

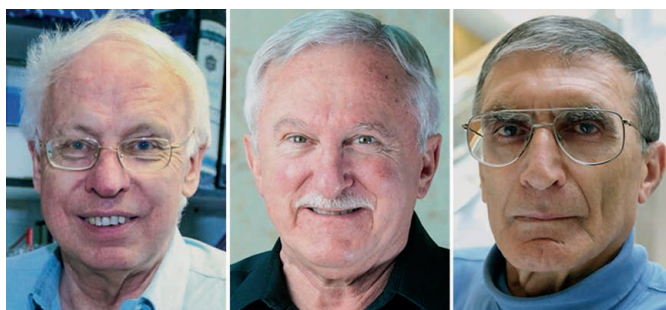


Gyurcsik Béla

■ SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport

A sejtek DNS-javító mechanizmusainak molekuláris szintű magyarázatával kapcsolatos kutatások érdemelték ki a kémiai Nobel-díjat 2015-ben¹

A Svéd Királyi Tudományos Akadémia 2015-ben három kutatónak ítélte kémiai Nobel-díjat a DNS-javító mechanizmusok tanulmányozása során elért eredményeikért. *Tomas Lindahl* Stockholmban (Svédország) született 1938-ban, jelenlegi munkahelye a Francis Crick Intézet és a Clare Hall Laboratórium (Hertfordshire, Egyesült Királyság); *Paul Modrich* 1946-ban született az Egyesült Államokban, kutatásait a Howard Hughes Orvosi Intézetben és a Duke University School of Medicine egyetemen (Durham, NC, USA) végzi; *Aziz Sancar* szintén 1946-os születésű (Savur, Törökország), az Észak-Karolinai Egyetemen (Chapel Hill, NC, USA) kutat. Mindhárman a biokémia professzorai.



Tomas Lindahl, Paul Modrich és Aziz Sancar (balról jobbra), 2015 kémiai Nobel-díjasai

Ismert, hogy a DNS-molekulák nem kívánt módosulása a sejtekben meglehetősen gyakori folyamat, amit okozhat elektromágneses sugárzás (ionizáló röntgensugárak, UV-sugárzás), kiválthatják különböző oxidatív kémiai reaktánsok (reaktív metabolitok és egyéb szervezetbe kerülő – rákkeltő – vegyületek), de másolása, a DNS-replikáció során is sérülhet. Mindez meglepően hangzik, hiszen a DNS a genetikai információt örökítő anyag, így létfontosságú a földi élet fenntartásában. A DNS hasadása sejt-halálhoz vezethet, a kódoló szekvenciák véletlenszerű változása pedig rákos vagy örökítő genetikai betegségek kialakulását idézheti elő.

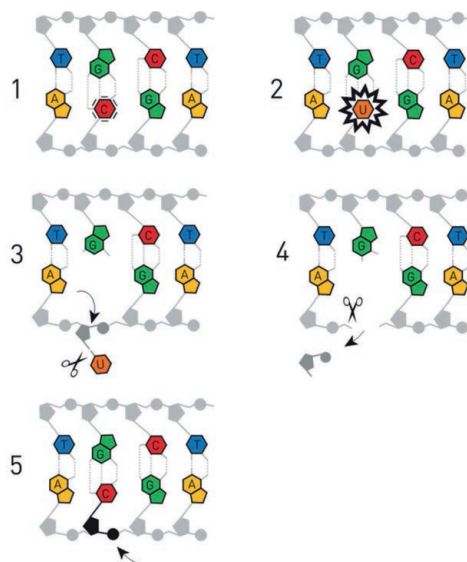
A DNS integritásának megőrzéséhez a sejtekben tehát szükség van olyan molekuláris gépezetekre, melyek a DNS sérülése nyomán lépnek működésbe, és javítják a meghibásodásokat. Ezeknek az egyedülálló molekuláris mechanizmusoknak a feltárása új, jobb

minőségű és hatékonyabb terápiás eljárásokhoz, új gyógyszerek kifejlesztéséhez vezethet a DNS károsodásához rendelhető, többségében ma még gyógyíthatatlan betegségek terén. Tomas Lindahl szerint minél többet tudunk a DNS-molekula sérüléseiről és az ezek következtében fellépő javító mechanizmusokról, annál hatékonyabban pusztíthatunk el rákos sejteket anélkül, hogy az egészséges sejtekre káros hatást gyakorolnánk. A három 2015. évi Nobel-díjas egymástól független kutatásokat végzett a különböző típusú DNS-javító mechanizmusok megértése céljából.

Tomas Lindahl PhD-disszertációját a stockholmi Karolinska Intézetben készítette el 1967-ben. Az 1970-es években kimutatta, hogy a DNS-molekula olyan mértékben bomlékony, hogy e tulajdonsága lehetetlenné tenné az élet kifejlődését a Földön [1]. Demonstrálta a fiziológiai körülmények között spontán lejátszódó hidrolitikus depurinálást [2], ami a DNS-lánc hasításához vezet [3], valamint a nagymértékű citozin-dezaminálódást, ami pedig mutagén uracil kialakulását eredményezi [4]. Ennek ismeretében jött rá, hogy a sejtekben a DNS meghibásodását folyamatosan

A báziskivágó DNS-javító mechanizmus sematikus ábrázolása.

1. Egy citozin dezaminálódik. 2. A képződő uracil nem tudja kialakítani a megfelelő hidrogénhidás kölcsönhatásokat.
3. A glikoziláz enzim kivágja a hibás nukleobázist. 4. További enzimek eltávolítják a hibás nukleotid maradványát.
5. A DNS-polimeráz és -ligáz enzimek pótolják a DNS-szálaban képződött hiányt

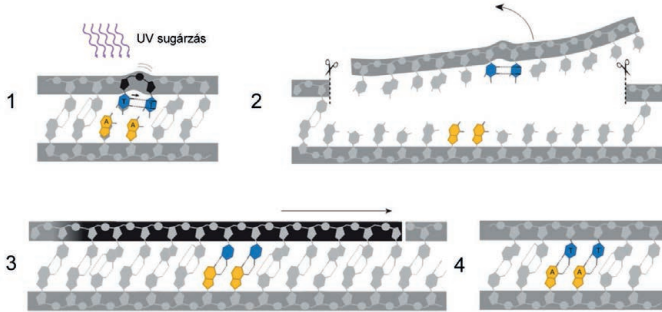


¹ A cikk alapját a Svéd Királyi Tudományos Akadémia 2015. évi kémiai Nobel-díjról szóló kiadványa képezi.



korrigáló báziskivágó mechanizmus (base excision repair – BER) akadályozza meg a genetikai információ összeomlását. Azonosította az uracil-DNS-glikoziláz enzimet [5], mely a BER alapját képezi. Tomas Lindahl részleteiben feltárta a DNS-javítás BER-mechanizmusát [6], s elvégezte a bakteriális és a humán BER teljes rekonstrukcióját tisztított enzimekkel [7,8]. Ma már a DNS oxidatív károsodásának több mint 100 féle típusát ismerjük, melyek többségét a BER-mechanizmus javítja.

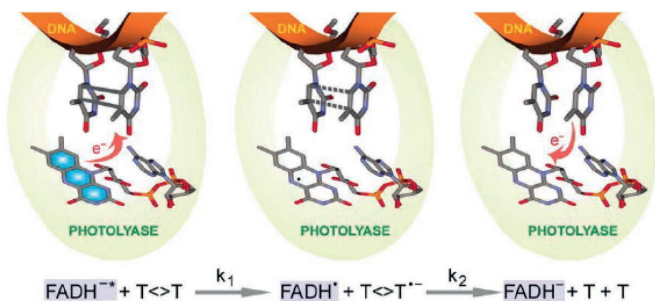
Aziz Sancar a Texasi Egyetemen (Dallas, USA) szerezte meg PhD-fokozatát 1977-ben. Már PhD-kutatásai során sikerült elsőként olyan enzimet, az *Escherichia coli*-fotoliázt izolálnia, mely a DNS-ben az UV-fény hatására bekövetkezett károsodásokat állítja helyre [9]. Hamarosan kifejlesztett egy olyan eljárást, melynek segítségével új fehérjéket tudott egyszerűen detektálni a sejteken belül [10]. Ez vezette el a nukleotidkivágó DNS-javításban szerepet játszó enzimek azonosításához, melyek működési mechanizmusára is javaslatot tett – előbb az UvrA, UvrB és UvrC fehérjéket exinukleáz-komplekként kezelve [11], majd az UvrD, valamint a DNS-polimeráz és -ligáz enzimekkel kiegészítve [12], végül a négy fenti fehérje szekvenciális szerepét tisztázva [13]. Ma már a humán sejtekben lejátszódó nukleotidkivágó DNS-javító mechanizmus elemei is ismertek, többek között Aziz Sancar munkásságának köszönhetően [14].



A nukleotidkivágó DNS-javító mechanizmus vázlatos működési elve. 1. A DNS-láncban két szomszédos timin kapcsolódhat össze UV-sugárzás hatására. 2. A hiba felismerését követően az exinukleáz enzimkomplex a DNS-láncból 12 nukleotid hosszúságú szakaszt vág ki, amit a DNS-helikáz eltávolít onnan. 3. A DNS-polimeráz felépíti a hiányzó nukleotidszakaszt. 4. A ligáz enzim kovalens kötéssel összekapcsolja az újonnan képződött és a már meglévő láncrészletet

1984 és 1989 között Aziz Sancar még visszatért a fotoliáz enzim tanulmányozásához is. Megállapította, hogy az UV-fény hatására képződő timin-dimerek javítása a látható fény segítségével működő fenti enzim segítségével is végbemehet. Azonosította a fényenergiát kémiai energiává alakító kromofórokat és az

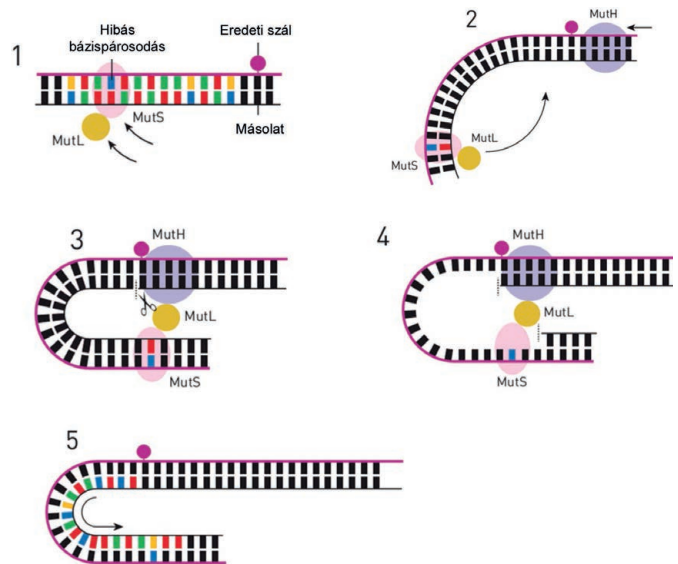
Timin-dimerek hasítása a fotoliáz enzim segítségével baktériumsejtekben [18]



ezek segítségével képződő gyököket a fotoliázban. Az egyik ilyen kromofór a flavin-adenin-dinukleotid redukált formája (FADH[•]), melyről gerjesztett állapotban egy elektron kerül a pirimidin-dimere annak felhasadását eredményezve [15–17].

Bár ez a fényindukált DNS-javító mechanizmus nem öröklődött az emlősökre, a napi biológiai ritmus a fotoliázzal homológ fehérjék működésén alapul [19].

Paul Modrich a Stanford Egyetemen doktorált 1973-ban. Amint azt már a fentiekben említettük, a DNS replikációja nem hibamentes folyamat, ami a humán genom méretét és a szervezet felépítő sejtek számát tekintve érthető. Bár a DNS-polimeráz képes bizonyos mértékben korrigálni a hibákat, még így is kb. 10⁻⁵ nagyságrendű a hibás bázispárok kialakulásának valószínűsége. A sejtekben egy DNS-javító mechanizmus jelentős mértékben csökkenti az ilyen össze nem illő bázispárok számát. Paul Modrich adta meg e hibás bázispárosodásokat korrigáló DNS-javító mechanizmus részletes leírását sejtmentes *E. coli*-extraktumok tanulmányozásával. Ő mutatta ki először azt is, hogy a javítás



A DNS másolása közben kialakuló hibás bázispárosodásokat korrigálja a sejtek erre hivatott DNS-javító mechanizmusa, a Mismatch Repair (MMR). 1. A hibás bázispárt a MutL és MutS enzimek érzékelik. 2. A MutH enzim felismeri a metilált bázist a templát-szálon. 3. Az előbbi enzimek eltávolítják a hibás nukleotidot tartalmazó DNS-szakaszt. 4. A DNS-polimeráz és -ligáz enzimek helyreállítják a hiányzó szekvenciát

metilált nukleobázisokhoz kötődik [20–25]. A későbbiekben a humán sejtekben lejátszódó hasonló javítómechanizmust is jellemezte [26], melyet nem a metiláció, hanem inkább az egyszálú DNS-hasítás vezérelhet.

Összefoglalva elmondható, hogy Tomas Lindahl, Paul Modrich és Aziz Sancar alapvető és átütő erejű felfedezései a DNS enzimatisz javítása terén nagyban hozzájárultak e folyamatok mechanizmusának molekuláris szintű megértéséhez. Ezzel párhuzamosan a DNS-javítás egyéb mechanizmusai is, mint amilyen a nem homológ végek összekapcsolása vagy a homológ rekombináció, egyre pontosabban körvonalazódnak. Ezek az eredmények várhatóan további olyan kutatásokat is jelentősen előrelendítenek és inspirálnak, amelyek révén a DNS meghibásodásához köthető betegségek gyógyítása válik majd lehetségessé. A rákos sejtekben a DNS-javító mechanizmusok gátlása a sejtek pusztulásához vezet, míg például mesterséges nukleázok által indukált homológ



rekombináció egy mutációt hordozó gén javítását eredményezi. Magyarországon is számos kutatóműhelyben dolgoznak hasonló jellegű problémák megoldásán.

IRODALOM

- [1] T. Lindahl: Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* (1993) 362, 709–715.
- [2] T. Lindahl, B. Nyberg: Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* (1972) 11, 3610–3618.
- [3] T. Lindahl, A. Andersson: Rate of chain breakage at apurinic sites in double-stranded deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* (1972) 3618–3623.
- [4] T. Lindahl, B. Nyberg: Heat-induced deamination of cytosine residues in deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* (1974) 13, 3405–3410.
- [5] T. Lindahl: An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. *Proc Natl Acad Sci USA* (1974) 71, 3649–3653.
- [6] T. Lindahl, R.D. Wood: Quality control by DNA repair. *Science* (1999) 286, 1897–1905.
- [7] G. Dianov, T. Lindahl: Reconstitution of the DNA base excision-repair pathway. *Curr Biol* (1994) 4, 1069–1076.
- [8] Y. Kubota, R.A. Nash, A. Klungland, P. Schär, D.E. Barnes, T. Lindahl: Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J* (1996) 15, 6662–6670.
- [9] A. Sancar, C. S. Rupert: Cloning of the phr gene and amplification of photolyase in *Escherichia coli*. *Gene* (1978) 4, 295–308.
- [10] A. Sancar, A. M. Hack, W.D. Rupp: Simple method for identification of plasmid-coded proteins. *J Bacteriol* (1979) 137, 692–693.
- [11] A. Sancar, W. D. Rupp: A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell* (1983) 33, 249–260.
- [12] I. Husain, B. Van Houten, D. C. Thomas, M. Abdel-Monem, A. Sancar: Effect of DNA polymerase I and DNA helicase II on the turnover rate of UvrABC excision nuclease. *Proc Natl Acad Sci USA* (1985) 82, 6774–6778.
- [13] C. Petit, A. Sancar: Nucleotide excision repair: from *E. coli* to man. *Biochimie* (1999) 81, 15–25.
- [14] D. Mu, C. H. Park, T. Matsunaga, D. S. Hsu, J. T. Reardon, A. Sancar: Reconstitution of human DNA repair excision nuclease in a highly defined system. *J Biol Chem* (1995) 270, 2415–2418.
- [15] G. B. Sancar, F. W. Smith, R. Reid, G. Payne, M. Levy, A. Sancar: Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. I. Formation of the enzyme-substrate complex. *J Biol Chem* (1987) 262, 478–485.
- [16] M. S. Jorns, E. T. Baldwin, G. B. Sancar, A. Sancar: Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. II. Role of the chromophores in catalysis. *J Biol Chem* (1987) 262, 486–491.
- [17] G. B. Sancar, M. S. Jorns, G. Payne, D. J. Fluke, C. S. Rupert, A. Sancar: Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. III. Photolysis of the enzyme-substrate complex and the absolute action spectrum. *J Biol Chem* (1987) 262, 492–498.
- [18] Y.-T. Kao, C. Saxena, L. Wang, A. Sancar, D. Zhong: Direct observation of thymine dimer repair in DNA by photolyase. *Proc Natl Acad Sci USA* (2005) 102, 16128–16132.
- [19] A. Sancar: Regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome. *J Biol Chem* (2004) 279, 34079–34082.
- [20] P. J. Pukkila, J. Peterson, G. Herman, P. Modrich, M. Meselson: Effects of high levels of DNA adenine methylation on methyl-directed mismatch repair in *Escherichia coli*. *Genetics* (1983) 104, 571–582.
- [21] A. L. Lu, S. Clark, P. Modrich: Methyl-directed repair of DNA base-pair mismatches in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* (1983) 80, 4639–4643.
- [22] S. S. Su, P. Modrich: *Escherichia coli* mutS-encoded protein binds to mismatched DNA base pairs. *Proc Natl Acad Sci USA* (1986) 83, 5057–5061.
- [23] M. Grilley, K. M. Welsh, S. S. Su, P. Modrich: Isolation and characterization of the *Escherichia coli* mutL gene product. *J Biol Chem* (1989) 264, 1000–1004.
- [24] K. M. Welsh, A. L. Lu, S. Clark, P. Modrich: Isolation and characterization of the *Escherichia coli* mutH gene product. *J Biol Chem* (1987) 262, 15624–15629.
- [25] R. S. Lahue, K. G. Au, P. Modrich: DNA mismatch correction in a defined system. *Science* (1989) 245, 160–164.
- [26] L. Dzantiev, N. Constantin, J. Genschel, R. R. Iyer, P. M. Burgers, P. Modrich: A defined human system that supports bidirectional mismatch-provoked excision. *Mol Cell* (2004) 15, 31–41.

Szendrei Kálmán–Csupor Dezső

■ SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziás Intézet

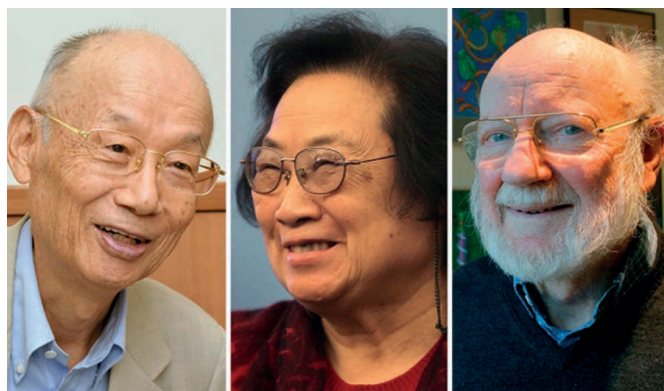
Megosztott Nobel-díj két természetes eredetű gyógyszermolekula felfedezéséért

Az orvosi-életteni Nobel-díjak több mint 100 éves történetében nagy ritkaságnak számít, hogy gyógyszermolekula felfedezését ítéli a Nobel Bizottság jutalomra méltónak. Nobel-díjjal elsősorban nagy jelentőségű elméleti kutatásokat jutalmaznak; a korábbi példák (hormonok, vitaminok) az emberi szervezet életteni folyamatainak kutatásából származtak és gyógyszerként történő alkalmazásuk is a szervezet egyensúlyi folyamatainak befolyosolását, helyreállítását célozta.

2015 októberében a Nobel Bizottság bejelentette, hogy ebben az évben az orvosi-életteni díjjal megosztva jutalmazza Juju Tu kínai kutatót a malária, William C. Campbell ír és Omura Satoshi japán kutatót pedig a féregfertőzések gyógyításában elért úttörő eredményeikért.

A természetes artemizinin és származékai

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által az 1970-es években nagy lelkesedéssel meghirdetett „Egészséget mindenkinek 2000-re” kampányról hamar kiderült, hogy túlzott, irreális elvárásokat fogalmaz meg. A fertőzéses és krónikus megbetegedések számának gyors emelkedése megújult erőfeszítéseket tett indokolttá a kormányok és a gyógyszerkutatás részéről. Minderre tipikus példaként

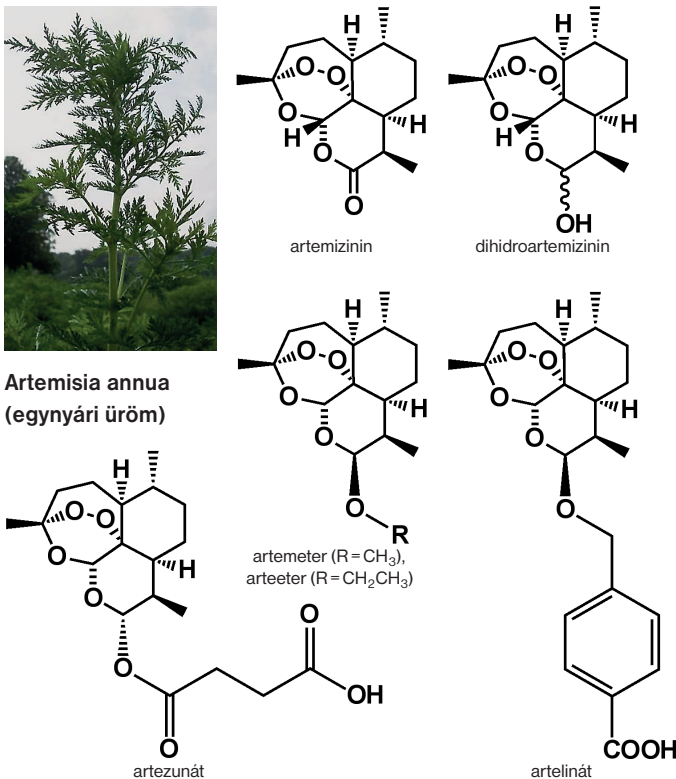


Omura Satoshi, Juju Tu és William C. Campbell (balról jobbra), az orvosi Nobel-díjasok

da a malária: a WHO zászlaja alatt elindított maláriaeradikációs kampány korlátai a kezdeti sikerek után már korán jelentkeztek. A kininből származtatott maláriaellenes szerekkel (klorokin, meflokin) szemben rezisztenciát mutató kórokozók (elsősorban a *Plasmodium falciparum*) Afrika-szerte és Délkelet-Ázsiában gyors tempóban ismét terjedtek. Világszerte intenzív keresés in-



dult újabb, biztonságosabb maláriaellenes hatóanyagok után [1,2]. Érdekes módon az első áttörést egy olyan titkosított kutatás hozta meg, amelynek célja a Dél-Kínában és a vietnami háborúban tömegeket gyilkoló rezisztens malária megfékezése volt. A kínai kormány utasítására 1967-től kezdve még kínai viszonyok között is jelentős, mintegy 500 főt számláló kutatócsoport kezdett hatékony maláriaellenes szereket keresni. Öt év alatt kb. 40 000 szintetikus vegyület és több száz, a tradicionális kínai orvoslásban „lázcsillapításra” használt gyógynövény és teakeverék aktiválásának vizsgálatát végezték el *Plasmodium* fertőzött egereken. A biztató hatást mutató növényi anyagok közül kiemelkedett egy Dél-Kínában honos *Artemisia* faj, az *A. annua* (helyi nevén quinghao, magyar nevén egynyári üröm), amelynek teája jelentős *Plasmodium*-ellenes hatást mutatott. 1972-re sikerült az aktív vegyületet (az artemizinin) tisztán előállítani, majd 1975-re a szerkezetét is meghatározták. Kiderült, hogy egy új, szokatlan triciklusos szeszkviterpén endoperoxidról van szó (1. ábra). Az anyag felfedezésében Juju Tu érdemeit alapvetőnek ítélte a kínai kormány és a Nobel Bizottság is [3,4].



Az artemizinin szerkezete értelmezhetővé tette a kórokozóellenes hatást és útmutatással szolgált a molekula későbbi felszintetikus optimalizálásához is. A következő években elvégzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban megfigyelték, hogy a vegyület hőre érzékeny, vízben gyengén oldódik, biohasznosulása viszonylag alacsony (felezési ideje rövid, azaz a szervezetben hamar lebomlik) [1,4,5]. Az artemizinin iránti piaci igény nagyon gyorsan növekedett, gazdaságos ipari szintézisét viszont a mai napig sem sikerült megoldani. Így az egyetlen megoldás sokáig a magas hatóanyagszintet biztosító növényi nyersanyag természetese és az artemizinin ipari méretű extrakciója volt. Ezt elsősorban Kínának sikerült megoldania, de évtizedek óta természetik gyógyszeripari nyersanyagként Kenyában, Tanzániában, Madagaszkáron és Ázsia több országában is. Az utóbbi évek fejleménye, hogy az artemizinin biotechnológiai úton is elő tudják állítani gazdaságosan a gyógyszeripar számára. Egyidejűleg megindult a kedvezőbb

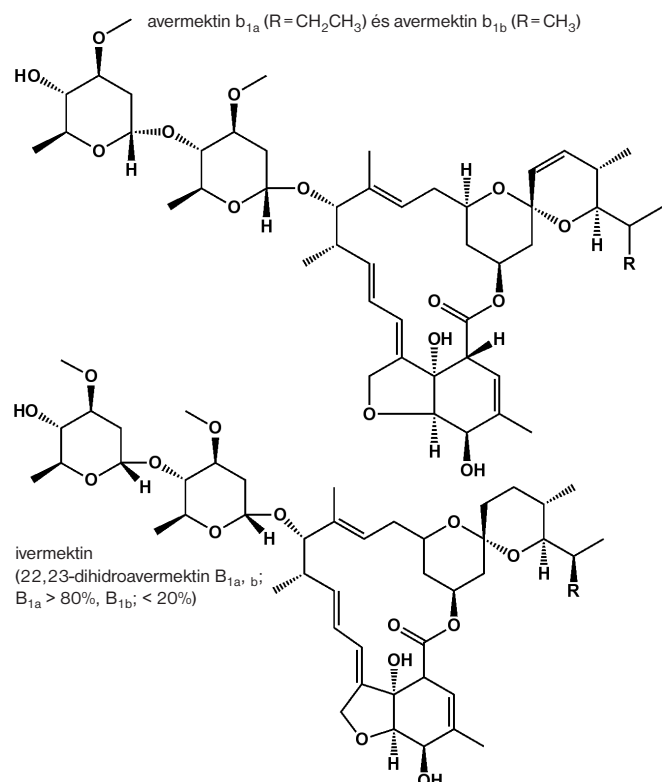
terápiás profilú felszintetikus származékok keresése, majd ipari előállítása. Viszonylag egyszerű átalakításokkal hamarosan egész sor jobb hasznosulású, előnyösebb artemizinin-származék (dihidroartemizinin, artemeter, arteeter, artezunát, artelinát) termelése és forgalmazása kezdődött meg, elsősorban kombinációs termékek formájában [4,5,6]. Mára közel fél száz kis és nagy gyógyszergyártó érdekelt ezen a piacon; eredeti és generikus termékeik ma elsősorban a világ szegényebb felén kerülnek szétosztásra a betegek milliói számára különböző alapítványi és humanitárius gyógyszer-adományozási programok segítségével [1,2]. Az ENSZ Millennium Fejlesztési Célok program keretében Kína kormánya 2020-ra meghirdette az ország maláriamentessé tételét – ez az artemizinin felfedezése nélkül aligha lenne lehetséges [7].

Összességében az artemizinin alapú szerek nagyon jelentős előrelépést jelentenek a malária elleni küzdelemben. Viszonylagos olcsóságuk ellenére számos kutatócsoport és gyár törekvése a hozzáférhetőség további növelése és a növényi nyersanyagból független totálszintetikus vagy biotechnológiai gyártás, valamint újabb származékok, illetve az artemizinin vezérmolekulán alapuló szintetikus szerek keresése. Érdekes fejleményként az ezredforduló óta más terápiás területen (vérmételetbetegség, immunhiányos állapotok, rosszindulatú daganatok) is vizsgálják egyes artemizinin-származékok alkalmazhatóságát [4].

Az avermektinek felfedezése és jelentősége

Az artemizinin felfedezésével csaknem egy időben, 1973-ban indult az a kutatás, amelyben egy japán kutatóintézet és egy nagy amerikai gyógyszergyártó (Merck Sharp & Dohme, MSD) tartós együttműködése teljesen új, nagy hatású parazitaellenes szereket eredményezett. A japán intézetben Omura munkacsoportja több ezer mikrobiális eredetű fermentációs termék *in vivo* (fertőzött egereken) tesztelése során felfedezte, hogy az egyik talajbaktéri-

2. ábra. Az avermektinek és dihidroszármazékaik keveréke, az ivermektin





um (*Streptomyces avermectinius*) kivonata egész sor állat- és humán patogén parazitára (férgek, rovarok) gátló hatású. A kivo-
natból tiszta formában kinyerték a hatásért felelős anyagot, ame-
lyet avermektinnek neveztek el. 1979-re kiderült, hogy az aver-
mektin nem egységes anyag, hanem szerkezetükben teljesen új
makrociklusos homológok keveréke (2. ábra). Standardizálhatósá-
gának megkönnyítésére a keverék dihidro-származékát állították
elő, és a későbbi biológiai, toxicitási vizsgálatok többségét ez-
zel az ivermektinnek elnevezett keverékkel végezték [8,9].

Az ivermektin páratlan sikerében döntőnek bizonyult, hogy az
Omura-csoport az amerikai MSD cégben olyan jelentős ipari
partnerre talált, amely érdekelt volt parazitaellenes szerek fej-
lesztésében, eleinte állatgyógyászati, majd a sikerek láttán humán
alkalmazási céllal is. Ezzel a háttérrel az ivermektin fejlesztése
gyorsan haladt előre, és néhány éven belül állatgyógyászati szer-
ként került piacra. Alkalmazása számos, hatalmas károkat okozó
parazitával szemben rendkívül sikeresnek bizonyult. Az állat-
gyógyászatban nagyon gyorsan piacvezetővé vált, és 1986-ra már
46 országban mintegy 320 millió szarvasmarhát, 150 millió bá-
rányt, 21 millió lovat és 6 millió sertést kezeltek vele. Campbell,
az MSD kutatásvezetője úgy vélte, hogy a szer humán alkalma-
zásra is ígéretes lehet. A megfelelő parazitahordozó szarvasmar-
hák, majd lovakkal végzett kipróbálás teljes mértékben iga-
zolta feltevését. Kezdetben önkéntes betegeken, majd a szüksé-
ges klinikai vizsgálatokban az ivermektin kiváló szernek bizo-
nyult több parazitafertőzés gyors kezelésére, végleges gyógyítá-
sára. Az ivermektinnel gyógyítható betegségek a trópusokon ha-
talmatlan tömegeket érintenek súlyos, irreverzibilis következmények-
kel (részleges vagy teljes vaktság, idegrendszeri károsodás stb.).

1988-ban megegyezés jött létre a gyártó MSD, a WHO, a Vi-
lágbank és több nagy nemzetközi szervezet között az ivermektin-
kezelések megszervezésére a legsúlyosabban érintett afrikai or-
szágokban humanitárius segélyként, teljesen ingyenesen. Ez volt
az első ilyen jellegű humanitárius kezdeményezés a WHO koor-

dinálásával. A mai napig tartó programnak is köszönhető, hogy
az ivermektint ma a múlt század egyik legnagyobb gyógyszer-
kerének tekinti a nemzetközi tudományos világ [10]. A siker ha-
tására kiterjedt kutatások folynak módosított származékokkal,
tucatnyi ilyen anyag került forgalomba, illetve van jelenleg fej-
lesztés alatt [11].

Bár a megosztott Nobel-díjakat két, egymástól függetlenül te-
vékenykedő csoport vezetői kapták, nem nehéz észrevenni, mi a
közös pont a két díjazott kutatásban: az artemizinin és az iver-
mektin egyaránt természetes eredetű vegyület. A mikrobiális és
növényi eredetű molekulák a modern gyógyszergyártás kezdete
óta fontos szerepet töltek be: kezdetben alapanyagként, később
felszintézisek kiindulópontjaként, ötletadó molekulaként
tekintettek a természetes vegyületekre. Bár a 20. század második
felében ez a gyógyszerfejlesztési megközelítés némileg háttérbe
szorult (több gyógyszergyár bezárta természetes anyagokkal fog-
lalkozó kutatóközpontját), a tisztán szintetikus alapú gyógyszer-
fejlesztés, a kombinatorikus kémia nem váltotta be a reményeket,
az új gyógyszermolekulák száma az elmúlt két évtizedben a ter-
mészetből származó molekulák iránt – ennek jele az idei kettős
Nobel-díj is.

IRODALOM

- [1] L. Cui, X.Z. Su, Expert Rev Anti Infect Ther. (2009) 7, 999.
- [2] World Health Organization, WHO Briefing on Malaria Treatment Guidelines and Artemisinin Monotherapies, WHO, Geneva, 2006.
- [3] Y. Tu, Nat Med. (2011) 17, 1217.
- [4] C.J. Woodrow, R.K. Haynes, S. Krishna, Postgrad Med J. (2005) 81, 71.
- [5] P.G. Bray, S.A. Ward, P.M. O'Neill, Curr Top Microbiol Immunol. (2005) 295,3.
- [6] D. Sinclair, B. Zani, S. Donegan, P. Olliaro, P. Garner, Cochrane Database Syst Rev. (2009) 8, Cd007483.
- [7] C. Chen, Infect Dis Poverty. (2014) 3, 9.
- [8] S. Omura, A. Crump, Nat Rev Microbiol. (2004) 2, 984.
- [9] A. Crump, S. Omura, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. (2011) 87, 13.
- [10] G. Burnham, T. Mebrahtu, Trop Med Int Health. (2004) 9, A26.
- [11] T. Pitterna, J. Cassayre, O.F. Hüter, P.M. Jung, P. Maienfisch, F.M. Kessabi, L. Quaranta, H. Tobler, Bioorg Med Chem. (2009) 17, 4085.

Horváth Dezső

■ MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Budapest és MTA Atommagkutató Intézet, Debrecen

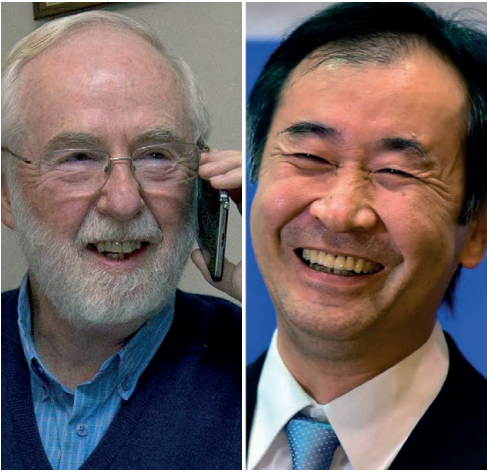
Neutrínóoszilláció és neutrínótömeg

Fizikai Nobel-díj, 2015

A 2015-ös fizikai Nobel-díjat *Takaaki Kajita* (Japán) és *Arthur B. McDonald* (Kanada) kapta „a neutrínóoszilláció felfedezéséért, amely megmutatta, hogy a neutrínók is rendelkeznek tömeggel”. Ez már a negyedik Nobel-díj volt a neutrínófizikában elért kísérleti eredményekért: a korábbiakat *Lederman*, *Schwartz* és *Steinberger* kapta 1962-ben, *Reines* 1995-ben, valamint *Davis* és *Koshiba* 2002-ben.

A részecskefizika elmélete, amelyet történelmi okokból standard modellnek hívunk, eredetileg feltételezte, hogy a neutrínók nem rendelkeznek nyugalmi tömeggel. Az elemi részecskék (kvarkok és leptonok) tömegét az elmélet a szimmetriasértési BEH-mechanizmussal származtatja, amelyet a Higgs-bozon felfedezése igazolt, és amelynek kifejlesztéséért *François Englert* és *Peter Higgs* kapott Nobel-díjat két éve.

A neutrínók létezését a megmaradási törvények megmentésé-
re javasolta *Wolfgang Pauli*, amikor hiányzó energiát és impul-
zust fedeztek fel részecskereakciókban: olyan semleges részec-
kéket, amelyeket nem vesznek észre a detektorok. Létezésüket
azóta már régen kimutatták atommagok béta-bomlásában (Ma-
gyarországon először *Szalay Sándor* és *Csikai Gyula* Debrecen-
ben) és kozmikus sugarakban (ezért *Raymond Davis* és *Masato-
shi Koshiba* kapott Nobel-díjat 2002-ben). Neutrínók az ősrob-
banás óta folyamatosan keletkeznek, és óriási áthatolóképessé-
gük miatt legnagyobb részét meg is maradnak: valamennyi atom-
magreakció termel neutrínót, a csillagok is ontják őket, a szu-
pernovák robbanási energiájának túlnyomó részét is neutrínók
viszik el; az ujjunk hegyén milliárdnyi neutrínó repül át másod-
percenként. Habár rendkívül nehéz észlelni őket, a világon sok



Arthur
B. McDonald
és Takaaki
Kajita
(balról jobbra),
a fizikai
Nobel-díjasok



1. ábra. Neutrínókísérletek föld és víz alatt, valamint atomreaktorok közelében. A két Nobel-díjas kísérlet a japán SKK és a kanadai SNO

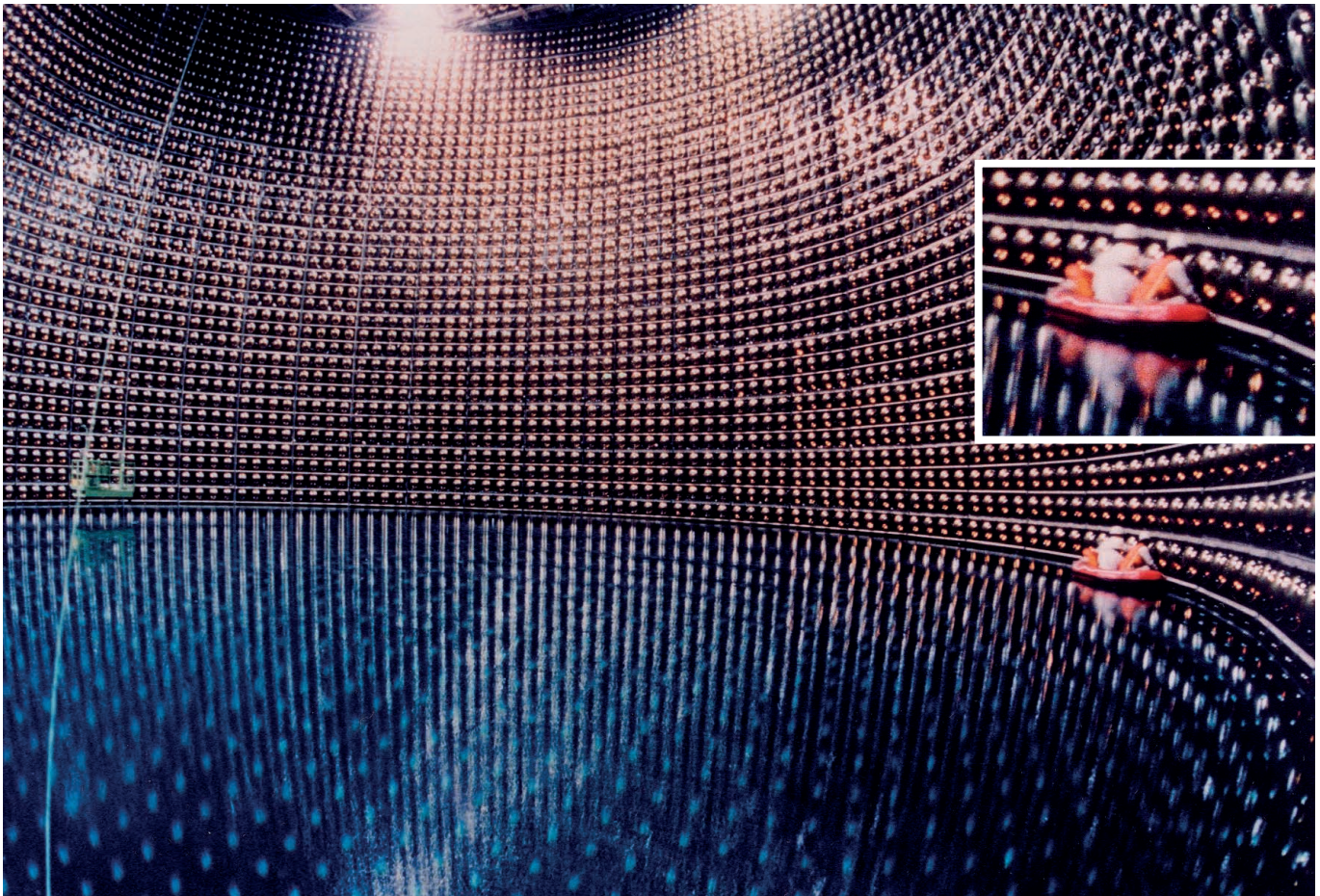
neutrínókísérlet működik (1. ábra), a zavaró háttérsugárzás csökkentése érdekében leggyakrabban alagutak és bányák mélyén vagy mély vízben, de az IceCube-kísérlet az Antarktisz jégébe van süllyesztve 2,8 km mélyen és magát a jeget használja detektoranyagának.

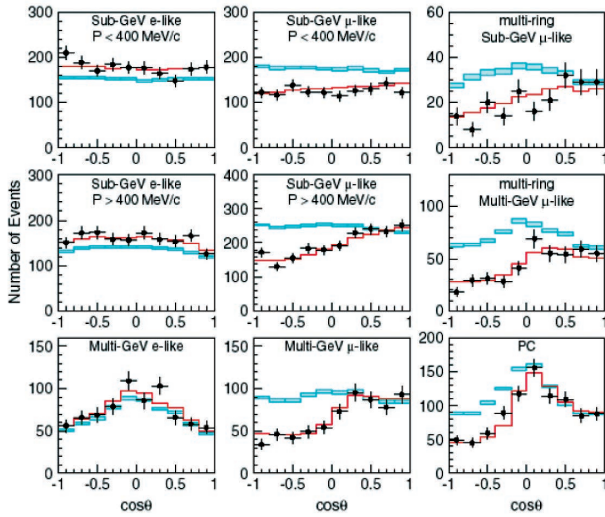
A kezdetektől számos rejtély kísérte a neutrínókísérleteket. A Napból sokkal kevesebb elektronneutrínó érkezett, mint amit a magfúziós hőleadásból vártak, és a légkörben keletkezett müon-neutrínók száma is jóval kevesebb volt a vártnál. Amikor a nagyenergiás kozmikus sugarak belépnek a Föld légkörébe, pionokat keltenek, azok müonokra és müonneutrínóra bomlanak, a müonok pedig elektronra, müonneutrínóra és elektronneutrínóra.

Kétszer annyi müon-, mint elektronneutrínót várunk tehát, de az észlelt arány ennél sokkal kisebb volt.

A rejtélyek feloldására Bruno Pontecorvo olasz származású szovjet fizikus a neutrínók periodikus egymásba alakulását javasolta megoldásnak, amelyhez az kell, hogy a neutrínók tömeggel rendelkezzenek igen kis tömegkülönbséggel: ezt hívjuk neutrínóoszillációnak. Az oszcilláció periódusa a neutrínók tömegkülönbségétől, energiájától és az általuk befutott úthossztól függ. Furcsán hangzik, hogy repülés közben a neutrínó tömege periodikusan változhat, de az olyan kicsi, hogy belefér Heisenberg határozatlansági relációjába az energia-impulzus és a tér-idő között.

2. ábra. A Szuper-kamiokande detektor feltöltés közben. A szupertiszta vizen úszó gumicsónakban három technikus ellenőrzi a neutrínók kölcsönhatásaiban keletkező töltött részecskék által kiváltott Cserenkov-sugárzást észlelő fotoelektronsokszorozókat



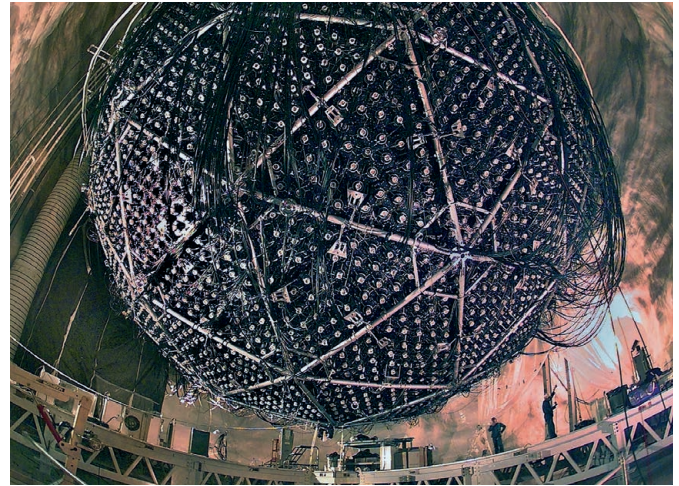


3. ábra. A Szuper-kamiokande detektorban észlelt neutrínók száma a zenitszög koszinuszának függvényében az elméleti szimulációval összehasonlítva. Az 1. oszlop a kis, közepes és nagy energiájú elektronneutrínókra vonatkozik, a 2. és 3. oszlop a hasonló müonokra. Az neutrínóoszillációt figyelembe vevő (piros) folytonos vonal jól illeszkedik a mérési pontokhoz, amíg az azt nem feltételező (dupla kék) görbe az alulról érkező (a Föld túlsó oldalán keletkezett) müonneutrínókra a mértnél sokkal többet mutat. Mivel az elektronneutrínókra ez az eltérés jóval kisebb, a müonneutrínóknak tau-neutrínókká kellett változniuk a Föld átmérőjének megfelelő távolságon

A légköri müonneutrínók rejtélyét a japán Szuper-kamiokande kísérlet oldotta meg 2005-ben, ezért kapott Kajita Nobel-díjat. A neutrínódetektor 50 000 tonna szupertiszta vizet tartalmazott a Kamioka-bányában (2. ábra), és alkalmas volt arra, hogy meghatározza a bejövő neutrínók fajtáját, irányát és energiáját is. Kajiták észlelték, hogy az alulról jövő, a Föld ellenkező oldalán keletkező, nagyenergiás müonneutrínók nagy része eltűnik, mire a detektorhoz ér, amíg a felső légkörben keletkezők száma megvan, és az elektronokénak mintegy kétszerese (3. ábra). Mivel kísérleti eredményeink szerint háromféle neutrínó létezik, ebből arra következtettek, hogy a nagyenergiás müonneutrínók a Föld átmérőjének megfelelő távolságon a harmadik fajta, tau-neutrínóvá alakulhatnak. A CERN müonneutrínókat küld 732 km távolságra, a földkérgen keresztül a Rómától délre levő Gran Sasso föld alatti laboratórium felé, ahol az OPERA kísérletnek sikerült azonosítania 5 esetben a müonneutrínó tau-neutrínóvá alakulását, ez is igazolja az oszcillációs folyamatot.

A Napból jövő elektronneutrínók hiánya azonban kérdéses maradt, ahhoz a kanadai Sudburyben található Sudbury Neutrino Observatory (SNO) detektora kellett. A Creighton-nikkelbánya mélyén található SNO-észlelőrendszer (4. ábra), amelyben Kanada nehésvíz-készletének nagy része, 1000 tonna D₂O volt kölcsönben néhány évig, kimutatta – olyan reakciókkal, amelyek közül némelyik szelektíven az elektron-, más pedig mindhárom típusú neutrínóra érzékeny –, hogy a Napból érkező teljes neutrínószám megvan, csak az elektronneutrínók egy része a Nap-Föld távolságon a másik két fajtává alakulhat. Ezzel érdemelte ki Arthur B. McDonald a Nobel-díjat.

Kétféle tömegkülönbségre derült tehát fény a két kísérletből: a Szuper-kamiokande kimutatta, hogy a nagyenergiás müonneutrínók tau-neutrínóvá (pontosabban, nem elektronneutrínóvá) alakulnak a Föld átmérőjének megfelelő távolságon: ez a müon- és



4. ábra. A Sudbury Neutrino Observatory (SNO) központi detektora feltöltés előtt. Készületi állapotban az 1000 tonna nehésvizet tartalmazó gömb a barlangot teljesen feltöltő közönséges vízben úszik; az utóbbi egyben a háttér árnyékolására és a kívülről bepörlő részecskék vétő-detektorául szolgál

tau-neutrínó között mintegy 0,04 eV/c² (a tömeget a részecskefizikában energiában szokás kifejezni, 1 eV az az energia, amelyet 1 V feszültség átszelésekor szerez az elektron) tömegkülönbséget jelent. Ugyanakkor a Nap-Föld távolságon a Nap kisenergiás elektronneutrínói a másik kettővé alakulhatnak, ami 0,009 eV/c² tömegkülönbségre vall. Mivel nem életszerű, hogy a háromféle neutrínó közül csak kettőnek legyen véges tömege, ebből az a konklúzió, hogy nagy valószínűséggel mindháromnak van tömege.

Megoldódtak tehát a rejtélyek, tömege van a neutrínóknak, az elektron-, müon- és tau-neutrínó csak a gyenge kölcsönhatás sajátállapotai és nem tömeg-sajátállapotok, az utóbbiak az előbbiek keverékei. Kész? Dehogyan, ez csak növelte a neutrínórejtélyek számát. Állapotok közötti keveredés és oszcilláció olyankor történik, amikor kétféle kölcsönhatása van a részecskének, és azok sajátállapotai nem azonosak. A kaonok (szűkebben, az őket alkotó kvarkok) esetén az erős és a gyenge kölcsönhatás sajátállapotai különböznek, ezért látszanak keverteknek az egyik kölcsönhatás állapotai a másik számára, és ezért tudnak gyenge kölcsönhatással egymásba bomlani olyan állapotok, amelyeket az erős kölcsönhatás egyáltalán nem köt össze. A neutrínók azonban csak a gyenge kölcsönhatásban vesznek részt, tehát nem tudjuk, mitől keverednek az állapotaik: léteznie kell még egy kölcsönhatásnak vagy más mechanizmusnak, amely hat rájuk. Ráadásul fellép egy hierarchia-probléma is: a neutrínótömegek olyan kicsik, hogy aligha tudja őket ugyanaz a BEH-mechanizmus generálni, mint a kvarkokét és a töltött leptonokét. A magyarázatukhoz tehát ki kellene terjeszteni a standard modell elméletét, amely viszont ez idáig nagyon jól leírt minden kísérleti adatot. Van egy kísérlet, amelyet csak egy olyan negyedik fajta neutrínó létezésével lehet magyarázni, amelyhez nem tartozik töltött lepton, de azt eddig sem megerősíteni, sem megcáfolni nem sikerült. Az is felmerült, hogy a neutrínó esetleg Majorana-részecske, a saját antirészecskéje, erre is végeznek kísérleteket. Ráadásul a kozmikus sugarakban nagyon nagy energiájú neutrínók vannak, az Ice-Cube-kísérlet a legnagyobb részecskegyorsító energiájánál ezer-szer nagyobb energiájú neutrínókat észlelt: rejtélyes, hogyan keletkezhetnek.

A Nobel-díj tehát nyilvánvalóan nem a neutrínóvizsgálatok végét, inkább azok új szakaszba lépését jelenti.