

# AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK

## AZ IZOM-BIOFIZIKA ALAPVETŐ EREDMÉNYEI ÉS PERSPEKTÍVÁI\*

TIGYI JÓZSEF

Pécsi Orvostudományi Egyetem Biofizikai Intézete, Pécs

Az egész állatvilágban — a legalacsonyabbrendű osztályokat kivéve — a mozgásnak csaknem kizárólagos aktív szerve az izom. E szervrendszer kiemelkedő fontosságára csak akkor döbbenünk rá, amikor valamiféle kórfolyamat vagy sérülés következtében egy-egy izomcsoport működése kiesik. A szív-izom működésének bénulása a halálozási statisztika nagyon szignifikáns szereplője.

Az is nagyon jól ismert, hogy az emberi test súlyának mintegy kétharmadát az izomszövet teszi ki, és még nyugalmi állapotban is ebben zajlik le az anyagcsere számottevő része. Munka- és sporttevékenységnél az anyagcserében való részesedés pedig a legnagyobb hányadát teszi ki a teljes anyagcserének. Ily módon a klasszikus „ép testben ép lélek” bölcs mondást egzaktabbúl úgy is fogalmazhatnánk „ép izomrendszerű testben ép lélek.”

Nagyon figyelemre méltó a fizikus Kapica professzornak pár évtizede tett becslése, mely szerint még az akkori gépesített körülmények között is a világ összes mechanikai energiatermelésének nagyobbik hányadát az izomgépek produkálják.

Így az is érthető, hogy az izomgép nemcsak biológiai szempontból igen jelentős, hanem a műszaki szakemberek érdeklődését is magára vonta. A bionika egyik fontos célkitűzése, hogy olyan, nagy határfokú, izotermálisan, zajmentesen és olyan rendkívüli megbízhatósággal működő mechanikai energia-generátort készítsen, mint amilyen az izom.

Mindezek alapján nem véletlen, hogy az izomkutatás — több mint egy évszázada — a biológiai és orvosi kutatás legfontosabb témái között szerepelt, a nemzetközi kongresszusok állandó témája, világszerte számos jelentős kutatási centrum alakult ki: Szovjetunióban, Japánban, Kínában, Nagy-Britanniában, az Amerikai Egyesült Államokban stb. Az izomkutatás hazánkban is értékes tradícióval rendelkezik, jelenleg 9 munkahely 12 témában foglalkozik izomkutatással. A KGST biofizikai együttműködés 5 főiránya közül a 2. sz-ú, az izom biofizikájának koordinálásáért éppen a Pécsi Biofizikai Intézet ill. kutatócsoport a felelős.

\* Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémián 1977. március 28-án.

A jelenlegi izomkutatásnak legnagyobb problémája éppen az, hogy az elmúlt több mint egy évszázad alatt elképesztően nagy számú kísérleti adat publikálódott, ezeket az adatokat a legkülönbözőbb körülmények között, nagyon sokféle metodikával, különféle objektumokon nyerték, ily módon világos, hogy számos egymással ellentmondó adattal rendelkezünk, melyek egzaktságához is és reprodukálhatóságához is sok szó férhet.

Ezen „kísérleti adathalmaz” könnyű vadászterületet biztosít a teoretikusok számára, hiszen az ellentmondó eredményekből mindig ki lehet egy olyan variánst választani, mely éppen az adott hipotézist kísérletesen támasztja alá.

Jelen előadásomban megpróbálom ezen kaotikusnak látszó kísérleti adattömegből kiemelni azokat, melyeket az izomkutatás jövője szempontjából alapvetőnek tartok. Szükségszerűen fog ez a válogatás egybeesni a pécsi izomkutató-iskola munkásságával és így annak is bemutatom legfontosabb eredményeit.

Fejtegetéseimet 3 fő téma köré csoportosítom:

1. Ingerület
2. Rövidülés
3. Erőkifejtés

### 1. Az ingerület

Az ingerületi jelenségek a rövidülést megelőző igen rövid — harántcsíkkolt izomnál, szobahőmérsékleten 1—5 msec-ig tartó — periódusban zajlanak le, ezért eleve azokat a kísérleti eredményeket kell az adattömegből kiválasztanunk, amelyeket jó időbeli felbontású és igen érzékeny mérési módszerrel nyertek.

- Ilyenek: a) Elektromos jelenségek  
 b) Térfogatváltozás  
 c) Latencia alatti elernyedés  
 d) Optikai jelenségek.

a) *Az elektromos jelenségek* a legrégebben és legsokoldalúbban vizsgált területét jelentik a rövidülést megelőző, ingerületi folyamatoknak. A modern elektronika segítségével nyert eredményeket, melyeket az ideg ingerületvezetésére vonatkozóan HODGKIN és HUXLEY foglalt össze, az izomrostra CONWAY, HODGKIN, HOROVICZ alkalmazta. Ez az ún. membránelmélet, melynek lényege az ideg-, ill. izom sejtmembránnak depolarizáció formájában létrejövő reverzibilis permeabilitás változása. Az ingerületi folyamat energiaforrása az a koncentrációs elem lenne, amelyet az izommembrán két oldalán nyugalmi állapotban helyet foglaló és különböző koncentrációban levő ionok rendszere képez.

A membránelmélet igen elegánsan, logikusan, matematikailag jól kidolgozottan foglalja össze az ingerület és ingerület-vezetés számos jelenségét, ezért

igen hasznos, különösen jól tanítható, az egyetlen súlyos problémája az, hogy számos alapvető és egzakt fontos kísérleti eredményt nem tud megmagyarázni.

Most nem kívánok a membránelmélet részleteibe menni, csak néhány döntő érvet kívánok felhozni, melyek az igen népszerű és széleskörűen elfogadott elméletet tarthatatlanná teszik. A membránelmélet alapja az — mint említettem, — hogy az oldott ionoknak döntő szerepük van az ingerületi jelenségekben. A teória abból indul ki, hogy az izomban szabadon diffuzibilis állapotban, mint egy valódi oldatban léteznek. Ez a felfogás számos fontos kísérleti tényre figyelmen kívül hagyja, melyek közül néhányat az alábbiakban sorolok fel.

Az izomszövet, melynek mintegy  $1/5$  részét fehérje alkotja, nem valódi oldat, hanem kolloid rendszer. E rendszerben nehéz lenne feltételezni, hogy a víz ne lépjen kölcsönhatásba a hosszú láncú izomfehérje-molekulákkal. Intézetünkben évtizedek óta alapos vizsgálat alá vettük az izomvíz kötöttségének a kérdését és elsősorban gőztenzió mérési módszerekkel megállapítottuk, hogy az izomvíz egy részét duzzadással kötött víznek kell tekinteni (ERNST, TIGYI, ZAHORCSEK). Hogy ez a kötöttség milyen nagy mértékű lehet, azt intézetünkben PÓCSIK kolléga mutatta ki, mely szerint a vízelvonás folyamán a víz utolsó nyomainak fajsúlya  $1,3 \text{ g/cm}^3$  értéket is mutathat.

Másrésről igen kiterjedt vizsgálatokat végeztünk az *iontartalom* kötését és elhelyezkedését illetően is. Legjellemzőbbek az izom K-tartalmára vonatkozó adatok, hiszen az izom összes kation tartalmának a K-ion adja a túlnyomó hányadát (0,1 M). Átáramoltatási és mikrohullámú elektromos vezetőképesség-mérési adatok egybehangzóan azt bizonyították, hogy az izomkáliumnak mintegy  $2/3$  része kötött állapotban van (ERNST; ERNST, TIGYI).

Más oldalról bizonyítják ugyanezt az elektronmikroszkópos autográfiás adataink (KÁLLAI). Mint az 1. ábra mutatja, a K-atomok eloszlása sokkal sűrűbb az anizotrop csíkokban, mint az izotropban, a membránelmélet — mint ismeretes — teljesen homogén eloszlást tételez fel (1. táblázat).

1. táblázat

A  $K^{42}$  atomok eloszlása az izomban

Az izom állapota	Szemcsesűrűség $N/100 \mu^2$	
	A-szakasz	I-szakasz
Nyugvó	$7,8 \pm 1,3$	$5,4 \pm 0,8$
Ingerelt	$13,0 \pm 1,3$	$9,5 \pm 1,6$

Ilyen és hasonló kísérleti eredmények segítenek megvilágítani azt a membránelmélet alapjait érintő kísérleti eredményünket, mely szerint indirekt ingerlést alkalmazva, 10 000 inger után sem lehet a hibahatárnál nagyobb K-cserét észlelni (TIGYI).

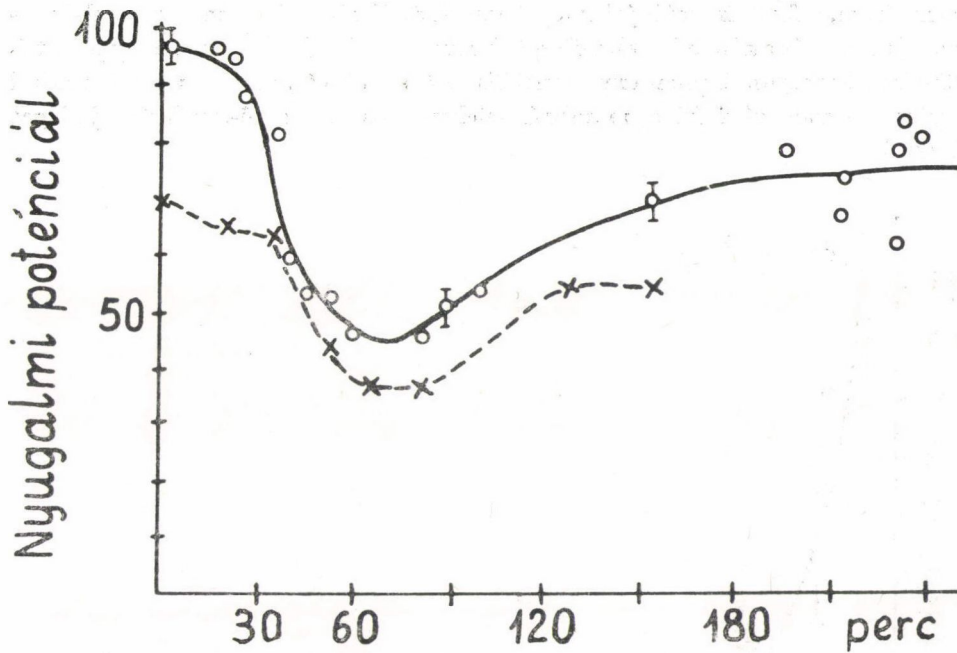


I. ábra. A kálium atomok lokalizációja az izomban, elektronmikroszkópos radioautográfiás felvétel

De más laboratóriumok is közöltek számos olyan kísérleti adatot, melyek nem értelmezhetők a membránelmélet alapján. Pl. KOKETSU és KIMURA szerint a több órán át izotóniás sacharóz oldatban tartott sartorius izom ion-tartalmának 90%-át leadja, mégis mérhető benne közel normál értékű nyugalmi potenciál.

Ugyancsak nem értelmezhetőek a membránelmélet alapvető egyenletével, a Goldman egyenlettel, a Chicago-i PAGE igen egzakt kísérleti adatai: macska szívizomrostban a hőmérséklet változtatására a K-tartalom nem változik, de a mikroelektrodával mért nyugalmi potenciál igen jelentősen csökken (PAGE).

A membránelmélet hívei gyakran érvelnek azzal, hogy az eltérések az alapegyenlettől általában akkor jelentkeznek, ha a fizioológiástól nagyon eltérő körülmények közé hozzuk az izmokat — amikor már a változások irreverzibilisek —, mint pl. KOKETSU és KIMURA esetében. Legyen szabad erre érvként bemutatni egy olyan kísérletünket, melyet Kínában és Amerikában is meg tudunk erősíteni (2. ábra). Az ábrán látható, hogy az 1 rész normál Ringer + 3 × normál sacharóze-zal hipertónizált oldatban tartott izom nyugalmi



2. ábra. A nyugalmi potenciál reverzibilis változása az izomban hipertóniás oldat hatására

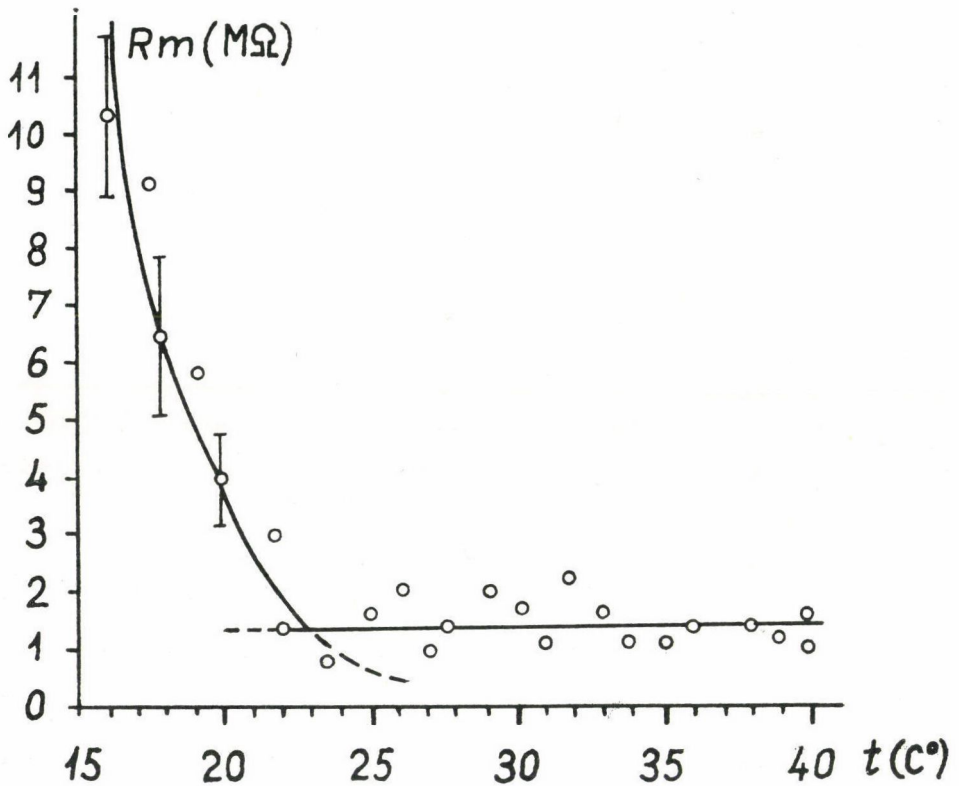
potenciálja jelentősen csökken, de reverzibilisen visszatér a normál oldatba való helyezésnél.

Nem kívánom szaporítani a hasonló példákat. Ha azonban kifejtettem azon nézetünket, hogy az ionteória alapján nem lehet magyarázni az izom ingerületi jelenségeit, akkor milyen más lehetőség fogadható el a kérdéskomplexum magyarázatára. A kísérleti eredmények az elmúlt két évtized alatt egyre jobban meggyőztek bennünket arról, hogy az izomszövetet oldatrendszer helyett kvázikristályos rendszernek tekintsük. Egy olyan heterogén rendszerről van szó, melyben a kvázikristályos struktúra hálózata magába zár olyan szigeteket, melyekben az ionmilió dominál, azaz egy olyan rendszer, melyben az ionos töltéshordozók mellett elektron-jellegű töltéshordozók is szerepelnek (ERNST, LAKATOS, NAGY, TIGYI).

Nagyon érdekesen egészíti ki ezen felfogásunkat APRIL 1975-ös közlése, melyben a harántcsíktolt izom bizonyos struktúraelemeinek folyadék-kristály tulajdonságát bizonyítja (APRIL).

Az intézetünkben elvégzett számos ilyen irányú kísérlet közül legjelentősebbek az izommebrán elektromos vezetőképességének hőmérsékleti koefficiensére vonatkozó adatok, a nyomelemek szerepének bizonyítása az elektromos vezetőképességben és az ionizáló sugárzásra való érzékenységben, a mérhető

termoáram, a fotodinamiás jelenségek stb. A 3. ábrán az izommembrán elektromos ellenállásának hőmérséklet-függését mutatom be. Jól látható, hogy jelentős hőmérséklettartományban exponenciális az összefüggés, ami — más adatokkal együtt — valószínűsíti a membrán elektromos félvezető-struktúra jellegét (NAGY).



3. ábra. Az izommembrán DC ellenállásának függése a hőmérséklettől

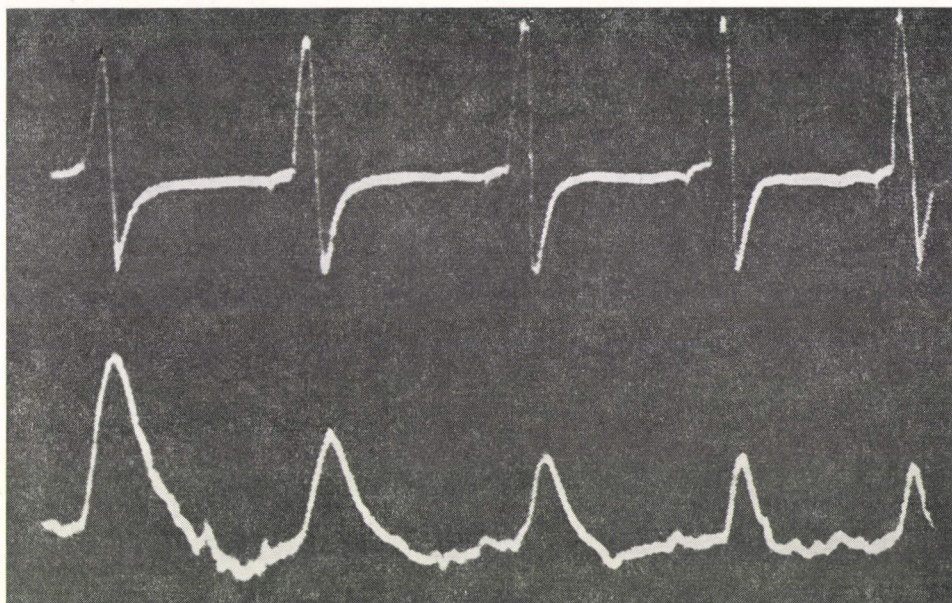
Az ERNST által 1954-ben először összefoglalt és publikált félvezető hipotézis segítségével az izomingerület sok eddig megmagyarázhatatlan kérdését tudtuk érthetővé tenni.

Azt is meg kell jegyezni, hogy ez a felfogás továbbfejlesztve az izom- és idegszövetek számos sugárbiológiai tulajdonságának megértését is nagy mértékben segítette.

b) *A térfogatsökkenés.* Az 1926-ban ERNST által felfedezett izom-térfogatváltozás mérési metodikájának finomításával sikerült megállapítanunk, hogy az izomkontrakcióval törvényszerűen velejáró térfogatsökkenés két jól

definiáltan elkülöníthető fázisból áll. Az egyik egy gyors, az akciós potenciállal nagyjában paralel lezajló rész, mely minden adat szerint az ingerületi jelenségek közé tartozik. A regisztrálásra kidolgozott piezoelektromos térfogatmérési metodika jó időbeli felbontóképessége lehetővé tette, hogy összevegyük a többi, az ingerületi fázisban lezajló folyamattal (4. ábra).

A térfogatcsökkenés második fázisa, időben lényegesen elhúzódozó lefolyású és amint majd később tárgyalni fogom, elsősorban az izom erő kifejtésével függ össze.



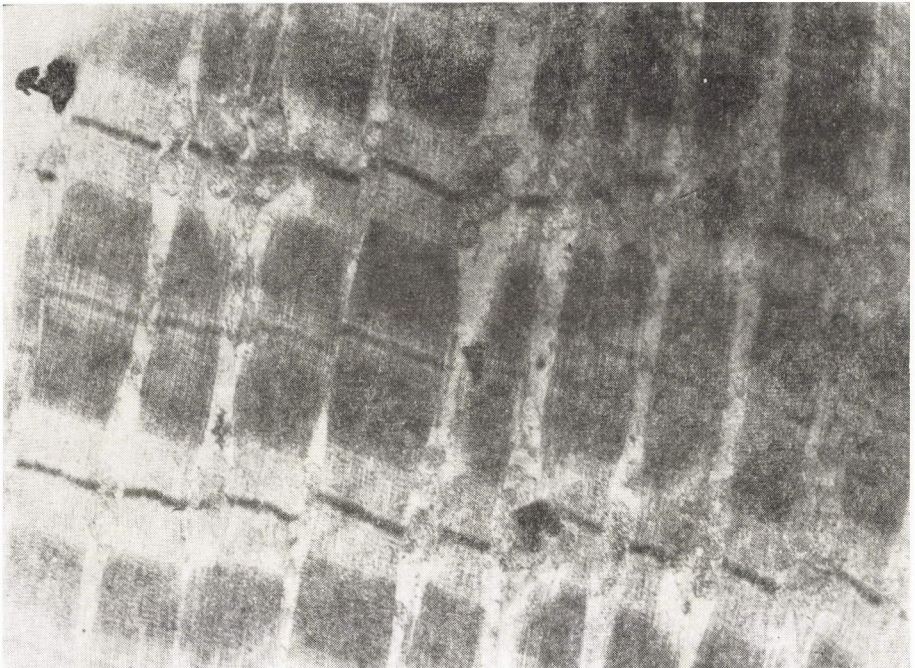
4. ábra. Az akciós potenciál (felül) és a kezdeti térfogatcsökkenés (alul) időbeli lefutása

A kezdeti térfogatcsökkenés eredetére vonatkozóan ERNST K-ion hidratációs térfogatváltozást tételez fel, nincs azonban kizárva, hogy más, a molekulák átrendeződésével kapcsolatos jelenség az oka. Mindenesetre, a nagy időbeli felbontóképességgel rendelkező térfogatcsökkenési módszer a jövőben is igen fontos segédeszköze lesz az izomkutatásnak, hiszen az izmot alkotó molekulák konformáció-változásának egyik legközvetlenebb bizonyítékként fogadható el. Különösen érdekes eredményeket ígér, ha a módszert az alábbiakban tárgyalandó latencia alatti elernyedéssel vetjük össze.

c) *Latencia alatti elernyedés.* A működő izomnak nem a rövidülés az első mechanikai jelensége, hanem egy nagyon kismértékű megnyúlás, mely legszembetűnőbben akkor mutatható ki, ha az izom kissé megnyújtott állapotban van (RAUCH, SANDOW). Az elmúlt pár év során a latencia alatti megnyúlás

mérés diffrakciós technikájával annyira finomult, hogy Å-nyi elmozdulást is jól lehet mérni és a harántcsíkolat egyes sarcomerjeinek hosszváltozását is jól lehet elemezni (STEN — KNUDSEN). A szerzők egy része a latencia alatti elernyedést (megnyúlást) az ingerület alatti Ca-kötés változással hozza összefüggésbe.

Ezzel a kérdéssel kapcsolatban kell megjegyezni, hogy a szerzők túlnyomó többsége az elmúlt évtizedben az ingerületi jelenségek létrejöttében a Ca-atomoknak juttatott döntő szerepet. Az elfogadott felfogás szerint az inger hatására keletkező Ca-ionoknak a troponin C (TNC)-val való gyors kapcsolódása lenne az a trigger, mely a kontrakciót közvetlenül megindítja.

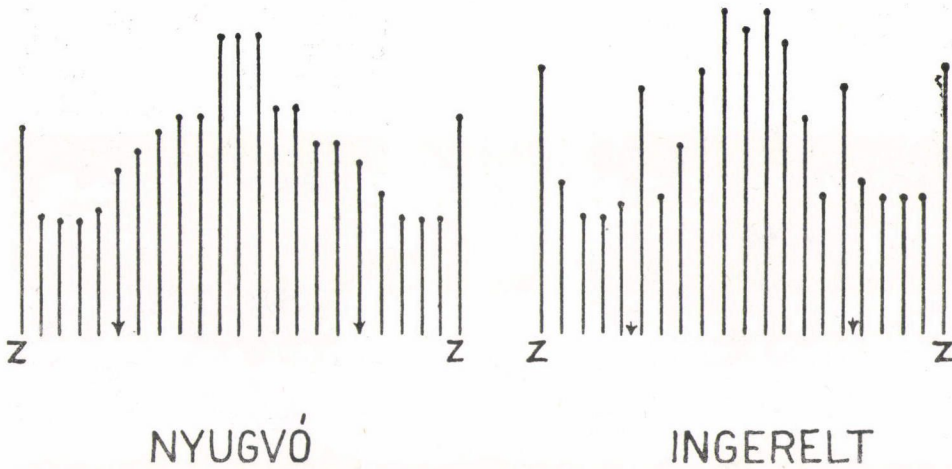


5. ábra. A kalcium atomok eloszlása az izomban, elektronmikroszkópos radioautográfiás felvétel

A Ca-kérdés fontossága követelte és a már említett általunk kidolgozott igen érzékeny elektronmikroszkópos radioautográfiás módszer lehetőséget adott arra, hogy e kérdést tanulmányozzuk. A 5. és 6. ábrán bemutatjuk, hogy a Ca-atomok radioautográfiás eloszlása és a harántcsíkolati rendszer között szoros összefüggés van. E módszer segítségével igen értékes részletadatait tárhatjuk fel a Ca-mozgásnak. Pl. ha a  $\text{Ca}^{45}$ -tel kezelt rostokat deutérium-oxidos Ringerben tartjuk, akkor az ingerületi jelenségek, pl. akciós potenciál létrejön, de kontrakció nem következik be. Ilyen kísérletekből kiderült (7. ábra és 2. táblázat), hogy a Ca atomok nagyjában egyformán mozdulnak el, ha az inge-



## Ca<sup>45</sup> ELOSZLÁSA IZOMBAN



6. ábra. A Ca eloszlásának változása az izomban működés folyamán

rület szabályosan lezajlik, függetlenül attól, hogy következik-e utána kontrakció avagy nem. Így alapos az a gyanúnk, hogy a Ca-mozgásnak az ingerületben játszott szerepe nem is olyan egyértelmű.

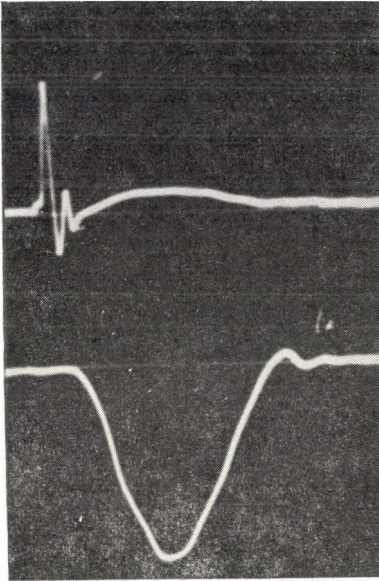
Ha ehhez a kísérleti adathoz még hozzávesszük WINEGRAD-nak, a Ca-probléma egyik elismert szakértőjének legújabb adatát, mely szerint a normálnál 4 nagyságrenddel kisebb Ca-tartalmú ( $10^{-9}$  p Ca) izomban is létrejön az ingerület és a mechanikus feszülés 50%-a, akkor talán nem túlzás a megállapítás: az izomingerület ezen legújabb divatja is megérett arra, hogy további jó kísérleti adatok alapján revideáljuk.

d) *Optikai változások az ingerületi periódusban.* Az előbb felsorolt elektromos jelenségek, térfogatcsökkenés és kezdeti megnyúlás, mindegyik igen értékes információt szolgáltat az ingerületi folyamatokról, azonban minde-

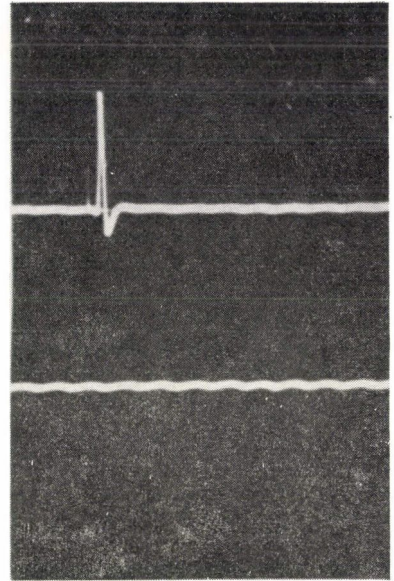
2. táblázat

A Ca<sup>45</sup> eloszlása az izomban 7 perces elektromos ingerlés után

Kezelés	A részecskék százalékos eloszlása	
	Fibrillumban	Szarkoplazmatikus retikulumban
<sup>2</sup> H <sub>2</sub> O-Ringerrel a kontrakció gátolva	76,5 ± 4	23,5 ± 6
Normál Ringer, az izom működik	81,6 ± 4	18,4 ± 8



NORMÁL



NEHÉZVÍZZEL

KEZELT

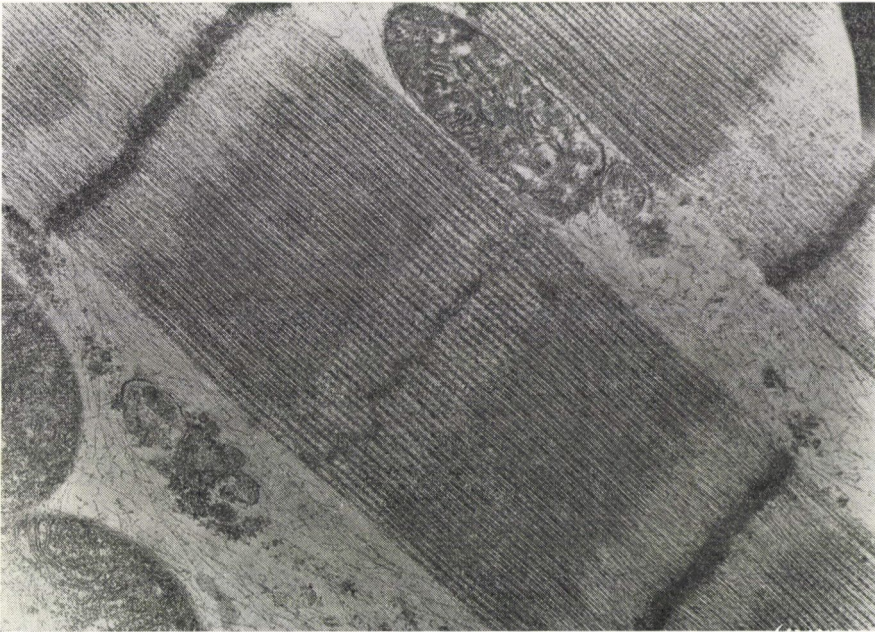
7. ábra. Az ingerület és kontrakció szétválasztása D<sub>2</sub>O-Ringerben

gyik az illető változás eredő értékéről ad információt. Különösen a lézer felhasználása nyitott olyan lehetőséget, mely a közel fél évszázados tradícióval rendelkező optikai változások mérésének metodikájában nagyságrendekkel növelni tudja az érzékenységet és időbeli felbontóképességet. NIKOLAI, HILL, KARNAUCHOW stb. által közölt adatok igen értékes megállapítások, de mindegyik még számos metodikai nehézséggel küzd. Napjainkban értek meg annak metodikai feltételei, hogy az egyes molekuláris változásokat a spektrum változásának gyors követésével *egyedül* tanulmányozhassuk és összevethessük az elektromos-, térfogat- és mechanikai változásokkal. ROSS és munkatársai már közölték ilyen jellegű adatokat, azonban ezek is még további metodikai tökéletesítésre, és több szempontból kontrollra szorulnak, csak ezen finomítás elvégzése után lehet mindezeket komolyan számításba venni.

Az izomingerület kérdésében valóban reális képet előreláthatólag az elkövetkező 5 év folyamán tudunk csak adni, mert addigra végezhetőek el a kívánatos egzaktságú és mennyiségű kísérletek. Ezek nélkül a jelenlegi részadatok birtokában lehet ugyan szenzációs és meggyőzőnek látszó hipotéziseket alkotni, ezek realitása azonban nagyon kétséges.

## 2. A rövidülés

A röntgensugárdiffrakciós vizsgálatok adatai alapján, az izomfehérje molekulák *alapvető* szerkezete nem változik az erő kifejtés nélküli rövidülés esetében. Ezt a kísérleti tényt elfogadva, az elektronmikroszkópos képek alapján dolgozta ki HUXLEY az izomrövidülés „sliding filaments”-elméletét. Ennek lényege az, hogy az izom kb. 100  $\mu$ -os átmérőjű rostjaiban levő mintegy 1  $\mu$  átmérőjű alegységekben, a fibrillumban további alegységek, az ún. filamen-



8. ábra. A harántcsíkolt izom típusos elektronmikroszkópos képe (40 000 $\times$ -es nagyítás)

tumok vannak, melyek dugattyúszerű egymásba tolódása „sliding” történik a rövidülés folyamán. A hipotézis szerint kétféle filamentum van, vastag filamentumok: mintegy 11 nm vastagok, hosszuk 1600 nm; valamint a vékony filamentumok 5 nm átmérővel és nyugalmi állapotban 1000 nm hosszúságúak (2,3  $\mu$  szarkomerhossz esetén). A vastag filamentum a harántcsíkolt *A* szakaszában helyezkedne el és főleg miozinból áll, a vékony filamentum az *I* szakaszban és nagyrészt aktinból állna (8. ábra). A két különféle filamentum rendszer fésűszerűen egymásba csúszik a kontrakció alatt, s az energiát a fehérjemolekulák közti kereszthidak („cross bridges”) szolgáltatják.

Ez a rendkívül sokoldalúan vizsgált és általánosan elfogadott elmélet sajnálatos módon számos kísérleti ténnyel ellenkezik, de alapjaiban sem világos az egész filamentum rendszer molekuláris szerkezete. Érdekes jelensége a tudományos közfelfogásnak, hogy egy elegánsan tálalt, tetszetős, megfelelő tekintélyű kutatócentrumból elindult hipotézis — bizonyos gondolkodásbeli tehetetlenség miatt — még akkor is évtizedekig megmarad, ha már számos kísérleti tény ellene szól, sőt még akkor is, ha maga a szerzője már túlhaladottnak tekinti.

Legyen szabad néhány kísérleti adatot felhozni a sliding hipotézis cáfolatára.

A hipotézis alapja, hogy a vastag filamentumok mérete a kontrakció során konstans marad, azoknak sem hossza, sem vastagsága nem változik. Többek között SAMOSUDOVA és FRANK mutatta ki, hogy bizonyos körülmények között 30% vastagodás is törvénytörően megfigyelhető.

Másik alaptétele a hipotézisnek, hogy a vastag filamentumokat szabályosan veszik körül vékony filamentumok, hiszen így jön létre a cross-bridge-mechanizmus (9. ábra). A közelmúltban publikálta REUBEN (a Columbia egyetemről), hogy egy rákféleség izomzatában teljesen elkülönült kötegekben csak vastag, ill. csak vékony filamentumok láthatók, ennek ellenére az izom működése semmiben sem tér el a többitől.

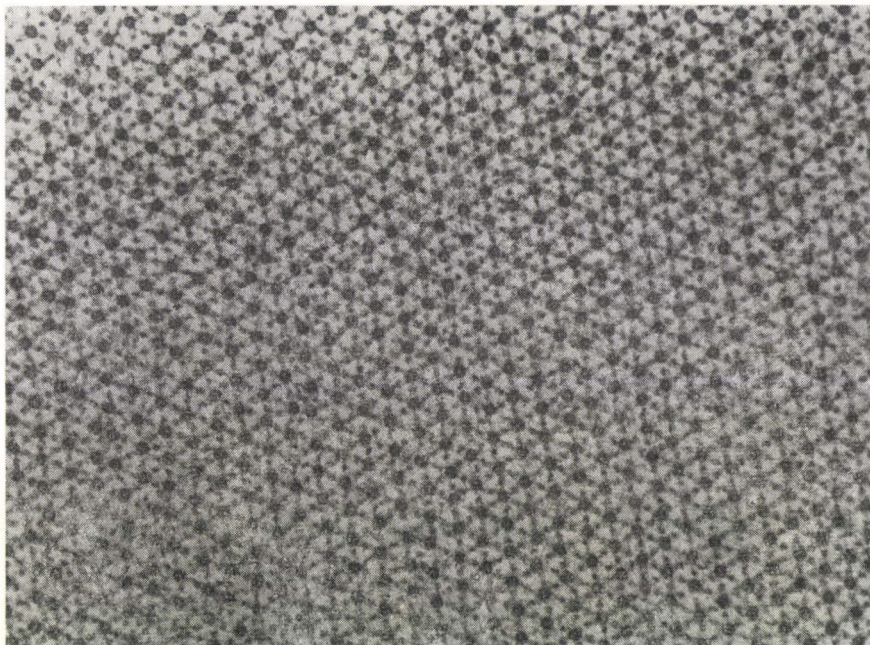
Intézetünkben GARAMVÖLGYI és legújabban ACHÁTZ polarizációs és fáziskontraszt módszer együttes alkalmazásával azt észlelte, hogy a passzív feszítésnél az *A* szakasz (vastag filamentumok) hossza a feszítéssel lineárisan változik (A simaizom kontrakciójának magyarázatában megjelenő nehézségeket itt most nem is kívánom tárgyalni.)

Felvetődik most már a kérdés, hogy ha ennyi probléma merül fel a sliding hipotézissel kapcsolatosan, akkor valójában mi az igazság a kontrakció valódi mechanizmusát illetően.

A jelenlegi kísérleti tények itt sem elegendőek ahhoz, hogy megnyugtató magyarázatot adhassunk. A nagyenergiájú elektrongyorsítók monokromatikus röntgensugarának felhasználásával, valamint az utóbbi években kidolgozott „position sensitive detector” felhasználásával adva van a lehetőség, hogy a X-ray diffrakciós képeket msec-os felbontással regisztrálhassuk. Az EMBO Hamburg-i intézetében és a New Hampshire-i egyetemen, ill. a NIH kollaborációjában már megkezdődtek az ez irányú kísérletek. Ezen eredményeknek és a fibrillum kontrakció időbeli lefutásának egybevetésétől remélhető érdemleges haladás a közeljövőben.

### 3. Erőkifejtés

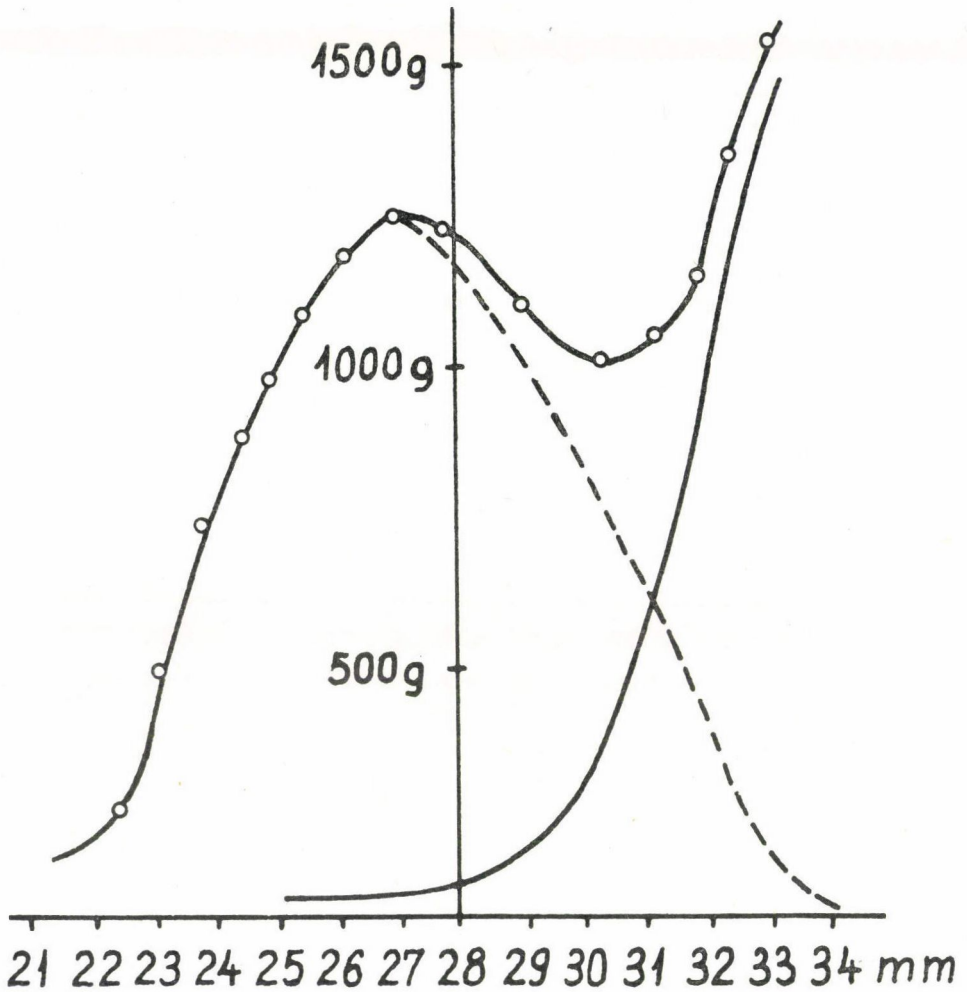
Ha a rövidülő izom rövidülése közben mechanikai akadályra talál, jelentős erőt képes kifejteni, emlősnél 10 kp/cm<sup>2</sup>. A reális körülmények között az izom valamilyen erő ellenében rövidülve végez munkát. A kísérletek szerint az erőkifejtés nélkül rövidülő izom (tisztá izotóniás kontrakció) egyrészről, másrészről az egyáltalán nem rövidülő és csak erőt kifejtő (tisztá izo-



9. ábra. A harántesíktolt izom keresztmetszetének típusos elektronmikroszkópos képe (40 000 ×-es nagyítás)

metriás) kontrakció elvileg különbözik egymástól. A továbbiakban az utóbbit kívánjuk elemezni.

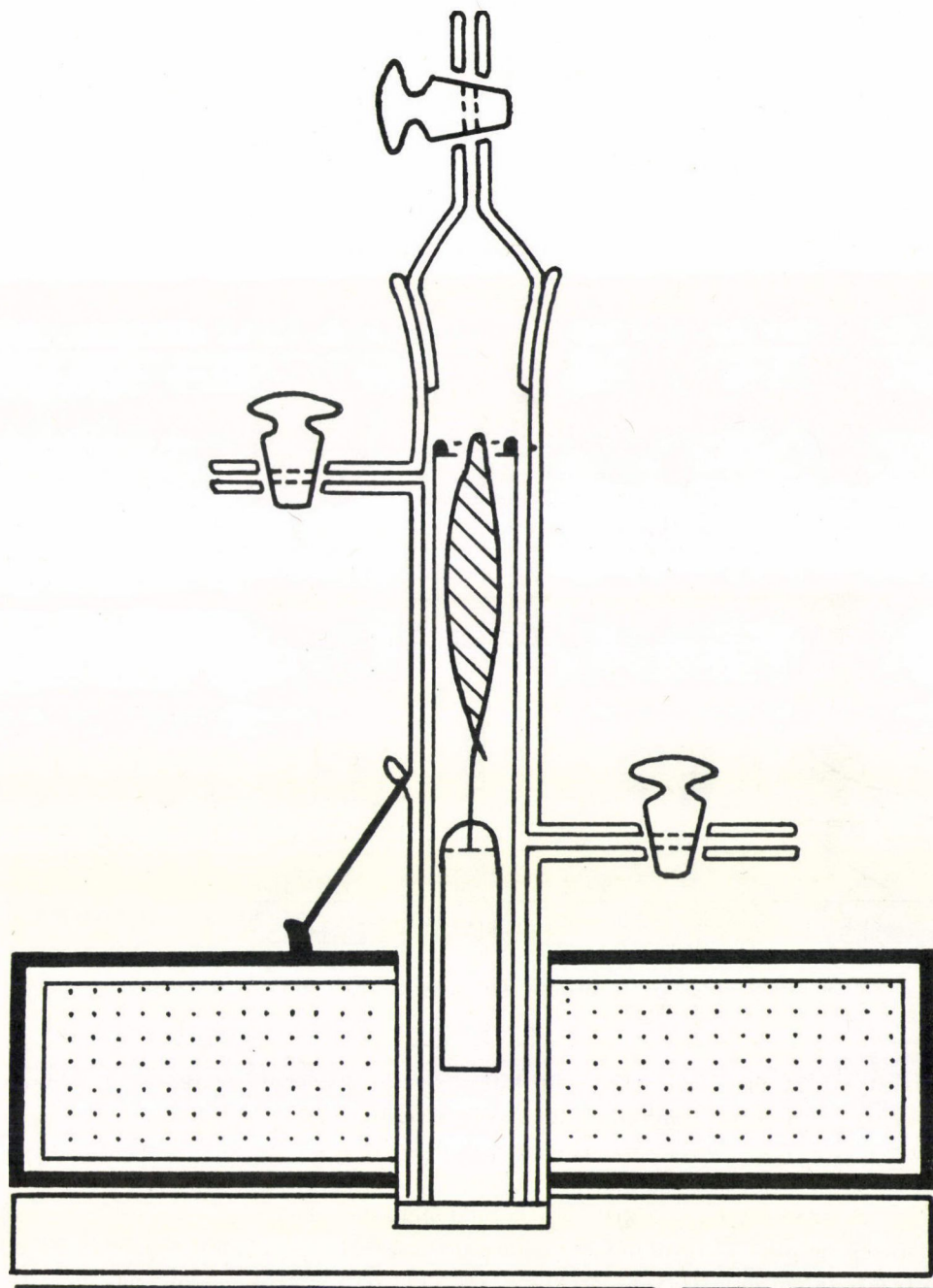
Az izommechanika régi, alapvető megállapítása (SCHWANN, HERMANN, BECK, FENN, HILL), az izometriás erőkifejtés az izomhossz függvénye, mégpedig a legnagyobb az erőkifejtés a nyugalmi hosszon  $s$  ennél kisebb és nagyobb hosszon is csökken. Közel 3 évtizeddel ezelőtt magam is sok száz ilyen vizsgálatot végeztem és a görbék matematikai elemzése alapján arra az eredményre jutottam, hogy a hossz-aktív erőkifejtés függvény a legjobb közelítésben Gauss-görbével írható le:  $r = R \cdot \exp[-k^2(r/R)^2]$  ( $k$  értéke sartoriusnál = 2) (10. ábra).



10. ábra. Az izom hossz- és erő kifejtés összefüggése. (Felső görbe az aktív, alsó a passzív erő kifejtés)

Ezen hossz-erő kifejtés függvény értelmezése kötelezően kell hogy előtérbe állítsa azt a feltevést, hogy az erő kifejtés létrejöttében valamiféle „random” valószínűségi eseménysorozat a meghatározó. Ezen random folyamat nagy valószínűséggel az izom fehérjemolekulákat alkotó atomok közti elektromos töltések (valencia-pontok) — távolságtól függő — kölcsönös vonzása. Hogy pontosan melyek ezen végső alapegységei az izomkontrakciónak, erre mind ez ideig nincs pontos adatunk.

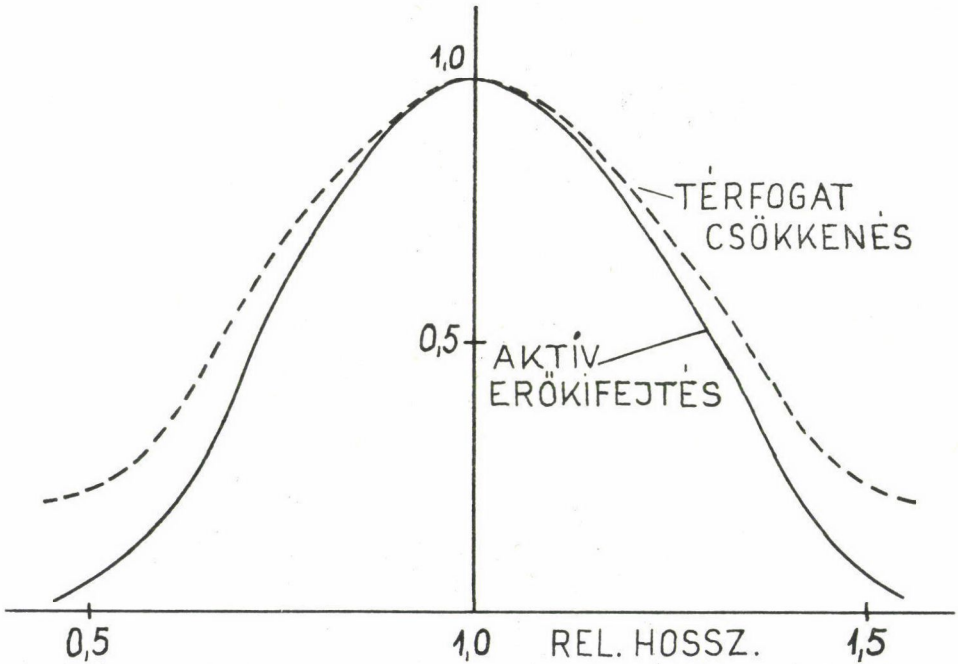
Az erő kifejtéssel járó konformációváltozás tanulmányozására azonban kiváló lehetőséget ad a térfogattér mérés módszere. Mint említettem, az izommű-



11. ábra. Térfogatmérő edény, melyben az izom passzív nyújtása külső mágnessel végezhető

ködéssel járó térfogatcsökkenés második, elhúzó fázisa az erő kifejtéssel függ össze. Nem egyszerű feladat volt számunkra annak idején  $10^{-5}$  nagyságrendű térfogatváltozás mérését kp-os nagyságrendű erők jelenlétében megoldani. A 11. ábrán látható mágneses térfogatmérő segítségével tudtuk megoldani e feladatot. A 12. ábra mutatja, hogy a térfogatváltozás és az erő kifejtés görbéje jó közelítésben paralelitást mutat.

A mágneses térfogatmérő lehetővé tette annak megállapítását is, hogy a passzív mechanikai feszülésnek kitett izom kb. azonos nagyságú térfogatvál-



12. ábra. Az izomhossz és az aktív erő kifejtés, valamint a térfogatcsökkenés összefüggése

tozást mutat mint az aktív erőt kifejtő izom. Eszerint az akár aktív, akár passzív feszülés az izomban olyan konformációváltozást hoz létre, amely fokozott molekuláris rendeződéssel járna. E vizsgálatok alapján írta le ERNST az izom „feszülés hatására fellépő polymer-kristályosodási elméletét”.

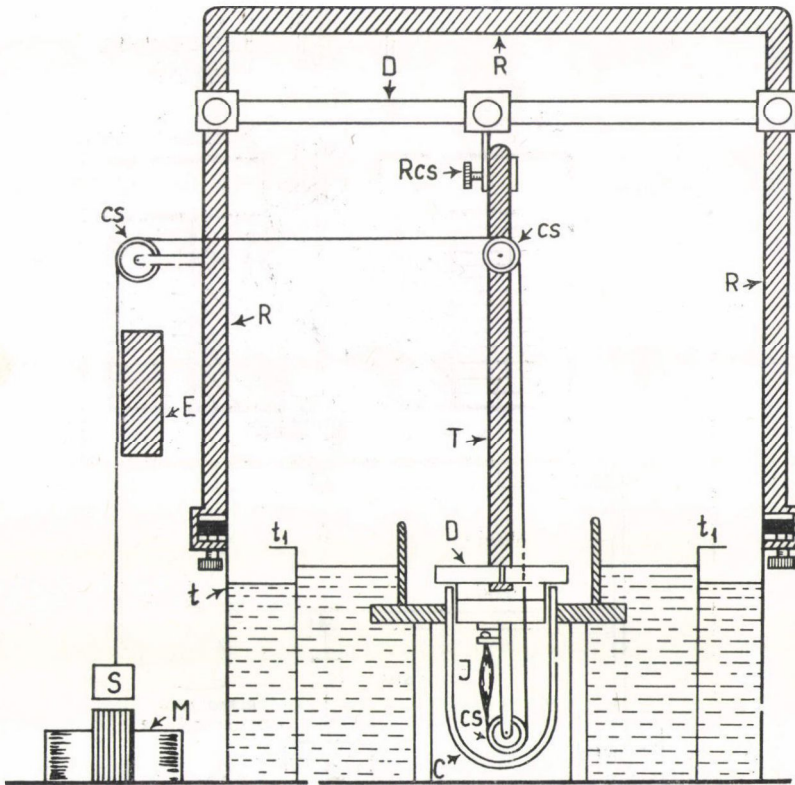
Közismert, hogy a kristályosodás hőfejlődéssel jár, így elkerülhetetlenül szükségessé vált az izom hőváltozásainak vizsgálata. Az elmúlt évtizedek során intézetünkben egy nagyon érzékeny ( $10^{-7}$  kal/sec) mikrokalorimetriás módszert fejlesztettünk ki (13. 14. 15. ábra).

Meghatározva a hossz-hőfejlődés görbét a 16. ábrán látható maximumos görbét kapjuk. Megjegyzendő, hogy az izomszövet mellett az izomban levő



kötőszövetes elemek feszülésekor keletkező hőváltozás módosító hatása egyelőre nem választható el a „tiszta” izomelemek hőtermelésétől.

Mindenesetre kezünkben van egy igen érzékeny metodika, mellyel az izomműködés hőtermelését nagy pontossággal mérni tudjuk, így az előbbieken említett problémák megoldásán túlmenően az izomműködés energetikai problémáit is vizsgálhatjuk. Az erre vonatkozó vitákat és megállapításokat most nem kívánom részletezni.



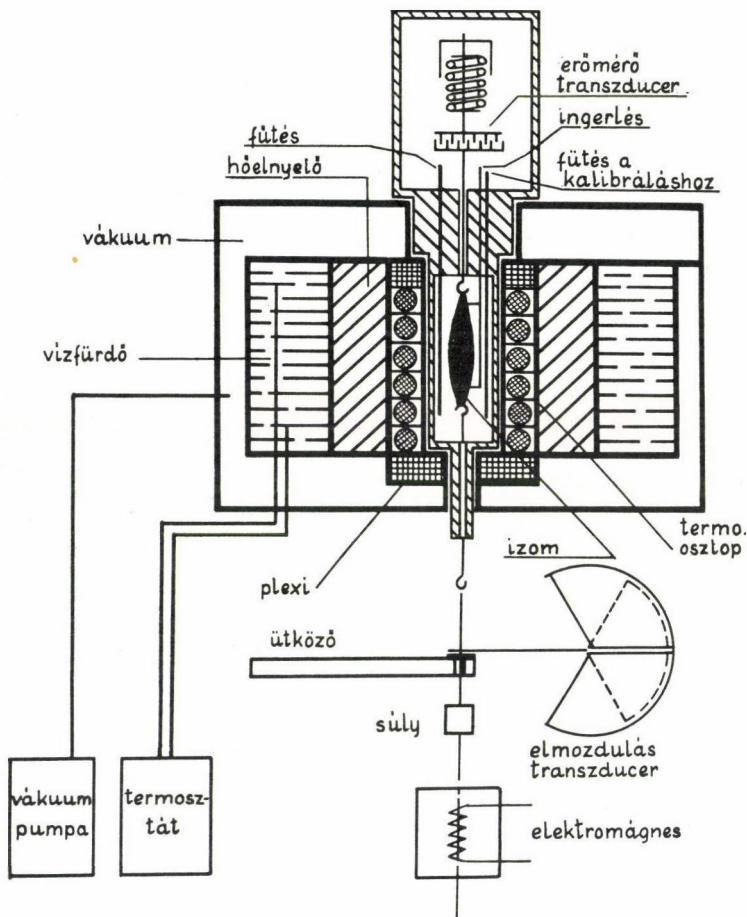
13. ábra. Az 1954-ben kifejlesztett mikrokalorimeter

Az izom erőfejlesztés molekuláris alapjainak további vizsgálatához egyéb fontos metodikákat is figyelembe kell venni. A polymer kristályosodás vizsgálatára a kettőstörés kvantitatív vizsgálatában már van tapasztalatunk. A közeljövő feladatának tekintjük, hogy a meglévő mikrokalorimetriás módszerrel a SZUTA Biofizikai Intézetében kifejlesztett volumetriás módszerrel kombináljuk, így a hő és konformációváltozások együttes méréséből az erőfejlesztéssel járó molekuláris jelenségeket komplex módon tudjuk követni.

Feltehetően sok új információt nyerhetünk a spin-label módszer felhasználásával is. Intézetünkben sorozatban állítunk elő olyan stabil paramágneses

molekulákat, melyek megfelelő beépítése után ESR módszerrel követni tudjuk a konformációváltozások néhány eddig hozzáférhetetlen részletét (HIDEG, BELÁGYI, GRÓF).

*Összefoglalva.* Megpróbáltam bemutatni az izombiofizikai kutatás jelenlegi helyzetét. Talán sikerült érzékeltetnem, hogy e nagyon fontos probléma

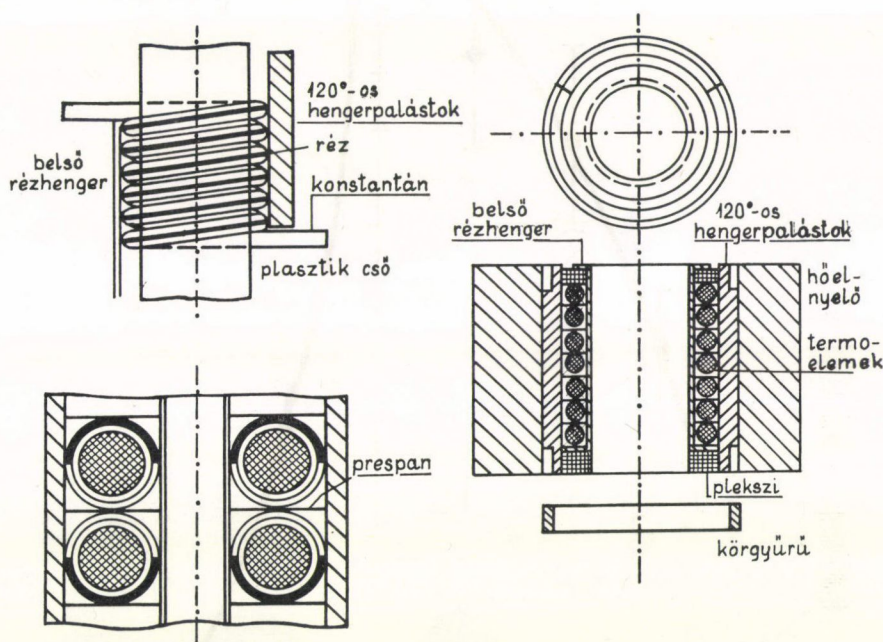


14. ábra. Az 1973-ban kifejlesztett mikrokalorimeter keresztmetszete

megoldására szükséges mozgósítani a modern fizika, fizikai kémia, biokémia, kolloidtan minden eredményét, megfelelő adekvát alkalmazással. Tudatosan nem említettem azt a hatalmas kérdéskomplexumot, melyet a fehérjekémia és biokémia az elmúlt fél évszázad alatt elért, melyek megfelelő figyelembevétele nélkülözhetetlen, fontos adatokkal járul hozzá az egész izomműködés problematikához.

Az izomkutatás végső célja az, hogy laboratóriumi körülmények között tudjunk működőképes izmot előállítani, melyet megfelelő applikálással egyrészt az izombetegségek gyógyítására, másrészt mechanikai energia termelésre hasznosíthatunk.

Ezen cél elérésétől azonban még elég távol vagyunk és a következő évtizedekben meg kell elégednünk azzal, hogy az izomgépről további egzakt, jól reprodukálható és általános érvényű kísérleti adatokat kutassunk fel.

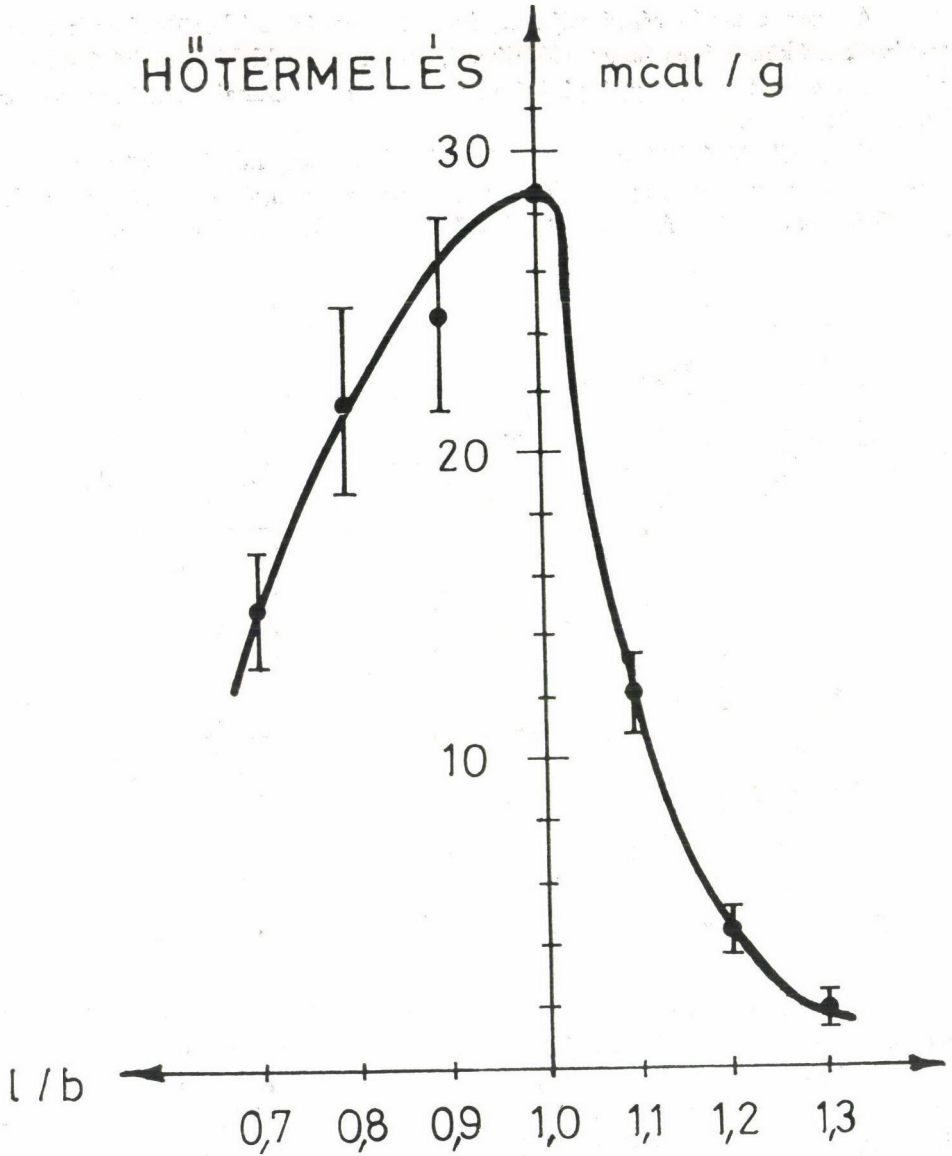


15. ábra. A 14. ábrán bemutatott mikrokalorimeter termoelemeinek elrendezése

Az alaptudományok és a technika az utóbbi évtizedekben számos új metodikai lehetőséget kínál. Sajnos ezen új módszerek egyike-másika rendkívül költséges apparaturát igényel, melyet még a leggazdagabb országok sem mindig tudnak megteremteni. Ezért van különös jelentősége nemcsak a diszciplínának, hanem a nemzetek közötti szervezett kollaborációnak.

Mint említettem, KGST szinten jól funkcionáló együttműködés indult meg. A múlt évi budapesti UNESCO biofizikai együttműködési konferencia biztató lehetőséget ad még szélesebb nemzetközi kooperációra.

Mindezen feltételek mellett is további kitartó és elmélyült kutatómunka szükséges, olyan sokoldalúan képzett kutatógárdával, mely képes a meglévő metodikákat invenciózusan adaptálni és újakat alkotni. Meggyőződésem, hogy a fiatal magyar izomkutatókban ez a képesség megvan, és méltó folytatói lesznek a szép tradíciójú magyar izomkutatásnak.



16. ábra. A relatív izomhossz és az izometriás hőtermelés összefüggése

## IRODALOM

1. ACHÁTZ, I.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **5**, 259 (1970).
2. APRIL, E. W.: *Nature* **257**, 139 (1975).
3. BECK, O.: *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* **199**, 63 (1923).
4. BELÁNYI, J., DAMERAU, W.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **8**, 367 (1973).
5. CONWAY, E. J., DOWNEY, M.: *Biochem. J.* **47**, 347 (1950).
6. EBASHI, S., EBASHI, F., MARUYAMA, K.: *Nature* **203**, 645 (1964).
7. ERNST, E.: *Biophysics of the Striated Muscle*. Budapest (1963).
8. ERNST, E.: *Pflüger's Arch. Ges. Physiol.* **209**, 613 (1925).
9. ERNST, E.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1**, 321 (1966).
10. ERNST, E., LÁSZLÓ, M., TIGYI, J.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **6**, 171 (1954).
11. ERNST, E., TIGYI, J., ZAHORCSEK, A.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **1**, 7 (1950).
12. ERNST, E., TIGYI, J.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **6**, 145 (1954).
13. ERNST, E., TIGYI, J.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **2**, 243 (1951).
14. FENN, W. O.: *Handb. d. Physiol.* VIII/1. 146 (1925).
15. FICK, A.: *Mechanische Arbeit u. Wärmeentwicklung*, Leipzig (1882).
16. FRAN, G. M.: *First European Biophys. Congr.* p. 387 (1971).
17. GARAMVÖLGYI, M.: *J. Ultrastruct. Res.* **13**, 409 (1965).
18. HERMANN, L.: *Handb. d. Physiol.* I. 1. (1879).
19. HIDEG, K., HANKOVSKY, Ö. H., TIGYI, J.: *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **92**, 85 (1976).
20. HILL, A. V.: *Muscular Activity*. Baltimore (1920).
21. HILL, D. K.: *J. Physiol.* **108**, 292 (1949).
22. HODGKIN, A. L., HOROWICZ, P.: *J. Physiol.* **148**, 127 (1959).
23. HUXLEY, A. F., NIEDERGERKE, D. R.: *Nature* **173**, 972 (1954).
24. HUXLEY, H. E., HANSON, J.: *Nature* **173**, 973 (1954).
25. KÁLLAI, N., TIGYI-SEBES, A.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1**, 71 (1969).
26. KÁLLAI, N., TIGYI-SEBES, A.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **4**, 267 (1973).
27. KARNAUKNOV, V. N., ZINCHENKOV, P.: *First European Biophys. Congr.* p. 499 (1971).
28. KOKETSU, K., KIMURA, J.: *J. Cell Comp. Physiol.* **55**, 239 (1960).
29. LAKATOS, T.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **4**, 99 (1969).
30. LŐRINCI, D., FUTÓ, Z.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **9**, 371 (1974).
31. LŐRINCI, D.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **12**, 283 (1977).
32. MATTHES, N., NIKOLAI, L., SCHULTE, D., WEISS, O.: *Schriften Königsb. Gelehr. Ges. Naturwiss. Kl.* **12**, 139 (1935).
33. NACY, L.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **5**, 341 (1970).
34. NIEDETZKY, A.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **2**, 205 (1967).
35. PAGE, E.: *Symposium on Muscle*, in *Symposia Biologica Hungarica* **3**, 125 (1968).
36. PÓCSIK, S.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **4**, 395 (1967).
37. PODOLSKY, R. J. et al.: *Biophys. J.* **16**, 125. a. (1976).
38. RAUCH, F.: *Zeitschr. Biol.* **76**, 25 (1922).
39. REUBEN, I. P., EASTWOOD, A. B., WOOD, D. S.: *Biophys. J.* **16**, 151. a. (1976).
40. ROSS, K. P., BASKIN, R. J.: *Biophys. J.* **16**, 200. a. (1970).
41. SAMOSUDOVA, N. V., LUDKOWSKAYA, R. G., FRANK, G. M.: *Biofizika (Moszkva)* **17**, 1055 (1972).
42. SANDOW, A.: *J. Cell Comp. Physiol.* **24**, 222 (1944).
43. STEN-KNUDSEN, O.: *5th Internat. Biophys. Congress Copenhagen* p. 144 (1975).
44. TIGYI, J.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **16**, 93 (1969).
45. TIGYI, J.: *MTA Biol. Tud. Oszt. Közl.* **11**, 107 (1968).
46. TIGYI, J.: *A mechanikus feszülés szerepe az izomműködésben*. *Kand. Ért.* (1955).
47. TIGYI, J., FAN SHIH-FANG: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **22**, 293 (1962).
48. TIGYI, J.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **2**, 169 (1967).
49. TIGYI, J.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **16**, 125 (1959).
50. TIGYI, J.: *MTA Biol. Csop. Közl.* **4**, 71 (1960).
51. TIGYI, J., EGYED, J.: *Studia Biophys.* **21**, 143 (1970).
52. TIGYI, J., HIDEG, K.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **11**, 147 (1976).
53. TIGYI, J., NIEDETZKY, A.: *5th Internat. Congr. Rad. Research*, Seattle (1974).
54. TIGYI, J.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **12**, 127 (1977).
55. TROMBITÁS, K.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **4**, 419 (1971).
56. WINEGRAD, S.: *Biophys. J.* **16**, 72. a (1976).