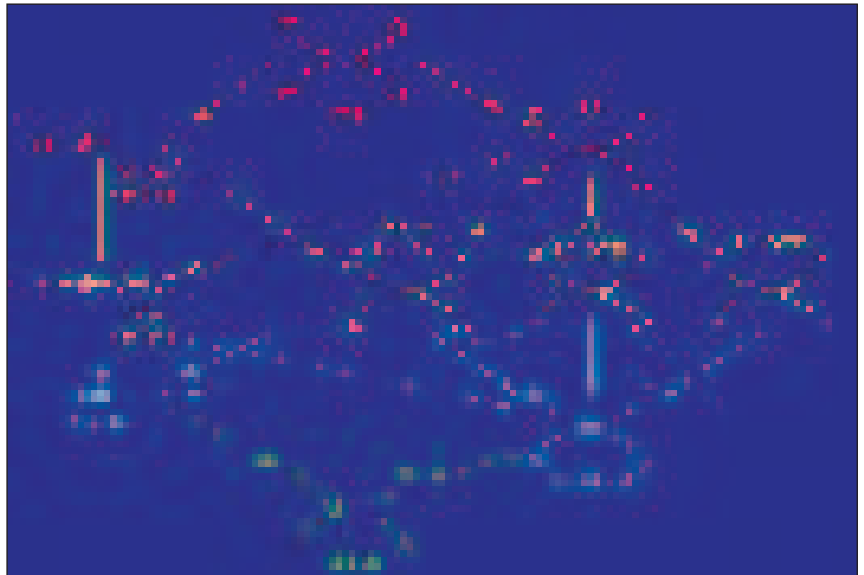
A klórtartalmú szerves vegyületek (*Polychlorinated Organic Compounds, PCOC*) használatának elterjedése még a 60–70-es évekre tehető. Ebben az időben ezeknek a vegyületeknek a használata nem volt megfelelően szabályozott, bárki megvásárolhatta és használhatta azokat. Emellett ezeket a vegyszereket gondatlanul helyezték el lerakókban, ami azt eredményezte, hogy az évek folyamán azok a talajba szivároghattak, onnan pedig a talajvízbe is eljutottak. Káros hatásaiak sorra derültek ki: egyesek karcinogének, eltérő mértékben toxikusak, valamint általános szennyezőként számon tartott is van közöttük. Miután fény derült eme tulajdonságaikra, mostanra már a legtöbb fejlett ország szabályozta felhasználási lehetőségeiket, kezelésüket és forgalmazásukat, sőt egyes vegyületeik gyártását be is tiltották. Mindemellett meghatározták az ivóvízben maximálisan megengedett koncentrációjukat is.

A klórtartalmú alifás szerves anyagok csoportjába elsősorban oldószerek tartoznak, melyek közül a legismertebbek a következők: a perkloroetilén (PCE), triklóroetilén (TCE), 1,1,1-triklóretán (TCA), 1,1-diklóretán (DCE), klórmetán, diklóretán, kloroform, széntetraklorid. Ipari alkalmazásuk következtében ezek gyakori talaj- és talajvízszennyező anyagok, többük karcinogén (pl.: 1,2-diklóretán, vinil-klorid, TCE), valamint némelyek a növényekre toxikusak. Ezekre a komponensekre általánosan igaz, hogy illékonyak és viszonylag jól oldódnak vízben, aerob körülmények között nem, vagy alig biodegradálhatók, tehát a mikroorganizmusok csak nagyon nehezen tudják őket lebontani. Emiatt ipari területek felszín alatti vizeiben ez az egyik leggyakoribb felhalmozódott szennyezőanyag, mely veszélyezteti az ivóvízbázisokat.

A TCE az egyik leggyakoribb klórozott illékony szerves szennyezőanyag. Szintelen, nem gyúlékony folyadék. Altatószerként használták, de felismerve mérgező tulajdonságait a hetvenes években világszerte betiltották gyógyszer- és élelmiszeripari alkalmazását (pl. kávé koffeinmentesítésé-

re). Megfelelő munkabiztonsági előírások hiányában, majd a későbbiekben ezen utasítások be nem tartásának következtében, például zsirtalanító kádák vagy tartályok környezetében folyamatos talajszennyezés történt. Mivel sűrűsége a víznél nagyobb, a talajba szivárgó TCE szennyezés a talajszemcsékhez adszorbeálva, valamint a vízzáró rétegen összegyűlve lencse formájában halmozódott fel. A vízzáró rétegeken megülő lencsákat szokás DNAPL-ként (*Dense Non-Aqueous Phase Liquids*) „sűrű, vízzel nem elegyedő szénhidrogénekként” is említeni. Az elnevezés azért is előnyös, mert az esetek jelentős részében a lencseként összegyűlt szennyeződés már nem tekinthető tiszta triklóretilénnek, hiszen a DNAPL-ben a talajmikrobák, illetve a talaj fizikai-kémiai összetételének hatására számos más bomlási ve-

méret miatt a részecskék nagyon könnyen eljuttathatók a szennyeződés helyére, ehhez akár a talajvíz áramlása is elegendő lehet. Továbbá a nanorészecskét tartalmazó szuszpenzió viszonylag hosszú ideig stabil marad, ami lehetővé teszi az in situ alkalmazását. A nanorészecskék emellett rugalmasan használhatók fel akár ex-situ helyzetekben is. Például könnyen elhelyezhetők zagyreaktorokban, ahol hatékonyan képesek részt venni a szennyezett talaj, az üledék és a szilárd hulladék kezelésében. Másik megoldásként említhető, ha a nanorészecskéket szilárd hordozóhoz rögzítjük, pl. aktív szénhez vagy zeolithoz, majd az így kapott anyag felhasználható víz, szennyvíz vagy éppen gázelegyek megtisztítására is. A nanorészecskék közvetlen bejuttatása a felszín alá már sikeres módszernek bizonyult, segítségükkel



**2. ábra.** A perkloroetilén (PCE) nanovas által megvalósított lebomlási útvonalai. A folyamatos nyílak a dehalogénezést, a pontozott nyílak a  $\beta$ -eliminációt, míg a szaggatott nyílak a hidrogénezést mutatják

gyület is megtalálható. Mint a legtöbb illékony szerves vegyület (*Volatile Organic Compounds, VOC*), a TCE is irritálja a bőrt és a nyálkahártyát, illetve jól oldódik a szervezet lipidekben gazdag képleteiben. Ezzel magyarázható neurotoxikus hatásuk és jó áthatoló képességük a vér-agy gáton és a placentán.

Most, hogy már ismerjük, mivel állunk szemben, lássuk az „ellenszert”, vagyis azt az anyagot, amelyet a fent részletezett szennyeződés kármentesítésére dolgozott ki a tudomány.

A nulla vegyértékű, nanoméretű vas részecskék (nZVI, *nano-scale Zero Valent Iron particle*) már régóta fontos szerepet töltenek be a nanotechnológia környezeti alkalmazásában. A már említett kicsiny

hatékonyan alakíthatóak át a klórtartalmú szerves anyagok. A technológia nagyon ígéretes a nehézfémek (pl.  $\text{Cr}^{6+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  és  $\text{Ni}^{2+}$ ) és radionuklidok ( $\text{UO}_2^{2+}$ ) immobilizálása szempontjából, továbbá felhasználható a poliklórozott bifenilek (PCB), a növényvédő szerek (pl. DDT), a nitroaromás vegyületek vagy perklorátok ártalmatlanítására is.

A nulla vegyértékű, nanoméretű vas részecskék miért is alkalmasak a klórozott szénhidrogének ártalmatlanítására? Az igen hosszú, ám beszélő nevében benne van minden válasz: nulla vegyértékű, tehát az oxidációra igen hajlamos (jó redukáló képességű) vasatom rendelkezik ket- (egy esetben három) „feláldozható” elektronnal, melyek képesek a szennyező-

anyagot megbontani. Nanoméretű, tehát nagy a reakciófelülete és mobilis. Vas, ami egyszerűen azért jó, mert sok van belőle, olcsó, és a talajban eleve nagy mennyiségben fordul elő, így nem okozunk másodlagos szennyezést, valamint a belőle kialakuló termékek (vas-kloridok, vas-oxidok) is természetes talajalkotók és nem jelentenek az alkalmazott mennyiségben veszélyt a környezetre. Az alábbiakban bemutatjuk az nZVI hatásmechanizmusát, azaz hogy konkrétan hogyan is képes ez az egyszerű, parányi vasrészecske ártalmatlanítani a szennyezőanyagunkat, ami jelen esetben a klórozott szénhidrogének jeles képviselője, a már bemutatott triklóretilén (TCE).

A zéró vegyértékű nanoméretű vasat a tudomány már rég óta ismeri mint kiváló elektronforrást. Miután megfigyelések történtek a vasból és acélból készült tár-

(PCE) hidrogenolízis útján történő teljes deklórozásához több lépésre van szükség. Ekkor a PCE-ből előbb triklóretilén (TCE), majd diklóretilén (DCE), vinilklorid (VC), végül pedig etilén keletkezik. Ez a reakciósor a **2. ábrán** folytonos nyilak mentén követhető végig.

A dehalogénezés másik fontos útvonala két klóratom eltávolításával játszódik le, amelynek során a klóratomok hátrahagyának egy-egy elektront. Ha a reakcióban szomszédos szénen lévő klóratomok eliminálódnak, akkor  $\beta$ -eliminációról beszélünk. A PCE bomlásának  $\beta$ -eliminációs lépéseit szintén a **2. ábrán** követhetjük a pontozott nyilak mentén. Az nZVI-vel végzett redukálás 70–90%-ban  $\beta$ -eliminációs lépéseken keresztül zajlik le, elsősorban akkor, ha a szennyező anyag közvetlenül érintkezhet a nZVI-vel.

vezetéként nézzük meg, hogyan is történik a valóságban egy ilyen kármentesítő eljárás.

Ma Magyarországon több százra tehető azoknak a már felderített, klórozott szénhidrogénnel szennyezett talajoknak és talajvizeknek a helye, melyek megtisztításra várnak. Ezek a területek legjellemzőbben már felhagyott vagy rég óta működő ipari létesítmények alatt, gyakran lakóterületek közelében, sőt sok esetben azon belül található. Mind hazai, mind az Európai Unió törvények köteleznek minket ezeknek a területeknek a kármentesítésére, ahol mára gyakran hatalmas épületek, egész gyárak épültek fel, valamint a szennyezés is olyan mélységekig és kiterjedésig jutott el, hogy kitermelése már nem, vagy elképesztően hatalmas összegek árán lenne csak lehetséges. A most megismert nanovast képesek vagyunk szuszpenzió formájában előállítani, azaz kívánt töménységű vizes rendszerben eljuttatni a célterületre.

Az első lépés a szennyezett terület hidrológiai feltérképezése, a szennyeződés helyének és elterjedésének pontos megjelölésével. Ha már ismerjük a károsodott talajvíztest kiterjedését, akkor tudunk csak számolni azzal, hogy mennyi kármentesítő anyagot kell előállítanunk. Ezek után próbafúrásokat kell végeznünk, hogy meg tudjuk határozni a későbbi injektálási pontok valamint monitoring kútszisztem kiépítésének a helyét. Az injektálási pontok azok a kutak, ahol a hatóanyagunkat le fogjuk juttatni az adott rétegvízbe. A monitoring kúthálózat pedig azokat az aknákat jelöli, ahol az injektálás közben és után képesek vagyunk mintát venni a vízből, hogy nyomon követhessük a szennyezőanyag lebomlását valamint a hatóanyag mozgását.

A már megfelelően előkészített terepen csak ezek után indulhat meg az akár több hónapig is tartó kármentesítő folyamat. Sok esetben ezt úgy kell elképzelni, hogy több száz köbméter szuszpenzió előállítására is szükség lehet. Ennek az egyik módja, hogy egy erre a célra felépített üzemben valahol folyamatosan állítják elő a hatóanyagot. Ez nem túl szerencsés megoldás, hiszen anyagunknak gyorsan, minél frissebb állapotban kell eljutnia a felhasználási területre, ami nem csak logisztikai problémákat vet fel, de nagy anyagi vonzata is van a szállítmányozás miatt. A másik, sokkal jobb megoldás, a helyben történő gyártás. Ehhez szerencsére már rendelkezésünkre állnak olyan gyártóberendezések, melyeket egy teherautó platójára szerelve azt a helyszínre lehet szállítani és ott közvetlenül a felszín alatti közegbe lehet juttatni az előállított hatóanyagot. Ezt úgy kell elképzel-



**3. ábra.** Egy magyarországi kármentesítés terepi tesztje. A kép bal oldalán láthatunk egy utánfutóra szerelt mobil gyártórendszert, mely összeköttetésben áll a jobb oldalon látható injektáló berendezéssel, ami lehetővé teszi a nanovas különböző mélységbe történő bejuttatását

gyak közeléből vett, klórozott szénhidrogénnel szennyezett vízminták minőségének javulására, gyorsan nőni kezdett az érdeklődés ennek az aránylag olcsó és gazdaságosan előállítható anyag felé. Az ártalmatlanítási folyamatokban a nZVI redukáló ágensként, illetve katalizátorként vehet részt attól függően, hogy közvetlenül, vagy közvetve vesz részt a szennyező lebontásában.

A klórozott szénhidrogének lebontása többféle redukációs útvonalon is végbe-mehet. Közülük az egyik a hidrogenolízis vagy redukatív dehalogénezés, melynek során a halogénatomok (jelen példánkban ez a klóratom) egymást követő lépésekben cserélődnek ki hidrogénné. A perklóretilén

A két fő reakciótípus mellett további, kisebb jelentőségű reakciók is szerepelnek a deklórozási reakciósorban. Az egyik ilyen a hidrogénezés (2. ábrán szaggatott nyilak), melynek során hidrogén kapcsolódik a szén-szén kettős, vagy hármas kötésre; a másik pedig a dehidrohalogénezés, ami egy proton és egy klóratom eltávolításával, ezt követően pedig egy szén-szén kötés kialakulásával jár.

Az előző rész talán kissé száraznak tűnt, de az alapvető kémiai háttér nélkül vajmi kevés esélyünk van, hogy egészében megérthessük a teljes folyamatot. De most, hogy már mindent tudunk, ismerjük a hatóanyagunkat, a szennyezőt és az ártalmatlanítás tudományos hátterét, le-

ni, hogy egy vagy akár több ilyen „mobilgyár” bevetésével azokat injektáló-fűrőkre kapcsolják, melyek képesek a szuszpenzió bejuttatására. Az ismétlődő kezelések és megfigyelések mellett addig tart a kármentesítés, míg az egyes szennyezők az előírt értékeket el nem érik. Természetesen még ezek után is szükség van utólagos ellenőrzésekre, de ekkor a munka oroszlánrészét már elvégeztük.

A „nanovas” hatékonysága más, kiegészítő kármentesítő technológiákkal növelhető. Ezek közül a legígéretesebb a nanovas kombinálása biológiai degradációval, azaz a nehezen megbontható szennyezőket első lépésben a nanovas segítségével kezeljük, majd a már a mikrobiológiai szervezetek által is jobban elérhető anyagokat speciális baktériumokra bízunk, akik képesek teljesen ártalmatlan formába vinni a megmaradt anyagokat. Emellett a vasat más fémekkel is segíthetjük, melyek vagy annak redukáló képességének visszaállításával, vagy kis mennyiségben kiegészítő, de önálló hatóanyagként állnak csatasorba.

Végeredményben elmondható, hogy a nanoméretű vasrészecskék alkalmazása a klórozott szénhidrogének degradációjában egy igen innovatív, sikeres alkalmazási területe a nanotechnológiának, amely így tovább növeli kulcsfontosságú szerepét a környezetvédelemben. Szerencsére a nemzetközi összefogások, a tudástár ma már sokkal rugalmasabb megosztásának köszönhetően ez a megoldás nem egy távoli jövőképe része, hanem egy már elérhető technológia, amely készen áll harcba szállni a szennyezett területek megtisztításának érdekében.

## Irodalom

- Környezetvédelmi Füzetek – Markóné Dr. Monostory Bernadett – Halogénezett szénhidrogének a talajban és a talajvízben.
- Kármentesítési kézikönyv 4. / Kármentesítési technológiák – Összeállították: Puzder Tamás, Dr. Csáki Ferenc, Dr. Gruiz Katalin, Dr. Horváth Zsolt, Márton Tibor, Sajgó Zsolt - Környezetvédelmi Minisztérium 2001.
- Tratnyek, P.G., et al., Permeable Reactive Barriers of Iron and Other Zero-Valent Metals. in Chemical Degradation Methods for Wastes and Pollutants, ed. M.T. Tarr. 2003, New York: Marcel Dekker.
- Assessing the use and application of zero-valent iron nanoparticle technology for remediation at contaminated sites - Sean M. Cook - U.S. Environmental Protection Agency – 2009

## MESTERSÉGES POLIMER AKADÁLYOZHATJA MEG A HIV TERJEDÉSÉT

A londoni Queen Mary University anyagtudományi kutatói szerint egy alaposan megtervezett makromolekula, amely képes utánozni a HIV immunsejtekhez való kapcsolódását, megakadályozhatja, hogy a vírus bejusson a szervezetbe.

A tudósok egy olyan óriásmolekulát, úgynevezett glikopolimert készítettek, mely számos cukormolekulát tartalmaz. A különböző cukrok felhasználásával megvizsgálták, hogy közülük melyik és milyen koncentrációkban „versenyez” leghatékonyabban a vírussal az immunsejtekhez való kötődésért. Remzi Becer, az intézet egyik kutatója szerint nagyon ígéretesek az előzetes eredmények, miszerint megakadályozható a HIV terjedése szexuális érintkezés során. Azt is elmondta, hogy a mesterséges molekula immunsejthez való kötődése megakadályozza, hogy a vírus megfertőzhesse azt. Az anyagot az óvszerek összetevőjeként, vagy fizikai kontaktus előtt alkalmazandó kenőcsként képzelhetjük el a jövőben. Az új anyag persze a HIV gyógyításában nem segítene, de a terjedését mindenképp lassíthatná. (*Macromolecular Rapid Communications*, 2013; DOI: 10.1002)

## MIKROTŰ TAPASZ HOZHAT ÁTTÖRÉST

Egy Wake Forest-i professzor olyan rugalmas mikrotű tapaszt fejlesztett ki, melynek segítségével a gyógyszereket közvetlenül a bőrön át juttathatjuk a szervezetbe. Az új tapasz gyorsíthatja a gyógyszerek bejutását és csökkentheti a szükséges mennyiséget, így kevesebb mellékhatást okoz. Ez főként a vakcinák és a rákellenes terápiák esetén jelenthet áttörést.

A technológiát nemrég közölték az *Advanced Materials* című tudományos folyóiratban. Mind a fejlesztést, mind a rugalmas mikrotűtapasz-gyártástechnológia kidolgozását a virginiai mérnöki főiskolán végezték, a North Carolina Egyetemmel együttműködve. Ez a fajta, mikrotűkön alapuló eljárás már évek óta létezik; a tapaszon mikroméretű apró tűk százai sorakoznak. Az ezekben a tűkbe ágyazott gyógyszer a bőrbe való behatolás után beoldódik, így jutva be a szervezetbe. Mivel azonban kémiai összetételük merevvé teszi őket, nehézségekbe ütköztek a bőrbe való behatolás során. Az új fejlesztés eredménye viszont kiküszöböli ezt a hibát, mivel rugalmas mikrotűket alkalmaznak, mintha csak egy

hagyományos kötést helyeznének a bőrre, így a tűk áthatolhatnak a bőrön, bejuttatva a hatóanyagot. A kutatók szerint a lágyabb, vízdoldható anyag lehetővé teszi a mikrotű tapasz pontosabb gyártását, illetve a változtatható formát és méretet. Ellentétben a korábbi módszerekkel, az új technológia lehetővé teszi a gyorsabb sorozatgyártást a költségek csökkentése mellett. (*Advanced Materials*, 2013; DOI: 10.1002)

## NANOMEDICINA KUTATÁSOK AZ MTA-SZTE SZUPRAMOLEKULÁRIS ÉS NANOSZERKEZETŰ ANYAGOK KUTATÓCSOPORTBAN

Kutatócsoportunkban (Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézet), nemesfém nanorészecskék segítségével fehérjeszerkezeti kutatások folynak, a nemesfém részecskék speciális tulajdonságainak kihasználásával kívánunk közelebb jutni a fehérje-aggregációs folyamatok mechanizmusának felderítéséhez. A nemesfém nanorészecskék felületére kapcsolt aminosavak, fehérjék biológiai membránokkal való kölcsönhatásának felderítésére modell membrán rendszereket tanulmányozunk. Eredményeink a toxikus fehérje-aggregátumok által kiváltott neurodegeneratív betegségek megértésében, a kór patomechanizmusának felderítésében játszhatnak kulcsfontosságú szerepet. Ismeretes, hogy a nemesfém nanorészecskék speciális optikai tulajdonságot, az ún. plazmon rezonancia jelenségét mutatják. Az arany és az ezüst nanoméretű (1–50 nm) részecskéi körüli plazmonikus (plazmónnak nevezük a dielektrikumok – (olyan anyag, amely elektromos szigetelőként viselkedik –) és vezetők – (legtöbb esetben fém –) határfelületén a kivilágító fény hatására létrejövő rezonáns kollektív elektromos töltérezgést) erőter rendkívül érzékeny a benne létrejövő változásokra, így eredményesen használható fehérjék szerkezetváltozásának vizsgálatára. A fehérje-nanorészecske biokonjugátumok jellemzésére a klasszikus kolloidkémiai módszerek mellett a modern nanokémiai eszköztárat is eredményesen alkalmazzuk. A kisszőgű röntgenszórás, a dinamikus fényszórás, a mikrokálorimetria és a számos spektroszkópiai módszer hasznos információkat szolgáltatnak a biomolekulák, biokonjugátumok szerkezetére vonatkozóan. A felületi plazmon rezonancia spektroszkópia, az optikai hullámvezető spektroszkópia és a kvarckristály mikromérleg segítségével pedig biomolekulák egymással való kölcsön-

hatásáról kaphatunk információt, lehetőség van továbbá kölcsönhatási energiák meghatározására is. A biokonjugátumok modell membránokkal való kölcsönhatásának jellemzésére Langmuir-technikával állítunk elő vízfelszíni lipidfilmeket, amelyekkel *in situ* tanulmányozható a biomolekulák membránhoz való kötődése a membránfal összetételének, tömörségének függvényében. A szilárd hordozóra átvitt membránokat felületvizsgálati módszerekkel jellemezzük, például az atomi erő mikroszkópia segítségével. Számítógépes módszerekkel (molekulaszimuláció, dokkolás) korábbi kutatásaink alapján kijelölt célfehérjékhez kötődő gyógyszerjelölt hatóanyag molekulákat tervezünk, majd szintetizálunk is. Olyan módszer kidolgozását tűztük ki célul, ami molekuladinamikai számításokat felhasználva, a receptor több lehetséges kötő szerkezetét állítja elő, ezzel szimulálva a kötés során bekövetkező szerkezeti változásokat.

*Dékány Imre*

## MUNKAHELYI NANORÉSZECSCKE-EXPOZÍCIÓ

Az Európai Munkahelyi Biztonsági és Egészségvédelmi Ügynökség által felkért szakértők egy irodalmi adatokra alapozott kiadványt jelentettek meg, amelyben áttekintést adtak a munka világában megjelent új, potenciálisan mind kiterjedtebb veszélyekről, a nanorészecskék okozta károsodásokról (Workplace exposure to nanoparticles. EU-OSHA; [https://osha.europa.eu/en/.../workplace\\_exposure\\_to\\_nanoparticles](https://osha.europa.eu/en/.../workplace_exposure_to_nanoparticles)). A szakértők egyetértettek abban, hogy a nanopartikulumok, bár számos előnyös sajátosságuk van, melyek új felhasználási lehetőségeket teremtenek az ipar és más felhasználók (egészségügy) számára, az őket tartalmazó termékek előállítása veszélyt jelentő expozícióra is lehetőséget ad. Ezért nélkülözhetetlen a nanoanyagoknak a humán szervezetre és a makro/mikrokörnyezetre gyakorolt hatásainak megismerése, s a negatív hatásainak megelőzésének kidolgozása.

A nanorészecskék olyan részecskék, amelyeknek legalább egy dimenziója a nanométer tartományba tartozik. Természetes (erdőtűz, vulkanikus aktivitás), valamint mesterséges (cigaretta-, dízelmotor-, hegesztő- és fémfüst) eredetűek lehetnek. Az említett forrásokon kívüli legnagyobb mennyiséget a különböző iparágakban gyártott, tervezett nanorészecskék adják. Ma az összes nanotermekek piaci értéke az Egyesült Államokban megközelíti a 700–800 milliárd dollárt, s becslések szerint 2010-ben

ez meghaladta a három számjegyű milliárdos nagyságrendet. Ennek megfelelően a nanotechnológia az elkövetkező 10–15 évben egyre jelentősebb hatást fog gyakorolni a gazdaságra, az őket gyártó – már ma is milliós nagyságrendű – dolgozókra, s természetesen a felhasználókra is.

A nanorészecskéket tartalmazó termékek egyre növekvő számú előállítása és alkalmazása ellenére eddig csak néhány nanoanyaggal végeztek komplex vizsgálatot a munkahelyi expozíció tekintetében (pl. titán-dioxid, nikkelpor, szilícium-dioxid, hegesztési füst, dízel kipufogógáz). Annak ellenére, hogy a nanotechnológiával kapcsolatos szabályok száma két évente megduplázódik, az ismeretek a nanoanyagok által okozott munkahelyi expozíciókról, s a kiváltott káros folyamatokról még nagyon korlátozottak.

A tanulmányban is leírt humán adatok, valamint *in vivo* és *in vitro* módszerekkel végzett állatkísérletek alapján bizonyítottan mondhatók egyes, a nanoanyagok okozta káros folyamatok, így a tüdőben fellépő gyulladás, fibrózis, kardiovaszkuláris és véralvadási zavarok, tumorok kialakulása stb.

Fontos tény, hogy mivel az általuk okozott betegségeket gyógyítani lényegében még nem lehetséges, emiatt azok megelőzése az elsődleges feladat. Expozíciónak van kitéve a dolgozó munkahelyén a gyártási folyamat, a szállítás, tárolás és/vagy hulladékkezelés során. Mivel egyre több termékben kerül használatra/fogyasztásra, világszerte növekvő számú fogyasztó is érintetté válik általuk. A nanoanyagok teljes életciklusa pedig lehetővé teszi azt is, hogy megjelenjenek a makrokörnyezetben (talaj, víz, levegő), amely újabb lehetőséget teremt az emberi expozícióra.

Problémát jelent, hogy a mérési technikák, amelyek segítségével meghatározható például az érintett dolgozó lehetséges expozíciójának mértéke (a tényleges részecskeszám és annak méreteloszlása, azok felületi aktivitása, összetétele stb.) nem fejlődött megfelelő ütemben. Ezért az adott munkahelyi/munkaköri toxicitás meghatározása még nehézségekbe ütközik. Ennek az is következménye, hogy az ide vonatkozó törvényi szabályozások, a megelőzést szolgáló munkabiztonsági előírások sem kellően kidolgozottak, adekvátak. A jelenlegi kockázatbecslési és kezelési elvek ezért még nem megfelelően hatékonyak, melyen az exponáltak egészsége védelmének érdekében minél előbb változtatni kell.

*Horváth Edina*

## NANOANYAGOK ÉS BIOLÓGIAI KÖRNYEZETÜK

A nanorészecskékkel és nanorendszerekkel foglalkozó tudományt a kémia, a fizika és a biológiai tudományterületeinek összefonódása jellemzi. Különösen a gyógyászati felhasználásra szánt készítmények optimális előállítása, alkalmazása, valamint az alkalmazás során fellépő és felléphető toxikus hatások, azok mértékének együttes kutatása jelenti a tudományos kihívást. Az MTA Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Farmakológiai Intézetének Biológiai Nanokémia Osztályán nanorészecskék és nanorendszerek előállításától széles körű jellemzésükön keresztül (termoanalitika, spektroszkópia, kis- és nagyszögű röntgenszórás/difrakció, elektronmikroszkópia, molekulamechanikai és -dinamikai modellezés, elválasztástechnika, *in vitro* és *in vivo* kísérletek) egészen a biológiai, orvosi felhasználásukig terjed a munkánk. A természetes biológiai folyamatok sokféle nanorészecskéhez hasonló, mesterséges, biomimetikus anyagokat állítunk elő, amelyeket elsősorban gyógyszermolekulák emberi szervezeten belüli célzott bevitelére használhatunk fel.

A nanoanyagok, mint új anyagok használatának veszélyei jó részben nem ismeretesek. A problémát fokozza, hogy a világ általános fejlődési trendjének megfelelően egyre több nanokészítmény kerül forgalomba, amelyek széleskörű vizsgálata nem megoldott. Ehhez kapcsolódóan elsősorban a nanoanyagok és a biológiai környezetben általuk potenciálisan fellépő nanoszerkezeti változások leírására és értelmezésére törekszünk. A szinkrotron állomások, a XXI. század „Aladdin lámpásai”, mint nemzetközi kutatócentrumok példátlan tudományos lehetőséget jelentenek. Ezekben az intézetekben a nanorészecskék valósidejű képződésének, formálódásának és biológiailag releváns kolloidális – az atomtól egészen a mikrométeres méretskáláig terjedő – környezetében történő szerkezeti, morfológiai változások leírására van lehetőség. Osztályunkon a legutóbbi időben olyan nanoszerkezetvizsgáló berendezést építettünk ami, a szinkrotronberendezéseknél elérhetővel összemérhető lehetőséget nyújt. Így a közeljövőben a nanorészecskék előállításával, toxikus hatásával kapcsolatos szerkezeti vizsgálatokat tudunk végezni, a hazai kutatásokat felgyorsítva és nívós nemzetközi tudományos szintre emelve.

*Bóta Attila*



## NANOMEDICINÁLIS PREVENCIÓS/TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Napjainkban a nanotechnológia, azon belül a nanomedicina területén bekövetkezett technikai fejlődésnek köszönhetően jelentősen megnőtt az igény a nanoanyagok különböző, az emberre és a környezetre gyakorolt hatásainak vizsgálatára. A már jól ismert, tradicionális toxikológiai módszerek mellett, melyek nagymértékben állatkísérletekre alapoztak, ma már új, alternatív tesztelési stratégiák is rendelkezésre állnak. Az in vitro metodikák alkalmazása kevésbé időigényes, költséghatékonyabb, mely tény azért lényeges, mivel a nagy számban, a laboratóriumokban, az iparban előállításra kerülő vegyületek, termékek – beleértve ezekben a nanoanyagokat is – előírások szerinti tesztelése elengedhetetlen. Ettől eltérően, egyes nanoanyagok medicinális bevezetését megelőzően, az in vitro kísérletek mellett nagy jelentőségűek az in vivo állatkísérletes módszerek is, melyek a nanomedicinális céllal fejlesztett technológiák, illetve hatóanyagok élő szervezetre kifejtett hatásának vizsgálatában a legjobb hatásmechanisztikus közelítést adhatják.

A nanomedicina prevenció alkalmazását illetően az „ACS Nano” című folyóirat (DOI: 10.1021/nn402171v) hírül adta, hogy kínai kutatóknak sikerült bizonyítani a nanoméretű tetrapeptidhez kapcsolt aszpirin hatásosságát, mely eredmény nagy előrelépést jelenthet egyes szív- és érrendszeri betegségek prevenciójában. Jól ismert, hogy az aszpirin, melyet több millió ember szed napi rendszerességgel, csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek, pl. a szívroham vagy a stroke kockázatát, azáltal, hogy megakadályozza a trombusképződést. Ugyanakkor azonban sokak számára az aszpirin hatástalannak bizonyul, aminek következtében a betegek kénytelenek helyette potenciálisan komoly mellékhatásokkal járó gyógyszer(ek)et szedni.

Jin és munkatársai célul tűzték ki az aszpirin terápiás hatékonyságának növelését, s ehhez kifejlesztettek egy kis molekulájú, a trombuszt célzó, hatóanyag szállító rendszert, melyben egy tetrapeptidhez kapcsolt az aszpirinhez. Ez a tetramer vizes közegben spontán módon 5–50 nm-es nanopartikulummá szerveződik, melyek az in vivo kísér-

letek alapján a patkányok vérében stabilak maradnak, megőrzik integritásukat, és belőlük a trombus közvetlen közelében szabadul csak fel az aszpirin, megállítva ezzel a további vérrögképződést. Az eddigi eredmények alapján ezen nanoanyag-adagolással bevitt aszpirin effektív antitrombotikus dózisa 16 700-szor kisebb volt, mint az aszpirinnek az a dózisa, mely korábban hatástalannak bizonyult. Ennek értelmében ez az aszpirinvariáció jó eséllyel válhat majd szélesebb körben alkalmazhatóvá az említett kardiovaszkuláris betegségek kezelésében, s ami még fontosabb, prevenciójában is.

A nanopartikulumoknak egy másik, a jövőben majd a csonttrikulás terápiájában és prevenciójában felhasználható alkalmazásáról közölték cikket Yadav és munkatársai az *Angewandte Chemie* című folyóiratban (DOI: 10.1002/ange.201305759). Egy már korábban ismert jelenséget használtak fel a célzott gyógyszerterápia kifejlesztéséhez, azt, hogy a csonton keletkező mikrosérülés esetén a benne levő ásványi anyagok is károsodnak, a sérülés helyén töltéssel rendelkező partikulumok (ionok) formájában felszabadulnak és egy elektromos gradienst hoznak létre, mely a negatív töltésű nanopartikulumokat a sérülés irányába vonzza.

Az in vitro kísérletben fluoreszcens festékkel jelölt nanopartikulumok felszínéhez egy, az osteoporosis kezelésére használt gyógyszert (nátrium-alendronát) kötöttek, mely az iongradiens következtében eljutott a csontsérülés helyére. A módszert in vitro, élő humán csontsejteken is tesztelték, és az említett formula alkalmazásakor a csontsejtek gyarapodását tapasztalták.

A hasonló, jelenleg ismert módszerekhez képest ez az eljárás sokkal célzottabb, mivel a hatóanyag közvetlenül és megfelelő dózisban jut a sérült csontfelszínhez és nem cirkulál passzívan a véráramban. Az új módszer csonttrikulálásban szenvedő betegeknél a jövőben alkalmas lehet mikrosérülések gyógyítására, valamint az azoktól származó csonttörések megelőzésére.

Mind a szívroham és a stroke, mind a csonttrikulás prevenciójában a jövőben potenciálisan alkalmazható nanoanyagok természetesen számos további tesztelési igényelnek, mielőtt biztonságosnak nyilváníthatnák azok terápiás és prevenció alkalmazását. Az irodalomban számos új, terápiás és prevenció vizsgálatról jelentek meg publikációk, mely trend a medicinális lehetőségek potenciális megújulását teszi majd lehetővé.

Máté Zsuzsanna

## HOGYAN SEGÍTI A SZÍVMŰKÖDÉST A SZŐLŐ?

A *Journal of Nutritional Biochemistry* közölte annak a vizsgálatnak az eredményeit, melyet a University of Michigan Health System munkatársai végeztek *Mitchell Seymour* vezetésével. Azt vizsgálták, hogyan alakul a magas vérnyomású, szívelégtelenségre hajlamos patkányok keringési állapota, ha 18 héten át szőlőben gazdag étrenden tartják őket. A sok szőlőt tartalmazó táp csökkentette a magas vérnyomás következtében kialakuló szívműködési zavarát és fibrózist, így a szív diasztolés működési zavara enyhült. Ezzel párhuzamosan a szőlő bekapcsolta az antioxidáns védekezési mechanizmusokat, aminek eredményeként a glutation termelésében szerepet játszó gének aktivitása is fokozódott.

„Korábbi kísérleteink igazolták, hogy a szőlő jelentősen javítja a hipertenzív szívelégtelenség lefelé haladó, spirális romlását, de ennek magyarázata teljes mértékben hiányzott” – mondotta a vizsgálat vezetője. „Most a National Institute of Health tanulmány megerősítette előző eredményeinket, azzal kiegészítve, hogy különböző, genetikai változások is megjelennek, és ezért a szőlő gyógyító tulajdonsága több szinten érvényesül.” A gyümölcs megváltoztatja az aril hidrokarbon receptor (AhR) és az oxidatív stressz elleni elsődleges sejtvédelmi mechanizmusban résztvevő Nuclear Factor Erythroid-derived 2-like2 (NFE2L2) működését. Világszerte sokan kutatják az NFE2L2 és az oxidatív károsodás kapcsolatát – írják az amerikai kutatók.

Ezzel egy időben olasz munkacsoport is tanulmányozta a hipertónia és a szőlő kapcsolatát. *Gianni Belcaro* és munkatársai azt vizsgálták, hogyan befolyásolja az Enovita nevű fehér szőlő magjából készült és elsősorban proantocianidint tartalmazó készítmény a hipertóniás emberek vérnyomását. A kutatók 119 prehipertóniás és enyhén magas vérnyomású, 45–55 esztendő, átlag 25,4±0,8 testtömeg indexű embert vizsgáltak. A vizsgálati alanyokat három csoportba sorolták. Az 1. csoport tagjai (37) napi 300 mg Enovitát szedtek négy hónapon át, a 2. csoportban lévők (35) adagja 150 mg/nap volt, a 3. csoport (47) kontrollként szerepelt. Mindhárom csoport tagjai azonos sószegény étrenden voltak, alkoholt, koffeint tartalmazó italt nem kaptak, rendszeresen mozogtak, pihentek és nem dohányoztak. Sem vitaminokat, sem gyógyszereket nem szedtek.

A kezelt csoportok tagjaiban a szőlőmagkivonatot tartalmazó készítmény szedett dóziséval arányos mértékű javulást tapasztaltak (szisztolés és diasztolés vérnyomás, szívfrekvencia, mikrocirkulációs paraméterek). A vérnyomás a magasabb dózissal kezelt csoportban a vizsgálat végére 93%-ban normalizálódott.

Matos Lajos



# 2013 nyarának időjárása

PÁTKAI ZSOLT

**B**elvíz és árvíz után szárazság – így lehetne a legtömörebben jellemezni a nyár időjárását. A június eleji rekordárvizet követően júliusban és augusztus nagy részében szárazság, ezen belül több alkalommal forróság tombolt.

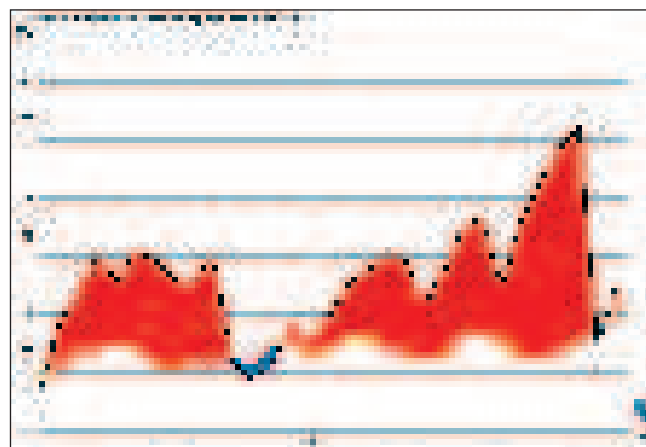
## Június

Az emlékezetes és rekorddöntőgető dunai árvíz a május 30. és június 2. között lehullott rendkívüli mennyiségű csapadékból alakult ki. Ekkor 4 nap alatt a Duna Bécs feletti vízgyűjtő területén átlagosan mintegy 90–120 mm eső esett, de az Alpok magasabban fekvő területein 150–200 mm-t elérő összegek is előfordultak. Mivel az összes részvízgyűjtőn sok eső esett, így a mellékfolyók árhullámai a Dunán összefutottak, feltorlódtak, létrehozva a mérések kezdete óta legnagyobb árvizet. A kiváltó meteorológiai ok egy az Alpok térségében hosszú ideig örvénylő ciklon volt, amelyben a Fekete-tengerről származó nedves levegő a Kárpátok vonulatait kívülről megkerülve, észak felől torlódott fel a hegyláncolat északi lejtői mentén. Az egy helyben örvénylő ciklon kialakulása a meridionális áramlási típus fellépéséhez köthető. Idén már sokadik alkalommal váltott át az áramlás a klasszikus nyugat-keleti (zonális) irányról észak-délre (meridionális). Ekkor a délre lejutó hideg levegő ciklonokat gerjeszt a Földközi-tenger térségében, míg eközben az északra feláramló meleg anticiklon alakít ki a magasabb szélességek mentén. Összességében tehát útjába áll a nyugatias szeleknek, a ciklonok és anticiklonok áthelyeződése lassú lesz.

Hazánkban eközben mérsékelt meleg idő volt, 20 °C körüli, vagy azt kevéssel meghaladó csúcshőmérséklettel. A hónap első dekádjában a lokális zivataroknak jutott fontos szerep. Egy-egy helyen felhőszakadás is kialakult, mint például 8-án délután Budapest belvárosában. Ekkor rövid idő alatt 42 mm eső zúdult a budai oldalra, így a Duna mentén nemcsak a gátakon belül, hanem azon kívül is víz volt. Ezen zivatarok lokális jellegét mutatja az is, hogy Lágymányoson már csupán 5 mm, Újpesten viszont 1 mm-nél kevesebb esett. Két nappal később viszont egy délnyugat felől átvonuló zivataros rendszer hatására országszerte esett több-kevesebb eső. A hirtelen lezúduló

csapadék és a feltámadó szél akadályozta az árvízi védekezést, de nagyobb bajt szerencsére nem okozott.

Az árvíz levonulását követően napos, száraz idő köszöntött be, a maximumhőmérséklet 15-én haladta meg először a hónapban a 30 fokot. A dél felől áramló egyre melegebb levegőben a hőmérséklet napról napra emelkedett, az idei első hőségperiódus 19-én érte el a csúcspontját a Kelebián mért 37,3 °C-kal. A forróság lassan enyhült, mivel a közeledő hidegfront az Alpok nyugati oldalán lelassult, azonban a Kisalföldön 21-én már 4–5 fokkal hűvösebb volt. A hidegfront végül egy nappal később vonult át felettünk, amit sokfelé heves zivatar és intenzív villámtevékenység kísért. Az OMSZ villámdetektáló hálózata ezen a napon 213 261 villámkísülést észlelt, ami kimagasló érték. Szintén ezen a napon egy Graz felett kialakult szupercellás zivatar Vas megyébe átjutott, és nagyméretű jegek hullottak belőle – máshonnan nem érkezett károkozó jégmétről hír.



1. ábra. A Budapest-Pestszentlőrincen mért napi maximumhőmérséklet idősora 2013. július hónapban

A hidegfrontot két nappal később egy másik, jóval markánsabb front követte, így 25-én a hőmérséklet csúcserőke már országszerte 20 °C alatt alakult, az átlagosnál mintegy 4–5 fokkal alacsonyabb volt a napi középhőmérséklet értéke. Jelentős csapadék hullott országszerte: a Duna-Tisza köze kivételével 10–30 mm esett, sőt Miskolcon 49 mm-t regisztrál-

tak. Ezt követően a hónap végéig már nem emelkedett 25 fok fölé a levegő hőmérséklete.

A júniusban mért legmagasabb hőmérsékleti értékről már szó volt, a legalacsonyabb hőmérsékletet a hónap végi hideg periódus során, 28-án Nagykanizsán mérték (4,2 °C). A legnagyobb havi csapadékösszeget a Bükkben található Szentléleken regisztrálták (188,8 mm), míg a legkevesebb a Csongrád megyei Csongrád településen esett (10,7 mm). A 24 óra alatt lehullott legnagyobb csapadékösszeget Szikszón mérték (75,0 mm, június 24.).

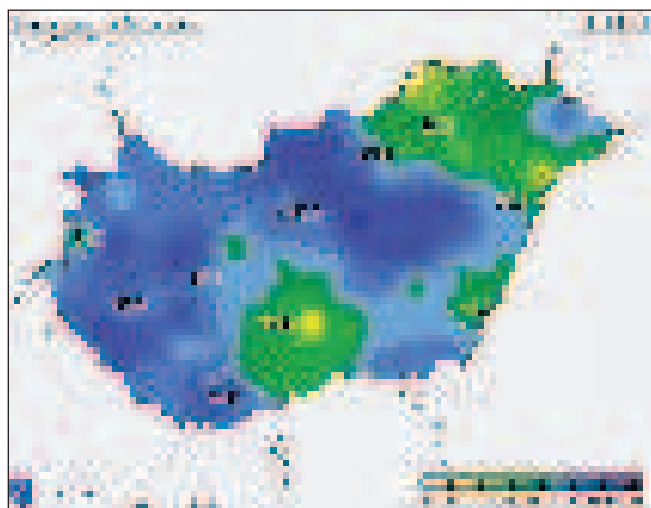
## Július

A hónap első tíz napját átlagosnak mondható nyári időjárás jellemezte. A Közép-Európa felett kialakult anticiklon a Brit-szigetek térségébe mozdult el, ezzel hazánkban mérsékelt északias áramlást kellett. Így bár napos idő volt, nem érkezett

főként szubtrópusi eredetű meleg, ennek eredményeként a hőmérséklet csúcserőke a 28, 32 fokos tartományban mozgott. A hónap 5. és 8. napja közötti időszakban a Dél-Dunántúlon, illetve a Dél-Alföldön zivatarok képződtek, amelyek lokálisan jelentős csapadékot produkáltak. Ezek közül kiemelkedik a Sármelléken július 6-án lezúduló 58 mm eső, amely egy, az esti órákban a nagy nedvességtartalmú levegőben képződő, szinte egy helyben álló zivatarból esett. A magasnyomás keleti peremén egy hidegfront keletkezett, és vonult déli irányba, hazánkat 11-én érte el. A kánikulát csupán néhány fokkal mérsékelté, és csapadék is inkább csak a Tiszántúlon fordult elő, ám itt heves zivatarok is kialakultak hirtelen feltámadó széllel. A legna-

gyobb károk a Tokaj-hegy közelében fekvő Rakamazon keletkeztek, ahol 182 ház sérült meg, 3 lakhatatlanná vált. A falut megtépázó zivatart a szél mellett felhősza- kadás is kísérte: a közelben található tarca- li mérőállomásunkon 32 mm esett.

A hónap második fele ismét meleg időt hozott. A hőmérséklet kisebb, átmeneti visszaesésekkel, de folyamatosan emelkedett, egészen a hónap végéig. Az átmeneti lehülések egy-egy északkelet felől érintőlegesen elvonuló hidegfronthoz voltak köthetőek (21-én és 25-én). A két köztes és a 30-i lezáró hidegfront közötti időszakban szabályos, ötnapos időközönként követték egymást a lokális csúcsértékek (19-én 32 °C, 24-én 34 °C, 29-én 40 °C, **1. ábra**). A legutolsó értéket Baján regisztrálták,



**2. ábra. Hétnapos csapadékösszeg az augusztus 30-át megelőző időszakra vonatkozóan**

amely egyben a hónap legmagasabb hő- mérséklete is volt.

A forróságot 27-én egy nyugat felől ér- kező markáns hidegfront szakította félbe – de csupán néhány napra. Sokféle volt ziva- tar, ám jelentős – 10 mm-t meghaladó – csapadék csupán északkeleten, és ott is csak néhány helyen hullott. A front előtt a kora esti órákban a Nyugat-Dunántúlon egy úgynevezett száraz instabilitási vonal haladt át, amely nedvesség hiányában csapadékot nem, csupán rövid ideig tartó porviharokat okozott. Maga a front késő este lépett be ha- zánk területére.

A hónap legmagasabb hőmérsékletéről már szó volt, míg a leghidegbbet (4,7 °C) július 1-én Nagykanizsán mérték – ez a hűvös hajnal még a június végi hideg- hullámhoz köthető. A legnagyobb havi csapadékösszeget a Borsod-Abaúj-Zemp- lén megyei Füzérkomlóson regisztrálták (96,4 mm), ugyanakkor a tőle légvonal- ban mintegy 130 km-re fekvő Salgótar-

janban egy csepp eső sem volt a hónap- ban. Országosan az átlagos csapadék- mennyiségnek csupán 0–20%-a hullott le, ez alól a Dél-Dunántúl és Borsod-Abaúj- Zemplén megye a kivétel, ám ott is 1–2 nap alatt esett le a havi csapadékmennyi- ség, előtte-utána szárazság volt.

### Augusztus

A lehülés tehát átmeneti volt, hiszen augus- tus elsejére már visszatért a kánikula. E- zzel kezdetét vette a nyár utolsó hőhulláma, amely mind hosszában, mind mértékében is a legerőteljesebbnek bizonyult. A forróság augusztus 9-ig tartott. Ebben az időszakban az átlagos maximumhőmérséklet 35 °C felett alakult. Délnyugat- ról érkezett a forró, szaharai eredetű, rendkívül száraz levegő. Az olykor megélnéknélő lég- mozgás még rontott a helyzeten, hiszen ilyenkor szabályo- san égette az ember testét a forró levegő. Csak a Nyírség- ben és a Szamos- közben volt egy ki- csit elviselhetőbb a forróság, csupán ott nem haladta meg a csúshőmérséklet a 35 °C-ot. A másfél hónapja tartó orszá- gos aszály miatt a haszonnövények – különösen a kuko- rica – nagyon meg- sínylették ezt az időszakot. A forróság csúc- sponjtján, 8-án a hőmérséklet 7 mérőállomá- sunkon érte el a 40 °C-ot (Győr, Pér, Tata, Felcsút, Bp-Újpest, Szombathely, Sümeg és Kisbárapáti), sőt Győrben 40,6 °C volt.

Nagy hőséget nem ritkán heves esemé- nyekkel járó hidegfront zár le. Ez részint így volt ebben az esetben is, hiszen augusztus 9-én a nyugati határvidéken, valamint 10-én a Hajdúságban heves zivatark tomboltak felhősza- kadással, jégesóval (Mosonmagyar- óvár 43, Szentgotthárd 55 mm). Amíg ezek a zivatark inkább jeget és felhősza- kadást produkáltak, addig az ország más részein kiala- kuló zivatarkat inkább viharos szélle- kések (60-80 km/h) kísérték.

A hónap második dekádjában kétszer még visszatért a kánikula, de korántsem volt olyan erős és tartós, mint korábban. Területi átlagban jelentős csapadék se- hol sem esett. A 14-én átvonult hidegfront mögött igen alacsony nedvességtartalmú, kontinentális eredetű levegő áramlott fő-

lénk. Ez egyfelől rendkívül tiszta levegőt, kiváló látási viszonyokat eredményezett, éppen ezért erősen tűzött a nap is, hiszen a légkör optikai átteresztő képessége na- gyobb volt. Másrészt a medencét kitöltő rendkívül száraz levegő, a szélcsend és az egyre hosszabb éjszakák együttes hatásá- ra három egymást követő napon át hideg volt a hajnal. A Nógrád megyei Zabarón különösen is hideg volt, hiszen 16-án 3,3; 17-én 4,4; 18-án pedig 5,7 °C-ig hűlt le a levegő; ezek az értékek új napi rekordokat is jelentettek, amelynek több oka is van. Egyrészt az állomás súlyos aszályt találhat, ahol szélcsendes éjszakákon a hideg levegő összegyűlik. Másrészt az állomást csu- pán 1998 végén létesítették, így klimato- lógiai szempontból rövidnek mondható az adatsora. Ezért is fordulhat elő az, hogy a minimumhőmérséklet esetében gyakran a saját, korábbi rekordját dönti meg az állo- máson mért érték.

Jobb későn, mint soha – tartja a mon- dás, amely most a csapadékra is igaznak tűnik. Későn jött – augusztus legvégén, majdnem két hónapos súlyos aszályt köve- tően – de megérkezett, egy térségünkben több napig örvénylő hideg légörvény for- májában. Az augusztus 26–28. közötti idő- szakban több alkalommal képződtek kiadós esőzést adó zivatark. Augusztus 26-án a főváros környékén és az Északi-középhegy- ségben esett a legtöbb (Aszód 47, Penc 50, Tápiaiözele 53 mm); 27-én az Észak-Dunán- túlon, valamint a Balaton környékén (Tés 41, Szentkirályszabadja 55, Káld 56, Kab- hegy 56, Sopron 60 mm), 28-án pedig ismét a főváros térségében, illetve a déli, délkele- ti megyékben (Szolnok 36, Sellye 40, Kun- madaras 45, Pécs 60 és Törökszentmiklós 61 mm). Látható az adatokból, hogy sokféle hirtelen zúdult le a több mint egyhavi csapa- dék, amint azt a **2. ábra** is szemlélteti. A hó- nap során a legkevésbé eső Jószaafőn esett (6 mm), emellett északkeleten, a Kőrösök vidékén, valamint Bács-Kiskun megye nagy részén is alig volt csapadék. A havi csapa- dékeloszlás struktúrája is mutatja, hogy csu- pán 2–3 nap alatt kialakuló néhány zivatark rendszer okozta az esőket.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a rendkívül csapadékos tavaszt száraz és meleg nyár követte. Így amennyire jól alakult a búzatermés, olyannyira kétséges volt a később érő kukorica sorsa. A nyári csapadék jobbára néhány, hirtelen lezúdu- ló felhősza- kadásból állt. Az átlagos nyári csapadéknak csupán a 40–80%-a hullott le (országos átlagszapadék 116 mm, amely a sokévi átlag 60%-a), a nyár országos átlag- hőmérséklete 27,8 °C adódott, amely 1,9 °C-val magasabb a sokévi átlagnál. A száraz idő miatt a napsütés országos átlag- ban 167 órával (20%-kal) haladta meg a 30 éves átlagértéket. ☀

# XXII. TERMÉSZET–TUDOMÁNY DIÁKPÁLYÁZAT



Megjelenik a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala támogatásával

## Tilalmas régen és ma: a paradicsom kapujában és a pokol tornácán

KOVÁCS MIKLÓS

Karcagi Nagykun Református Gimnázium, Egészségügyi Szakközépiskola és Kollégium

Pályamunkámban Tilalmas tanyaközpont múltjával, jelenével és jövőképevel foglalkozom, elsősorban történelmi és földrajzi szempontú analízist végzek a karcagi szórványt illetően. A XXII. Természet–Tudomány Diákpályázatra földrajz szaktanárom hívta fel a figyelmemet, s mivel a gimnáziumi szaktantárgyak közül ez a tantárgy engem kiemelten érdekel, úgy döntöttem, hogy kipróbálom tudásomat, és megmérettetem magam ezen az évek óta rangos és nemes versenyen.

Választásomat elsősorban az egykori Tilalmasi Állami Gazdaság, valamint az 1950-es évek végén itt működött rabgazdaság története, illetve a szórvány jelenlegi demográfiai és permanens településföldrajzi mutatói indokolják. Érdemes alaposabban megvizsgálni a rabgazdaság éveit, jelenleg pedig aktuális, helyenként globális problémákra szeretném felhívni mindenki figyelmét: a szórványok periferikus helyzete, azok jövőképe, a karcagi tanyavilág, demográfiai problémák, természetes fogyás, szociális nehézségek, nehéz életkörülmények, slumosodás, munkanélküliség, mélyszegénység. Sokszor érzem úgy, hogy Tilalmas egy jól elrejtett és védett kis Robinson Crusoe-i sziget a mindennapok viharai közepe.

A szakirodalom felhasználásán kívül az általam összegyűjtött térképek, régi fényképek és jegyzőkönyvek, illetve a saját készítésű filmkockák jelentették pályamunkám alapját. Összegyűjtöttem a városi Csokonai Könyvtárban fellelhető könyveket, jegyzeteket, egykori írásokat, elkezdtem böngészni őket, hogy milyen információkkal rendelkeznek Tilalmasról. Jártam a Jász-Nagykun-

Szolnok Megyei Levéltárban, amely értékes anyagokat őriz Tilalmasról, a Városi Önkormányzat Népeesség Nyilvántartási Osztályán pedig utánanéztam a legutóbbi népszámlálási adatoknak. A terepbejárás során tapasztalatokat gyűjtöttem a terület jelenlegi állapotáról, és ezáltal próbáltam meg képet alkotni a szórvány jövőjéről. Pályamunkámat a befejező részben összegzem, feltüntetem a teljes bibliográfiát, majd fotókon (I. borító III-as oldalunkat) keresztül illusztrálom kutatási témámat.

### A Tilalmasi Állami Gazdaság és a rabgazdaság éve

Karcagon szinte mindenki tudja, a még utolérhető emlékezet pedig beszél is róla, hogy az ötvenes évek végén rabgazdaság működött Tilalmason. Mind a mai napig emlegetik, tehát nem volt titok sem, ugyanakkor a Szolnoki Levéltár archívumai bepillantást engednek az 1950–1957 közötti időszak mindennapjaiba is, s talán ezek a megmaradt dokumentumok a korszakról is sokkal többet elárulnak, mint magáról a rabgazdaságról szóló kevésbé gazdag dokumentumanyag. A Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Levéltár iratai szerint a Tilalmasi Állami Gazdaság 1949–50-ben alakult, a legelső jegyzőkönyvek az 1950-es évekből valók: elsősorban termelési jelentések és jegyzőkönyvek, kisebb arányban előfordulnak termelési értekezletekről szóló beszámolók. Egy nagyon érdekes dolog olvasható az 1950. december 29-ei értekezlet anyagában, amelyet az üzemi bizottsági titkár szavai őriztek meg a papíron: „Sztálin elvtárs születésnapjára sem lett megtartva semmilyen

ünnepély”. Ehhez csatlakozott az a felszólaló, aki elmondta, hogy „az ünnepekre meg lett nekünk ígérve cukor és fehérnemű, de még eddig nem kaptunk semmit”. Az iratokból azt is megtudjuk, hogy Sztálin születésnapjára kisebb ajándékok kiosztását is tervezték, de a jegyzet utal az adott év decemberi kemény téli időjárására is: „a kocsisok az istállóban töltik az éjszakát, mert a szállásnak kijelölt házak hidegek”. (Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Levéltár adataira, Tilalmasi jegyzőkönyv, 1950. december 29.)

Az Állami Gazdaság növénytermesztéssel, állattenyésztéssel is foglalkozott, ez előbbiből ki kell emelnünk a rizstermesztést. A jegyzőkönyvekből kiderül, hogy az állami gazdaság komoly munkaerő-hiánnyal küszködött, és minekutána Karcag nem tudta biztosítani a munkásokat, így a gazdaság a DÉFOSZ-tól (Dolgozó Parasztok és Földmunkások Országos Szövetsége) kért engedélyt más vidékről és településekről szerződöttest munkások foglalkoztatására. Az iratok egyértelműen rámutatnak további hiányosságokra is: a munkásszállókon élőknek nem volt elegendő párna és lepedő, de sokuknak még szalmaszékük és pokrócuk sem volt, mivel a megrendelt szükségletekből mindösszesen 28 pokrócot és 19 szalmaszékot kaptak ebben az évben: „Ma első a hadsereg, s azután a dolgozók” – érkezik a jegyzőkönyvi válasz a december 29-ei ülésen, karácsony utáni hangulatban. Érdekes tényeket közölnek az 1953. március 3-án felvett jegyzőkönyvek: „...a szükséges munkások csak részben vannak biztosítva. A bócsai és tilalmasi gazdaságok összes munkaerő szükséglete 245 fő, ebből biztosítva 96 fő. A munkásbiztosítás akadály, hogy Karcag szo-

*cialista város lett és a dolgozók termelőcsoportokba tömörültek, melyek egész évi munkára nem szerződhetnek le”.* (Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Levéltár adattára, Tilalmai jegyzőkönyv, 1953. március 3.) A munkaerőhiányt kénytelenek voltak továbbra is más vidékekről megoldani, melynek sikerességét, a dolgozói káderlétszám növekedését már egy későbbi, áprilisi feljegyzés támasztja alá, bár a feljegyzés arról is szól, hogy a gazdaságban a létszám növekedésével súlyos élelmezési problémák merültek fel, s ehhez külső segítséget kértek, mert „*a gazdaságnak semmiféle élelmiszerkészlete nincs*”.

A dolgozói létszám növekedésével újabb és újabb lakásokra, háló- és pihenőhelyekre volt szükség, így alakult ki az a gazdasági központ, amely Tilalmas néven a város külterületi része lett. Az 1957-es szöveges mérlegbeszámolóban a következő tényekről olvashatunk – a dolgozói létszám növekedésével az infrastruktúra csekély fejlődését is eredményezve –, gazdasági ingatlan: húsz birtokba vett tanya, javítóműhely, lakóházak, irodaépület, üzemi konyha, 3 téli és 6 nyári munkásszállás (hosszú fabarakkok), gépszín, kultúrterem. A hiányosságok között szerepel, egyben ez is utal a dolgozói magas létszámra is, 211 darab szalmazsák, 415 lepedő, 169 ivóbögre, megannyi sarló, ami a rizstermesztés és aratás munkaeszköze volt. A dolgozói létszám tehát több százra rúgott, megerősödött a növénytermesztés, de az állattalomány is növekedett: Ágotán, Ecse-zugban és Tilalmason 5 tenyészbikát, 169 tehenet (ezeknek még a nevüket is feljegyezték), 4 ökröt, 2 bivalyt, 56 kiherélt lovat, 2 szamarat, 48 igáskancát, 1 szamárkancát, 24 tenyészokot, valamint 820 anyajuhot vettek számba (Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Levéltár adattára, Tilalmai mérlegbeszámoló, 1957). Az iratokból kiderül, hogy az állami gazdaság nagyon jelentős ráfizetéssel működött, amelynek következtében a volt vezetőket (köztük az igazgatót, a főagronómust, főkönyvelőt és az állattenyésztőt) egytől egyig leváltották. Érdekességként még elmondható, hogy az 1950-es évek derekán állami szinten is foglalkoztak és terveztek egy Tilalmast is érintő vasút létesítését, a gazdaság központjából kifejezetten ipari, gazdasági célú vonalat terveztek Ágotáig, ahol akkor már juhászat, rizsföldek és egyéb szántóföldek voltak. A terv az akkori szocialista időszak egyik meddő ötlete volt, nem is lett belőle semmi.

Az eddigi fejezetekben bemutatottak alapján tehát biztosan elmondhatjuk, hogy 1957 előtt semmiféle fegyentábor vagy internálótábor nem működött Tilalmason (Elek, 1996). Források hiányában azt sem tudjuk, hogy mikor, hol és miért határozták el a rabgazdaság létrehozását. Sokan úgy vélekednek, hogy erre azért volt szükség, mert kevés volt a munkaerő és az állami gazdaság folyamatos munkaerőhiánnyal küszködött, illetve a rabok olcsó munkájával – nem kaptak fizetést – próbálták volna nyereségessé tenni az állami gazdaság működését. A rabgazdaságról szóló első dokumentum 1958. március 31-i keltezésű, az 1957-es évről szóló szöveges mérlegbeszámoló. A beszámolókat eddig a Földművelési Minisztérium Rizstermelő Állami Gazdaságok Igazgatósága részére készítették, az előbb említett beszámolót viszont a Belügyminisztérium Büntetés-végrehajtási Parancsnokságához nyújtották be (Elek, 1996). Az iraton „Tilalmai Célgazdaság” megnevezés szerepel, feltüntetve Szuczy Béla főkönyvelőt, Bodnár János igazgatót, büntetés-végrehajtási századost, valamint Márkus Imrét, büntetés-végrehajtási hadnagyot. A jegyzőkönyv szól a növénytermesztési előirányzatról, az állattenyésztésről: „*Az árvevés folytán a gazdaságban egy hónapig nem volt főállattenyésztő*”. Megtudhatjuk az itteni büntetés-végrehajtási intézmény létesítésének pontos dátumát is: „*a gazdaság átadási időszakában – 1957. október 1–november 10. – a kellő ellenőrzés hiánya miatt az állattalományal sokkal több takarmányt etettek fel, mint amennyit számításba vettek*”. (Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Levéltár adattára, Tilalmai mérlegbeszámoló, 1958. március 31.)

A rabgazdaság tehát minden bizonnyal 1957 őszén költözött ki Tilalmasra, Karcagtól 10 kilométerre. Ebben az időszakban ugyanis az igazi, jobban őrizhető börtönök megteltek a kádári hatalom „ellenségeivel”, nekik kellett a hely a börtönökben, ahonnan viszont a köztörvényeseket a munkatáborokba irányították. Így kerültek ők is többek között Tilalmasra: köztük tolvajok, zsebmetszők, korrupcióval vádolt ügyészek, politikai foglyok. Pontos létszámukat nem tudjuk megmondani. Többek között itt raboskodott Darvas Iván is (1925–2007) Kossuth- és Jászai Mari-díjas magyar színművész is. 1956-ban forradalmi bizottságot szervezett, hogy bátyját kihozza a börtönből. Ezért 22 hónap börtönre ítélték a forradalom leverése után. A tilalmai rabgazdaságban kultúrfelelősként „dolgozott”, nevét sokan emlegetik mind a tilalmasiak, mind a karcagiak. Az is érdekes, hogy az egykoron itt dolgozó örök közül van, aki nem is emlékszik rá. A börtönöri létszám sem volt elegendő, Karcagról és környékéről, valamint az állami gazdaság dolgozói közül toborozták a tábor börtönöri állományát, akik néhány hetes kiképzés után már munkába is állhattak (Elek, 1996). Az elítélteket hosszú fabarakkokban helyezték el, melyek eredetileg az idénymunkások szálláshelyei voltak, az őrszemélyzet, valamint a parancsnokság irodáit az üzemi épületekben alakították ki. A terület köré szögesdrótot húztak, sarkaira őrtornyokat állítottak. A rabokat mezőgazdasági munkára irányították: gyomlálták a rizsföldeket, a tehenészetben, a juhtelepen és a javítóműhelyekben dolgoztatták őket, így akarták nyereségessé tenni a veszteséges mezőgazdasági üzem működését. Tulajdonképpen a tilalmai

rabgazdaság nem amolyan recski típusú gyűjtőtábor volt, hanem a szocialista éra egy másik szörnyzüléménye. Magán a veszteséges gazdaságon azonban a rabok olcsó munkája sem tudott segíteni, mert a rabgazdaság nem volt kifizetődő, így 1960. december 31-én meg is szüntették azt. Az itt raboskodó elítélteket régi börtönökbe szállították vissza, vagy egyéb telephelyekre, a fegyőrök pedig vagy leszereltek, vagy Aszódra, Kistarcsára, esetleg más büntetés-végrehajtási intézménybe kerültek (Elek, 2011).

### Tilalmas egy helytörténész szemszögéből

Karcag város ismert helytörténészevel, *Ruzicska Ferenc*cel beszélgettem. Több alkalommal jelent meg tanulmánya Karcag történetéről, úgy gondoltam, hogy hasznos tanácsokkal láthat el tanulmányom megírásához. Elsőként a „tilalmas” szó etimológiáját értelmeztük együtt, kitértünk a redemptio éveire, majd a „rabgazdaság” rövid időszakára is.

A tilalmai föld Karcagtól északra, északnyugatra terül el. A legjobb minőségű, legtermékenyebb réti csemojzom talaj ez, 1745-ben, a redemptio idején 573 tulajdonosnak osztanak itt földet. Ekkor 15000 hold kerül örök tulajdonba (Elek, 2008). A Magyar Néprajzi Lexikon értelmezése szerint a „tilalmas” elnevezés tiltott vadászati, valami elől elzárt területet jelent. A legelő jörszág elől elzárt területet nevezték Karcag határában Tilalmasnak. Sem sertést, sem juhot, sem lovat nem lehetett rajta tartani (Magyar Néprajzi Lexikon).

Az 1506-os határvitában említik először Tilalmast, Asszonyszállás határában Tilalmast 1745-ben váltották meg 5 ezer forintért. Ez volt a redemptio, amelyben Mária Terézia megváltási összeg fejében a jászoknak és a kunoknak visszaadta területeiket, amelyeket korábban a Német Lovagrendnek adott el. Tilalmas, a megváltott földterület Karcag határában a legjobb minőségű föld volt (Györffy, 1987). Legvező alakban terül el a város északi határában. A nagykun gazda (redemptus) itt kapta meg a birtokát az általa befizetett összeg arányában, és ehhez viszonyítva részesedett a többi, kevésbé jó minőségű földből is. Tilalmas lakói karcagi kun emberek voltak, amire az 1506-os feljegyzés utal. A XIX. század végén, a XX. század elején a területen megindul a tanyásodás, mivel a földterület felosztás után magántulajdonba kerül. Itt jön létre akkor a legtöbb tanya (Vargha, 1940).

### Tilalmai körkép 2012-ben

A település gyakorlatilag pár utcából és néhány egykori munkásszállásnak otthont adó sorházból áll. Ha ehhez hozzávesszük az Állami Gazdaság egykori területét, akkor egy 5–6 órás sétával könnyen be is járható az

egész terület. Karcag Város Önkormányzat Népeség Nyilvántartási Osztályának adatai alapján a 2011. évi népszámlálási adatok szerint Tilalmon összesen 46 lakást regisztráltak. (Karcag Város Önkormányzat Népeség Nyilvántartó Osztályának adataira, 2012.) Valamennyi családi ház, de nem mindegyikben laknak. Nincs közmű, fával vagy más egyéb anyaggal tüzelnek, a szennyvizet udvari derítőaknába vezetik el. A lakások egy része saját tulajdon, van néhány albérlet, és több lakás is a valamikori Állami Gazdaság tulajdonában lévő szolgálati lakás. A házak többsége egyszerű, de rendezett körülményekre utal, bár többször előfordul a fürdőszoba és a konyha hiánya. Sok az amortizálódott, lerombolt épület, lakóház, egykori sorház.

A házak összképe, látképe vegyes érzelmekeket váltott ki belőlem. Vannak szépen elrendezett takaros kis házak konyhakerttel. Ezek többnyire felújított állapotban vannak, elsősorban nyaralófunkciót töltenek be a hétvégeken, és első ránézésre szigetként tűnnek ki szürke „testvéreik” közül. A házak többsége átlagos. Gazdáikon, bérlőiken látszik, hogy ahol tudnak, mindig javítgatnak egy kicsit a ház állapotán: meszelés, hőszigetelés, ápolat, rendezett udvar, konyhakert, gödör, virágoskert. A baromfiudvar itt már elkülönített része az ingatlanak, általában szárnnyalakkal.

A legszomorúbb látványt az egykori munkásszállást betöltő sorházak látványa nyújtja. A házak állapota dohos, vizes, romos, penészes, erősen lelakott. A falak magukon hordozzák az elmúlt 60 évet. Minden csupa kosz, sártenger, a használati eszközök (lábas, szék, motor, asztal, kerékpár stb.) szabadon hevernek a sorházak előtt, illetve az udvaron, de elég nehéz elkülöníteni az ember és a háziállatok által elfoglalt, illetve lakott épületeket. Ez legfőképpen a téli időszakban figyelhető meg, amikor nem borít be mindent a fű, a fák, a lombkorona és a virágok. Van itt mindenféle háziállat: ténh, ló, kecske, birka, sertés, liba, kacsa, pulyka, gyöngytyúk, kutya, macska. Erősen mutatkoznak a slumosodás jelei ezeken a részekén. Hasonló látványt nyújtanak a teljes pusztulásra áteső épületek. Az egykori kultúrtermet mára már letúrták, a földdel egyenlővé tették. Romokban hever a valamikor virágzó üzemi konyha, s amit lehetett, mindent elhordtak az épületekből. Sok sorházat is leromboltak már, helyükön halomban a téglák, a cserép és a kisebb beton-szerkezetek. Valószínű, hogy ez a sors vár a ma még lakóház funkciót betöltő többi sorházra is. Bár érdekes látványt nyújt, hogy a szegényes épületek tetején mindenhol ott „mosolyognak” ránk a hatalmas átmérőjű parabolaantennák, az itt élők idejének hasznos eltöltését szolgálva.

A település lélekszámát illetően pontos adatokkal rendelkezünk a 2011. évet illetően. A 2011-es népszámlálás adatai szerint 103 embert írtak össze Tilalmon. Érdekes és

fontos adat ez, mivel mindenki más és más nagyságrendet határozott meg a tilalmasi népességszámot illetően. Egy biztos, a szórvány népessége évről évre fokozatosan csökken, ami az itteni életkörülményeket végignézve és megtapasztalva érthető is, inkább elvándorolnak innen, mintsem betelepülnének ide. A település népességének csökkenését az elvándorlás és a népességnövekedés IV. fázisa, a természetes fogyás idézi elő együttesen, bár találkozhatunk a tanyaközönben többgyermekes családokkal is.

A népesség kor és nem szerinti megoszlása vegyes. Mind az idős, mind a fiatal korosztály megtalálható itt. A gyerekek Karcagra járnak óvodába, iskolába, iskolabusz hordja őket, és ingáznak napi 20 kilométert oda-vissza. Naponta jár ki a posta, egy kis zöld színű furgon, amely néhány percet álldogál a szórvány központi buszmegállójában. Az itt élők közül csupán 4 fő dolgozik a helyi Karcag-Tilalmasi Mezőgazdasági Kft.-nél, a többiek bejárnak Karcagra dolgozni. Sok a munkanélküli is. Kimondatlanul is vannak olyan 3–4 gyermekes családok, akik a GYES-ből, családi pótlékből és egyéb szociális juttatásokból élnek. A lakosok többsége ide született, szülei és egyéb felmenőik után maradtak itt. Szinte minden háznál gondoznak kisebb-nagyobb állatokat, nem ritka a ház előtt liba vagy más baromfi szabadon legeltetése.

Tilalmas demográfiai mutatója az utóbbi években csak romlik. Az emberek egy része elköltözik, ki Kunmadarasra, ki Nádudvarra, ki Karcagra, de az idősödő nyugdíjas lakosság nem fog innen elmenni, az biztos. Pedig nincs orvos, nincs megfelelő közlekedés, nincs élelmiszerbolt, többfelé is „zugkocsmák” működnek. A településen nincs gáz, mindenki úgy fűt, ahogy tud. Sokan lopják a fát a környező erdőkből, mert nem tudják megvásárolni. A lakatlan épületekből kiszedik az ablakkeretet is, és eltűzlik. Több lakásból kikötötték a villamos áramot is, mert lopták az áramot, vagy csak egyszerűen nem tudták fizetni. A település vélhetően el fog sorvadni, mert a fiatalok, mivel máshol találnak munkalehetőséget és könnyebben mozdulnak, elköltöznek nagyobb városba, albérletbe, vagy külföldre mennek dolgozni.

Pályamunkám mottója és címe nem véletlenül volt a következő: „Tilalmas régen és ma: a paradicsom kapujában és a pokol tornácán”. Az egykoron szebb napokat megélt település, amely valamikor virágzó, jóval fejlettebb, rendezettebb és nagyobb népességszámú szórvány volt Karcag határában, ma sokszor úgy tűnik a Tilalmon szemlélődőnek, hogy végnapjait éli demográfiai és gazdaságföldrajzi szempontból is. Remélem, hogy ez a vég sosem fog bekövetkezni ezen a periferikus helyre sodort határreszen, és valóban pozitív változásokat hoz majd a tilalmasiak számára is a Vidékfejlesztési Minisztérium tanyavilágot érintő tervezete.

Mindenesetre óriási lelkesedéssel járom Tilalmas utcáit, ezt a határreszt, nagyon örülök, hogy a pályázat kapcsán több riportot is tudtam készíteni az itt élőkkel és a Tilalmassal kapcsolatban lévőekkel. Célom azt volt, hogy elsőként készítsek új kutatási eredményeket tartalmazó komplex elemzést Tilalmasról, melynek múltja magában hordozza a redemptio és az egykori „célgazdaság”, a rabgazdaság homályos éveit, jelene pedig kellő táptalajt biztosít a népesség-, település- és gazdaságföldrajzi elemzésekhez. Bízom benne, hogy a pályamunkám csak kezdete a Tilalmas érintő kutatásaimnak, a jövőben pedig tovább tudom majd kutatni ezt az érdekes témát.

*A diákpályázat képei  
BIII-as oldalunkon láthatók.*

*Az írás szerzője diákpályázatunk  
Természettudományos múltunk felkutatása kategóriában III. díjat kapott.*

## Irodalom

- Daróczy Erzsébet (szerk.) 2011: Elek György, Tilalmas, Karcagi Kalendárium, DKTSKK, Karcag, 140-144. oldal
- Elek György 2008: Város történet ötvenkét fejezetben, Karcag város története 1506-1950 között, Karcag, XVII. A redemptio, 1745. május 6. Karcag, 70-75. oldal
- Elek György 1996: Tilalmas, Karcagi Hírmondó, Karcag, 3. oldal
- Elek György 1996: Tilalmas 2. Karcagi Hírmondó, Karcag, 4. oldal
- Güth János 2001: Volt egyszer egy tanyasi iskola, Iskola a szögesdrótos „Célgazdaság” mellett, Pécs, 44-63. oldal
- Györfly István 1987: Alföldi népelet. A magyar néprajz klasszikusai. Gondolat, Budapest, 30-34. oldal
- Magyar Néprajzi Lexikon T-TY. ( dátum nélk.). Letöltés dátuma: 2012.. január 5., forrás: <http://mek.niif.hu/02100/02115/html/5-283.html>
- Vargha László 1940: A tilalmasi tanyák építkezése, adatok a nagykunsági népi építkezéshez, Budapest, Tilalmasi tanyák, 19-46. oldal
- JNSZ Megyei Levéltár adataira, Tilalmasi jegyzőkönyv, 1950. december 29.
- JNSZ Megyei Levéltár adataira, Tilalmasi jegyzőkönyv, 1953. március 3.
- JNSZ Megyei Levéltár adataira, Tilalmasi mérleg-beszámoló, 1957
- JNSZ Megyei Levéltár adataira, Tilalmasi mérleg-beszámoló, 1958. március 31.
- Karcag Város Önkormányzat Népeség Nyilvántartó Osztály adataira, 2012
- Karcag-Tilalmasi Mezőgazdasági Kft. archívumai, régi fényképei
- Saját készítésű interjú anyaga Karcag város helytörténetésével, 2011. december 21. Karcag, 2011 Terepbejárás saját anyagai 2011 július-2012 május, Tilalmas 2012

# Hogy zsongjon a határ...

## Méhek serkentő etetése gyógynövénykivonatokkal

SZÁSZ MÁTYÁS

Kós Károly Építőipari Szakközépiskola, Csikszereda, Románia

„Természet, fogd a kezem,  
hagyd titkaidat megsejtenem,  
míg mézzé olvad a nap,  
s a rét zsongása új erőre kap.”  
(Ismeretlen szerző)

**M**egporzás, nektár- és virágporgyűjtés. Ki gondolná, hogy Földünk gyönyörű létének milyen fontos pillanatai rejlenek ezekben az alig sejtethető mozzanatokban. A méhészek ennek a csodának az ápolói, és a szüleim mellett magam is beleshettem e varázslatokba.

Megtapasztaltam, hogy vannak helyzetek, pillanatok, amikor segíteni kell a méheknek. Ha megcsapoljuk értékeiket, vagy a természeti körülmények nem teszik lehetővé, hogy a méhek gondoskodhassanak saját szükségleteikről, akkor élelmük kiegészítéséhez kell folyamodnunk.

Azt kerestem, milyenek kellene lennie annak a tápláléknak, amit az ember adhat a méheknek, hogy az közel álljon szükségleteikhez, ugyanakkor a méhész számára is könnyen hozzáférhető legyen, természetes forrásból származzon.



1. kép. Méhészetünk, kísérleteim helyszíne

### A méhek élelempótlása

Az élelempótlás célja lehet a tartalékok pótlása, kiegészítése, serkentés, kezelés, valamint szoktatás, idomítás. [2]

A *táplálékkiegészítő etetés* történhet az elvett mézes keretek visszafüggesztésével, a kipörgetett méz visszaetetésével, elvett, lekristályosított méz lepény formájában történő visszaadásával, de etethetünk kristálycukrot, cukorszirupot is. A tartalékok

növelését célzó cukorszirupot 1:1 arányban (1 kg kristálycukorhoz 1 l víz), vagy annál sűrűbbre készítjük.

A *serkentő etetés* célja a család egyed-számainak fenntartása, növelése. A jó serkentő etetés a méhcsaládban az állandó hordás érzetét kelti. Szinte nélkülözhetetlen az olyan mûrajok vagy szétszedett családok számára, ahonnan elvettük a kijáró, gyűjtő méheket. Ez lehet energetikai, fehérjepótló és egyes típusú serkentő etetés. [6]

Az energetikai serkentő etetés során a mesterségesen bejutatott élelem helyettesíti a természetes nektár hiányát, és segíti a családot, hogy energiáját a hordásra összpontosítsa.

Serkentő élelemként használhatunk kifődelezett mézes lépeket vagy cukorszirupot. Ez utóbbit beadhatjuk üres lépekbe, keretes, vagy tálcsás etetőbe. Cukorszirupos serkentésnél fontos, hogy ezt több, egymást követő napon át adagoljuk, ami a méhcsalád számára a folyamatos hordást imitálja. Az alkalmanként adagolt mennyiség ne haladja meg az 1 litert, mivel nem a tartalékok növelése a cél.

*Fehérje típusú serkentés* esetén a természetes virágporthiányt pótoljuk. A mi éghajlati-földrajzi környezetünk olyan gazdag és változatos növényvilágot biztosít, amely kielégíti a méhek fehérjeigényeit. Ezért az erdélyi medencében ezt a típusú serkentő etetést nem használjuk.

Az *egyes energetikai és fehérjepótló serkentő etetés*nél a fehérje típusú táplálék jelenléte növeli az energetikai serkentés hatását. Alkalmazhatjuk kora tavasszal, amikor a kedvezőtlen időjárás nem teszi lehetővé a méhek kirepülését. Ez először lepény for-

májában adható, majd ha a külső hőmérséklet emelkedésével a fűt fellazul és a méhek el tudnak jutni a méhetetőig, akkor rátérhetünk a szirupos etetésre. Csak a méhek tisztuló kirepülése után kezdhetjük el. Szintén



2. kép. A kísérlet kezdete

fontos, hogy a fehérjepótlók ne haladják meg a felkínált élelem 10-15%-át. Ezek lehetnek: tejpor, szójaliszt vagy virágpör.

### Kísérleteim

Feltételeztem, hogy kiskertünk gyógynövényeinek jótékony hatásai megnyilvánulnak a méheknél is. Kísérleteimmel (**1–2. kép**) bizonyítottam, hogy a közvetlen környezetünkben fellelhető gyógynövények segítségével egyszerű módszereket használva jobba tehetjük méhcsaládjaink túlélési esélyeit, csökkenthetjük a kritikus helyzetben lévő kolóniák stabilizálódásának, egyensúlyba kerülésének idejét.

Ennek érdekében a méhek serkentésére használt cukorszirupot növénykivonatokkal (tea, infúzió, préselt lé) kevertem, így tettem biológiailag értékeesebbé a méhek számára. Áztatott csalán levét, csomborteat, hagyma és fokhagyma levét, valamint a méhészek által serkentésre ajánlott Protofil tettem a serkentő etetésre használt cukorsziruphoz.

Kísérleti csoport	A csoport fiasításának összes gyarapodása dm <sup>2</sup>	A csoport fiasításának átlagos gyarapodása dm <sup>2</sup>
Kontrollcsaládok	366	73,2
Csalánnal kezelt családok	376	75,2
Protofillal kezelt családok	416	83,2
Csomborral kezelt családok	373	74,6
Hagymával kezelt családok	387	77,4
Fokhagymával kezelt családok	390	78,0

**1. táblázat. Az áttelelt méhcsaládok serkentő etetésének hatására megvalósított fiasításos lépfeületek 2012. április 24. – május 5. között**

A *protofil* a bukaresi Méhészeti Kombinát terméke. A méhek nosémás (parazita okozta hasmenés) megbetegedéseire, serkentésre és mérgezés elleni tünetek enyhítésére ajánlják. Csak növényi kivonatokból áll. Barnás, jellegzetes ízü és illatú folyadék. Fél literes műanyag palackokban kapható a kereskedelemben. Összetevői: kamilla, cickafark, körömvirág, orbáncfű, menta, hárs, bazsalikom, fekete üröm, petrezselyem, csombor, csipkebogyó, homoktövis, citromlé, hagyma és fokhagyma. Ajánlott adag 17 ml/l szirup/méhcsalád.

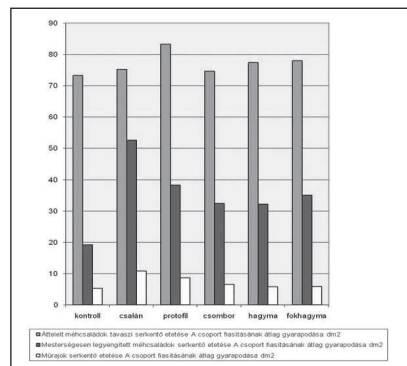
A *csalán* évelő, lágyszárú, kétlaki növény. A csalánfélékhez tartozik. A növény frissen szedett, száras leveleit használtam. Levele A-provitamin-, K-vitamin- és ásványanyagforrás, enyhén antibiotikus hatású. Vizelethajtó, vértisztító teák része, reuma, köszvény kezelésére használják. Összehúzó, hasmenést gátló és tisztító hatása van. A népgyógyászat vérszegénység és korbaj kezelésére is használja. [1]

A *csombor* az ajakosok családjába tartozó, évelő fűszernövény. Szárított, száras levelét használtam. Hatóanyagai illóolajok (karvakrol, cimol, borneol, metilcarvol, timol), flavonoidok, taninok, vasvegyületek, cserzőanyagok, cukrok. Illóolajai antimikrobiális hatásúak, a timol az egyik legerősebb gombaellenes szer. A herba enyhén vérnyomásemelő, szélhajtó. Elősegíti az emésztést. [1]

A *fokhagyma* ősi konyhakerti és gyógynövény. Olyan régóta használja az emberiség, hogy származási helyét sem tudjuk biztosan. A liliumfélék családjába tartozik. Fő hatóanyaga a kéntartalmú alliin (szagtalan), ami összezúzás során az alliináz nevű enzim hatására allicinné (erős, jellegzetes szagú, bomlékony vegyület), behatás nélkül ajoénné alakul. Ezenkívül enzimeket, fehérjéket, aminosavakat, B-, C-vitamint, zsírokat, illóolajokat tartalmaz. Antibakteriális hatású. Az ajoén gátolja a vérrögök képződését, csökkenti a vérszérum magas koleszterinszintjét. Fertőtlenítő, antibiotikus, fájdalomcsillapító. A népgyógyászat bélfergesedés ellen régóta használja. [1]

A *hagyma* szintén a legrégebbi időktől termesztett növényünk. Magas a vitamin-

tartalma. Ezenkívül növényi hormonokat, enzimeket (invertáz, oxidáz, peroxidáz, kataláz, lipáz), ásványi anyagokat (K, Ca, Fe, S, I, Si), savakat (foszforsav, ecetsav), illóolajokat, antibiotikus anyagokat tartalmaz. Fertőtlenítő, antibiotikus, fájdalomcsillapító, fégégző, vércukorcsökkentő, trombózt gátló, köhögéscsillapító hatásai az ókortól ismertek. [1]



**1. ábra. Az egyes sziruptípusok által eredményezett átlagos fiasításgyarapodás a 3. kísérlet sorozatban**

Kísérleti csoport	A csoport fiasításának összes gyarapodása dm <sup>2</sup>	A csoport fiasításának átlagos gyarapodása dm <sup>2</sup>
Kontrollcsaládok	32	5,3
Csalánnal kezelt családok	65	10,8
Protofillal kezelt családok	43	8,6
Csomborral kezelt családok	39	6,5
Hagymával kezelt családok	34	5,7
Fokhagymával kezelt családok	35	5,8

**2. táblázat. A mürajok serkentő etetésének hatására megvalósított fiasításos lépfeületek 2012. május 16 – 26. között**

Megfigyeléseimhez friss hagyma- és fokhagymalevet használtam.

Első kísérletem során az áttelelt, de még a nemzedékváltás nehézségeivel küszködő (március-áprilisban zajló természetes jelenség, amikor az áttelelt méhek felnevelik az év első nemzedékeit és elpusztulnak) méhcsaládoknak adtam különböző gyógynövé-

nyes szirupot. Majd mürajok és mesterségesen legyengített családok kaptak ugyanilyen szirupokat. A kísérleti csoportok 5–5 kolóniából álltak. Így mindegyik kísérlet sorozatban volt egy kísérleti csoport (5 méhcsaládból kialakítva), amelyik áztatott csalános, csomborteás, hagymaleves, ill. fokhagymaleves szirupot kapott. Minden sorozatban volt egy kontrolles csoport is, amelynek csak tiszta vízzel készített szirupot adtam. Kísérleteimet szüleim szakmai felügyelete mellett, saját méhészetünkben végeztem. A kísérletbe bevont méhcsaládok az *Apis mellifera* méhfaj krajnai fajtájához tartoznak.

## Felhasznált anyagok

Az áttelelt méhcsaládok közül azt a 10-et választottam ki, amelyek kereten vészelték át a telet.

A *mürajok* 3 db méhkezelő borított, fiasításos kerettel készültek, amihez egy mézes-virágporos és egy mülépes keretet tettem. Az így előkészített mürajok ugyanabban a kertben maradtak, ahol törzscsaládjaik is voltak. A rajok így elvesztették kijáróméheiket, mert azok eredeti helyükre tértek vissza. A túlsúlyban fiatal állomány könnyebben fogadta az új, petéző anyát, amit anyazárkában kapott meg minden raj.

A *mesterségesen legyengített méhcsaládok* tulajdonképpen a rajokat szolgáltató törzscsaládok voltak. A családokban szintén három, méhkezelő borított fiasításos, egy mézes-virágporos és egy mülépes keret maradt a család saját (rég) anyjával, a régi helyén. Mivel a nyílt fiasításos keretekről is ráztunk még fiatal méheket a rajokra, így ezeknek a családoknak a népessége főleg a hazatérő, idősebb méhekből állt. Noha saját anyjának meglete nagy biztonságot adott ezeknek a megcsontított családoknak, népességének és

fias kereteinek ilyen drasztikus csökkentése, valamint fiatal méhei zömének elvesztése (a méhcsalád 3/4-ét veszítette el) szintén kritikus helyzetbe sodorta a család egyensúlyát.

A *Netz típusú keret* a fiasítás nagyságának mérésére szolgál. A Netz-keret tulajdonképpen normál keret, aminek minden oldalába 10 centiméterenként egy drótszalát fűztünk.

A drótszálak metszsvonalai által közrezárt területek így 1 dm<sup>2</sup> nagyságúak lesznek. Tudjuk, hogy 1 dm<sup>2</sup>-en 400 munkássejt, 15 g méh, 175 g méz található. Az általunk használt kerettípus méretei 435x300 mm. Mi 5 centiméterenként fűztük be a keretet a pontosabb mérések érdekében. Így a drótszálak metszsvonalai által közrezárt területek 0,25 dm<sup>2</sup> nagyságúak lettek, de eredményeimet mindig átszámoltuk 1 dm<sup>2</sup>-re.

A méhek serkentő etetésére használt *cukorszirupot* az alábbiak szerint készítettem el. *Áztatott csalános szirup*: 250 gramm friss csalán leveles hajtására 2,5 l langyos vizet öntöttem. 4–6 óra pihentetés után leszűrtem

Mindig csak este, rögtön alkonyat után etetem, hogy az illatos szirupokkal nehogy rablást idézzek elő. A keretek fölött elhelyezett etetőtálcaiba öntött szirupot másnap reggelre már elhordták a méhek. Így sikerült megelőzni a méhek rablási ösztöneinek megnyilvánulását a kísérletek alatt.

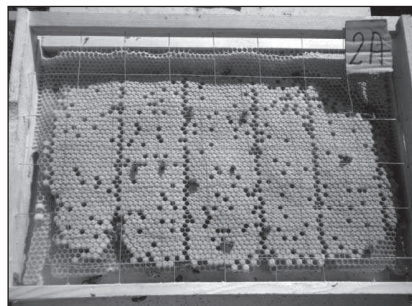
Az utolsó etetést követően, másnap ismét megmértem a fiasításos felületek nagyságát. Az adatokat lejegyeztem minden kísérleti csoport minden családjá esetében. A kapott értékekből kiszámítottam, hogy az illető kísérleti csoport (5 család) összesen és átlagosan mennyit gyarapodott a kapott szirup-típustól. Az eredményeket egymáshoz és a

értem el, azt követi a fokhagyma, hagyma, csalán, majd a csombor.

A 2. táblázat a mûrajok serkentésének eredményeit foglalja össze. A mûrajok esetében a gyarapodás igen alacsony értékeket mutat, ami érthető is, hiszen a különböző családokból összerakott méheknek először el kell fogadniuk egymást, az új anyát, a megváltozott életkörülményeiket, és csak e stresszhatások leküzdése után tud a méhtömeg családdá kovácsolódni, fejlődni. Ebben az esetben a legtöbb fiasítást az áztatott csalánszörp eredményezte. Ezt követve a protofil, a csombor, a fokhagyma és a hagyma. Itt is a kontrolleszörp zárja a sort.

Kísérleti csoport	A csoport fiasításának összes gyarapodása, dm <sup>2</sup>	A csoport fiasításának átlagos gyarapodása, dm <sup>2</sup>
Kontrolleszörp	96	19,2
Csalánnal kezelt családok	263	52,6
Protofillal kezelt családok	191	38,2
Csomborral kezelt családok	162	32,4
Hagymával kezelt családok	161	32,2
Fokhagymával kezelt családok	175	35,0

3. táblázat. A legyengített méhcsaládok serkentő etetésének hatására megvalósított fiasításos lépfelületek 2012. május 16 – 26. között



3. kép. A fiasítás mérése

és hozzáadtam 2,5 kg kristálycukrot. Addig kevergettem, amíg a cukor teljesen feloldódott. *Csombortés szirup*: 25 gramm szárított növényt leforráztam 2,5 l forrásban lévő vízzel. 15 percig lefődvé állni hagytam, majd leszűrtem és hozzáadtam 2,5 kg kristálycukrot. *Hagymaleves szirup*: a zúzott hagyma kicentrifugált levéből 5 ml-t adtam minden liter 1:1 arányú sziruphoz. *Fokhagymaleves szirup*: a hagymaléhez hasonló módon elkészített fokhagyma levéből 2 ml-t adtam minden liter sziruphoz.

A mindig frissen elkészített szirupokból egymást követő tíz este 1–1 litert kaptak a kísérleti csoportok tagjai mindhárom kísérletsorozatban.

### A munka menete

Az áttevelt méhcsaládok tavaszi serkentő etetése (első kísérletsorozat) április 24–május 5. között zajlott. A mûrajok és a legyengített méhcsaládok serkentése (2. és 3. kísérletsorozat) egyszerre, május 16–26. között történt.

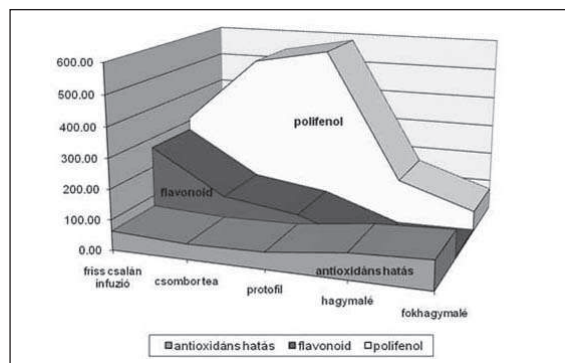
A családok serkentő etetésének megkezdése előtt, az első etetés napján megmértem a méhcsaládban lévő, fiasításal borított összes terület nagyságát a lépek mindkét oldalán. Mérés előtt leráztam a méheket a keretről, hogy jól láthassam a fiasítást (3–4. kép).

A fiasítással borított lépek nagyságának felmérése után, még aznap este a családok megkapták az első serkentő etetést, majd ezt követően tíz alkalommal, minden este megismétlődött a családok etetése a leírt módon.

kontrolleszörpökhöz viszonyítva értékeltém.

### Eredmények

A korai tavaszi serkentés eredményeként megállapíthattam, hogy valamennyi méh-



2. ábra. A tanulmányozott gyógynövények polifenol- és flavonoidtartalma, valamint antioxidáns hatása. (A Kolozsvári Agrártudományi Egyetem Méhészeti Tanszéke biotechnológiai laboratóriumának adatai)

család igen erősen reagált az etetésre. A különböző növények kivonataival kevert szirupok hatását tekintve nem figyeltem meg egy keretnyinél nagyobb eltérést (ami viszont 4400-zal több vagy kevesebb kikelő méhecskét jelent). Ugyanakkor az összes sziruptípus egyértelműen fölülmúlja a kontrolleszörpök gyengítő hatásait. Legtöbb fiasítást a protofil használatával

A 3. táblázat tartalmazza a legyengített családok etetésével elért eredményeket. Itt szintén a csalán bizonyult a leghatásosabbnak. Serkentő ereje, a csoport összgyarapodását tekintve szinte háromszorosra a tiszta szirupénak, és az utána következő protofil hatását is messze fölülmúlja. A protofil, fokhagyma, csombor, és végül hagyma nem ad túl nagy eltérést egymáshoz viszonyítva. Szintén a kontrolleszörp teljesítménye zárja a sort. Eredményei alig haladják meg a legyengítő hatást elérő hagyma eredményeinek a felét.

### Következtetések

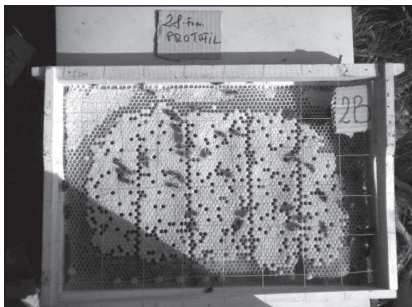
A három kísérletsorozatot összehasonlítva (4. táblázat, 1. ábra) megállapíthatjuk, hogy a családok fiziológiai állapota meghatározza azok fejlődési energiáját is.

Legerősebb az érintetlen, tavaszi méhcsalád fejlődőképessége, amelyet belső harmóniája megsértése nélkül serkentettem. Ezek a méhcsaládok 10 nap alatt 7–8 keret fiasítás-többletet tudtak létrehozni. Ha összehasonlítjuk a tavaszi és a legyengített családok teljesítményét, megállapíthatjuk, hogy a család gyengítése törvényszerűen maga után vonja fiasítási képességeinek csökkenését is. A mûrajokat és a legyeng-



Kísérleti csoport	Áttelelt méhcsaládok tavaszi serkentő etetése	Eredményesség	Mesterségesen legyengített méhcsaládok serkentő etetése	Eredményesség	Műrajok serkentő etetése	Eredményesség
	A családok fiasításának átlagos gyarapódása dm <sup>2</sup>	Áttelelt méhcsaládok	A családok fiasításának átlagos gyarapódásadm <sup>2</sup>	Mesterségesen legyengített méhcsaládok	A családok fiasításának átlagos gyarapódása dm <sup>2</sup>	Műrajok
Kontrollcsaládok	73,2	VI.	19,2	VI.	5,3	VI.
Csalánnal kezelt családok	75,2	IV.	52,6	I.	10,8	I.
Protofillal kezelt családok	83,2	I.	38,2	II.	8,6	II.
Csomborral kezelt családok	74,6	V.	32,4	III.	6,5	III.
Hagymával kezelt családok	77,4	III.	32,2	V.	5,7	V.
Fokhagymával kezelt családok	78,0	II.	35,0	IV.	5,8	IV.

4. táblázat. A kísérletsorozatok összehasonlítása az átlagos fiasítás gyarapodását tekintve



4. kép. A keret másik oldala

gített családokat összehasonlítva kitűnik, hogy annak ellenére, hogy mindkettő egyforma számú és típusú keretekkel készült, a műrajok fejlődési képessége mégis messze elmarad a legyengített családokétól. Egyértelmű, hogy amennyiben a család egyedeinek összetartozási egységűt is megbontjuk, ahogy ez a műrajok készítése során történt, úgy az új kis közösség csak igen lassan tud fölfejlődni.

Ugyanakkor egyértelműen kimutatható, hogy a méhcsaládok különbözően reagálnak az egyes gyógynövényfélésekre. Feltételeztem, hogy ennek oka azok eltérő kémiai tulajdonsága lehet. Feltevéseim igazolásához a Kolozsvári Agrártudományi Egyetem Méhészeti Tanszékének biotechnológiai laboratóriumából kaptam adatokat a tanulmányozott növények polifenol- és flavonoidtartalmára, valamint antioxidáns hatására vonatkozóan (5. táblázat, 2. ábra). Az adatokból kitűnik, hogy a legerősebb antioxidáns hatása a fokhagymának és hagymának van. Legmagasabb a polifenoltartalma, a sokféle gyógynövényből összeállított protofilnak, viszont fenolokban a csalán a leggazdagabb. A csombor serkentő hatása, magas polifenoltartama

Növény	Polifenoltartalom (mgQE/100 g)	Flavonoidtartalom (mgGAE/100 g)	Antioxidáns hatás (% semlegesítő hatás)
áztatott csalán	310,00	268,00	63,08
csomborteja	530,00	123,20	50,70
protofil	576,00	87,30	55,48
hagyma leve	150,90	1,60	84,85
fokhagyma leve	68,00	4,40	95,10

5. táblázat. A használt anyagok polifenol- és flavonoidtartalma, valamint antioxidáns hatása

(A Kolozsvári Agrártudományi Egyetem Méhészeti Tanszéke biotechnológiai laboratóriumának adatai)

ellenére a legtöbb esetben mégis alulmarad a protofil és a csalán hatásához viszonyítva. Bizonyára még más, nem tanulmányozott alkotóelemek is befolyásolják az egyes növények méhekre gyakorolt serkentő hatásait.

Valószínűleg a családok korösszetétele is meghatározza az egyes növények rájuk gyakorolt hatását. Az eredményekből kitűnik, hogy az erősebb antioxidáns hatás a többnyire idősebb méhekből alkotott kolóniáknál érezhetőbb a fiasítás nevelésében. Lehetséges, hogy méregtelenítő hatásuk megnöveli a méhek élettartamát, vagy garatmirigyek működését frissíti fel. Minden esetben érezhető a flavonoidok és polifenolok fontossága, serkentő hatása a méhek szaporodásában.

Végző következtetésként megfogalmazhatjuk, hogy a méhek serkentő etetéséhez bátran használhatjuk a tanulmányozott gyógynövényeket. Hatásuk minden esetben kedvezőbb, mint a cukorszirupos etetéssel elért hatás.

*Az írás diákpályázatunk Önálló kutatások, elméleti összegzések kategóriájába beérkezett pályámú.*

## Irodalom

- Bernáth Jenő (1993): Vadon termő és termesztett gyógynövények, Mezőgazda Kiadó, Budapest
- Bura M. (1997): Cresterea intensiva a albinelor, Ed. Helicon, Timisoara
- Lazar Stefan, (2003): Morfologia si tehnica cresterii albinelor, Editura „Terra noastra”, Iasi
- Marghitas Liviu (2005): Albinele si produsele lor, Ed. Ceres, Bucuresti
- Petru Moraru (2006): Nutritia si alimentatia albinelor, Ed. Coral Sanivet, Bucuresti
- Örosi Pál Zoltán (1981): Méhek között, Apimondia, Bukarest
- Szalainé Mátray Enikő (2002): Méh, Mezőgazda Kiadó

# De anyu, miért zöld a fű?

DRASKÓCZI ÁDÁM

Budapesti Fazekas Mihály Általános Iskola és Gimnázium

A címben feltett kérdés már-már közhely, de vajon kielégítő választ kapunk- és adunk-e rá? Sokan megelégszenek azzal, hogy a klorofill jelenlétével magyarázzák a növények színét, de ez a komplex sem ok nélkül zöld. Megfigyelésemben annak jártam utána, miért ilyen gyakori ez a szín a növényvilágban, és ehhez segítségül hívtam biológiai, biokémiai és fizikai ismereteimet.

Több ok alapján is arra a következtetésre jutottam, hogy a zöld szín a fotoszintézissel áll kapcsolatban: a fotoszintézist végző legfőbb szervek (levél, lágyszárúak esetében a fiatal szár is) zöldek; a zöld levelek a kevesebb fényt hozó őszi hónapokban sárgulnak el stb.

A növények asszimilációja (felépítő) az élővilág talán legfontosabb folyamata, amelynek során a növények vízből (H<sub>2</sub>O) és

## I. Fényszakasz

Az ún. *fotoszintetikus pigmentek* (ilyen a klorofill-a és -b is) a *fotokémia I.* és *II.* nevű sejtalkotókban helyezkednek el. Fény hatására a fotokémia II-ben vízbontás történik, ahol az oxigén és négy hidrogénion mellett 4 elektron szabadul fel. Ezek a negatív töltésű részecskék redoxi-enzimek láncán átkerülnek a fotokémia I-be, közben energiájuk csökken (az energiátároló ATP-molekulába kerül). A fotokémia I-ben lévő pigmentből egy-egy másik elektront kilökve elfoglalják azok helyét, az energiakülönbözetet a fény pótolja. A kilökődött elektronok a vízbontásból származó hidrogénionokkal a NADP<sup>+</sup>-molekulába beépülve NADPH-molekulát alkotnak (hidrogénszállító részecske).

## II. Sötétszakasz

A Calvin-ciklusként is emlegetett folyamatban a növény szén-dioxidból egy regenerálódó körfolyamatban szőlőcukrot állít elő, a folyamat során a NADPH-ból származó elektron redukál, a hidrogénion pedig beépül a glükózba. Az energiát az ATP biztosítja.

## A fotoszintézis megismerése

*Jan Ingenhousz* (1730–1799, holland) továbbítve *Joseph Priestley* (1733–1804, brit) 1771-es felfedezését, amely szerint a növények képesek oxigén kibocsátására. Ingenhousz kimutatta, hogy nappal (fényben) a növények szén-dioxidot vesznek föl és oxigént adnak le, míg éjjel (sötétben) ennek ellenkezője történik.

## A klorofill

Zöld színű komplex, a növények asszimiláló alapszöveti sejtjeiben található a kloroplastszakokban (szintestek), a levelekben és a fiatal lágyszárakban. Működése abban áll, hogy delokalizált elektronrendszerével (a felépítő atomok vegyértékelektronjai szabadon keringenek) energiát és elektront biztosít a folyamathoz. A szabadon mozgó negatív töltésű részecskék könnyen gerjesztődnek (jutnak energiátöbbletbe) fény hatására, így a fény energiája a klorofillokban alakul át kémiai energiává. Nem indokolatlan a többes szám:

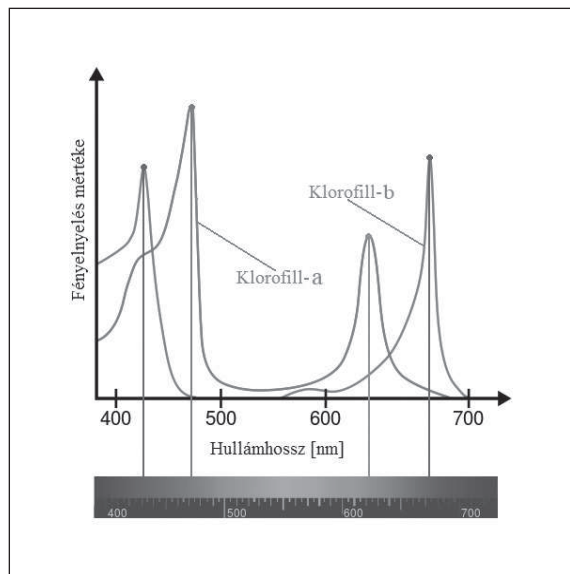


Jan Ingenhousz

számos fajtája létezik ennek a komplexnek, amelyből a növényekben kettő, a kékeszöld klorofill-a és a sárgászöld klorofill-b fordul elő. Mindkettő porfirinvázas molekula, központi atomjuk magnézium.

Előfordul még a levelekben a narancssárga karotin és a citromsárga xantofill. Delokalizált elektronjaik szintén gerjeszthetőek. Összel a fák kivonják a zöld színanyagot a leveleikből, és láthatóvá válik a másik két színanyag, amelyek színét máskor elnyomja a nagyobb mennyiségben jelen levő klorofill.

Joseph Priestley



Fényadszorpció

szén-dioxidból (CO<sub>2</sub>) energia befektetésével szőlőcukrot (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>, glükóz) állítanak elő, és melléktermékként oxigén (O<sub>2</sub>) keletkezik. Ez a „melléktermék” nélkülözhetetlen a földi élethez, csakúgy, mint az elsődleges energia-hordozóként is ismert szőlőcukor.

A fotoszintézis egyszerűsített egyenlete: 6 H<sub>2</sub>O + 6 CO<sub>2</sub> + energia = C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> + 6 O<sub>2</sub>.

A folyamat két részre bontható: a csak fényben lezajló *fényszakaszra* és a *sötétszakaszra*.

## Egy kis fizika...

A fény: elektromágneses sugárzás. Fénytanból közismert, hogy a testek színe az általuk visszavert fény színe, minden más összetevőjét a fehér fénynek viszont elnyelik, így a saját színük komplementerét (kiegészítő színét – a színekörben az adott színnel szembeni szín) is. Tehát a zöld levél visszaveri a zöld színt, elnyeli viszont a vöröset, kisebb mértékben a kék és a sárga árnyalatait.

A színek különböznek energiájukban és hullámhosszukban, a két érték fordítottan arányos egymással. Legtöbb energiája az ibolyaszínnel van, a legnagyobb viszont a vörös fény hullámhossza.

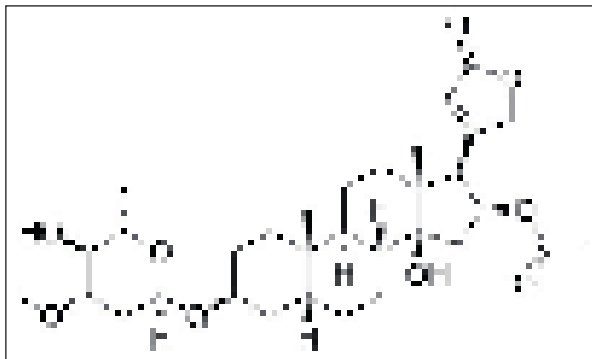
## A kísérlet alanyai

### A veteménybab

Választásom azért esett a veteménybabra, mert könnyen és gyorsan csíráztatható, valamint mert magjának magas keményítőtartalma (40–50%) miatt intenzív fotoszintézist folytat a glükóz, illetve abból a keményítő előállításához.

Gyökérzete főgyökérzet, gyökérgümmökkel. Szára lágy, levelei összetettek. Virága a családra jellemző pillangós virágzat. Felnyíló hüvelytermésében sok mag ül.

Dél-Amerikából került Európába a hódítások és gyarmatosítások során. Az indiánok már 5000 éve ismerték gyógyhatásait: lisztjét gyulladáscsökkentő hatására használták, hüvelyrésze víz- és vizelethajtó, vetesztítő, cukorbetegeknek is ajánlott.



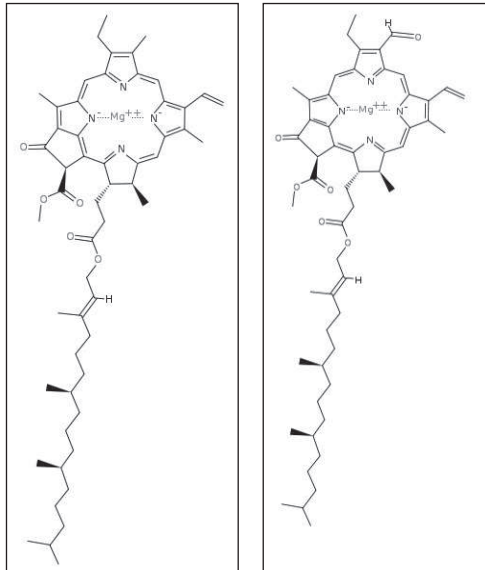
Oleandrin

Fiatal (néhány hetes) hajtáson végeztem vizsgálataimat, ilyenkor ugyanis intenzívebb a fotoszintézis, ami érthető, hiszen a növénytest felépítéséhez több energia kell, mint a fenntartásához. (A továbbiakban esetenként: B)

### A közönséges leander

A közönséges leander mintegy 3 méter magasra növő, fás szárú cserje. Bőrszerű, megnyúlt kemény leveleit télen-nyáron megtartja. Gyökere mélyen

nyúlik a földbe. Virága 5 színes szíromlevélből áll, amelyek az óramutató járásával megegyező irányban csavartak. Magvai télre érnek be. Termése hosszú, felnyíló.



Klorofill-a és -b

Mediterrán területek, főként az Ibériai-félsziget jellegzetes növénye, de már nálunk is meglepedett. Az ókor óta kedvelt dísznövény, fogyasztása azonban nem ajánlott, mert számos toxikus anyagot felhalmoz magában.

Mivel örökzöld, nyár folyamán állít elő és raktároz el nagy mennyiségben keményítőt, tehát a babhoz hasonlóan aktív fotoszintézist végez. Alanyom egy kifejlett, 6 éves példány a kertünkben. (A továbbiakban esetenként: L)

## A kérdés

A levél elnyeli a sötétnarancssárgától a mélykékig az összes színt. De vajon melyiket hasznosítja a legjobban, melyik sugárzás számára a legfontosabb? A fény energiája vagy hullámhossza befolyásolja-e a fotoszintézis mértékét?

## A kísérlet

A már fent említett fiatal növény (veteménybab) és egy már kifejlett, többéves cserje (közönséges leander) voltak a megfigyelés alanyai. Mindkét növényen 5–5 levelet átlátszó, színes műanyag zsebekbe „csomagoltam”. A zsebek színe piros (P), narancssárga (N), sárga (S), zöld (Z) és kék

(K) volt. A gázcsere zavartalansága véget kilyuggattam a tokokat, majd úgy helyeztem el azokat, hogy ne árnyékolják egymást (tehát pl. a kék tokon átjutó fény a sárga zsebben ne zöldként jelenjen meg).

Két héten át (2012. augusztus 12-25.) figyeltem és fotóztam a növényeket, valamint egy sajátos kísérletet is elvégeztem: a kijelölt idő leltelével mindegyik levelet letéptem, és a levélnyélből kibuggyanó nedvet megkóstoltam, figyelve annak édes ízére. Pontos irodalmat nem találtam arra vonatkozóan, hogy melyek a fotoszintézis-, glükóz- és energiahány tünetei a növényeken, ezért az eredményeket a háttérinformációk segítségével magyaráztam meg.

## Eredmények

A 2 hét letelte után a tapasztalatokat táblázatba foglaltam.

A pöndörödő, száradó levélszél a Z/B-on nem áll összefüggésben a fotoszintézissel, a levél vízháztartási problémákkal küzdött.

A vizpára a K/B-n a színnel magyarázható: a kék színnek nagyobb az energiája a fehér fényénél. A több fényenergiából több hőenergia lesz, így a levél kénytelen intenzívebben párologtatni, hogy hűtse magát.

A K/L-n jelentkező sárgulás a környező leveleken is észrevehető volt, tehát kizárhatjuk a fény színével való kapcsolatot. Azonban itt erősebb volt a romlás, ami arra enged következtetni, hogy passzívabban fotoszintézis miatt a levél kevesebb energiával vette fel a harcot a vírus/gomba ellen.

A meghajló levélgyekek lehetnek a kevés szőlőcukor következményei. Nincs elég erejük megtartani a levél (és a tok) súlyát, nem termelődik cellulóz (glükózmolekulákból felépülő, a növény sejtjeit és szöveteit erősítő szerves vegyület), ami szilárdítaná a levélgyekek.

A nagyfokú növekedés egyértelműen a fokozott fotoszintézis következménye. Mind a növekedéshez szükséges energia, mind pedig a levelet felépítő anyagok egy része glükózból származik.

A levélgyekekkel szembe fordítottan a levelekből származó nedvben szállítódik a termelt cukor, tehát minél edesebb, annál több glükózt tartalmaz.

## Következtetések

A piros fényben nevelt leveleken a legpozitívabb a változás. A piros fényt tudja a legjobban hasznosítani a vízbontáshoz a növény, ezért maradt fent napjainkig a zöld színű klorofill.

Ha az fény energiája befolyásolná a fotoszintézist, akkor értelemszerűen a több energiát adó ibolya közeli fényeket használná a növény. Mivel mégis a pirosat nyeli el job-

Időpont	Hőmérséklet (°C)	Piros		Narancssárga		Sárga		Zöld		Kék		Időpont			
		Fiatal hajtás	Kifejlett növény	Fiatal hajtás	Kifejlett növény	Fiatal hajtás	Kifejlett növény	Fiatal hajtás	Kifejlett növény	Fiatal hajtás	Kifejlett növény				
12.	19,4	kezdeti állapot, nincs változás										12.			
13.	23,3											13.			
14.	26,7							a levélszél pöndörödik				14.			
15.	25,1										a levélen sárgás foltok jelentek meg	15.			
16.	27,4											16.			
17.	28,0				a levélnyel erősödött			a levélnyel meghajlik		a zseb belsejére vízpára csapódott ki		17.			
18.	30,6											18.			
19.	33,2										a levélnyel hajlik	19.			
20.	35,9	a levél nőtt (arányában sokat)							a levélnyel meghajlik			20.			
21.	34,8											21.			
22.	32,7				a levél látványosan nőtt							22.			
23.	29,7										a levél még erősebben sárgul	23.			
24.	35,2											24.			
25.	32,4	számottevő, maradandó változás sehol nem következett be										25.			
Cukorpróba		határozottan édes		édeskés		édes		édeskés		nincs íz		enyhén édes		nincs íz	

Tapasztalatok

ban, feltehetően a hullámhossza jobban alkalmazható.

Amennyiben egy levél a passzív fotoszintézis miatt lankadni kezdett, ezek a tünetek csak rajta jelentkeznek. Ebből arra következtethetünk, hogy minden levél főként saját felhasználásra állít elő cukrot.

Mivel a levél nedvében érezni lehetett a várt eredményt, tudhatjuk, hogy a levél ereiben gyorsan megindul a cukor szállítása, nem raktározódik.

A levélnek a betegségek elleni védelemhez energiára is szüksége van, nem elég a kémiai/biológiai védekezés.

Az elnyelt fény energiájának nagy része hőenergiává alakul.

A nem vörös közeli fényben nevelt leveleken se következett be végleges,



Kísérletem második alanya: a leander

Miért nincsenek fekete növények?

Felmerül a kérdés: nem lenne-e előnyösebb, ha a levelek feketék lennének, és minden fényt elnyelve jutnának energiához és megfelelő hullámhosszhoz? (A fekete testek minden színt elnyelnek: tegyen egy ezüstpapírba és egy fekete papírba csomagolt, lezárt műanyag palackot a napra, és mérje meg belső hőmérsékletüket! A fekete által elnyelt több sugárzásból származó több energia magasabb hőmérsékletet okoz, míg az ezüstpapír visszaveri a fényt.)

Két válasz is van a kérdésre: egyrészt, mert így a növény túlmelegedne, mint a palack a kísérletben, kiszáradna, létfontosságú fehérjéi kicsapódnának, és elpusztulna.

A másik választ John Berman adja meg: a természet, az evolúció nem mérnöki folyamat. Egy fekete, minden sugárzást elnyelő pigment sok energiájába kerülne a növényvilágnak. A kloroplasztisz a zöld algakból került a magasabb rendű növé-

nyekbe – és még egyszer nem alakul ki.

Léteznek ugyanakkor olyan növények, amelyek képesek a zöld fényt hasznosítani a *retinal* nevű molekula segítségével. *Shil DasSarma* mikrobiológus, genetikus szerint ezek a fajok uralták egyszer a Földet, és még most is egyeduralkodók a saját *nichéjükben* (környezeti igényterület).

Az írás szerzője diákpályázatunkon a *Varjú Dezső* professzor által kiírt *Biofizika-biokibernetika* kategóriában II. díjat kapott.

Irodalom

David Burnie: A természet kisenciklopédiája (84-85. oldal); Talantum Kiadó, Szlovákia, 1995, fordította: dr. Pesthy Gábor

Josep Cuerda: Botanika atlasz (18-19. oldal); Holló és Társa Kiadó, Budapest, 2005, fordította: Kovácsné Kliment Emilia

Dr. Berend Mihály, dr. Szerényi Gábor: *Biológia I. – Növénytan* (110-112. oldal); Műszaki Kiadó, Budapest, 2009

Fotoszintézis: <http://hu.wikipedia.org/wiki/Fotoszintezis>

Klorofill: <http://hu.wikipedia.org/wiki/Klorofill>

Veteménybab: <http://hu.wikipedia.org/wiki/Vetemenybab>

Leander: [http://hu.wikipedia.org/wiki/Leander\\_\(novenynemzetseg\)](http://hu.wikipedia.org/wiki/Leander_(novenynemzetseg))

Photosynthesis: <http://en.wikipedia.org/wiki/Photosynthesis>

Chlorophyll: <http://en.wikipedia.org/wiki/Chlorophyll>

Phaseolus vulgaris: [http://en.wikipedia.org/wiki/Phaseolus\\_vulgaris](http://en.wikipedia.org/wiki/Phaseolus_vulgaris)

Nerium: <http://en.wikipedia.org/wiki/Nerium>

Oleandrin: <http://en.wikipedia.org/wiki/Oleandrin>

Iskolai jegyzetek biológiából (tanár: dr. Müllner Erzsébet)



A veteménybab levelei „becsomagolva”

számottevő változás, mert karotin és a xantofill (mint szekunder pigmentek) segítettek hasznosítani a más színű fényt is.

# A Csíkszereda határában található tőzegtelepek környezeti problémái

KOPACZ MÁRIA – PITIU SZILVIA

Kós Károly Építőipari Szakközépiskola, Csíkszereda, Románia

Az Olt jobb parti árterületén, Madéfalva és Csíkszereda között nagy kiterjedésű terület található, amelyet látszólag semmilyen célra nem hasznosítanak, parlagon hever. Ugyanakkor időnként kellemetlen, fojtó szagok terjengnek ebből az irányból. „Tegnap reggel hét óra után hirtelen ködbe borult Csíkszereda s vele együtt orrcsavaró bűdösség lepte el a lakásokat. Ugyanaz

szennyezési mérési adatait, szakemberekkel, polgármesterekkel, a tüzoltásban részt vevőkkel beszélgettünk, helyszíni megfigyeléseket végeztünk, és fényképeket készítettünk.

## A tőzeglápok előfordulása

A legutóbbi felmérések szerint a Földön a tőzeglápok kiterjedése 3 985 000 km<sup>2</sup>. A

lunk ilyen lápok, a Falkland-szigeteken és Dél-Amerikában. Romániában a tőzeges talajok, illetve a tőzeglápok az alacsony síkságokon és medencékben (Nagykárolyi-síkság, Temes-Bega völgye, Kraszna síksága, Csíki-, Gyergyói-, Brassói-medencék, Máramarosi-medence) fordulnak elő.

## A tőzeg képződése

A tőzeg majdnem teljes egészében humusból épül fel, a humusz pedig különböző növénymaradványok tömörüléséből képződik a lefolyás nélküli lápok alján. Ezekben a lápokban az elhalt növények maradványai az oxigénhiány következtében nem tudnak lebomlani, így sajátos humifikációs folyamat zajlik le bennük, amely főleg redukciók sorozatából áll. E részleges, úgy is mondhatnánk, hogy „fulladásos” lebomlás alatt huminsavak jelennek meg, és ennek következményeként a láp növényvilága nehezen tud alkalmazkodni az új körülményekhez: nagyon sok faj kihal, viszont a megmaradt fajok egyedei elszaporodnak a konkurencia hiányában. Ez a dús növényzet évről évre eltemetődik, humifikálódik a láp alján.

A lápoknak két típusát különböztetjük meg: az első kategóriába tartoznak azok, amelyek táplálása a talajvízből, környező tavakból, folyókból átszivárgott vízmennyiségből történik. Ezek ásványi anyagokban gazdagok, *eutróf lápoknak* nevezzük. Felszínükön különböző, főleg évelő növények találhatók: nád, gyékény, sás, káka stb. Ezek a mocsarak egy idő után szárazulattá válnak a dús növényzet és az egyre masszívabb tőzegréteg hatására. Itt a tőzeg a víz alatt képződik, sötét színe van, és az azt felépítő növényi maradványok már alig ismerhetők fel benne. Sűrű és rossz a vízvezető képessége. Síklápok esetében a talaj tartalmazza az összes nitrifikáló baktériumot, ezek itt nagyon életképesek, így a bomlási folyamatok előrehaladottabbak. A másik kategória olyan lápokot foglal magában, amelyek létezésénél az átszivárgó víz jelentősége csökken, míg a csapadékból (eső, hó, harmat) származó víz mennyisége megnő. Ezek az *oligotróf lápok*. Ezekben a víz oldott ásványi anyagokban nagyon szegény, így az ilyen lápokban élő növényeknek különösen nehéz alkalmazkodniuk ehhez a szegényes tápanyaghoz, kevés faj képes rá. Ilyenek csak bőséges csapadéku területeken jöhetnek létre (óceánok mellett, hegyvidéke-



Az Olt jobb parti árterületén, Madéfalva és Csíkszereda között végzett lecsapolás reverzibilis rendszerekkel történt, vagyis csatornazsilipekkel

a szag fullasztotta a város lakóit, mint ami már hetek óta tönkreteszi az éjszakákat. Csípős, szénszagú, légzés-nehezítő bűdösség.” (Hargita Népe, 1994. szeptember 21.)

A majdnem két évtizede megjelent újságcikket akár az idén nyáron is írhatták volna, ugyanis július eleje óta folyamatosan „tőzegrüsttől bűzlik” és sajnos még most, október közepén sem „lélegezhet fel Csíkszereda”. (Csíki Hírlap, 2012. október 18.)

Ez a jelenség keltette fel a kíváncsiságunkat. Megtudtuk, hogy a Csíkszereda határában található tőzegláp gyulladt be. Innen adódtak a kérdéseink is. Mi a tőzegláp? Hogyan keletkezik? Milyen az összetétele és milyenek a tulajdonságai? Hogyan hasznosítható? Milyen következményekkel jár a tőzegégés?

Dolgozatunk célja tehát kettős: tanulmányozni a tőzeglápokat és felmérni a tőzegégés által okozott környezeti problémákat. Ennek érdekében felkerestük a Hargita Megyei Talajtani Intézet szakembereit adatgyűjtés céljából, feldolgoztuk a Hargita Megyei Környezetvédelmi Felügyelőség levegő-

tőzegről mint nyersanyagkészletről sok országban hiányosak az adatok. A legpontosabb adatokat az európai országokból kaphatjuk, ahol a tőzegréteg átlagvastagsága



Több hektárnyi területen (amelynek nagy része védett terület) hol lánolva, hol „csak” füstölögve égett a tőzegmező

1,57 m, míg az egész Földre vonatkozóan az átlagvastagsága 1,3–1,4 m. A tőzeglápok leggyakrabban Eurázsia északi, illetve Észak-Amerika keleti részén fordulnak elő. A déli féltekén Új-Zéland déli részén talá-

ken). Leggyakrabban előforduló növények itt a tőzegmohák (Sphagnum-fajok), amelyek nagyon nagy mennyiségű vizet képesek magukba szívni. Az ebbe a kategóriába tartozó lápok alakja egy óriási pámához hasonló, ami a tőzegmohák elszaporodásának köszönhető. Környezetük nagyon savas, a tőzeg pedig mindig a beszivárgott víz szintje felett képződik. Itt a tőzeg szénben sokkal gazdagabb, tehát jobb minőségű, mint a síkláptőzeg esetében. Nagyon jó a vízáteresztő képessége, ami a Sphagnumnak köszönhető – ezt a tulajdonságát a tőzegmohák megőrzik a humifikáció után is. Bármennyire savas is egy láp környezete, mégis sok mikroorganizmust tartalmaz. A nitrifikáló baktériumok közül a dagadólápokban megtaláljuk az ammóniumbaktériumokat, azonban ezek eléggé inaktívak a savas környezetben; azon baktériumok, amelyek a nitríteteket és nitrátokat állít-

### A tőzeg összetétele és fizikai-kémiai tulajdonságai

A tőzegben található szerves anyagok közül a legjelentősebbek a humuszos anyagok, amelyek 45–50%-át alkotják a száraz tőzeg ösztömegeinek. Ezen anyagoknak köszönhető a tőzeg magas széntartalma. A szénen kívül még tartalmaz 25–38% oxigént, 4,6% hidrogént, 2,6% nitrogént stb. A nem elbomlott cellulóz is megtalálható változó mennyiségben, néha eléri a 15%-ot. A szervesetlen anyag részaránya változó a tőzeg típusától függően, és nagymértékben meghatározza a tőzeg hasznosíthatósági értékét. A síklápokból származó tőzegenek nagyobb a humusztartalma (Romániában 20,9–54,7%), míg a dagadólápoknál kevesebb: 1,9–8,8%.

A fizikai jellemzők közül fontosak a következők:

tett vízmennyiséget, de teljes kiszáradás után többet nem képes regenerálódni, és nagyon megromlik a nedvszívó képessége.

– A tőzeg hővezető képessége: általában a kiszáradt tőzeg laza kötésű, és tele van levegővel. Ennek következtében rossz a hővezető képessége, így a felsőbb és az alsóbb rétegek között a hőmérséklet nem egyenlítődik ki.

A Csíki-medencében az eutróf tőzeglápok 76,3–90%-os nedvességtartalmúak, pH-értékük 5,1–7,6 között változik. A hamutartalom 5,2–50% attól függően, hogy a tartalmazott szerves anyag mennyire bomlott fel, illetve mekkora arányban található az összetételben agyag, por, vagy homok. Nitrogéntartalmú vegyületek 0,6–3,8%-ban vannak jelen a tőzegben. A humuszos anyagok tőzegláponként változnak és tartalmuk nő a mélység függvényében: 52,7–79,9%. Porozitása: 64–88%. A hézagotlenyező (a hézagok összterfoglata/szilárd szemcsék térfogata %-ban) = 1,8–7,6%. Higroszkóposág: 11–25%. A mikroelem-tartalom: szelén (Se): 5–20 g/t, kobalt (Co): 10–30 g/t, nikkel (Ni): 40–90 g/t, gallium (Ga): 9–30 g/t, germánium (Ge): 3–70 g/t, wolfram (W): 2–50 g/t, vanádium (V): 9–140 g/t, cirkónium (Zr): 40–120 g/t, indium (In): 1–30 g/t.

### A tőzeg kitermelése és felhasználása

A magas széntartalomnak köszönhetően a tőzeg tüzelőanyagként való hasznosítása már a régi időkből ismert. Mivel hazánkban inkább erdős helyeken található, ahol bőven akad tüzelőanyagként használható fa, nem terjedt el túlzottan ez a hasznosítási mód. Ennek ellenére az 1980-as években Csíkszeredában a közintézmények egy részének fűtésére tőzeget használtak. A világ sok részén (Bajorország, Svédország, Kanada, Oroszország) a gőzmozdonyok fűtésére használták. Az első világháborúban Svédország általánosan is be akarta vezetni a tőzeget mint alapanyagot a mozdonyok fűtésére. Az egyetlen hátrány az volt, hogy a tartalék túl nagy helyet foglalt el.

A legegyszerűbb kihasználási módja az, ha hasznosítjuk a rajta növő természetes növénytakarót. Egyes lápoknál, kihasználva a szárazabb időszakokat, lekaszálják a lápi növényzetet – alacsony rendű szénát nyerve – vagy kivágják a fákat. Egy másik, elhibázott felhasználási módja a tőzeglápoknak, ha kaszálókká és termőföldekké alakítják azokat. Találtunk adatokat arra vonatkozóan, hogy az általunk tanulmányozott tőzeglápon, 177 hektáron, a túlzott mértékű lecsapolás után 1983-ban 328 tonna szénát nyertek, míg 1984-ben 406 tonnát (gyenge minőségű széna).

Alomként is használatos az állatok alá. Mivel a tőzeg általában véve savas, jó nedvszívó anyag, ugyanakkor elég nagy százalékban (1,3–2,5%) képes magába szívni az ammóniát is, alomként használ-

Vízgyűjtő	Helység	Tőzeglápok kiterjedése (ha)	Tőzeges talajok kiterjedése (ha)
A Maros vízgyűjtője (Gyergyói-medence)	Vasláb	91	110
	Gyergyóújfalu	29,5	78
	Gyergyócsomafalva	3	41
	Gyergyóalfalu	64	130
	Remete–Lázárfalva	969,5	1279
Összesen:		1157	1638

Vízgyűjtő	Helység	Tőzeglápok kiterjedése (ha)	Tőzeges talajok kiterjedése (ha)
Az Olt vízgyűjtője (Csíki-medence)	Tusnád	102,5	-
	Szentsimon–Csatószeg	348,8	866
	Szentkirály	315	-
	Csíkcicsó–Madéfalva	471,4	491
	Csíkszereda	497,9	900
	Csíkpálfalva	8,2	-
	Madaras	300	420
	Csíkszenttamás–Csíkjenőfalva	46	170
Összesen:		2089,8	2847

1–2. táblázat. A Csíki- és Gyergyói-medencék tőzeglápjainak és tőzeges talajainak kiterjedése (Pásztori Z. 1986 nyomán)

ják elő, nem is található meg itt, csak inaktív formában. A denitrifikáló baktériumok mindkét láptípusban fellelhetők. Találtak még cellulózlebontó baktériumokat főleg olyan lápokban, ahol a sásfajok dominanciája jellemző.

– *Víztartalom* – a Sphagnum-tőzeg képes a saját súlyánál 20–24-szer nagyobb mennyiségű vizet magába szívni.

– *Nedvszívó képesség*: egy bizonyos pontig egy száradásnak kitett tőzeg képes újra magába szívni az összes elvesz-

ták a tehenek alá. A darabosabb anyagok kirostálása után a tőzezből kapott nemez alkalmas különböző *törékeny tárgyak csomagolására*. Ugyancsak megpróbálták a múltban felhasználni *szeszgyártásra*, kevés sikerrel, vagy *fonórost* előállítására. A rostált tőzeget alkalmazták mint *szigetelő* anyagot is különböző falak (jég-



Füstölögve égő tőzeg

pincék), vagy vízvezetékek szigetelésénél. A tőzeg összekeverhető cementtel is. Felhasználható a *gyógyászatban*: a múltban gyakran használták sebekre, mivel fertőtleníti és jó nedvszívó. A tőzeget használták a selyemhernyókat sújtó egyes járványok leküzdésére is. A kozmetikában is bevezettek egyfajta tőzezből előállított hajszínező szeszt. A legjelentősebb felhasználása a *gyógyászatban* az ún. *iszapfürdőknél* volt, amikor vegyítették a tőzeget ásványvízzel, forrásvízzel.

A magas szervesanyag-tartalmú, gyengén ásványosodott, savas tőzeg felhasználható a *kertészetben* (zöltség, virág), különösen az üvegházakban, talajjavítás céljából.

### A tőzeglápok kialakulása

A Csiki- és a Gyergyói-medencékben találjuk Románia legjelentősebb eutróf lápjait. Ezek helyén a harmadkorban tö képződött, amelynek fokozatos feltöltődése során alakultak ki a mai medencék. Így a következő üledékeket találhatjuk: törmelékes vulkáni kőzetek, illetve kavics és homok, váltakozva agyaggal és agyagos márgával. A medence alakja és helyzete jellegzetes hegyközi klímát határoz meg, hideg, zord telekkel és hűvös nyarakkal. A hőmérséklet sokéves átlaga 6 °C, gyakran képződnek hőmérsékleti inverziók, főleg télen. Az éves és hónapos hőmérsékleti átlagok alacsony értéke (5–6 °C), a gyakori ködös napok és az enyhe és rövid időtartamú szelek miatt a potenciális párologtatási értékek is alacsonyak (544 mm/év). Az éves csapadékatlag (602 mm/év) és a potenciális párologtatási átlag különbségéből következik, hogy a medence területén elég nagy a nedvességtöbblet, amely a talajon halmozódik fel, vagy beszívárog a mélyebb rétegekbe, táplálva a talajvizet. Egyes tőzeglápoknak mezotróf jellegük van, ahol

még ma is aktívak a tőzegképződési folyamatok. A medencék morfológiai, geológiai és klimatikus jellegzetességei határozzák meg kiterjedt területeken ezen lápok kialakulását. Az eutróf tőzeglápok olyan területeken képződnek, ahol állandó a nedvességtöbblet, magas a talajvízszint, és a víznek nincs természetes lefolyása. Általában a folyók árterületein alakulnak ki, mint Gyergyóremetén, Gyergyóalfaluban, Csíkcsicsóban, Csíkszereda mellett és Tusnádon, vagy teraszlábi felszíneken, mint a Nádas Tusnádon, vagy olyan területeken, amelyek talajvíze ártéri vagy terasz eredetű, mint például Szentkirályon és Tusnád mellett.

### A tőzeglápok felépítése és kiterjedése

A tőzeg nagyrészt nád (*Phragmites* sp.), gyékény (*Typha* sp.) és sás (*Carex* sp.) maradványaiból épül fel, illetve fűfélék és mohák keveredéséből, mint a *Sphagnum*, vagy a *Hypnum*. A Madéfalva és Csíkszereda között található tőzegláp 960 hektáron terül el. A tőzegréteg átlagvastagsága 1 méter, de néhány helyen eléri a 3–4 métert is. 0–40 centiméter között egy fekete, erősen ásványosodott, szemcsés szerkezetű réteg található, növényi maradványokkal, 40–175 centiméter között található a fekete tőzegréteg szerves részecskékkal; 1,5 méter mélyen jelenik meg a vizet tartalmazó réteg, amelynek barnás-meggyvörös színe van a benne feloldódott humuszsavak miatt; az ásványi réteg 1–4 méter között található, ez kékes, glejes réteg.

A Maros és az Olt vízgyűjtőjében található tőzeglápok és tőzeges talajok összessége 7729,8 hektár, amelynek területi megoszlását az **1. és 2. táblázat** tartalmazza. 1928-as adatok szerint Csík megyében 21 460 000 m<sup>3</sup> tőzeges talaj volt található,



Ilyen, ha a tőzegláp ég

amelyből 8 000 000 m<sup>3</sup> az Olt árterületén, Madéfalva és Csíkszereda között volt.

### A talajvíz szabályozása

A múltban történtek kísérletek az Olt szabályozására, de ezek a munkálatok nem hozták meg az elvárt eredményeket. Az

1970-es árvíz után kezdődtek el a komplex folyószabályozási, lecsapolási munkálatok a bukaresti, szebeni, jászvásári és csíkszeredai tervező irodák által készített tervek alapján, a vízhatás alatt álló tőzeges területek szántóvá alakítása érdekében. De a tőzeget és a tőzeges területeken csak úgy lehet növényeket termesztani, ha egész évben biztosítjuk a talaj megfelelő vízellátását (50–60 cm-es állandó altalajvízszint), ellenkező esetben a túlzott kiszáradás következtében tönkremegy a talaj szerkezete, és megnő az öngyulladás veszélye.

Az Olt jobb parti árterületén, Madéfalva és Csíkszereda között végzett lecsapolás reverzibilis rendszerekkel történt, vagyis csatornászilipekkel, amelyek segítségével szabályozható volt a lecsapolóárokban lévő vízszint. Nedves, csapadékos időben a felesleges víz levezethető volt, míg száraz időben a zsilipek lezárásával meg lehetett akadályozni a vízkészlet elfolyását, így a visszaáramló víz megemelte a talajvízszintet, megfelelő szinten tartva a talaj nedvességét.



A föld felszíne megreped, ahogy az alatta égő szén hamuvá válik

### Tőzegégés

A Csíkszereda és Csíkcsicsó között elterülő tőzeglápokat lecsapolásuk után nem ellenőrizték kellőképpen, így a lecsapolócsatornákról a zsilipek eltűntek, a talajvízszint csökkenését az évek során nem követték figyelemmel, így bekövetkezett a még ma is tartó jelenség: a lápok túlzott kiszáradása és a tőzeg gyulladása. Ennek oka lehet öngyulladás vagy emberi felelőtlenség.

A Hargita Megyei Környezetvédelmi Felügyelőség nyilvántartása szerint az utóbbi húsz év jelentősebb tőzegégései a tanulmányozott tőzeglápon a következő időszakokban voltak: 1994. szeptember, 1995. szeptember, 1998. augusztus, 2000. június-november, 2003. június-augusztus, 2012. augusztus-október. Ez utóbbi periódusban Csíkszereda mellett 3 ha, Csíkcsicsó határában kb. 30 ha, Gyergyóremete mellett szintén 30 hektárnyi területen (amelynek nagy része védett terület) égett hol lángolva, hol „csak” füstölögve a tőzegmező.



Oltás locsolással

Az égések számos gazdasági, illetve környezeti kárt okoznak. A gazdasági veszteség a fosszilis anyag nagymértékű megsemmisülésében, valamint a területek használatatlanná válásában nyilvánul meg. A környezeti problémák ennél sokrétűbbek: elpusztul az élővilág, a földfelszín megreped, besüpped, ahogy az alatta égő szén hamuvá válik, és károkat okozhat az épületekben, utakban, vasútvonalakban.

Az 500–600 °C-on, levegő kizárásával végbemenő folyamatok során három fontosabb termékcsoporthoz keletkezik, tudtuk meg a Csíkszeredai Környezetvédelmi Ügynökségen: egy gáz halmazállapotú, amely hidrogént, nitrogént, szén-oxidokat, ammóniát, kénhidrogént és szénhidrogéneket tartalmaz, egy folyékony halmazállapotú, amely ammóniás vizekből és kátrányból áll, amit nehezebb szénhidrogének és ezek kén- és nitrogéntartalmú szerves vegyületei alkotják, és egy szilárd frakció, amely főleg kokszból áll.

A Környezetvédelmi Felügyelőség mérési adatai alapján elmondható, hogy az ammóniakoncentráció esetében Csíkszeredában 7,8–17,2%-os, Gyergyóremetén viszont 14,4–257,5%-os túllépéseket is mértek a szabvány által megengedett értékhez (100 mikrogramm/köbméter levegő) viszonyítva. Az említett szennyezések mellett a levegő szén-monoxid- és benzoltartalma is számottevően megnőtt.

A Hargita Megyei Közegészségügyi Igazgatóság vezetője szerint: „rövid távon szem- és nyálkahártya-irritációt, akut légzőszervi megbetegedéseket okozhatnak a tőzefüstben található anyagok, amelyek hozzájárulhatnak a felülfertőzésekhez is. Ha valaki hosszabb távon ki van téve ezeknek, akkor annál krónikus légzőszervi panaszok léphetnek fel, és a füstben lévő rákkeltő anyagok miatt fennáll a rákos megbetegedések kialakulásának a veszélye is. A szén-monoxid a vér oxigénszállító képességét károsítja, ezáltal kevesebb oxigén jut a szervekhez. A benzol olyan szerves égéstermék, amely főként akkor káros, ha hosszú távon van kitéve neki valaki, ebben az esetben, illetve nagy koncentrációban

rákkeltő hatása van. Az ammónia irritációt, gyulladást okozhat, és nem kizárt, hogy mint gyulladást okozó tényezőnek, ennek is szerepe lehet dagados megbetegedések kialakulásában.” A Csíkszeredai Megyei Sürgősségi Kórház orvos-igazgatója összehasonlította a sürgősségi osztály nyilvántartásában azok számát, akik 2011. júliusban és augusztusban, illetve 2012. júliusban és augusztusban fordultak hozzájuk asztmás krízis, krónikus obstruktív tüdőbetegség súlyosbodása, valamint hörghurut miatt. Megfigyelései alapján az akut vagy akutizálódó légúti megbetegedések száma az előző évekhez képest megnövekedett idén júliusban és augusztusban. Mindhárom betegség esetén kiválthatja a panaszok súlyosbodását a légszennyezés.

Míg a fejlett országokban már nem okoz problémát a szénégések megfékezése, a nálunk alkalmazott tűzoltási technikák nem elég korszerűek és hatékonyak. Attól függően, hogy hol gyulladt meg a szén, milyen mélységben, illetve mekkora terü-




Tűzfészek oltása lapáttal

leten ég, különböző módszerek alkalmasak az oltására. Ilyen a vízzel való hűtés, vagy folyékony nitrogén befecskendezése, az égő szén eltávolítása, a levegő útjának az elzárása. A nálunk alkalmazott módszerek a körszélcsökkentés, a locsolás, valamint a tűzfészek lapáttal történő oltása voltak.

Az 1993/9-es rendelet szerint a tulajdonosok kötelesek a területeiken a tüzet megfékezni és az égés által okozott minden kárt megtéríteni, azonban még mindig vannak olyan területek, amelyeknek nem tisztázott a jog szerinti tulajdonosa, így senki nem vonható felelősségre a károkért.

Az erre hivatott intézményeinknek olyan stratégiát kell kidolgozniuk, amely a jövőben biztosítani fogja az érintett területek megfelelő hidrológiai egyensúlyi állapotát, annál is inkább, mert ezen a területen jelentős mennyiségű tőzeg található, ami egyben

állami tartalék, és ennek ellenőrizhetetlenége könnyen természeti katasztrófához vezethet. A megfelelő stratégia hiányában a száraz időben állandósulhatnak a tőzegtűzek, és az altalajvízszint csökkenése miatt nagy területek válhatnak sivataggá. 

*Az írás diákpályázatunk Önálló kutatások, elméleti összefoglalók kategóriájába beérkezett pályamű.*

## Irodalom

- Borsy, Z. (1992): Általános természeti földrajz. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest
- Dömsödi, J. (1988): Lápképződés, lápkemegsemmisülés. MTA Földrajztudományi Kutatóintézet, Budapest
- Hánis Aletta – Pál, Z. (2000): Az emberi beavatkozás örök nyomai a Mohos tőzegláplában. Collegium Geographicum, Kolozsvár, I. sz., pp. 25-36
- Kristó, A. (1956): A Csíki-medencék geomorfológiai problémái. Comunicări Muz. Rai. Miercurea Ciuc
- Pásztóhy, Z. (1986): Turbăriile din Bazinul Gheorgheni și Ciuc și valorificarea lor. Archiva Terra, Miercurea – Ciuc
- Pásztóhy, Z. (1988): Influența lucrărilor de desecare și regularizare a râurilor asupra turbăriilor și mlaștinilor de turbă din Bazele Ciuc și Gheorgheni. Ocrot. Nat. Med. Iconj., t.32. nr. 1. pp. 53-55, București
- Pásztóhy, Z. (1991): A Gyergyói és Csíki-medencék tőzégeinek fizikai-kémiai tulajdonságai. Szakértői vélemény, Terra Irattár, Csíkszereda
- Pásztóhy, Z. (1995): Inventarierea zonelor deteriorate și care necesită reconstrucție ecologică din Județul Harghita, Conference on Water and its Environmental Protection in the Carpathian Basin. vol. II. pp 677-692, Magyar Hidrológiai Társaság, Eger
- Pop, E. (1928): Exploatarea și întreținutarea turbei în România. Bul. Grăd. Bot. Al Muzeului Botanic de la Cluj, vol. VIII, App I. Cluj Napoca
- Pop, E. (1963): Mlaștinile de turbă din România. Edit. Academiei, București
- A csíkszeredai Környezetvédelmi Igazgatóság által szolgáltatott adatok
- Újságcikkek
- Bálint András: Bűdösség van, Harghita Népe, 1994. szeptember 21.
- Pásztóhy Zoltán: Égő tőzeglápok, Harghita Népe, 1994. október 8.
- Pinti Attila: Tőzgefűsttől bűzlük Csíkszereda, 2012. augusztus 13.
- R.Kiss Edit: Emelkedett a légúti megbetegedések száma, 2012. augusztus 29.
- Pinti Attila: Még nem lélegezhet fel Csíkszereda, 2012. szeptember 3.
- Pinti Attila: Július óta szennyezi a levegőt a csíksicsói tőzgefűst, 2012. október 18.



## A 7. Nemzetközi Csillagászati és Asztrofizikai Diákolimpia

Hazánkban a csillagászat és asztrofizika – sok más országhoz hasonlóan – sajnos nem önálló tantárgy a középiskolában. Ennek ellenére, lévén a csillagászat a matematikától kezdve a fizikán át a földrajz, a kémia, sőt még bizonyos területeken a biológia alapvető ismereteit is magába foglaló, szintetizáló tudomány, széleskörű érdeklődésre tart számot. A többi tárgyhöz kapcsolódó nemzetközi diákversengések sorából sokáig hiányzott is ez az ősi tudomány, mígnem néhány ország közös akaratából 2008-ban Thaiföldön megszervezték az első diákolimpiát, és megalakították az ilyen versengések folyamatos szervezéséhez nélkülözhetetlen szervezetet, az IOAA-t (IOAA=International Olympiad on Astronomy and Astrophysics), valamint megalkották a verseny szabályrendszerét.

Azóta minden évben, július vége és szeptember eleje közötti 10 napos időtartamban, eddig hat alkalommal bonyolították le a sikerrel ezt a rendezvényt. Indonézia, Irán, Kína, Lengyelország és Brazília után idén, 2013. július 27–augusztus 5. között, Görögországból: Volos városa látta vendégül a vetélkedésre összesereglett diákságot.

Idén összesen 36 ország 41 csapatának tagjaként 188 középiskolás, 70 csapatvezető és 19 „megfigyelő” státuszú résztvevő nevezett a 10 napos nemzetközi agytornára. A magyar diáks csapat kalandja még 2012 végén kezdődött, amikor is a tavalyi olimpiai keretnek még a 2013-as olimpia részvételi korhatárába beleférő 3 tagja mellé szükséges 3 új tag beválasztására szervezett országos válogató verseny megkezdődött. A három internetes forduló után 2013. március 2-án, a budapesti Könyves Kálmán Gimnáziumban lebonyolított döntő legjobb 3 versenyzőjével kiegészült a keret. A csapat nemzetközi szintre történő felzárkóztatására több hétvégén sikerült megszervezni továbbképzéseket. A diákok egy alkalommal Budapest-közei hegyekben távcsöves észlelési gyakorlati kiképzésen, majd egy 3 napos, bentlakásos elméleti képzésen Baján vettek részt. Ezen felül a pécsi és a pesti diákok a helybeli planetáriumokban kaptak többszöri égboltismereti oktatást, valamint



**Udvardi Imre (matematika-fizika tanár, Könyves Kálmán Gimnázium Budapest), Kunsági-Máté Sándor (Pécs), Ványi András (Budapest), Granát Roland (Budapest), Bécsy Bence (Érd), Kopári Ádám (Pécs), Hegedüs Tibor (csillagász, BKM Csillagvizsgáló Intézet, Baja)**

egy alkalommal Pesten kozmológiai tudásukat is bővítette a téma neves hazai professzora. Mindezek után a legintenzívebb felkészítés (amely már az olimpia feltételrendszerét és színvonalát is megvalósító „éles” szituációs tréninget is tartalmazott) 2013. július 1-6 között Baján, a BKM Csillagvizsgáló Intézetben szervezett csillagászati tehetséggondozó nyári táborban valósult meg. Minthogy ezen már a képzést vezető szakemberek az egyéni teljesítményeiket is mérték – remények ébredtek, hogy esélyesek lehetnek néhányan éremre.

Nagy izgalommal készültek a fiúk és a csapatvezetők is a kiutazásra: online regisztráció az olimpia szervezőinél, repülőjegyek vásárlása, az utazás megszervezése, az olimpiára kért nemzeti bemutatkozó poszter megtervezése és legyártatása, nemzeti ajándékok, a csapat egyenruhájának megtervezése, beszerzése stb. Sok munka – és a költségeket mindenki maga teremtette elő, lévén semmilyen pályázati forrás nem állt rendelkezésre. Némi segítséget jelentett a Magyar Csillagászati Egyesülettől (MCSE) kapott felkészítési költségtérítés, valamint sok lelkes MCSE-tag egyéni támogatási befizetése, amelyekből a nemzeti küldöttségeknek és a házigazda görög szervezőknek átadandó ajándékok egy részét tudtunk megvenni.

Végül eljött a nagy nap: a diákok repülőgéppel érkeztek meg Volosba 2013. július 26-án este, míg a csapatvezetők és megfigyelők a diákok nagy csomagjaival egyetemben autóval másnap kora délután. Az olimpia szervezettsége az elmúlt években megszokott nivóhoz képest sokkal „dögösebb” volt, ez a nyitó ünnepség kel-

lemetlenségeivel kezdődött, és még a záró ünnepélyig tovább folytatódott, de természetesen voltak kellemes momentumok is. Ilyen volt a közeli csodálatos hegyi falu meglátogatása egy közös kirándulás során, valamint a konkrét versengések lezárulása után a diákok és a csapatvezetők találkozásait lehetővé tevő esti buli egy hegyi szállodában. Az olimpia egyéni megmérettetése egy öt órás elméleti, egy 2x2 órás adatfeldolgozási, valamint egy éjszakai megfigyelési fordulóból állt. Ezeket összesen 15 könnyű és 3 nehéz elméleti asztrofizikai feladatot, 3 papír alapon megoldandó és egy számítógépes

adatfeldolgozási problémát, valamint két éjszakai és egy nappali észlelési feladványt kellett megoldaniuk. A csapatmunkára idén egy érdekes ötlet nyomán megalkotott „csillagászati keresztrejtvény” volt feladva. A vetélkedés 6 napja alatt a versengő diákok minden kapcsolata megszűnt a külvilággal: mobiltelefonjaikat és minden, internetezésre alkalmas eszközüket le kellett adniuk. A csapatvezetők természetesen teljes szabadságot élveztek az olimpia teljes ideje alatt – azonban a diákokkal ők sem lehettek kapcsolatban (emiatt minden olimpián a diákok fizikailag is el vannak különítve: egészen más helyen laknak, élnek, dolgoznak, mint a csapatvezetők). Magyarországot válogatottjait idén is *Hegedüs Tibor* (csillagász, Baja) és *Udvardi Imre* (fizikatanár, Budapest) vezette. Az asztrofizikai diákolimpiák szabályai szerint a csapatvezetők dolga a feladatsorok előminősítése-korrigálása, magyarrá fordítása, amit számtalan bizottsági ülés folyamán kell elvégezniük. Az egyes feladatokkal itt ismerkedik meg mindenki – és néha igen komoly vita során alakul ki a végleges megszövegezés. Ezt kell lefordítani nemzeti nyelvekre. A diákok mind angolul, mind nemzeti nyelven megkapják a feladatokat. Végül pedig a saját diákjaik munkáját a nemzetközi zsűritől függetlenül pontozzák a csapatvezetők, ezzel válik a zsűri munkája ellenőrizhetővé. Idén is előfordult pár pontozási hiba, ami észrevételével sok pontot sikerült visszahozni több versenyzőnk számára is. Legvégül, az összes diák végeredményének megismerése után, a legjobb diák teljesítményéhez arányítva alakul ki (százalékokban kifejezve) a résztvevők végső minősítése. Idén 15 aranyéremet,

31 ezüstöt és 43 bronzot osztottak ki a rendezők. A díjátadó előtti délelőtt a csapatvezetők már megtudják diákjaik végeredményét, helyezését, de a tapasztalat szerint a záró ünnepélyig ezt titokban tartja szinte minden ország küldöttsége! Így néha a fiatalok örömeinek egészen érdekes, jópofa megnyilvánulásait élheti át a közönség.

2013-ban elért eredményeink: fiaink közül *Bécsy Bence* (idén érettségizett érdi diák, aki tavaly egyéni bronzérmes szerzett) idén *ezüstérmes* lett! *Granát Roland* (idén érettségizett, budapesti diák) szintén tagja volt a tavalyi csapatnak, akkor nem ért el díjazott szintet, de idén *bronzérmessel* térhetett haza. *Kopári Ádám* (11. osztályos pécsi diák) a tavalyi olimpiai keret tartaléka volt, most *bronzérmes* nyert el – jövőre komolyabb éremre is esélyes lehet! Negyedik helyezésként egy új csapattag vehetett át *oklevelet*: *Kunsági-Máté Sándor* (idén érettségizett pécsi diák). A csapat ötödik tagja *Ványi András* (11. osztályos budapesti diák) szintén új a keretben, és bár nem ért el díjazott szintet, az egyik elméleti fordulóban nyújtott közel 80%-os teljesítménye jövőre komoly esélyessé teszi éremre. Az idei tartalék tag *Prósz Aurél* (idén érettségizett, budapesti középiskolás) volt.

A szervezés hiányosságai, és a jó néhány probléma ellenére végül csaknem minden eltervezett programot sikerült végrehajtani, az időjárás igen kedvező volt mindvégig, úgyhogy összességében jól érezte magát mindenki. Ismét új barátságok szövődtek, a régiak megerősödtek. A résztvevő sok-sok ország ifjai és felnőttjei hozzájárultak a világ barátságosabb, boldogabb összetartozás-érzésének megerősödéséhez, a kultúrák, hagyományok megismertetéséhez, átadásához. Egy ilyen olimpia nemcsak a tudás próbája, hanem – mint minden hasonló esemény – az emberiség is. Számítalan feszültség, félreértés, súrlódás alakul ki menet közben, a teljesítménykényszer, az eredmény elérése irányába ható igyekezet néha indulatokat is kivált, különösen a végkifejlet felé közeledve. Mint mindig, idén is sikerült ezeket is szépen megoldani, elsimítani – és mindezekből is sokat lehetett tanulni, csakúgy, mint a sok, nívós feladatból.

Boldogan érkezünk haza, és mire a beszámoló cikk megjelenik a Természet Világa hasábjain, már folyik a következő csillagászati és asztrofizikai diákolimpia előkészítése. Minthogy csak 2 diák maradt az idei csapatból a korosztályi meg-

kötés határán belül, 4 új tag beválogatását célzó új országos verseny kiírását kezdjük hirdetni. A diákok hazai válogató versenyvezetésén, majd felkészítésén a Bajai Observatórium Alapítvány és a Bács-Kiskun Megyei Csillagvizsgáló Intézet (Baja) mellett a Gothard Asztrofizikai Observatórium (Szombathely), a Könyves Kálmán Gimnázium (Budapest), az MCSE (Magyar Csillagászati Egyesület), valamint a TIT Budapesti Planetárium is ezen szervezetek kollektívája munkálkodott eddig is, és munkálkodik majd ezután is. A tehetésgondozó programban még az ELTE és az SZTE csillagászai vesznek részt, szakmai háttérrel biztosítva, 2013–14 során pedig az MTA Földtudományi és Csillagászati Kutatóközpontja is szerepet vállal. A tervek szerint Magyarország asztrofizikai diákolimpiai részvételének folyamatos fenntarthatóságát központi, állami finanszírozással kellene a jövőben biztosítani – hasonlóan más tárgyak (fizika, kémia stb.) régóta követett gyakorlatához. Ennek elnyerésére már lépéseket tettek az IOAA magyar koordinátorai, és bizunk a pozitív fogadtatásban!

HEGEDŰS TIBOR

## 6. Országos Kulin György Csillagászati Diákvetélkedő általános és középiskolásoknak 2013–2014

### SZERVEZŐK:

Bács-Kiskun Megyei Csillagvizsgáló Intézet (<http://www.bajaobs.hu>); Gothard Asztrofizikai Observatórium (<http://www.gothard.hu>); Magyar Csillagászati Egyesület (<http://www.mcse.hu>); Szegedi Tudományegyetem, TTIK, Kísérleti Fizikai Tanszék és Csillagvizsgáló (<http://astro.u-szeged.hu>); TIT Komárom-Esztergom Megyei Egyesület (<http://www.titkom.hu/>)

A Bács-Kiskun Megyei Csillagvizsgáló Intézet, a Gothard Asztrofizikai Observatórium, a Magyar Csillagászati Egyesület, a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Kísérleti Fizikai Tanszéke és Csillagvizsgálója, valamint a TIT Komárom-Esztergom Megyei Egyesülete ismét országos diákvetélkedőt hirdet, két kategóriában (általános iskolai és középiskolai) a 2013/2014. tanévben.

### A versenyfelhívás legfontosabb tudnivalói

1. A vetélkedőre hazai és határon túli magyar ajkú, a 2013/2014. tanévben általános vagy középiskolába járó diákok jelentkezését várjuk. A vetélkedő két kategóriában zajlik: az I. kategóriába az általános iskolás (elsősorban felső tagozatos), ill. középiskolák 6–8. osztályba járó diákjai jelentkezését várjuk, míg a II. kategória a középiskolások 9–12. osztályba járó diákjaié.

2. A vetélkedőre általános iskolák részéről 3 fős csapatok nevezhetnek – a középiskolás kategóriában egyének.

3. Az I. általános iskolai kategória fő célja a csillagászati ismeretek játékos próbája, az életkori sajátosságokat is figye-

lembe vevő módon és szinten. A II. középiskolás kategória célja a legtöbb csillagászati ismerettel rendelkező, leghetesebb felkutatása, és hazánkat a 2014. évi nemzetközi diákolimpián képviselő csapat tagjainak összeválogatása. Ezért ebben a kategóriában folyó versengés során fokozatosan nehezedő fordulókra kell számítaniuk a jelentkezőknek!

4. A verseny lebonyolítási módja:

– 3 internetes forduló, web-en meghirdetett feladatokkal, és elektronikus formában beküldendő megoldásokkal (2013. október vége és 2014. március vége közt)

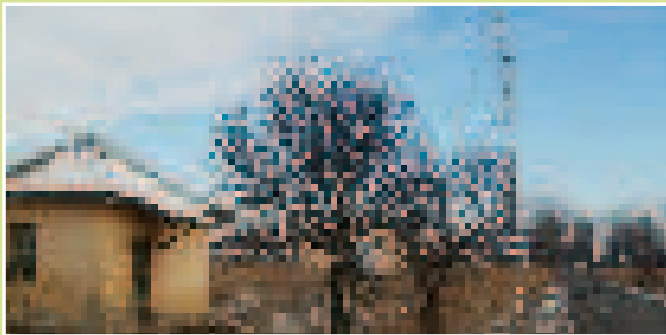
– a legjobb 10 csapat (általános iskolai kategória), ill. a legjobb 15 egyéni versenyző (középiskolai kategória) nyilvános döntője (várhatóan 2014. áprilisában), amelyen az első 3 helyezettek értékes jutalmakat kapnak, a 4 legjobb középiskolás ezen felül bejut a 2014. évi diákolimpiára felkészülő magyar csapatba.

5. A nevezési díj 1500 Ft/csapat (ill. a középiskolai kategóriában 500 Ft/fő), amit majd a nevezéssel egy időben kell befizetni átutalással a verseny honlapján, ill. a későbbi részletesebb tájékoztatókban megadott bankszámlára.

6. A nevezés az első forduló megoldásainak beküldésével egyidejűleg történik e-mailben.

7. Az első forduló beérkezési határideje utáni nevezéseket nem vehetünk figyelembe!

# Tilalmas ma



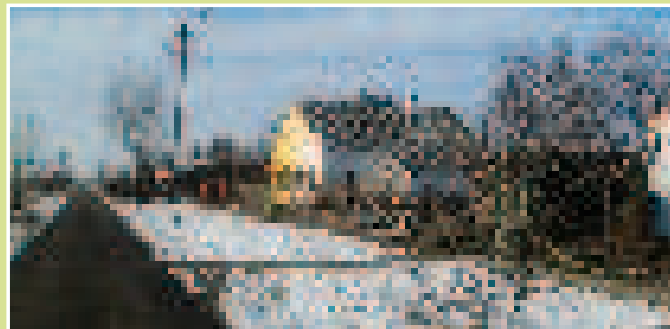
Az egykori rabgazdaság bejáratát őrző porta épülete sorompóval



Az egyik legjobb állapotban lévő lakóház szigetként emelkedik ki társai közül



Az egykori munkásszállások mai lakott sorházai az utcáfronton



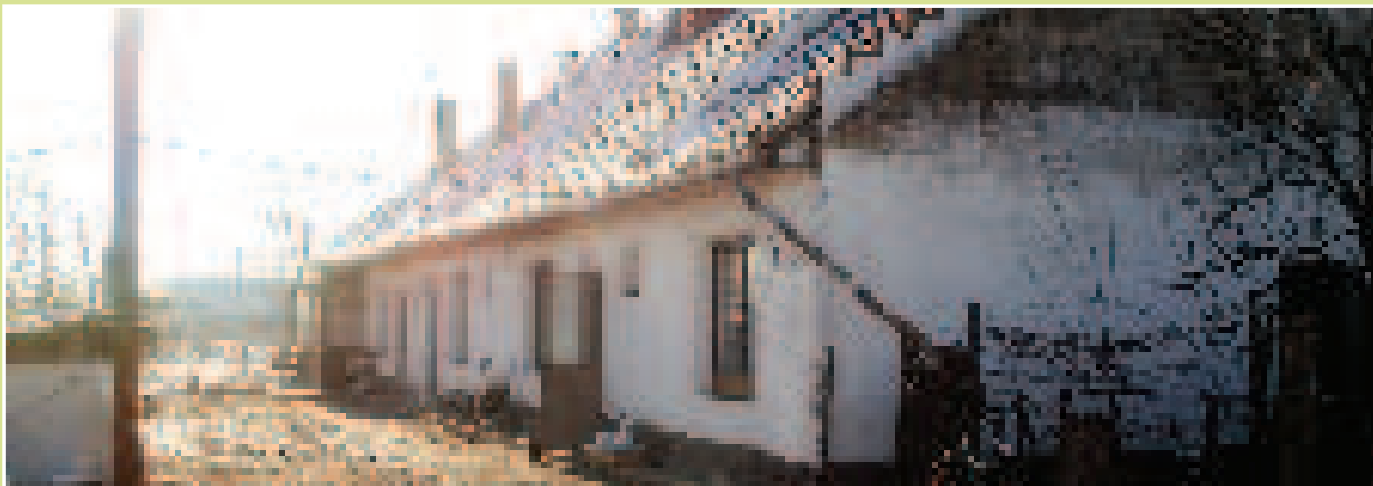
Minden utcában kiépült a közvilágítás



Mangalicákat is nevelnek a tanyaközpont ellátására



A Kft. kis létszámú tehenállománya. Valamikor több száz tehenet tartottak itt



Az egykori élelmiszerbolt mai romos épülete. Sem bolt, sem vendéglátó egység nincs a településen

## ÚJ KÜLÖNSZÁMUNK

Káosz, környezet, komplexitás  
November végétől megvásárolható!

A Természet Világa *Káosz, környezet, komplexitás* különszámának fő célja, hogy a komplex rendszerek területén az utóbbi 10 évben elért legújabb eredményeket a terület magyar kutatói érdekes és közérthető cikkek formájában eljuttassák az érdeklődő nagyközönséghez.

A különszám írásai világosan mutatják, hogy napjainkban az alap-természettudományok módszereinek behatolása zajlik a biológiai és társadalomtudományi területekre.

### TARTALOM

*Néda Zoltán, Boda Szilárd és Káptalan Erna:*

Rend a rendezetlenségéből – Játék metronómokkal

*Gruiz Márton:* Káosz és komplexitás

*Zelei Ambrus, Stépán Gábor:* Mikrokáosz az egyensúlyozásban – elmélet és mérés

*Kocsis Attila:* A DNS-lánc mechanikai viselkedése

*Süli Áron:* Föld típusú bolygók keletkezése

*Károlyi György:* Fraktálok kicsiben és nagyban: véráramlás és planktonvirágzás

*Krámer Tamás és Józsa János:* Sekély tavak szél keltette áramlásai – kaotikus elkeveredéshez vezető tér- és időstruktúrák

*Zsugyel Márton, Baranya Sándor és Józsa János:* Örvénydinamika és kaotikus elkeveredés folyami áramlásokban

*Vincze Miklós:* Légkör és óceán a laborasztalon – geofizikai áramlási jelenségekmodellezése a Kármán-laboratóriumban

*Horányi András, Szépszó Gabriella és Szűcs Mihály:* A meteorológiai előrejelzések bizonytalanságai – áldás vagy átok?

*Horváth Ákos:* A viharjelzés bizonytalanságai

*Haszpra Tímea:* Világjáró részecskék a légkörben. Az Eyjafjallajökull vulkáni kitörésének és a fukushimai balesetnek a tanulságai

# Természet Világa

TERMÉSZETTUDOMÁNYI KÖZLÖNY 144. ÉVF. 2013. II. KÜLÖNSZÁM ÁRA: 980 FT



## *Káosz, környezet, komplexitás*

*Homonnai Viktória:* A légköri hosszútávú kapcsolatok titka

*Márfy János és Rácz Zoltán:* A jégkorszakok rejtélyei

*Jánosi Imre:* Energia és társadalom: drasztikus fázisátalakulás küszöbén állunk?

*Kondor Imre:* A komplexitás aspektusai

*Boza Gergely és Scheuring István:* Diverzitás és komplexitás a mutualista kapcsolatokban

*Szolnoki Attila:* Komplex viselkedés társadalmi dilemmákban

*Vukov Jeromos:* Csalni vagy nem csálni? Matematikai komplexitás az emberi kapcsolatokban

*Muraközy Balázs:* Teremtő rombolás közel nézetből

*Gulyás Attila:* Az agykérgi hálózatok szerkezeti és működési komplexitása

*Csépe Valéria:* Kognitív fejlődés, agyi komplexitás, matematika

*Ercsey-Ravasz Mária és Toroczkai Zoltán:* A döntéshozatal és a sodoku káosza

