

„BIOLÓGIAI MEMBRÁNOK ÉS TRANSPORTFOLYAMATOK VI.” KONFERENCIA

Tihany, 1976. május 11–14.

A SEJTEK VÍRUS- ÉS EGYÉB RECEPTORAINAK KÉRDÉSE

(Információelméleti szempontból)

KOCH SÁNDOR

SOTE II. sz. Kórbonctani Intézet, Budapest

A vírus sejten kívüli alakja, a virion, egy inhomogén makromolekulákból álló, stabil, parakristályos szerkezet. A virionban lényegében kétféle kódrendszerben vannak adatok tárolva. Egyik a virion belsejében levő genetikai kód, a másik pedig az, amit maga a virion szerkezete jelent. Az előbbivel jelen megfontolásainkban nem foglalkozunk, mindössze megjegyezzük, hogy nyilván a virion szerkezetét is genetikai kódja determinálja.

A virion szerkezetével kapcsolatban annyit kell itt figyelembe vennünk, hogy az az illető vírusra igen specifikus, és a szokványos („fiziológiás”) környezeti feltételek mellett legtöbbször igen stabil. Mivel a virion fajlagos felülete (felület per térfogat) nagy, azért szerkezeti sajátosságaira vonatkozó adatainak nagyobbik része szükségképpen a felszín szerkezetében van kódolva. (Tájékoztatóul: egy átlagos eukariota sejt fajlagos felülete 3×10^3 , az ismert virionoké $0,3-3,0 \times 10^6$). Vagyis a virion szemlélfelhető úgy is, mint egy specifikus, szigorúan determinált, szimmetrikus és ekvivalens egységekből felépült mozaikszerkezet, amely pontosan meghatározható, véges számú szerkezeti adatot, „jelet” tárol.

Ha valamely sejten létezik olyan szerkezet, amely számára a virionban tárolt valamely jel (vagy jelek) információt jelentenek (pl. a kölcsönhatás lehetőségét), akkor az ilyen szerkezetet „receptornak” nevezzük.

Jelen megfontolásaink szempontjából közömbös, hogy a virion szimmetrikus ekvivalens, ismétlődő szerkezeti elemei közül melyik a fenti értelemben vett jel. A lényeg az, hogy egyáltalában legyen egy ilyen jel a virionon. Ekkor nevezzük a viriont az adott sejtre *fertőzőnek*, az adott sejtet pedig a virionra *fogékonynak*.

A sejt határfelületének funkciója nemcsak az, hogy a két kompartmentet (a sejtet és környezetét) egymástól elhatárolja, hanem nyilván egyben a környezet felől érkező „jeleket” is „fogja”, és közvetíti a sejt felé. Ezáltal részt vesz a sejt és környezete kölcsönhatásában.

A sejtek határfelületei ilyen szempontból lényegében két fő szerkezeti típust mutatnak. Az egyik a stabil, legtöbbször poliszacharid polimerekből

felépülő sejtfal (pl. baktériumsejt, algasejt stb.), a másik a folyékony lipid-protein mozaik alkotta sejtmembrán. Az előbbi nagyfokú szerkezeti rendezettségű (kis entrópiájú) rendszer, míg az utóbbinak (éppen folyékonyága miatt) szerkezeti rendezettsége alacsony szintű (entrópiája nagy).

A nagyfokú szerkezeti rendezettségű sejtfal mint adattároló rendszer elvben igen hasonló a virionokhoz, amennyiben ez is stabil, specifikusan determinált mozaikszerkezet, amelyben az egyes „mozaiklapocskák” természete, szerkezete és helyzete determinált és állandó. Ez a struktúra, mint adattároló rendszer, vagy tartalmaz valamely „virion-jelre” komplementer szerkezetet (jelfogót, receptort), vagy nem. Az előbbi esetben a kétféle struktúra egymás számára „igen” információt jelent (fertőzőképesség és fogékonyság), míg az utóbbi esetben az információ „nem”. A „nem” esetben nyilván nincs kölcsönhatás (hiszen az „információ” éppen a válasz a „lehet-e kölcsönhatás?” kérdésre). Az „igen” esetben a probléma abban áll, hogy megvizsgáljuk, mi a valószínűsége az elvben lehetséges kölcsönhatás létrejöttének. Minden bővebb részletezés nélkül is világos, hogy itt a valószínűség döntően a virion-jelek és receptor-jelfogók koncentrációjának, valamint ezek egymás felé mozgásának sebességétől (diffúziós állandójuk összegétől) függ. Az egymás felé mozgás fogalmába belefoglaljuk mind a random diffúziót (keresés), mind a kölcsönös „felismerés” (pl. távoli elektrosztatikus kölcsönhatás) pillanatát követő gyors, specifikus „beugrás” (megkötődés) lépését. Mint arra már egy korábbi munkánkban utaltunk, ez az az eset, amelyben a kölcsönhatás kinetikája, helyesen megválasztott koncentráció-viszonyok között jól leírható a látszólag elsőrendű reakciók kinetikai egyenletével (1).

A felületi, szerkezeti adatok (jelfogók) tárolása szempontjából a másik csoportba azok a sejtek tartoznak, amelyek határfelülete folyékony lipid-protein mozaik (pl. az eukariota sejtek). Megfontolásainkat éppen ezzel a rendszerrel kapcsolatban kívánjuk kissé bővebben bemutatni.

A folyékony lipid-protein határfelület már elvi sajátosságai miatt sem lehet állandó determinált mintát, állandó jelfogó készletet mutató mozaik szerkezet. A nagy entrópia és a folyékonyágmiatti viszonylagos szerkezeti „bizonytalanság” kétségtelen hátrány a sejtfelszínen jelenlevő egyes jelfogó szerkezetek pontossága és állandósága szempontjából. Ugyanakkor adott, véges számú „mozaiklapocskák”-val egy ilyen „pontatlan”, mozgó (dinamikus) szerkezetben előállítható mintázatok száma nyilvánvalóan igen nagy. Másképpen szólva, míg a meghatározott statikus szerkezetű mozaikban a környezet felé felmutatható jelfogók száma egyszer s mindenkorra determinált, addig a dinamikus membrán esetén, ha elegendő idő áll rendelkezésre, a meglévő „lapocskák”-ból az elvben egyáltalán lehetséges összes jelfogók kirakhatók. Egy-egy adott jelfogó „véletlenszerű” kirakásának valószínűsége meghatározható és kifejezhető úgy is, hogy mennyi ideig kell várunk az illető jelfogó egyszeri megjelenésére.

Ha most a sejt környezetét az abban levő specifikus molekuláris szerkezetekkel együtt tekintjük a „jelek” forrásaként, az alábbi képet kapjuk. Ha egy adott jel molekula a környezet távoli pontjáról a sejt felszínéhez közeledik, ott vagy éppen jelen van az alkalmas „jelfogó” szerkezet, vagy nincs (vagy „rákérdez” a sejt a jelre, vagy nem). Az előbbi esetben a jel a jelfogóval kölcsönhatásba lép, és ezzel a jel a sejt számára „igen” értelmű információvá válik. Ha nincs jelfogó, a jel „tovább megy” (nem történik semmi), s ez a sejt számára „nem”-értelmű információ, azaz utasítás arra, hogy folytassa a további jelfogók random összeállítását a rendelkezésére álló mozaiklapocskákból.

Nyilvánvaló, hogy szakadatlan a jelek áramlása a sejt felé, és ugyancsak szakadatlanok a sejt felszínén a lipid-protein mozaik átmenetei egyik konformációból a másikba (új és újabb jelfogók kirakása) mindaddig, amíg a sejt él.

Egy-egy jel fogása azonban a jelfogó (és környezete) átmeneti (reverzibilis), vagy tartós (irreverzibilis) rögzülését jelenti egy adott állapotban. Ilyenkor a jelfogó teljesen, környezete pedig (legalább) részlegesen „kiesik” a szakadatlan random átmenetek játékából. Ez a helyzet maga nyilván egy további „jel” a környező membránrészek, illetve a sejt belseje felé. A jelek ez utóbbi típusának segítségével történhet a sejt biológiai állapotának a membrán felőli szabályozása.

Megjegyezzük, hogy egy adott sejt genetikai kódjában rendelkezésre álló összes lehetséges „mozaiklapocska”, s ezek összes lehetséges kombinációi valószínűleg csak kisebb részükben valósulnak meg egy adott sejtnak adott környezetben lezajló élete során. Ez igaz általában minden sejtre, de különösen igaz az egyetlen megtermékenyített petesejtből az ontogenezis során kialakuló többsejtű szervezetek sejtjeire. Itt az egyes sejtek igen pontosan meghatározott elrendezésben, gyakran szorosan egymáshoz illeszkedve alkotják a szerveget. Világos, hogy egy minden oldala felől meghatározott, állandó, vagy csak kis változások között oszcilláló, kölcsönható felületekkel határolt sejt felszínén a genetikailag lehetséges „jelfogók” összességének csak többé-kevésbé korlátozott (esetleg igen speciálisan beszűkült) csoportjai nyilvánulhatnak meg. Ha az ilyen sejtet környezetéből kiszabadítjuk, igen gyakran észlelhetjük jelfogó készletének lényeges megváltozását [pl. *in vitro* tenyésztett sejtek vírusfogékonyságának megváltozása (2)].

In vitro kísérletekben sikeresen megvalósítható a sejt térben vagy időben lehetséges jelfogó-készletének korlátozása, illetve megváltoztatása a citoplazma-membrán lipidfázisának fluiditását, illetve a protein komponensek szabad konformáció-változását befolyásoló anyagokkal. Magunk a sejtek és a virionok fertőzésre vezető kölcsönhatásának valószínűségét tudtuk ilyen módon befolyásolni (3, 4).

Mindezek alapján, a kérdés más helyen közlés alatt levő részletes matematikai analízisétől (5) eltekintve, felvetjük az alábbi gondolatokat: 1. a folyékony lipidprotein mozaik szerkezetű membránokon nincs semmiféle állandó,

preformált receptor (sem virionra, sem másra); 2. a „jelek” kötődésének kinetikája és kvantitatív viszonyai alapján meghatározható receptor-száma valójában egy sejtpopulációban bármely időben, az egyes sejteken éppen „összerakott” állapotban levő jelfogók összességének átlaga. 3. A kismolekulájú jelek (egyszerű) jelfogói nyilván adott (relatív kicsi) kémiai struktúrák, amelyek a membránt alkotó makromolekulák konformáció-változásai során állandóan, vagy legalábbis nagy gyakorisággal „szabadon” maradnak. Emiatt az átlagos jelfogó koncentráció egy adott sejtpopulációban nagy, és közel állandó. Ez kelti a statikus receptor jelenlétének fenomenológiai képét. 4. Az egy vagy több makromolekula specifikus konformációja, illetve azok specifikus asszociációja útján létrejövő (komplex) jelfogók előfordulása a feltételek szigorúsága és komplexitása arányában csökkenő valószínűségű. (A „véletlenszerűség” szerepe nagy.) Ezért ezek átlagos koncentrációja a sejtpopulációban általában kicsi. Emiatt az ilyen komplex jelfogókkal a jelek sikeres kölcsönhatása csak akkor várható rövid időn belül, ha a jel koncentrációja már kezdetben nagy, vagy ha kis kezdeti jelkoncentráció mellett a rendelkezésre álló idő hosszú. 5. A kis és nagy „területű” jelfogók között a jel befogásának hatékonyságában további különbséget jelent az, hogy a kis területű általában rövid hatósugarú, míg a nagy területű hosszú hatósugarú, az alkotásában szereplő kis egyedi távolhatású egységek hatásának összegeződése, netto távolhatása miatt (6, 7, 8). A 4. és 5. pontban mondottak értelmében könnyen belátható, hogy a jelkoncentráció, az idő, valamint a jel és jelfogó közötti átlagos kezdeti távolság (relatív koncentráció) alkalmas megválasztásával a komplex jelfogók esetén is megvalósítható a látszólag elsőrendű kinetikájú jel—jelfogó kölcsönhatás fenomenologikus képe.

Elgondolásunk szerint a sejt környezetéről úgy szerez információt, hogy membránján random módon („véletlenszerűen”), a szerkezeti követelmények szigorúságával fordítva arányos valószínűséggel „rak össze” jelfogókat („kérdezi” a környezetét a megfelelő jel jelenlétéről vagy hiányáról). A jelfogók, ha a környezetben nem volt jel, rövid fennállás után más jelfogóvá alakulnak (a sejt tovább „kérdez”). Ez addig folyik, amíg egyszer a jelfogó véletlenszerű és reverzibilis „összeállásával” egyidejűleg a közvetlen környezetben éppen jelen nem lesz a megfelelő jel. Ilyenkor adva van a kölcsönhatás elvi lehetősége. Tudnunk kell azt is, hogy biztosan előfordulnak a sejt felszínén olyan jelfogók is, melyekre az illető sejt egész léte alatt egyszer sem „talál” jelet. Ugyanakkor biztos az is, hogy a környezet jeleinek bizonyos részére soha egyetlen sejt sem rakott még össze jelfogót.

Röviden szólva a környezet, mint jelforrás Shannon szerinti entrópiája az átlagos információ, azaz a különböző környezetállapotokhoz rendelt valószínűségi változó kimenetelére vonatkozó bizonytalanság, ami nem más, mint a sejtnak a környezetére vonatkozó „ismeretei” bizonytalansága. Minél nagyobb a bizonytalanság, annál több „kérdéssel” jut a sejt egy bit információhoz.

Nyilvánvaló, hogy a sejt létét egyáltalán lehetővé tevő alapvető környezeti jeleket (oxigén, tápanyagmolekulák stb.) a sejtnak nagy biztonsággal kell „fognia”, ezért ezekre nagy gyakorisággal „kérdez” (sokszor és sok receptort rak ki). Így, bár kérdezési rendszere alapvetően stohasztikus, mégis közel optimális stratégiájú. A környezetben általában ritkábban megjelenő jelekre (pl. hormon, vírus stb.) a sejt, a már fentebb vázoltak értelmében, ritkábban „kérdez”, de viszont ezeknek a jeleknek (ha ilyent fog a sejt) sokkal nagyobb az információ-tartalma, mint a nagy gyakorisággal fogható jeleké.

A sejtet tehát jelen megfontolásainkban egy programozottan (de „vakon”) kérdező automatának tekintettük, amelynek a környezettel való kölcsönhatásai jellegét alapvetően a környezet „válaszai” (befogható jelei) szabják meg.

IRODALOM

1. DELBRÜCK, M.: *J. gen. Physiol.* **23** 631 (1940).
2. HOLLAND, J. J., HOYER, B. H.: *Cold Spring Harbour Symp. Quant. Biol.* **27**, 101–111 (1962).
3. KOCH, A. S., DRÉN, Cs., GYÖRGY, E.: *Acta microbiol. Acad. Sci. Hung.* **17**, 127–131 (1970).
4. KOCH, A. S., FEHÉR, G.: *I. gen. Virol.* **18**, 319–327 (1973).
5. KOCH, A. S., FEHÉR, G., LUKOVITS, I.: *Biol. Cybernetics*. Megjelenés alatt (1979).
6. FRIEDENBERG, R., BLATT, A., GALLUCCI, V., DANIELLI, J. F., SHAMES, S.: *J. Theoret. Biol.* **11**, 465–477 (1966).
7. FRIEDENBERG, R., BLATT, A., GALLUCCI, V.: *J. Theoret. Biol.* **11**, 478–484 (1966).
8. FRIEDENBERG, R., BLATT, A., GALLUCCI, V.: *J. Theoret. Biol.* **11**, 485–489 (1966).