

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

132. ÉVFOLYAM, 2026

3

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 132. évfolyam, 3. szám 79-130. oldal, 2026

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A „Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelem túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9. címet csak akkor használják, ha a közvetlenül a szerkesztőségnek szóló, postai úton érkező levélről van szó (pl. reklamáció, elfogult bírálat vagy plágium stb. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

A képleteket és ábrákat külön file-ban is, vagy csak így kérjük csatolni a közlésre beküldött kéziratokhoz.

A levelező szerző elérhetőségét (telefon, fax, e-mail cím) kérjük a név lábjegyzeteként megadni.

Az angol nyelvű összefoglalót nem abstract formában, hanem bő kivonatként (legalább 3/4 nyomtatott oldal terjedelemben) kérjük csatolni.

Kérjük, hogy a tartalomjegyzékhez a szerzők adják meg közleményük angol címét.

A kézirat elkészítését segítő mintafájlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja
Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Szenté Lajos

A szerkesztőbizottság tagjai:

Borbás Anikó, Huszthy Péter, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Kurtán Tibor, Szakonyi Zsolt

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Segédszerkesztők: Vincze Anna, Csillag Balázs

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

A KÖZELMÚLT KIEMELKEDŐ MAGYAR KÉMIKUSAI

Dr. Köntös Zoltán PhD: Kazay Endre (1876–1923):
A „magyar Scheele” – gyógyszerész, kémikus,
polihisztor 81

SZÉKFOGLALÓK

Vértes Ákos: Sejtrobbantás és nanofotonika
az egyedi sejtek anyagcseréjének felderítésére
In memoriam Dr. Irinyi György 86

Kolossváry István: Hullámvasúttal a fehérjék
nyomában: a konformációs szabadentalpia-felületek
feltérképezésétől a számítógépes
gyógyszertervezésig 94

KÖZLEMÉNYEK

Enyedy Éva Anna: Fémkomplexek biospeciációja
– Fókuszban a multidrog rezisztens rákos sejteken
szelektíven ható vegyületek 99

*Rózsa Zsófia Borbála, Hantal György, Szőri Milán,
Fábián Balázs, Jedlovsky Pál:* Az általános
anesthézia molekuláris mechanizmusa 106

Hartyányi Máté, Nagy Roland: Kőolajipari célú
tenzidkompozíciók fejlesztése és vizsgálati
módszereinek továbbfejlesztése 115

CONTENT

EMINENT HUNGARIAN CHEMISTS IN THE RECENT PAST

Dr. Zoltán Köntös PhD: Endre Kazay (1876–1923):
The „Hungarian Scheele” – Pharmacist, Chemist,
Polymath 81

INAUGURALS

Ákos Vértes: Cell explosion and nanophotonics
for single cell metabolomics
In memoriam Dr. Irinyi György 86

István Kolossváry: On the trail of proteins
on a roller coaster: from mapping conformational
free-energy surfaces to computational
drug design 94

PAPERS

Éva Anna Enyedy: Biospeciation of metal complexes:
Focus on compounds that selectively target
multidrug-resistant cancer cells 99

*Zsófia Borbála Rózsa, György Hantal, Milán Szőri,
Balázs Fábián, Pál Jedlovsky:* Molecular
mechanism of general anesthesia 106

Máté Hartyányi, Roland Nagy: Development of
surfactant mixtures for petroleum industry applications
and improvement of their testing methods 115

DOKTORI ÖSSZEFOGLALÓK

Szidarovszky Tamás: Molekulák erős külső
terekben..... 123

PHD SUMMARIES

Tamás Szidarovszky: Molecules in strong external
fields 123

Kazay Endre (1876–1923): A „magyar Scheele” – gyógyszerész, kémikus, polihisztor

Dr. Köntös Zoltán PhD^{a,*}

^aIOI Investment Zrt., Fehérvári út 108-112., 1116 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A Magyar Kémiai Folyóirat az 1895-ös alapítástól kezdve az 1920-as évekig számos olyan szerzőt vonzott körébe, akik a hazai gyógyszerészet és kémia határterületein alkotnak maradandót. Közéjük tartozott Kazay Endre is, akinek neve ma elsősorban a gyógyszerésztörténeti irodalomban él. Pedig a Magyar Kémiai Folyóiratban 1904-től 1921-ig közzétett huszonöt közleménye – a spektroszkópiától a refraktometriáig, a szilikátkémiától a szerves kémia korai eredményeiig – önmagában is figyelemre méltó örökséget képvisel. E sorok célja, hogy ezt az egykoron aránylag kevésbé ismert tudóseyéniséget a kémikustársadalom emlékeztetének is visszaadja.

2. Életút

Kazay Endre 1876. november 10-én született Nagybányán, egy bányamunkás-család harmadik gyermekeként. Tehetsége már korán megmutatkozott: még gimnazistaként természettudományos esszéket írt az világegyetem keletkezéséről. 1894-ben Nagybányán kezdte meg gyógyszerészgyakornoki éveit az Arany Sas patikában, ahol mestere Ember Elek volt. Már ez idő tájt gyakorlati újításokkal kísérletezett: megtervezett és elkészített egy tablettázógépet, amely több mint tíz éven át üzemelt a patikában.

Gyógyszerészségédi éveit több városban töltötte – Szilágysomlyón, Marosludason, Debrecenben –, majd 1901-ben beiratkozott a budapesti Tudományegyetemre. 1903-ban kitüntetéssel szerzett gyógyszerészmesteri oklevelet. Tanárai között volt Than Károly professzor, a magyar kémia megteremtője, aki Kazay tehetségét felismerve meg is hívta tanársegédnek. Kazay azonban az ógyallai gyógyszerész-tár gondnoki állását választotta (1903–1908), ahol a Csillagda és a Meteorológiai Intézet szomszédsága állandó tudományos ösztönzést biztosított számára.

Ógyallai éveit – amint azt a Magyar Kémiai Folyóirat 2007-es, 62. évfolyamában megjelent visszatekintőből is tudjuk – rendkívül termékeny alkotókorszakot hoztak. Kazay saját fejlesztésű *refraktométert*, *polarimétert* és *spektrofotométert* szerkesztett. Mindezt vidéken, távol az egyetemi

városoktól: méréseit gondosan kalibrálva rendszeresen publikálta a Magyar Kémiai Folyóiratban, és ezek a közlemények hamarosan felkeltették Török Sándor gyógyszergyáros figyelmét is.

1908–1910 között Nagyszalontán volt patikatulajdonos, majd 1910-től 1915-ig a budapesti Galenus Gyógy- és Vegyszergyár igazgató-fővegyészeként dolgozott, párhuzamosan a Fővárosi Drogista Szakiskolában is tanított vegyészetet. A gyárban fenntartotta kapcsolatait a kor vezető gyógyszerészeti iparosaival; leveleiből ismert, hogy rendszeres szakmai viták partnere volt Richter Gedeonnak is. Az első világháború gazdasági nehézségei vidékre szorították: 1915–1918 között a vaskohi, ezt követően haláláig a vértesacsai Magyar Korona gyógyszerterárat vezette. 1923. április 20-án, 46 éves korában hunyt el.

Kazay Endre 1904 és 1921 között huszonöt önálló tanulmányt tett közzé a Magyar Kémiai Folyóiratban. Kazay egy sajátos kutatói programot követett, amelynek középpontjában az optikai mérési módszerek vegyülettani alkalmazása és az üzemi gyógyszerészet kémiai alapjainak tisztázása állt. Az alábbiakban tematikus csoportok szerint tekintjük át ezeket a munkákat.

3. Spektroszkópia és színeképvizsgálatok (1904–1915)

Kazay legelső Magyar Kémiai Folyóirat-közleménye már a műszeres analitika finomságait célozta: az 1904-es *Salétromsav kvantitatív meghatározása új koloriméteres úton* rövid közlemény egy olyan eljárást ismertetett, amely a salétromsav-koncentráció egyszerű színeképhasztással becsülhető meg – ez a műszer nélküli kvantitatív kémiai elemzés tipikusan patikai eszköztárát bővítette.

1905-ben megjelent *Egyszerű képlet a spektrumvonalak hullámhosszának meghatározására* című munkájában egy olyan közelítő számítási módszert ajánlott, amellyel különböző skálájú spektroszkópokhoz egységesen határozható meg a vonalak hullámhossza. E metodikai javaslat az egységes skálahitelesítés hiánya miatt akkortájt különösen hiánypótló volt.

* Tel.: +36 20 772 5700; e-mail: zkontos@ioi-investment.com

A legterjedelmesebb és legélénkebb vitát a folyóiratban az abszorpciós színeképek oldószerfüggőségével foglalkozó munkáival váltotta ki. Az 1906-ban közzétett *Az abszorpciós színeképek eltolódása a különböző oldószerekben* közleményt Selényi Pál bírálata követte, amelyre Kazay 1907-ben két lépésben válaszolt: először (az 1. füzetben) pontosítva eredményeit, majd a 11. füzetben *Utolsó válasz az abszorpciós színeképek eltolódásához* cím alatt lezárva a vitát. A polémia tárgya az volt, hogy egy szerves molekula abszorpciós sávjainak eltolódása oldószercserénél fizikai (szolvatációs) eredetű-e, vagy a molekula elektronszerkezetének megváltozására utal. Ma tudjuk, hogy mindkét mechanizmus jelen van: Kazay árnyaltabb álláspontja közelebb állt a helyes magyarázathoz.

1910-ben *Színes alkaloidreakciók színeképei* cím alatt az alkaloidok jellemző színező reagensekre adott reakcióit vizsgálta spektroszkópiusan – ahol a minőség-ellenőrzés farmakopea-szintű igényei és a fotometriai módszerek találkoztak. Az 1911-es kétrészes *Az alkotórész befolyása a vegyületek színeképeire* tanulmány (4. és 5. füzet) ezt a megközelítést általánosítja: arra keresi a választ, hogy egy molekula adott részletének jelenléte hogyan tolja el vagy módosítja az optikai spektrumot. E gondolkodási kerettől kölcsönöznek majd évtizedekkel később a színes funkciók csoport elméletének kidolgozói.

Az 1915-ös *Chloroxidok abszorpciós színeképeinek magatartása* a kloroxidok – hadikémiai és iparilag is fontos szervesetlen oxidálószerkezetek – analitikai azonosításának spektroszkópiai alapjait fekteti le.

4. Refraktometria, optikai analízis, polarimetria (1907–1920)

Az 1907-es *Egyszerű készülék folyadékok törésmutatójának meghatározására* egy saját tervezésű, olcsó és patikában is alkalmazható refraktométer leírását tartalmazza. A törésinde克斯 mérése akkoriban még diszperziós képességű, prizmas elrendezést igényelt; Kazay egyszerű, vizsgálat tárgy-tartós kialakítással csökkentette a berendezés összetettségét, és ezzel a módszert a hétköznapi gyógyszerész-analitika számára is elérhetővé tette.

Az 1909-es *A kén atómrefrakciója különböző vegyületeiben* (amelynek rövid kivonata a Természettudományi Közönlönyben is megjelent) a Lorenz–Lorentz-egyenlet alkalmazására állított fel adatsort. Kazay kénvegyületekből és éteri olajokból mért adatsoron ellenőrizte, hogy a kénatom moláris refrakciója valóban függ-e a vegyületi kötés környezetétől. Ez a munka a korabeli strukturális kémia egyik fő kérdéséhez szólt hozzá: az atomrefrakciók összeadhatóságához.

Az 1913-as *A hidratációs folyamatok hatása a folyadékok fénytörőtehetségére* a vízzel elegyedő folyadékok törésmutatójának hőmérsékletfüggését vizsgálja, és kimutatja,

hogy a hidratált termékek kialakulása mérhető eltérést okoz a refrakciós indexben.

1918-ban az *Egyszerű polarizáló-félfényképező készülék* egy olcsó, saját tervezésű félfényképező polariméterkiegészítőt ír le. Az 1920-as *Az alkotórész befolyása az optikailag aktív anyagok forgatótehetségére* tanulmányban az optikai aktivitás és a molekulaszervezet kapcsolatát vizsgálja – a cukoralapú vegyületek kiemelten fontos ipari analitikájának közelébe lépve.

5. Kapillaritás, felületi feszültség, kolloidkémia (1908–1920)

Az 1908-as *Folyadékok és oldatok felszívódóképessége kapilláris testekbe* patikai-technológiai motivációból indul ki: az itatópapírba, szivacsba szívódó folyadékmennyiség előrejelzése fontos a készítménygyártásban. Kazay Jamin-féle csőstruktúra-modellekre építve közelítő számítási eljárást ad.

Az 1912-es *A tej kapillaritása* a tejtermékek ellenőrzésének egyik akkori eszközét fejleszti: a felületi feszültség tejben mért értékét tárolja és elemzi különböző hőmérsékleteken és hamisítási szinteken.

Az 1920-as *Folyadékok és oldatok felületi feszültségének súlyszerinti mérése* (Magyar Kémiai Folyóirat 26. köt. 9–14.) egy csepptömeg-módszer pontosabb kivitelezésének leírása. A 19. század végi Traube-féle módszerhez képest Kazay kalibrált súly- és cseppszámláló kombinációt alkalmazott, amellyel közönséges patikai hőmérővel is milliméteres pontossági szint elérhető.

6. Szervesetlen és analitikai kémia (1906–1921)

Az 1906-os *Szenet, hidrogént és oxigént tartalmazó szerves vegyületek elemzése oxidimetriás módszer szerint* a C–H–O vegyületek elegyanalízisének alternatív, olcsóbb és kevésbé eszközigenyes útját mutatja be, különösen a Liebig-féle égetéses elemzés nehezen kivitelezhető lépéseit helyettesítve.

Az 1907-es *Az ammoniagáz térfogatossági meghatározása* egy gázmosásos sorozatos módszert ismertet, amellyel kis ammóniatartalom is pontosan meghatározható – és amely a gyárakban, de vidéki patikában is elvégezhető volt.

Az 1908-as *A természetes és mesterséges kámfor szerkezete* az akkoriban hevesen vitatott borneol–kámfor-sztereizomeria kérdéséhez szól hozzá: a természetes (+)-kámfor és a szintetikus (rac)-kámfor optikai viselkedéséből szerkezeti következtetéseket von le.

Az 1912-es *Színes reakciók értékelése* (5 oldal) és *Adatok az elemi gyökök izomériájához* párhuzamos közlemények egy átfogóbb programot jeleznek: a kémiai reakciók szín-szerkezet összefüggéseinek rendszerszintű feltérképezését.

A legterjedelmesebb szerves-kémiai mű az 1915-ös *A nátronvízüveg szerkezete és értékmeghatározása* (Magyar Kémiai Folyóirat 21. köt. 5–8.), amely a Galenus-gyárban végzett szilikátvizsgálatok legfontosabb eredményeit foglalja össze. Kazay a nátronvízüveg (Na-szilikát-oldat) szerkezetét – az akkori sokat vitatott polimer szilikát-ionok kérdését – titrimetriás és denzitometriás módszerekkel tisztázta. A leírt értékmeghatározási eljárás ipari szabványosítási célokat is kiszolgált, és összefügg azokkal a kísérletekkel, amelyekért az MTA 400 koronás szubvenciót adományozott neki.

Az 1916-os *A borax hatása glicerintartalmú nátriumhidrokarbonátoldatra* egy gyógyszerészetileg fontos összetételű oldatban fellépő egyensúlyi hatást vizsgál: a glicerinnal borátion-komplex képzése befolyásolja az oldat pH-ját és konzisztenciáját. Ennek közvetlen alkalmazása volt a glicerines boraxos enyhe antiszeptikumok formulálásában, amelyek az I. világháború tábori egészségügyében is szerepet játszottak.

Az 1917-es *Hidrokarbonátok részleges bomlása gyengebázisú sók jelenlétében* és az ugyanabban az évben megjelent *Adszorpció jelenségei* (egy hosszabb szilikátkémiai sorozat része) az adszorpció fogalmát alkalmazza szilárd szilikátfelszínekre – korabeli mértékkel nézve korszerű megközelítés.

Pályájának utolsó Magyar Kémiai Folyóirat-közleménye az 1921-es *A phenolok ferrichlorid-reakcióját módosító ion-hatások*. Ebben Kazay azt vizsgálja, hogy különböző anionok (szulfát, foszfát, acetát stb.) milyen mértékben befolyásolják a fenolok jellegzetes vasoxid-színező reakciójának intenzitását és színárnyalatát. Ez a ma elektrolit-egyensúlyi és ligandumversenyes effektusoknak nevezett jelenség; a cikk az 1921-es kötet 7–12. füzetében Zemplén Géza és Mauthner Nándor társaságában jelent meg – ami önmagában is jelzi, hogy Kazay a hazai kémiai elit körében publikált.

7. Ismeretterjesztő munkák a Természettudományi Közönyben

A Magyar Kémiai Folyóirat szaktanulmányai mellett Kazay rendszeres szerzője volt a Természettudományi Közönynek, amelybe 1914 és 1917 között tíz cikket írt. Témáit a háború gazdasági és egészségügyi kihívásai ihlették: a hadikenyérről, a lövedékek robbanóanyagainak gázairól, a Doppler-elvről és a gránáthangról, a kolera kórokozójáról, a vérszén gyógyászati alkalmazásáról, a szén mint gyógyszer kérdéséről, valamint a mesterséges gyógyszerek szintézisének irányelveiről írt, mindig közérthetően, de szakmailag megalapozottan. Az 1917-es A mesterséges gyógyszerekről szóló cikke – amelynek gondolatmenete a Magyar Kémiai Folyóiratban ugyanabban az évben megjelenő Kémiai sajtóságok és Adszorpció jelenségek közleményekkel is összefügg – a háború okoz-

ta gyógyszerhiányra reagálva a szintetikus gyógyszerészet szükségességét és lehetséges irányait fejtegeti.

8. Kapcsolatok a kor kiemelkedő kémiai egyéniségeivel

A Magyar Kémiai Folyóirat Kazay idejében Than Károly alapítású lap volt, amelyet 1907-ig maga Than, majd Winkler Lajos és Ilosvay Lajos szerkesztett. Winkler Lajos – aki Kazayt a magyar Scheele-nek nevezte – Than Károly legkiválóbb tanítványaként maga is a spektrometria és analitika mesterének számított; Kazay közleményei tehát a legjobb kritikus közegben láttak napvilágot. Ilosvay Lajos, akinek neve ott szerepel az 1921-es kötetben (amelybe Kazay utolsó cikke is bekerült), egy szakelőadó ülésen a kor legképzettebb nagy gyógyszerészének nevezte őt.

Kazay leveleiből ismert, hogy szakmai vitapartnerként tartotta számon Richter Gedon is, akivel gyógyszergyártási nehézségekről rendszeres levélváltásban volt. E kapcsolat jól illusztrálja, hogy a kis vértessacsi patika vegyésze korántsem élt szellemi elzártságban: a korra jellemző aktív levelezési kultúra tartotta fenn a tudományos közösség kohézióját, és Kazayt ebben egyenrangú félként fogadták el.

9. Eredmények, elismerések, örökség

Kazay Endre a Magyar Kémiai Folyóirat huszonöt közleményén kívül rendszeresen publikált a Gyógyszerészi Hetilapban, a Gyógyszerészi Közönyben, a Természettudományi Közönyben, és 1920-tól a bécsi Pharmazeutische Monatsheftben (12 dolgozat). Életművének legmaradandóbb darabjai: a négykötetes Gyógyszerészi Lexicon (Nagybánya, 1900–1901), amelynek hasonmás kiadása 2000-ben jelent meg; az Organikus kémia alapfogalmai tankönyv (1908); és műszeres analitikai közleménysorozata, amelyből öt mű a Magyar Kémiai Folyóiratban látott napvilágot.

Életében a Magyarországi Gyógyszerész Egyesület tiszteletbeli tagjává választotta (1921), kétszer megkapta az udvari gyógyszerész megtisztelő címet (1912, 1922), és az MTA anyagi támogatásában részesült szilikátkémiai kutatásaiért. Winkler Lajos professzor a magyar Scheele-nek, Ilosvay Lajos a kor legképzettebb nagy gyógyszerészének nevezte. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság 1968-ban Kazay Endre emlékére alapított, amelyet azóta is a gyógyszerészeti tudományok és a gyakorlat terén kifejtett kiemelkedő, hosszú időn át tartó munkásságért adományoz. Ez az érem ma is élő emlékeztetője annak, hogy Kazay Endre – a kor szűk anyagi és szerzői földrajzi korlátai között – európai színvonalú kémiai kutatást folytatott vidéki patikában, és ennek tanúságai a Magyar Kémiai Folyóirat hasábjain ma is olvashatók.

Hivatkozások

1. Lár encz L.: Kazay Endre (1876–1923) élete és munkássága. Gyógyszerészdoktori értekezés. Semmelweis OTE, Budapest, 1986.
2. Kazay E.: Az abszorpciós szinképek eltolódása a különböző oldószerekben. Magyar Kémiai Folyóirat 12 (1906) 117–118.
3. Kazay E.: A nátronvizüveg szerkezete és érték meghatározása. Magyar Kémiai Folyóirat 21 (1915) 5–8.
4. Kazay E.: Folyadékok és oldatok felületi feszültségének súlyszerinti mérése. Magyar Kémiai Folyóirat 26 (1920) 9–14.
5. Kazay E.: A phenolok ferrichlorid-reakcióját módosító ion-hatások. Magyar Kémiai Folyóirat 27 (1921) 65–67.
6. Kazay E.: Az organikus kémia alapfogalmai. Náná sy Ny., Nagybánya, 1908.
7. N. N.: A Galenus Gyógy- és Vegyszergyár története. Magyar Kémiai Folyóirat 62 (2007) 7. sz. 218–225.
8. Studény J. – Vondra A.: Hírneves gyógyszerészek. Budapest, 1930.
9. Magyar Nemzeti Levéltár FML: Kazay Endre gyógyszerész-polihisztor (2023).

Endre Kazay (1876–1923): The „Hungarian Scheele” – Pharmacist, Chemist, Polymath

The Hungarian Chemical Journal (Magyar Kémiai Folyóirat), founded in 1895, attracted many authors who worked at the intersection of pharmacy and chemistry. One such figure was Endre Kazay, whose name today survives primarily in the history of Hungarian pharmacy. Yet the twenty-five papers he published in the journal between 1904 and 1921 - spanning spectroscopy, refractometry, capillary chemistry, silicate chemistry, and early organic chemistry - constitute a remarkable scientific legacy in their own right. The present article aims to restore this once insufficiently recognised scholar to the collective memory of the Hungarian chemical community.

Endre Kazay was born on 10 November 1876 in Nagybánya, the third child of a mining family. His talent became evident at an early age: while still a grammar school student, he wrote essays on natural science. He began his pharmaceutical apprenticeship in 1894 at the Arany Sas pharmacy in Nagybánya, where he already experimented with practical innovations, designing and having built a tablet press that remained in service for over a decade. After working as a pharmacy assistant in several towns, he enrolled at the University of Budapest in 1901 and graduated with distinction as a master pharmacist in 1903. Among his teachers was Professor Károly Than, the founder of Hungarian chemistry, who recognised Kazay's abilities and offered him an assistantship - an invitation Kazay declined in favour of a custodian post at the pharmacy in Ógyalla (1903–1908). The proximity of the Ógyalla Observatory and the Meteorological Institute provided a constant scientific stimulus. After a period as a pharmacy proprietor in Nagyszalonta (1908–1910), he served as chief chemist and director of the Galenus Pharmaceutical and Chemical Factory in Budapest (1910–1915), where he also taught chemistry at the Municipal Druggist Vocational School. The economic hardships of the First World War drove him back to the provinces; he managed pharmacies in Vaskoh (1915–1918) and then in Vértesacsá until his death on 20 April 1923, aged 46.

Kazay pursued a coherent research programme centred on the application of optical measurement methods to compound analysis and on clarifying the chemical foundations of industrial pharmacy. His earliest publication in the Hungarian Chemical Journal (1904) described a simple colorimetric procedure for the quantitative determination of nitric acid - a method suited to everyday pharmacy practice. In 1905, he proposed an approximate formula for calculating the wavelengths of spectral lines for spectroscopes of differing scales, addressing an urgent need for standardised scale calibration at the time. His most widely debated contributions concerned the solvent dependence of absorption spectra: the

1906 paper on the displacement of absorption spectra in different solvents provoked a critique from Pál Selényi, to which Kazay responded in two stages in 1907. The central question - whether band shifts on changing solvent are of physical (solvation) origin or indicate a change in the electronic structure of the molecule - was eventually answered in Kazay's favour: his nuanced position was closer to the correct explanation, as modern photochemistry confirms. Further spectroscopic studies examined the spectra of coloured alkaloid reactions (1910), the influence of specific structural components on molecular spectra (1911), and the absorption spectra of chlorine oxides (1915).

In refractometry and polarimetry, Kazay made equally significant contributions. His 1907 paper described a simple, inexpensive refractometer of his own design, making refractive index measurement accessible to ordinary pharmacy practice. The 1909 study on the atomic refraction of sulphur in different compounds applied the Lorenz–Lorentz equation to a data series obtained from sulphur compounds and essential oils, contributing to the then-current debate on the additivity of atomic refractions - a key question in structural chemistry of the era. The 1913 paper on the effect of hydration processes on the refractive power of liquids demonstrated measurable deviations caused by the formation of hydrated products. Kazay also designed a simple half-shadow polarimeter attachment (1918), and in 1920 investigated the relationship between optical activity and molecular structure in connection with the industrially important analytical chemistry of sugar-based compounds.

Kazay's work on capillarity and surface tension arose from concrete pharmaceutical-technological needs. His 1908 paper on the absorption of liquids and solutions into capillary bodies developed an approximate calculation method based on the Jamin tube model, relevant to the prediction of liquid uptake by absorbent materials such as blotting paper and sponge. The 1912 study on the capillarity of milk analysed surface tension in milk samples at varying temperatures and adulteration levels - an analytical tool for quality control. His 1920 paper on the gravimetric measurement of surface tension described a refined drop-weight method combining calibrated weights and drop counting, achieving millimetre-scale precision with standard pharmacy thermometers.

In the field of inorganic and analytical chemistry, Kazay's most substantial work was the 1915 study on the structure and assay of sodium water glass (sodium silicate solution), summarising investigations carried out at the Galenus factory. Using titrimetric and densitometric methods, he clarified the structure of sodium

silicate in solution - a much-debated question regarding polymeric silicate ions at the time - and the described assay procedure served industrial standardisation purposes. This research was supported by a grant of 400 korona from the Hungarian Academy of Sciences. Further notable contributions include the 1916 study on the effect of borax on glycerin-containing sodium bicarbonate solutions (with direct relevance to the formulation of mild antiseptic preparations used in wartime field medicine), as well as papers on the partial decomposition of bicarbonates, adsorption phenomena on silicate surfaces (1917), and the ionic effects modifying the ferric chloride reaction of phenols (1921) - the latter published alongside Géza Zemlén and Nándor Mauthner, placing Kazay firmly within the leading circle of Hungarian chemists of his day.

Beyond his research papers, Kazay was a regular contributor to the popular science journal *Természettudományi Közlöny*, writing ten articles between 1914 and 1917. Inspired by the economic and medical challenges of the First World War, his topics ranged from war bread and the gases of explosive projectiles to the treatment of cholera with kaolin, the therapeutic uses of charcoal, and the principles guiding the synthesis of artificial drugs. His 1917 article on synthetic medicines argued for the necessity and feasibility of synthetic pharmacy in response to wartime drug shortages, connecting with parallel themes in his contemporaneous research papers.

Kazay's broader scientific legacy is considerable. Apart from his twenty-five papers in the Hungarian Chemical Journal, he published regularly in the *Gyógyszerészi Hetilap*, *Gyógyszerészi Közlöny*, and from 1920 in the Viennese *Pharmazeutische Monatshefte* (twelve papers). His most enduring works include the four-volume *Pharmaceutical Lexicon* (Nagybánya, 1900–1901; facsimile reprint 2000), the textbook *Fundamentals of Organic Chemistry* (1908), and the series of instrumental analytical papers in the Hungarian Chemical Journal. During his lifetime he was elected an honorary member of the Hungarian Pharmacists' Association (1921), received the title of Court Pharmacist twice (1912 and 1922), and was supported by the Hungarian Academy of Sciences. Professor Lajos Winkler called him the "Hungarian Scheele," and Lajos Ilosvay named him the most learned pharmacist of the age. In 1968 the Hungarian Pharmaceutical Society established the Endre Kazay Medal, awarded to this day for outstanding long-term contributions to pharmaceutical science and practice - a living testament to a chemist who conducted European-level research from a rural pharmacy, under severe material and geographical constraints, and whose papers in the Hungarian Chemical Journal remain accessible to readers today.

Sejtrobbantás és nanofotonika az egyedi sejtek anyagcseréjének felderítésére

In memoriam Dr. Irinyi György

VÉRTES Ákos*

The George Washington University, Department of Chemistry, 800 22nd Street, N.W., Washington, DC 20052, USA

1. Bevezetés

A biológiai rendszerek molekuláris szintű feltérképezése az elmúlt két évtizedben egy meghatározó módszertani átalakuláson ment keresztül. A korábban egyeduralkodónak számító populáció-alapú, átlag összetételen alapuló megközelítések, amelyek jellemzően egymillió vagy annál több sejt összevont választát elemezték több esetben átadták helyüket az egyedi sejtek felbontására képes technológiáknak. Ez a változás egyelőre főként a transzkriptomikában figyelhető meg, de már vannak kezdeti kísérletek az egyedi sejtek proteinjeinek és anyagcsere termékeinek analizésére is. Ez a váltás nem csupán technikai finomítás, hanem a biológiai komplexitás megértésének alapvető feltétele. Az analitikai kémia szempontjából a populációs átlagképzés egy kritikus torzítást hordoz: elrejt a sejtpopuláción belüli funkcionális heterogenitást, ami a daganatos transzformáció, a gyógyszerrezisztencia vagy a fertőzőési folyamatok korai fázisában fontos információforrás lehetne.

A modern diagnosztika és a személyre szabott orvoslás számára ez a „statisztikai elmosódás” elfogadhatatlan, hiszen a kritikus biológiai döntések gyakran egy marginális alpopulációban valósulnak meg, amelynek jelzéseit a populációs átlag teljesen elnyomja. Az egyedi sejtek analizálása tehát nem technikai öncél, hanem a klinikai szükségszerűség és a rejtett fenotípusok azonosításának záloga.

2. A sejtpopulációk heterogenitása és az átlagolás korlátai

A biológiai rendszerekben a sejtek összetétele még azonos szöveti környezetben is jelentős eltéréseket mutathat. Ez a heterogenitás eredhet a sejtciklus különböző fázisaiból, az epigenetikai szabályozás finom különbségeiből vagy a mikrokörnyezeti hatásokból. A hagyományos mérések során a sejteket homogenizálják, ami a térbeli információk elvesztésével és az egyedi sejtekhez kötődő válaszok kioltásával jár.

A rákos daganatok esetében például a kemoterápiás kezelés után megmaradó, rezisztens sejtek csak egy apró töredékét teszik ki a tumor tömegének. Egy átlag összetétel mérés so-

rán ezeknek a sejteknek a metabolikus profilja láthatatlan marad, így a rezisztencia kialakulását csak akkor észleljük, amikor az alpopuláció már dominánssá válik. Az egyedi sejtanalitika ezzel szemben lehetővé teszi ezen „ritka események” detektálását, ami a korai beavatkozás kulcsa. Az adatok elemzése során feltárt bimodális vagy multimodális eloszlások igazolják a rejtett fenotípusok létezését. Egy egészségesnek tűnő szövetben megjelenő daganatos sejtpopuláció jele egy második csúcs formájában jelentkezik a statisztikai eloszlásban, amelyet az átlagolás elfedne.

Az egyedi sejtanalitika megvalósítása során olyan méretskálákon kell operálnunk, ahol a makroszkópos módszerek már nem használhatók. A pikoliteres és femtoliteres térfogatú sejtek anyagcseréjének mérése során három fő gátló tényezővel szembesülünk, amelyek radikálisan új analitikai stratégiát követelnek. Ezek az extrém kis térfogat, az amplifikáció hiánya, és a gyors metabolikus konverzió.

A biológiai diverzitás drasztikus különbségeket mutat a sejttérfogatban, ami megköveteli a mérési technológiák differenciálását a vizsgált sejttípus méretétől függően. Az élővilág országai szerint a sejtek térfogatában több nagyságrendnyi eltérést találunk. Ezt bizonyítják a növényi sejtek, (például a lúdfű, *Arabidopsis thaliana*, levelének felhámsejtjei ~20 pL), állati sejtek (például az emberi májsejtek ~5 pL), egysejtű gombák (például élesztő sejtek ~30 fL) és baktérium sejtek (például *Escherichia coli* ~1 fL) esetén megfigyelt különbségek. A baktériumok és a növényi sejtek közötti közel 20000-szeres térfogatbeli eltérés rávilágít arra, hogy egyetlen univerzális eljárás nem elegendő az összes sejttípus analizéséhez.

Szemben a genomikával vagy a transzkriptomikával, ahol a polimeráz-lánreakció technológia lehetővé teszi a nukleinsavak molekuláris dúsítását, a metabolomikában és a proteomikában nincs molekuláris amplifikáció.^{1,2} Ez azt jelenti, hogy az elemzés során csak azok a molekulák állnak rendelkezésre, amelyek eredetileg is jelen voltak a sejtben. Az érzékenységnak tehát eredendően az ultranyom tartományban kell lennie, hiszen egyetlen sejtben számos metabolit mennyisége az attomol vagy zeptomol környékére esik.

* Tel.: +1 (202) 994 2717; e-mail: vertes@gwu.edu.

(A cikk Vértés Ákos, az MTA külső tagja, 2026. április 21-én elhangzott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata.)

Egyes vegyületek átalakulási sebessége rendkívül magas lehet a sejten belül. Különösen a kisebb sejtekben, mint az élesztő vagy a baktériumok, a metabolit (pl. az ATP) koncentrációk a környezeti ingerekre adott válaszként másodperceken belül megváltozhatnak. Az analízisnek ezért gyorsabbnak kell lennie a sejt fiziológiás válaszüzeneténél, különben csak mérési hibákat rögzítünk, nem a sejt valódi állapotát.

3. Kapilláris mikromintavételezés és ionmozgékonyági elválasztás

Az egyedi sejtanalízis kiindulópontját a kutatócsoportban a manuálisan végzett kapilláris mikromintavételezés jelentette.³⁻⁵ A módszer, amelyet a „türelmes diák” eljárásaként is emlegettünk, nagyfokú szakértelmet és finom motoros kontrollt igényelt.

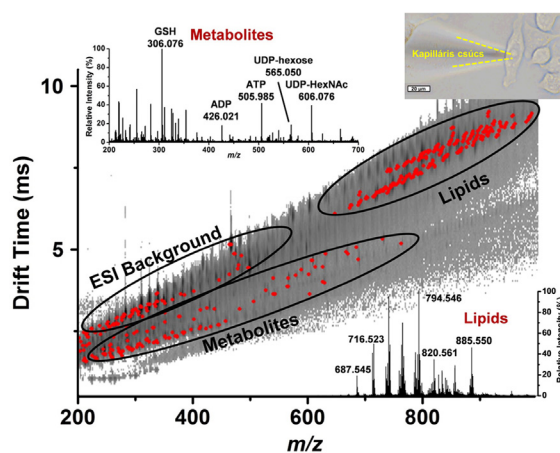
A folyamat során mikroszkóp alatt, a házilag optimalizált alakú tühegyes üvegkapilláris egy precíziós pumpa segítségével közvetlenül a vizsgált sejt citoplazmájából szív ki körülbelül 0,1 pL mintát. Kritikus szempont a sejtmag inakt állapotának megőrzése, mivel a sejtmag sérülése olyan komponenseket és strukturális anyagokat szabadítana fel, amelyek elnyomnák a keresett metabolit jeleket.

Az ionizáció elektroporlasztással (angolul electrospray ionization vagy ESI) történik, ahol a minta egy nagyfeszültségű térben apró, töltött cseppekre bomlik.⁶⁻¹¹ A cseppecskékből felszabaduló ionok tömeg/töltés aránya (m/z) tömegspektrometria (angolul mass spectrometry vagy MS) segítségével azonosítható. A rendszer hatékonyságát tovább fokozható ionmozgékonyági elválasztás (angolul ion mobility separation vagy IMS) hozzáadásával. Az IMS során az ionok egy inert gázzal töltött csőben sodródhatnak, ahol az ütközések révén nemcsak tömeg/töltés (m/z) arányuk, hanem alakjuk, méretük és ütközési hatáskeresztmetszetük (angolul collision cross section vagy CCS) szerint is szétválnak.^{3, 12, 13}

Az IMS-MS eredményeként nyert ion intenzitások sodródási idő (angolul drift time vagy DT) és m/z szerinti ábrázolása (mobiligram) lehetővé teszi a lipid és metabolit jelek elkülönítését a kémiai háttérzajtól (1. Ábra). A DT plusz dimenzió drasztikusan növeli a szelektivitást, lehetővé téve olyan izobár vegyületek megkülönböztetését is, amelyek m/z értéke megegyezik, de szerkezetük eltérő.

A módszer hatékonyságát bizonyítja, hogy egyetlen humán májsejtől vett 0,1 pL-es mintában 22 metabolitot és 54 lipidet sikerült azonosítani. Bár az eljárás információtartalma igen magas, az alacsony áteresztőképesség (kevés sejt/óra) sürgette az automatizált rendszerek felé való elmozdulást.

A kifejlesztett módszer lehetővé tette az egyedi sejtek életani állapotának mennyiségi leírását. Az egyik legfontosabb ilyen paraméter az adenilát-energiatöltés (angolul adenylate energy charge vagy AEC), amely a sejt metabolikus egészségének indikátora.



1. Ábra. Egyetlen humán májsejtől vett minta (jobb felső sarok) ESI-IMS-MS segítségével előállított mobiligramja lehetővé tette 22 metabolit (spektrum a bal felső sarokban) és 54 lipid (spektrum a jobb alsó sarokban) azonosítását. (Reprinted and adapted with permission from Zhang L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 10397. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02502>. Copyright 2015 American Chemical Society.)

Az AEC értékét az ATP, ADP és AMP koncentrációk alapján határozzuk meg az alábbi képlettel:

$$AEC = ([ATP] + 0,5[ADP])/([ATP] + [ADP] + [AMP])$$

Az AEC érték mindig 0 és 1 között mozog. Egészséges, aktív anyagcseréjű sejtekben az AEC értéke jellemzően 0,8 felett van. Stressz vagy mérgezés hatására ez az érték 0,5 alá csökken.

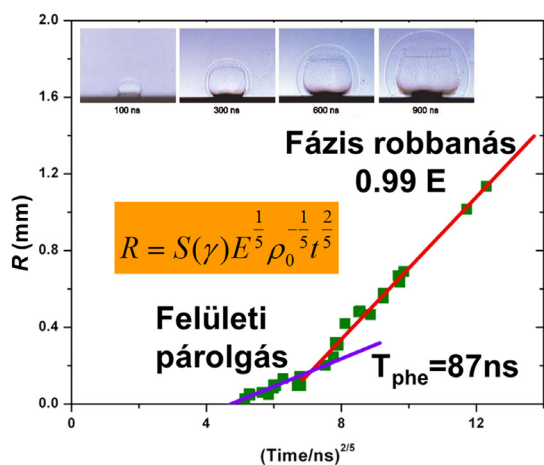
A fent leírt egyedi sejtanalízis hasznának bemutatásához humán májsejteket kezeltünk rotenonnal (egy ismert rovarirtó), amely mitokondriális méregként gátolja a sejtek ATP termelését. A méréseink szerint a kezelt sejtek AEC értéke $0,82 \pm 0,12$ -ről $0,16 \pm 0,12$ -ra zuhan.⁵ Ennek biokémiai oka a rotenon gátló hatása az elektronszállító lánc I. komplexére (NADH-dehidrogenáz), ami a mitokondriális ATP-szintézis összeomlásához és a sejt energiaraktárainak kiürüléséhez vezet. Az AEC drasztikus csökkenésén túl az egyedi sejtanalízis azt is feltárta, hogy a populáción belül a válasz nem egyenletes: a sejtek egy része gyorsabban, míg mások lassabban érik el a kritikus energiahányos állapotot.

4. Lézer abláció és sejtrobantás

A nagy áteresztőképességű, in vivo mérések kulstechnológiája a lézerablációs elektroporlasztásos ionizáció (angolul laser ablation electrospray ionization vagy LAESI), amelyet 2007-ben fejlesztettünk ki.¹⁴⁻¹⁶ Ez a technológia szükségtelemmé teszi a minta gyakran bonyolult előkészítését és vákuumba helyezését, lehetővé téve élő sejtek és szövetek természetes környezetben történő MS vizsgálatát.

A lézer-anyag kölcsönhatás mechanizmusa. A LAESI módszer egy közép-infravörös (mid-IR) lézert használ 2,94 μm -es hullámhosszon. Ez a specifikus hullámhossz pontosan

a víz -OH kötésének abszorpció maximumával esik egybe. Amikor a lézerimpulzus eléri a víztartalmú biológiai mintát, a sejtben lévő víz elnyeli az energiát, ami extrém gyors melegeedéshez és fázisrobbanáshoz (phase explosion) vezet.^{17, 18}



2. Ábra. A sejtrobbantás hasonlósági modellje két fázisban követi a Taylor kifejezést. A kezdeti felületi párolgást 87 ns után fázisrobbanás követi, amely a lézer impulzus energiájának 99%-át hordozza. (Víz minta egy Q-kapcsolt 70 ns hosszú Er:YAG lézerimpulzus által besugározva $\lambda = 2.94 \mu\text{m}$ hullámhosszon és 5.4 J/cm^2 energiasűrűséggel.) (Reprinted and adapted with permission from Chen, Z.; Vertes, A. *Appl. Phys. Lett.* **2006**, 89, 041503. <https://doi.org/10.1063/1.2243961> Copyright 2006 American Institute of Physics.)

A folyamat fizikai modellezéséhez a Taylor-féle hasonlósági modellt hívtuk segítségül. Geoffrey Taylor 1941-ben (Neumann Jánossal és Leonid Szedovval párhuzamosan) dolgozta ki egy pontszerű nagy erejű robbanás által keltett lökéshullám terjedésének leírását, melyet kilenc évvel később a Trinity-atomrobbantás energiájának megbecslésére használtak az addigra deklasszifikált fotók alapján.^{19, 20} A modell lényege, hogy egy pontszerű energiafelszabadulás után a lökéshullám sugara (R) az idő (t) és a robbanás energiája (E) függvényében skálázódik:

$$R = S(\gamma) \rho_0^{-1/5} E^{1/5} t^{2/5},$$

ahol $S(\gamma)$ egy konstans, ρ_0 pedig a közeg sűrűsége.

A lézerimpulzus által közölt koncentrált energia hatására a sejtben lezajló folyamat analóg egy miniatűr robbanással. A lökéshullám pozíciójának időfüggése, $R(t)$, itt is a Taylor kifejezést követi (2. Ábra). A sejt víztartalmából keletkező gőzfelhő nagy gyorsasággal kilöki a sejt tartalmát, benne a metabolitokat, lipideket, és fehérjéket. Ez a felhő az abláció helyszíne felett elhaladó elektroporlasztással keltett töltött cseppekkel ütközik, ami hatékony ionizációt tesz lehetővé.

Technológiai fejlesztés és automatizáció. Az operatív hatékonyság drasztikus növekedését 2009-ben száloptikai fókuszálással értük el. Egy maratott végű GeO_2 optikai szállal a lézer fókusz átmérőjét $50 \mu\text{m}$ alá csökkentettük, lehetővé téve az egyedi sejtek célzását.²¹⁻²⁴

A sejtpopulációk statisztikailag megbízható jellemzéséhez több mint 1000 egyedi sejtet kellett megvizsgálnunk. Ezt a nagy áteresztőképesség csak a mikroszkópos kontroll nagyfokú automatizálásával lehetett elérni. Míg kézi célzás esetén a LAESI-MS áteresztőképesség <10 sejt/óra volt, teljes automatizálással ezt >800 sejt/óra-ra növeltük.

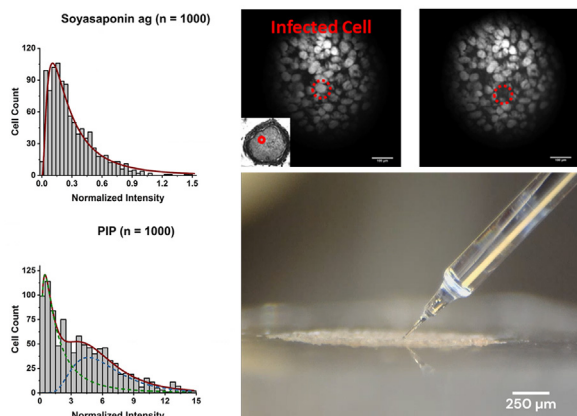
Csúcskészülék és a „sötét metabolom”. Hagyományos metabolomikai méréseknél nagyszámú azonosítatlan, az adatbázisokban sem szereplő spektrális csúccsal találkozunk. Ezek az azonosítatlan, de funkcionálisan fontos metabolitok alkotják a „sötét metabolom”-ot. Az egyedi sejtekből ablációval nyerhető anyagmennyiség (jellemzően pikogrammok) kevés a sok száz metabolit hagyományos MS módszerekkel történő azonosításához. Ezért a LAESI ionforrást kombináltuk a Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) 21 tesla térerősségű Fourier-transzformációs ionciklotron-rezonancia (angolul Fourier transform ion cyclotron resonance vagy FT-ICR) tömegspektrométerével.²⁵ Ez jelenleg a világ legnagyobb teljesítményű MS műszere. A tömegfelbontása meghaladhatja a 10 milliót, és, ami ugyancsak fontos, a tömegpontossága jobb mint 150 ppb.

Izotópos finomszerkezet. A rendszer extrém tömegpontossága és ultramagas felbontása lehetővé teszi az izotópos finomszerkezet (angolul isotopic fine structure vagy IFS) detektálását. Ez azt jelenti, hogy a műszer képes különbséget tenni olyan ionok között, amelyek tömege csak az izotópok magkötési energiájának különbsége miatt tér el. Például a ^{13}C és a ^{15}N izotópok jelenléte által okozott apró de különböző tömegeltolódások alapján a molekulaképlet adatbázis-keresés nélkül is meghatározható.

A módszer erejét mutatja, hogy az IFS adatok alapján egyetlen fertőzött növényi sejtől 47 ismert és 11 eddig ismeretlen vegyület molekulaképletét sikerült szimultán meghatározni.²⁶ Ez a képesség kulcsfontosságú a „sötét metabolom” feltárásában.

Növény-mikroba szimbiózis. Az egyedi sejtanalitika a mezőgazdasági hatékonyság növelésében is fontos szerepet játszik. A szója (*Glycine max*) és a nitrogénkötő baktériumok (*Bradyrhizobium japonicum*) közötti szimbiózis vizsgálata a gyökérgumókban lévő fertőzött és fertőzetlen sejtek egyedi analizisén alapul.

A LAESI és a 21T FT-ICR MS kombinációjával kimutattuk, hogy a fertőzött sejtekben specifikus metabolikus hálózatok aktiválódnak a nitrogénmegkötés támogatására. Ezt mutatja be a 3. Ábra. Míg a normalizált szójaszaponin ag koncentrációk lognormális eloszlást követnek, a foszfatidil-inozit-foszfat (angolul phosphatidylinositol phosphate (PIP)) PIP (20:1/18:2) változatának bimodális eloszlása van. Ez utóbbi két alpopulációval rendelkezik alacsony és magas metabolit szinttel, ami két különböző anyagcsere-állapotnak felel meg és rejtett fenotípusokhoz vezethet.²⁷

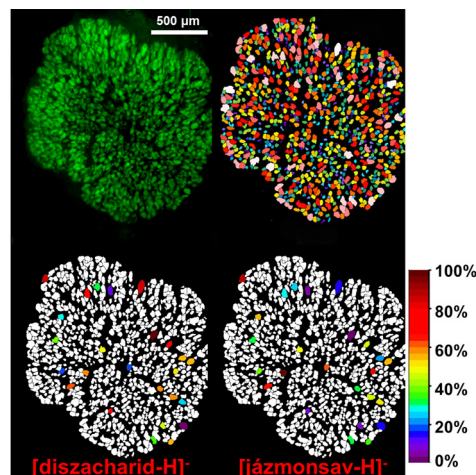


3. Ábra. (Jobbra fent) Szója gyökérgumó fertőzött sejtjei a kiválasztott sejt ablációja előtt (balra) és után (jobbra). (Jobbra lent) A maratott végű optikai szál a lézerimpulzust pontosan a kiválasztott sejtbe irányítja. (Balra) Sejtbeli metabolit koncentrációk a vizsgált 1000 sejtben lognormális (mint például a szójaszaponin ag) és bimodális (mint például a PIP (20:1/18:2)) eloszlást mutatnak. Ez utóbbiban két alpopuláció van jelen alacsony és magas metabolit szinttel és ez két különböző anyagcsere-állapotnak felel meg. (Reprinted and adapted with permission from Dolatmoradi, M.; Stopka, S. A.; Corning, C.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2023**, 95, 17741-17749. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03651> Copyright 2023 American Chemical Society.)

Unimodális eloszlások és alpopulációk esetében, az anyagcsere heterogenitását a „metabolit zaj”, $\eta^2 = \sigma^2/\mu^2$, segítségével jellemeztük, ahol σ az adott metabolit koncentráció eloszlás szórása és μ a várható értéke. Ez a mennyiség betekintést enged abba, hogy a metabolit szintje a sejtben milyen szorosan van szabályozva.²⁸ Nagyszámú metabolitot vizsgálva az találtuk, hogy a metabolit zaj csak gyengén függ az adott metabolit koncentrációjától.

A metabolomikai képalkotás jövője. A metabolomikai képalkotás és az egyedi sejtszintű mérések fúziója egy két-csatornás mikroszkópiával irányított LAESI-MSI platform formájában öltött testet, amely kiküszöböli a hagyományos képalkotó MS eljárások egyik legsúlyosabb korlátját: a rács-alapú mintavételt.²⁸ A hagyományos MALDI-MSI mérések egy merev rácsot alkalmaznak, ami elkerülhetetlenül a szomszédos sejtek együttes mintavételezéséhez és a spektrumok keveredéséhez vezet a szövetek rendezetlen sejtrendeződése miatt. Ezzel szemben az általunk kifejlesztett, sejtről sejtre történő képalkotás világos látóterű és fluoreszcens csatornákkal felszerelt mikroszkópos rendszert alkalmaz a minták vizsgálatára.

Az integrált szoftver automatikus képszegmentálást és objektum-felismerést végez, amelynek során meghatározzuk az egyedi sejtek geometriai középpontját. Az XY transzlációs asztal ezután egymás után a rögzített optikai szál hegye alá pozicionálja a sejtek közepét az ablációhoz, biztosítva, hogy minden egyes mintavétel kizárólag egyetlen sejtől származó anyagot tartalmazzon. Az egyes sejtekhez tartozó LAESI-MS spektrumban a kiválasztott metabolit relatív intenzitását színskálával jelöljük (4. Ábra).



4. Ábra. (Balra fent) Szója gyökérgumó fertőzött sejtjei fluoreszcens mikroszkóp alatt. (Jobbra fent) A kép szegmentációval azonosított sejteknek megfelelő 936 objektum. Morfometriai elemzéssel 25 nagy sejt lett kiválasztva LAESI-MS analízisre. (Lent) A diszacharid és a növényi stresszrezisztenciában jelentős szerepet betöltő jázmonsav relatív koncentrációk megjelenítése a kiválasztott sejtekben. (Reprinted and adapted with permission from Stopka, S. A.; Wood, E. A.; Khattar, R.; Agtuca, B. J.; Abdelmoula, W. M.; Agar, N. Y. R.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 9677-9687. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00569> Copyright 2021 American Chemical Society.)

Az automatizált képalkotás egyik legnagyobb előnye az affinitás-alapú vagy genetikailag kódolt fluoreszcens próbakkal (például GFP-vel) jelölt sejtek célzott kiválasztása a heterogén szöveti környezetből. Ez a módszer rendkívül értékes az eltérő funkcionális fenotípusú sejtekből álló erősen heterogén szövetek vizsgálatában. Ilyen például a ritka rezisztens sejteket tartalmazó daganatos mikrokörnyezet vagy a pillangósvirágúak gyökérgumójának fertőzési zónája. A LAESI-MSI képalkotási sebessége a kifejlesztett automatizációval eléri a >800 sejt/óra sebességet, lehetővé téve, hogy több mint 1000 sejt összetételének statisztikai elemzésével határozzuk meg a populációk eloszlási mintázatait (például lognormális vagy bimodális koncentráció eloszlások formájában).

A keletkező nagy dimenziószámú spektrális adathalmazok (minden egyes sejtnek több mint 100 egyedi spektrális jellemző társul) kezelésére és vizualizációjára a nemlineáris UMAP (uniform manifold approximation and projection) dimenzióredukciós módszert alkalmaztuk, amely megőrzi a lokális és globális adatszerkezeteket is, így közvetlen kapcsolatot teremt például a sejtmorfológia és a funkcionális metabolikus aktivitás között.

5. Nanofotonika az extrém érzékenyséért

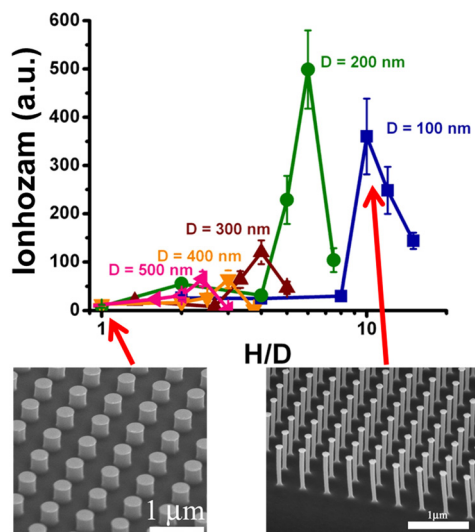
Amikor a sejt mérete a lézer abláció fókuszálhatósági határa alá csökken és sejtrobantással már nem tudunk megfelelő érzékenységet elérni (például egy ~30 fL térfogatú élesztősejt esetén), új megközelítésre van szükség. Erre a célra fejlesztettük ki az első nanofotonikai ionforrást szili-

cium nanooszlop erdő (angolul nanopost array vagy NAPA) felhasználásával.

A NAPA struktúrák precíziós nanofabrikációval készülnek, ahol az oszlopok átmérője (D), magassága (H) és periódusa (P) szigorúan kontrollált. Ezek az oszlopok optikai antennaként működnek: a méretük összemérhető a gerjesztő fény hullámhosszával, így az oszlopok rezonáns módon fókuszálják az energiát a deszorpcióhoz és ionizációhoz.

Lézer deszorpciós ionizáció (angolul laser desorption ionization vagy LDI) esetén, az oszlopgeometria optimalizálásával bizonyos méretarányoknál (H/D arány) az ionhozam éles rezonanciákat mutat. Például egy $H = 1000$ nm magasságú és $D = 100$ nm átmérőjű oszlop ($H/D = 10$) sokkal hatékonyabb ionizációt tesz lehetővé, mint a nem-rezonáns dimenziók (5. Ábra). A rendszer érzékenysége elképesztő: például verapamil esetében a kimutatási határ eléri a 800 zeptomolt.²⁹⁻³¹

A mérések azt is felfedték, hogy a p -polarizált lézerefény (ahol az elektromos térerővektor párhuzamos az oszlopok tengelyével) nagyságrendekkel magasabb ionhozamot ad, mint az erre merőlegesen s -polarizált fény. Ez perdöntő bizonyíték arra, hogy nem egyszerű termikus folyamatról, hanem rezonáns nanofotonikai kölcsönhatásról van szó. Ezenfelül az oszlopok csúcsához közel az erős elektromos tér is segíti az ionizációt.^{32, 33}



5. Ábra. Az oszlop méretarány megfelelő választásával, például $H/D = 10$ esetén, a szilícium nanooszlop erdőre helyezett mintából LDI segítségével maximális ionhozam érhető el. (Reprinted and adapted with permission from Walker, B. N.; Stolee, J. A.; Pickel, D. L.; Retterer, S. T.; Vertes, A. *Journal of Physical Chemistry C* **2010**, *114*, 4835-4840. <https://doi.org/10.1021/jp9110103> Copyright 2010 American Chemical Society.)

A NAPA hordozó egyik legnagyobb előnye LDI esetén a mátrixmentesség. A hagyományos mátrixszal segített LDI (angolul matrix-assisted laser desorption ionization vagy MALDI) eljárással ellentétben itt nincs szükség külső mátrixanyagra, ami elnyomná a kismolekulás jeleket, így

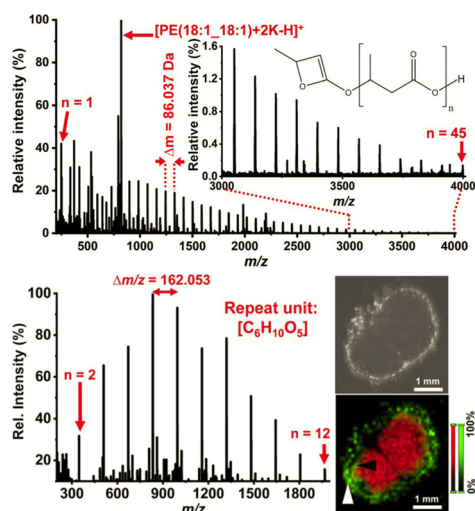
tiszta spektrumok nyerhetők a metabolitok tartományában. Ez különösen fontos előnyt jelent metabolomikai képalkotásban, ahol a NAPA és egyéb nanofotonikus és szeretlen mátrix anyagok a MALDI-nál tisztább, spektrális interferencia mentes képet mutatnak.³⁴

Biooligomerek eloszlása gyökérgumókban. Szimbiotikus növényi rendszerekben, így a szója (*G. max*) és a nitrogénkötő *B. japonicum* kapcsolatából fejlődő gyökérgumókban a biooligomerek felhalmozódása és térbeli eloszlása alapvető élettani jelentőséggel bír. E biooligomerek – mint a baktériumok által szén- és energiaforrásként használt polihidroxibutirát (PHB) – közvetlen tömegspektrometriás leképezése (angolul MS imaging vagy MSI) komoly analitikai kihívást jelent, mivel a hagyományos MALDI-MSI során alkalmazott mátrixok és mintaelőkészítési eljárások elnyomják vagy elmosásuk ezen homopolimerek jeleit.

A szilícium nanooszlop erdőkön alapuló mátrixmentes NAPA-LDI-MSI és a hagyományos MALDI-MSI komplementer alkalmazása áttörést hozott ezen oligomerek vizsgálatában.³⁵ A vad típusú *B. japonicum*-mal fertőzött gyökérgumókban a PHB $1 \leq n \leq 45$ ismétlődési egységű oligomerjeit közvetlenül a fertőzési zónában detektáltuk, ahol a baktériumok nitrogénmegkötést végeznek (6. Ábra). A PHB-oligomerek ionhozama a NAPA-LDI-MSI mérésekben 7-szerese, esetenként akár 65-szöröse volt a MALDI-MSI során kapott értékeknek.

A térbeli leképezés feltárta a fertőzési zónán belüli mikrokörnyezeti heterogenitást is: a kisebb oligomerek ($1 \leq n \leq 22$) koncentrációja a fertőzési zóna belsejében volt a legmagasabb, ahol a minimális oxigénszint miatt a PHB szintézise fontos szerepet játszhat a redox-szabályozásban. A nagyobb oligomerek ($23 \leq n \leq 45$) viszont foltszerű eloszlást mutatnak. Az egyes zónákban mért eltérő móltömeg-eloszlások a baktériumok eltérő metabolikus aktivitására – a szintézis és a katabolizmus helyi arányaira – utalnak, ahol egyes területeken a hosszú távú tárolásra szolgáló nagyobb, máshol a könnyen mobilizálható kisebb oligomerek dominálnak. Ugyancsak kizárólag a NAPA-LDI-MSI eljárással sikerült detektálni és leképezni a gyökérgumó külső és belső kéreg zónáiban felhalmozódó oligohexózokat ($2 \leq n \leq 12$).

A biooligomer-szintézis genetikai szabályozásának vizsgálatára a PHB-szintézisben defektív *phaC* mutáns *B. japonicum* törzsszel fertőzött gyökérgumókat is elemeztük. Ahogy az várható volt, a *phaC* mutánsok esetében a PHB-oligomerek teljesen hiányoztak a spektrumokból. Ugyanakkor MALDI-MSI mérések meglepő módon egy teljesen új biooligomer, a poliglutaminsav (PGA) jelenlétét mutatták ki a fertőzési zónában és a kéregállományban, amely a vad típusú gumókban nem volt jelen. A PGA oligomerek $1 \leq n \leq 15$ számú ismétlődő egységgel jelentek meg. Ez az eredmény arra utal, hogy a baktériumok a PHB hiánya miatt fellépő energia- és szénhiányt egy alternatív biooligomer, a PGA szintézisével igyekeznek kompenzálni.



6. Ábra. Tömegspektrometriás képalkotás NAPA-LDI segítségével lehetővé teszi a PHB és hexóz oligomerek térbeli eloszlásának felderítését szója gyökérgumókban. (Felül) A NAPA-LDI tömegspektrum a fertőzött belső zónából PHB oligomereknek megfelelő csúcsokat mutat $1 \leq n \leq 45$ értékekkel. (Alul balra) A fertőzött külső kéregből nyert NAPA-LDI tömegspektrum $2 \leq n \leq 12$ méretű oligohexózatokat mutat. (Alul jobbra) A szövetmetszet optikai mikroszkopos képe alatt az $n = 7$ -es oligohexóz (zöld) és az $n = 11$ -es PHB (piros) oligomerek kombinált térbeli eloszlását láthatjuk. (Reprinted and adapted with permission from Samarah, L. Z.; Tran, T. H.; Stacey, G.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9071-9077. <https://doi.org/10.1002/anie.202015251> Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.)

6. Zárszó

Az egyedi sejtek metabolomikája elérte a technológiai érettség azon fokát, ahol a klinikai transláció és a stratégiai alkalmazások lehetővé válnak. A LAESI és a NAPA-LDI ionforrások komplementer jellege, ahol a LAESI az in vivo képalkotásban és a gyors szűrésben, a NAPA pedig az extrém érzékenységű, kis térfogatú analízisben élenjáró, új távlatokat nyit a biológiai kutatásokban.

A bevezetett ionforrások lehetővé tették, hogy az egyedi sejtekben végzett anyagcsere mérések túllépjenek a populáció átlagok meghatározásának korlátain. A 2IT FT-ICR MS csúcskészülék és a LAESI ionkeltés révén a „sötét metabolom” feltárása és a sejttállapotok precíz numerikus leírása is lehetővé vált. Ez hosszútávon a gyógyszerfejlesztés következő technológiai ugródeszkája lehet és a személyre szabott orvoslást is segíti. A cél már nem csupán a molekulák azonosítása, hanem a sejtszintű heterogenitás mögött rejlő alapvető információk kiaknázása.

Köszönetnyilvánítás

Az elmúlt ötven év alatt lehetőségem volt számos diákkal és közel száz kutatóval való aktív együttműködésre. A nevek felsorolására itt nincs lehetőség, de az eredményekhez való jelentős hozzájárulásokat a közös cikkek társszerzői és a közös találmányok társfeltalálói névsora

tartalmazza. Itt csak öt nevet szeretnék kiemelni. Pályám kezdetén a Központi Fizikai Kutatóintézetben nagy hatással volt rám Matus Lajos kiváló kísérleti érzéke és Schiller Róbert bölcsessége és tudományos tisztánlátása. A belgiumi Antwerpeni Egyetemen Renaat Gijbels tette lehetővé, hogy szakmai tevékenységem tovább szélesedjen. Az utóbbi 35 évben az egyesült államokbeli George Washington Egyetemen Michael Kingnek a Kémia Tanszék vezetőjének tartós támogatása segítette az egyre komplexebb projektek kivitelezését. Az egyedi sejtek analízisének gyakorlati példákon való bemutatására élvezetes és gyümölcsöző együttműködést folytattam Gary Stacey-vel, a Missouri Egyetem növénybiológus kiválóságával. További jelentős munkatársaimról és együttműködéseimről egy nemrég megjelent szakmai visszatekintésben emlékeztem meg.³⁶ Kutatásaimhoz jelentős anyagi támogatást nyújtottak a US Department of Energy, a US National Science Foundation, a U.S. Defense Advanced Research Projects Agency, a U.S. Intelligence Advanced Research Projects Activity, a W. M. Keck Foundation, és a Protea Biosciences, Inc.

Hivatkozások

- Zhang, L.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4466-4477. <https://doi.org/10.1002/anie.201709719>
- Dolatmoradi, M.; Samarah, L. Z.; Vertes, A. *Analysis & Sensing* **2022**, *2*. <https://doi.org/10.1002/anse.202100032>
- Zhang, L.; Foreman, D. P.; Grant, P. A.; Shrestha, B.; Moody, S. A.; Villiers, F.; Kwake, J. M.; Vertes, A. *Analyst* **2014**, *139*, 5079-5085. <https://doi.org/10.1039/C4AN01018C>
- Zhang, L.; Sevinisky, C. J.; Davis, B. M.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 4626-4634. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b05126>
- Zhang, L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 10397-10405. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02502>
- Marginean, I.; Parvin, L.; Heffernan, L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4202-4207. <https://doi.org/10.1021/ac049817r>
- Parvin, L.; Galicia, M. C.; Gauntt, J. M.; Carney, L. M.; Nguyen, A. B.; Park, E.; Heffernan, L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 3908-3915. <https://doi.org/10.1021/ac050475e>
- Nemes, P.; Marginean, I.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 3105-3116. <https://doi.org/10.1021/ac062382i>
- Nemes, P.; Goyal, S.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 387-395. <https://doi.org/10.1021/ac0714359>
- Marginean, I.; Nemes, P.; Vertes, A. *Physical Review E* **2007**, *76*, 026320. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.76.026320>
- Marginean, I.; Nemes, P.; Vertes, A. *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *97*, 064502. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.97.064502>
- Shrestha, B.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 4308-4315. <https://doi.org/10.1021/ac500007t>
- Shrestha, B.; Zhang, L.; Vertes, A. *Mol. Biol. Cell* **2014**, *25*.
- Nemes, P.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 8098-8106. <https://doi.org/10.1021/ac071181r>

15. Nemes, P.; Barton, A. A.; Li, Y.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 4575-4582.
<https://doi.org/10.1021/ac8004082>
16. Nemes, P.; Barton, A. A.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 6668-6675.
<https://doi.org/10.1021/ac900745e>
17. Chen, Z.; Bogaerts, A.; Vertes, A. *Appl. Phys. Lett.* **2006**, *89*.
<https://doi.org/10.1063/1.2243961>
18. Chen, Z.; Vertes, A. *Physical Review E* **2008**, *77*.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.036316>
19. Taylor, G. I. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences* **1950**, *201*, 159-174.
<https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0049>
20. Taylor, G. I. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences* **1950**, *201*, 175-186.
<https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0050>
21. Shrestha, B.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 8265-8271.
<https://doi.org/10.1021/ac901525g>
22. Shrestha, B.; Nemes, P.; Vertes, A. *Applied Physics a-Materials Science & Processing* **2010**, *101*, 121-126.
<https://doi.org/10.1007/s00339-010-5781-2>
23. Shrestha, B.; Vertes, A. *Journal of visualized experiments : JoVE* **2010**.
<https://doi.org/10.3791/2144>
24. Shrestha, B.; Patt, J. M.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 2947-2955.
<https://doi.org/10.1021/ac102958x>
25. Stopka, S. A.; Samarah, L. Z.; Shaw, J. B.; Liyu, A. V.; Velickovic, D.; Agtuca, B. J.; Kukolj, C.; Koppenaal, D. W.; Stacey, G.; Pasa-Tolic, L.; Anderton, C. R.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 5028-5035.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05084>
26. Samarah, L. Z.; Khattar, R.; Tran, T. H.; Stopka, S. A.; Brantner, C. A.; Parlanti, P.; Velickovic, D.; Shaw, J. B.; Agtuca, B. J.; Stacey, G.; Pasa-Tolic, L.; Tolic, N.; Anderton, C. R.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 7289-7298.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00936>
27. Dolatmoradi, M.; Stopka, S. A.; Corning, C.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2023**, *95*, 17741-17749.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03651>
28. Stopka, S. A.; Wood, E. A.; Khattar, R.; Agtuca, B. J.; Abdelmoula, W. M.; Agar, N. Y. R.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 9677-9687.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00569>
29. Walker, B. N.; Razunguzwa, T.; Powell, M.; Knochenmuss, R.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1669-1672.
<https://doi.org/10.1002/anie.200805114>
30. Walker, B. N.; Stolee, J. A.; Pickel, D. L.; Retterer, S. T.; Vertes, A. *Journal of Physical Chemistry C* **2010**, *114*, 4835-4840.
<https://doi.org/10.1021/jp9110103>
31. Walker, B. N.; Stolee, J. A.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 7756-7762.
<https://doi.org/10.1021/ac301238k>
32. Stolee, J. A.; Vertes, A. *PCCP* **2011**, *13*, 9140-9146.
<https://doi.org/10.1039/c0cp02709j>
33. Stolee, J. A.; Walker, B. N.; Zorba, V.; Russo, R. E.; Vertes, A. *PCCP* **2012**, *14*, 8453-8471.
<https://doi.org/10.1039/c2cp00038e>
34. Samarah, L. Z.; Vertes, A. *View* **2020**, *1*.
<https://doi.org/10.1002/VIW.20200063>
35. Samarah, L. Z.; Tran, T. H.; Stacey, G.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9071-9077.
<https://doi.org/10.1002/anie.202015251>
36. Vértés, Á. *Magy. Kem. Foly.* **2024**, *130*, 65-74.
<https://doi.org/10.24100/MKF.2024.01-02.65>

Cell explosion and nanophotonics for single cell metabolomics

During the past two decades, the molecular mapping of biological systems has undergone a profound methodological transformation, moving away from traditional population-based analyses toward technologies capable of single-cell resolution. While analyzing bulk samples composed of millions of cells has historically provided valuable foundational knowledge, this averaging approach carries a critical bias by entirely masking cellular heterogeneity. Within any tissue or culture, individual cells exist in vastly different metabolic, developmental, or functional states. Consequently, transitioning to single-cell analysis is not merely a minor technical refinement; it is an absolute necessity for understanding highly complex, heterogeneous biological phenomena, such as the emergence of rare, drug-resistant subpopulations in cancer or the nuanced trajectories of cellular differentiation.

Despite its clear biological importance, single-cell metabolomics faces extraordinary analytical challenges that do not affect other omics fields. Unlike genomics and transcriptomics, which rely on polymerase chain reaction amplification to detect scarce genetic material, metabolites cannot be amplified. Researchers must therefore work exclusively with the minute quantities present within a single cell. This challenge is compounded by the exceptionally small volumes involved, typically ranging from picoliters to femtoliters in mammalian and microbial cells, respectively, alongside an immense chemical diversity. The metabolome contains thousands of structurally distinct molecules, including lipids, amino acids, sugars, and organic acids, which possess widely varying polarities, molecular weights, and chemical stabilities. Furthermore, many critical signaling molecules exist in extremely low copy numbers, demanding detection methods of unprecedented sensitivity and selectivity.

To breach these physical and chemical barriers and capture cellular contents with minimal sample loss, we have championed innovative physical-chemical strategies centered on the concept of cell explosion induced by laser pulses. By utilizing finely focused mid-IR laser pulses the cell content is ejected, and the resulting plume is ionized by an electrospray. This newly introduced laser ablation electrospray ionization (LAESI) approach in combination with mass spectrometry (MS) has been used for single cell analysis in various biological systems. The underlying physics relies on laser-induced phase explosion and transient shockwaves. These processes govern plume dynamics that instantly eject the intracellular contents. This rapid transition occurs within milliseconds, preventing the ambient chemical degradation that typically plagues sampling of biological samples.

Automating the process of LAESI-MS analysis of tissue embedded single cells enabled the characterization of cellular heterogeneity. To characterize unimodal distributions of metabolite con-

centrations within a cell population, we introduced the concept of metabolic noise. It can be viewed as a measure of the tightness of the regulation of a particular metabolite level in a biological system. Detecting bi- and multimodal concentration distributions indicated the presence of subpopulations within the cellular assembly. This enabled us to identify coexistent metabolic states or hidden phenotypes, e.g., in nitrogen fixing root nodules of legumes.

Many of the metabolites in biological systems remain unidentified. These elusive species are collectively known as the “dark metabolome.” By combining LAESI-MS with a 21 T FT-ICR MS, we were able to capture multiple isotopic fine structures from single cells and determine the molecular formulas for heretofore unidentified metabolites. Exploring unknown metabolites in rare cells promises new insight into their biological function.

For single microbial cells, we further enhanced MS sensitivity by introducing highly efficient nanophotonic ionization. Traditional matrix-assisted laser desorption ionization relies on chemical matrices that produce overwhelming background noise in the low-mass range, which is precisely where the majority of key metabolites reside. To bypass this limitation, we developed silicon nanopost arrays (NAPA) as a matrix-free laser desorption ionization platform. NAPA structures consist of highly ordered, nanofabricated silicon nanoposts with diameters (~100 nm) and heights (~1000 nm) optimized for maximum ion yield. When a pulsed UV laser interacts with these nanophotonic structures, it triggers highly localized electromagnetic field enhancements, creating plasmonic-like hot spots alongside rapid evaporation of the sample from their surface. This light-matter interaction drives the highly efficient, intact desorption and ionization of cellular metabolites directly from the substrate, minimizing the molecular fragmentation that would otherwise obscure the data.

Looking to the future, these advanced single-cell ablation and nanophotonic ionization techniques are paving the way for spatial metabolomics and high-resolution tissue imaging. By coupling micro-sampling with MS, we can now map specific metabolic profiles directly onto their precise histological and spatial contexts within tissues. In clinical settings, this capability is invaluable for identifying rare, therapy-resistant cells within tumor microenvironments that drive cancer recurrence. As automated laser-based micro-sampling, sophisticated microfluidics, nanophotonic MS, and machine learning for data analysis continue to merge, this analytical paradigm shift will ultimately enable high-throughput, real-time clinical diagnostics at the single-cell level.

Hullámvasúttal a fehérjék nyomában: a konformációs szabadentalpia-felületek feltérképezésétől a számítógépes gyógyszertervezésig

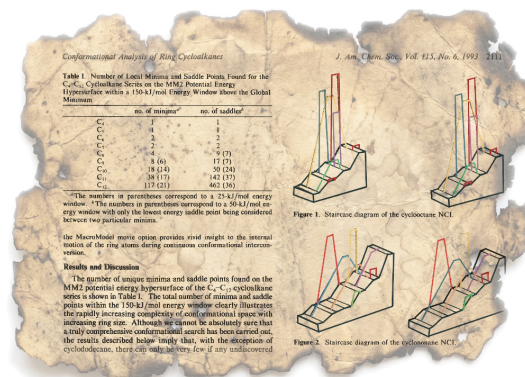
KOLOSSVÁRY István^{a,*}

^aFlagship Pioneering – Pioneering Intelligence, 55 Cambridge Pkwy, Cambridge, MA 02142, Amerikai Egyesült Államok

1. Bevezetés

Ez a rövid közlemény az MTA Nagytermében 2026. április 21-én megtartott székfoglaló előadásom kivonata.¹ A szerkezeti kémia és a molekuláris biológia egyik legfontosabb felismerése, hogy a molekulák szerkezete nem merev. A molekulaszervezeti mozgások megértése a modern originális gyógyszerkutatás alapvető feltétele. Az elméleti kémiából ismert potenciális energia (PE) felület egy rendkívül szemléletes matematikai modell, amely egy turistatérképhez hasonlóan, amely a hegyek között megbújó völgyek közötti átjárást mutatja meg a hágókon keresztül, egy molekula különböző állapotai közötti átmenetek számítógépes feltérképezését teszi lehetővé. A molekulák szerkezeti mozgásait, másszóval konformációs változásait egy hullámvasúton való utazásnak képzelhetjük el, amely a hegyek, völgyek és hágók sorát követve halad – és ez a kép végig kíséri a jelen dolgozatban összefoglalt, több mint három évtizedet átfogó kutatómunkát.

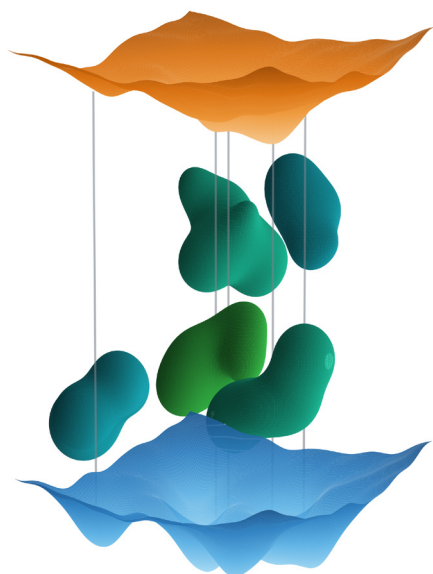
A kutatás a 4-12 szénatomos cikloalkánok konformációs analizisével kezdődött, ahogy erről az 1. ábrán bemutatott „megsárgult” különlenyomat tanúskodik. A cikloalkán gyűrűk teljes konformációs analízise során az MM2 PE felületen meghatároztuk az összes minimumot és nyeregpontot 25/50 kcal/mol energia ablakon belül, és feltérképeztük a konformációs átalakulások teljes hálózatát.² A legkisebb gáthoz tartozó átalakulási módok meglepően jól összehangolt, kollektív atomi mozgásként rajzolódtak ki (1. ábra). E munka kiterjesztéseként született meg a kisméretű, nagy amplitúdójú normálrezgések gyors számításán alapuló, hatékony konformációkeresési eljárás (*Low Mode Search*, LMOD).^{3,4} A kulcs gondolat – hogy a molekulaszervezeti mozgásokat kevés, kisméretű kollektív rezgési szabadsági fok ragadja meg – a fehérjék világában is meghatározó maradt, és így pl. elsőként tudtunk teljesen flexibilis dokkolást végezni a HIV integráz fehérjével,⁵ valamint nagyméretű fehérjehurkokat optimalni a JNK3 kinázban.⁶



1. ábra. A cikloalkánok konformációs átalakulási hálózatának „lépesódiagramjai” az 1993-as átfogó konformációs analizisből.² A diagramok – mint egy-egy hullámvasútpálya – a minimumokat és az őket összekötő legkisebb energiájú nyeregpontokat ábrázolják.

A fehérjék ugyanezt a hegyes-völgyes térkép logikát követik, egy lényeges különbséggel: itt a szintvonalak nem az energiát, hanem az egyes konformációk előfordulási valószínűségét jelölik. E valószínűség energia mértékegységben kifejezve kapjuk a *szabadentalpia* (SZE) felületet. A SZE felület minimumvölgyei a fehérje különböző, biológiailag releváns konformációinak felelnek meg, amelyek mindegyike más-más biológiai funkcióért felelős. Az egészséges fehérje a SZE felületen völgyről völgyre járva egyfajta táncot lejt, amit a sejt más fehérjékkel együtt az életet jelentő biokémiai körfolyamatokba koreografál össze (2. ábra). A SZE felület nézőpontjából számos betegség úgy értelmezhető, mint a hegyes-völgyes táj megváltozása (pl. mutáció hatására), ahol a módosult domborzat felborítja a fehérje gondosan koreografált táncát. A gyógyszertervezés legfőbb célja pedig az eredeti tánc helyreállítása. A 2. ábrán a kék felület az egészséges állapotot jelképezi, a narancssárga felület pedig a beteg állapotot. A két felület között jelképesen a fehérje különböző konformációit ábrázoltuk és a függőleges vonalak pedig a konformációk helyét jelölik ki a felületeken. A megváltozott domborzat megváltoztatja a konformációs valószínűségeket, és ez okozza a koreográfia felborulását.

* Levelező szerző. E-mail: ikolossvary@flagshipengineering.com



2. ábra. A fehérjekonformációk sematikus szabadentalpia-felülete mint egy 3-dimenziós térkép. Alul az egészséges felület (világoskék) a maga jól meghatározott minimumvölgyeivel; felül a megváltozott, „beteg” felület (sötét narancs) módosult domborzattal. A két felület között egy hipotetikus fehérje különböző konformációit ábrázoltuk a minimumok fölött, érzékelve a konformációs „táncot”.

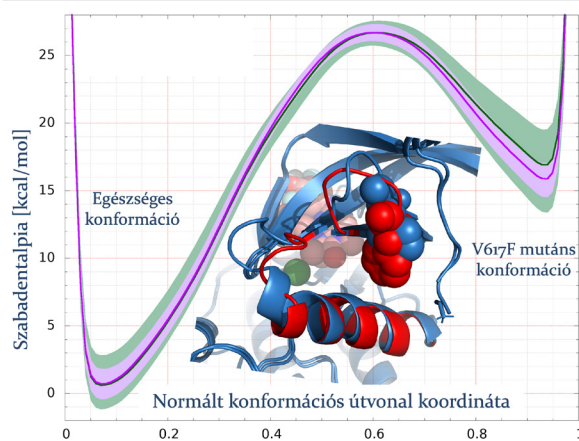
A fehérjék konformációs térképe összehasonlíthatatlanul bonyolultabb a 2. ábrán bemutatottnál, de a kísérletes szerkezetmeghatározás és az *AlphaFold*⁷ típusú szerkezetbecslés ma már bőséggel szolgáltat a minimumoknak megfelelő statikus szerkezeteket—a mozgás azonban nagyrészt rejtve marad. A hagyományos molekuladinamikai (MD) szimuláció a biológiailag fontos, mikroszekundumtól milliszekundumig (vagy tovább) tartó molekuláris folyamatok követésére általános felhasználású hardveren túlságosan lassú. E dolgozatban három, egymásra épülő megközelítést mutatunk be, amelyekkel a szabadentalpia-felület feltérképezését és a fehérjemozgás szimulációját asztali számítógépes léptékre hoztuk: (1) konformációs útvonal koordináta menti gyorsított mintavételezés; (2) a kovibrációs (együttrezgési) módok elmélete; (3) fizikai értelemmel felruházott, generatív gépi tanulás („utánégetős” molekuladinamika); és ezek gyógyszertervezési alkalmazásai.

2. A szabadentalpia-felület feltérképezése: konformációs útvonal menti kollektív változók és meta-eABF

A biológiailag releváns, nagy léptékű konformációs átmenetek tanulmányozásának kulcsa a *gyorsított mintavételezés* (enhanced sampling), amely a fázistér egy vagy több alkalmasan megválasztott kollektív változó (collective variable, CV) alterében nagyságrendekkel felgyorsítja a szimulációt, és egyúttal ad egy közelítést a CV tér SZE felületének domborzati viszonyaira. Munkánkban egy többlépéses eljárást dolgoztunk ki a fizikailag értelmezhető konformációs útvonal (path collective variable, PCV)

meghatározására és optimalizására.⁸ A PCV egy fokozatosan változó, fizikailag korrekt, deformált fehérje szerkezetekből (csomópontokból) álló „animációs” (morph) útvonal, amely két pl. Röntgen szerkezeti konformációt köt össze. Az útvonalat egy általunk kifejlesztett, anizotróp rezgési hálózati modellből (smooth anisotropic network model, SANM) számított közelítő szerkezetekből indítjuk, majd a szimuláció előrehaladtával az MD-trajektóriából vett „természetes” szerkezetekkel, iteratívan finomítjuk.

A keresési teret geometriai kényszerekkel szűkítjük az útvonal környezetére. Az általánosan használt kvadratikus büntetőfüggvény helyett az általunk bevezetett, reciprokat-függvényre épülő gátkényszer (ReBaCon) alkalmazása gyakorlatilag áthatolhatatlan, „kemény falként” viselkedik, és a szimulációt egy kb. 2 Å sugarú hajlékony cső belső térré korlátozza miközben a cső közepén lévő útvonal mentén mindkét irányban megengedi a természetes mozgást. A szimulációt a metadinamika és a Lagrange-féle adaptív torzítóerőt (eABF) ötvöző, rendkívül hatékony hibrid meta-eABF módszerrel végeztük.^{8,9} Az általunk javasolt eljárást három, gyógyszerkutatósi szempontból kiemelt példán mutattuk be: (1) az onkogén JAK2-V617F mutáns pszeudokináz-domén vad típusú konformációjának helyreállítása; (2) a cullin-RING fehérje óriáskomplexben lezajló ligáz ubikitinálás folyamatának vizsgálata a sejtben természetes módon elvégzett célzott fehérjelebontás területén és (3) az interferon-gének stimulátor fehérje (STING) ligandum kötés hatására kialakuló aktivált állapotának indukálása.



3. ábra. A JAK2 pszeudokináz-domén vad típusú (WT) és V617F mutáns konformációja közötti átmenet szabadentalpia-profilja, meta-eABF szimulációból, az átmeneti koordináta mentén. A sávok 10 (zöld), illetve 50 (lila) független szimuláció statisztikai hibáját, a folytonos görbék az átlagot jelölik; a molekulászerkezet a két Röntgenkonformáció egymásra illesztése.

A JAK2 V617F nyereség-funkciós mutációja számos vérképzőszervi daganat és gyulladásos állapot hátterében áll. McNally és munkatársai kimutatták, hogy bizonyos, a pszeudokináz-domén ATP-zsebébe kötődő ligandumok a mutáns domént a vad típusú konformáció felé tolják.¹⁰ A meta-eABF szimulációk ezzel összhangban azt mutatták, hogy a McNally-féle 2-es vegyület a szabadentalpia profilt

a vad típusú konformáció irányába billenti (3. ábra) és így valóban egy gyógyszerkutatási projekt alapját képezheti. Ez egy tipikus példája annak, amikor a gyógyszermolekula egy mutáns fehérjével alkotott komplexe a fehérje konformációját visszaállítja a vad típusú állapotba, és így helyreáll a tánc koreográfia.

3. Kovibrációs (együttrezgési) módok: fehérjedinamika két statikus szerkezetből

A normálrezgés-analízis (NMA) a számítási kémia születése óta a fehérjedinamika egyik alapeszköze. Legfontosabb tanulsága, hogy a legkisebb frekvenciájú, nagy kilengésű normálrezgések gyakran biológiai funkcióhoz köthetők. Ha két, eltérő funkcionális állapotot megtestesítő szerkezetet (pl. *apo* és *holo*, vad típusú és mutáns) egymásra illesztünk, az őket összekötő (lineáris morph) vektor – az ún. *funkcionális mód* – sok esetben hasonlít valamelyik kisfrekvenciás normálrezgéséhez. A gyakorlatban azonban egyetlen normálrezgés ritkán fed le jól a funkcionális módot.

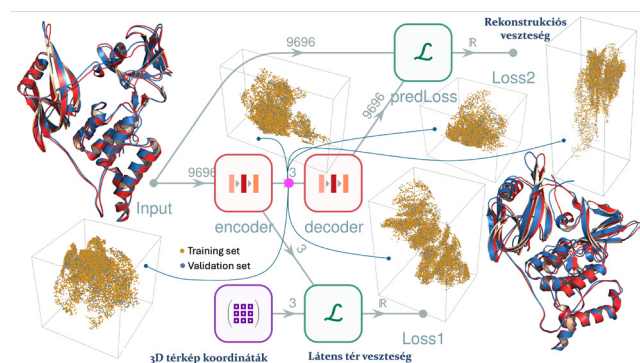
Erre kínál megoldást az általunk bevezetett *kovibrációs* (együttrezgési, „covib”) módok elmélete.¹¹ Egyetlen rezgés helyett a kisfrekvenciás módok *súlyozott szuperpozícióját* tekintjük, ahol az egyes módok súlyát a funkcionális módnak a különböző normálrezgés-sajátvektorokra vett vetülete adja. A JAK2 példáján az első 500 normálrezgés közül egyedül a harmadik mód mutatott mérsékelt átfedést a V617F→WT funkcionális móddal. Ezzel szemben M=20–100 normál módból kikevert kovibrációs módok aszimptotikusan közelítik a funkcionális módot, és már M=50 esetén is tökéletesen megjelenítik a biológiailag releváns „libikóka” hélix mozgást (lásd a videót),¹¹ amelyet egyetlen önálló normálrezgés sem tartalmaz. Fontos megemlíteni, hogy a normál módvektorokhoz hasonlóan a kovib módvektorok is összehangolt *lineáris* atomi elmozdulásokat definiálnak, és ezért közvetlen alkalmazásuk csak nagyon rövid amplitúddal lehetséges súlyos geometriai deformációk nélkül. E probléma megoldására dolgoztuk ki az eredetileg az LMOD-ba beépített ZIG-ZAG algoritmust,¹¹ amely a lineáris atomi mozgást görbevonalúvá transzformálja, és így akár 4-5 Å hosszúságú elmozdulást is lehetővé tesz a görbevonaltól mentén. Az algoritmus rövid, egyenes módirányú lépéseket (ZIG) és részleges energia-minimalizálási lépéseket (ZAG) váltogat, és így módon az egyensúlyi értékek közelében tartja a kemény szabadsági fokokat (kötéshossz, kötőszög) miközben hagyja, hogy a puha szabadsági fokok (torziós szög) mentén a fehérjeszerkezet jelentősen megváltozzon anélkül, hogy atomok egymásba ütköznenek. A kovib módszer tehát képes fehérjedinamikai mozgásokat modellezni mindösszesen két statikus (pl. Röntgen-) szerkezetből.

A kovibrációs módok egy másik természetes alkalmazása, amikor egyetlen statikus szerkezetből kiindulva „felrázzuk” vagy „megrezgetjük” a fehérjeszerkezetet úgy, hogy a ZIG-ZAG deformációt a leginkább flexibilis normálrezgések véletlen keverékéből előállított kovib mód mentén

végezzük. Ilyen módon a kovib algoritmus segítségével felszínre kerülhetnek az ún. *kriptikus* (rejtett) zsebek, amelyek a Röntgen-szerkezetekben zártak, de a fehérje természetes mozgása során feltárulnak, és értékes gyógyszer-támadáspontok lehetnek. Ez a folyamatban lévő munka a HUNREN TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoportjával való együttműködés keretében zajlik.

4. Egy újszerű neurális hálózat: az rMD „utánégetős” molekuladinamika

A fehérjeszerkezet-becslés gépi tanulási forradalma (*AlphaFold*, *RoseTTAFold*, *ESMFold*, *OpenFold*, *Boltz*, *Chai*, *Pearl* és társaik) ellenére a mesterséges intelligencia alapú molekuladinamikai szimulációk még gyerekcipőben járnak. A szerkezetbecslési neurális hálózatok legegyszerűbb változatainak közös eleme az *autoenkóder*, amely fehérjeszerkezeteket a *kódoló* hálózati rétegeken keresztül egy alacsony dimenziós *látens térbe* tömöríti, majd onnan azonos struktúrájú *dekódoló* rétegeken keresztül állítja vissza. Az egyszerű autoenkóderrel a betanítás után a látens tér tetszőlegesen választott pontjaiból fehérjeszerű szerkezetek generálhatók, amelyek azonban fizikai szempontból teljesen önkényesek, mert a látens tér nem bír semmilyen fizikai értelemmel.



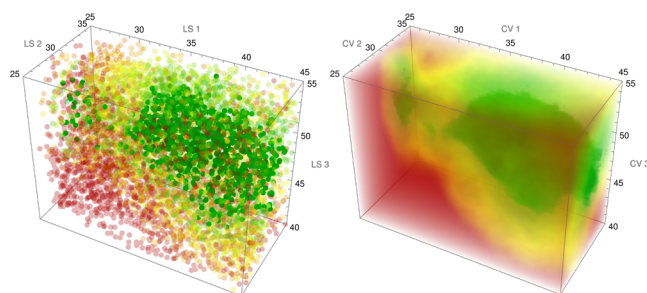
4. ábra. A fizikailag „informált” rMD autoenkóder-hálózat felépítése.¹²

A kódoló a két független meta-eABF szimulációból elmentett fehérjeszerkezetek Descartes-koordinátáit a háromdimenziós látens térbe tömöríti, a dekódoló pedig innen rekonstruálja az eredeti (kék) szerkezeteket a kimeneti oldalon (predLoss/Loss2, piros szerkezet). A látens tér-vesztesség (latentLoss/Loss1) a látens koordinátákat a kollektív változókhoz (colVars) kapcsolja, és a tanulás során a két veszteségfüggvényt együttesen optimalizáljuk. A rekonstrukciós veszteség (Loss2) a be- és kimenet közötti eltérést, a látens tér-vesztesség (Loss1) pedig a látens koordináták és az MD trajektória CV-koordinátái közötti eltérést minimalizálja. További részletek a szövegben találhatók.

A hagyományos autoenkóderek csak a predLoss/Loss2 veszteségfüggvényt (lásd a 4. ábrán) használják, amelynek az a sajátossága, hogy a hálózat inicializálásától függően a látens térben a pontfelhő eloszlása teljesen önkényes. A 4. ábrán 5 lényegesen különböző látens teret mutatunk be, amelyek 5 különböző inicializálásból erednek. Ezek a látens terek különböző lokális minimumoknak felelnek meg a hálózat optimalizálásában, de a végeredmény szempontjából lényegében egyenértékűek, azaz bármelyik optimált

modell hasonló pontossággal reprodukálja a bemeneti fehérjeszerkezeteket, azonban a látens tér egy tetszőleges pontjának dekódolása teljesen önkényes „fehérjeszerű” szerkezetet eredményez a kimeneti oldalon, aminek erősen limitált a gyakorlati haszna.

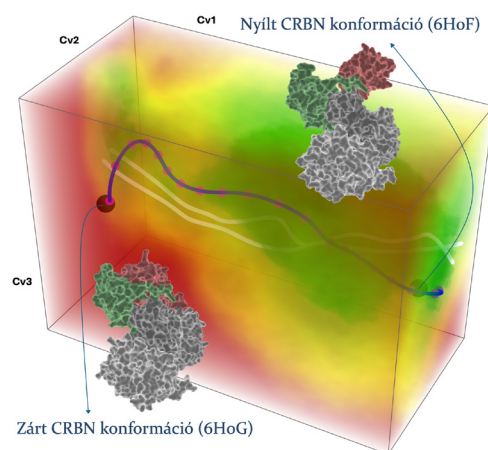
Az általunk javasolt újszerű neurális hálózat lényege az, hogy a látens teret egy *fizikai* térrel – a kollektív változók terében számolt szabadentalpia-térképpel – helyettesítjük.¹² A hálózat részleteit az 4. ábrán mutatjuk be. A kulcsfontosságú elem két veszteségfüggvény egyidejű optimalizálása, amelynek eredményeként a betanított hálózatban a látens koordináták közel egy-egyértelmű megfeleltetésbe kerülnek a CV-koordinátákkal. Az 5. ábrán egymás mellett ábrázolt látens tér pontfelhője a baloldalon (a jelen esetben 2 független szimulációból elmentett 10 ezer kódolt fehérjeszerkezettel) és a CV-térben meta-eABF-el számolt szabadentalpia-térkép szerkezete a jobboldalon feltűnően hasonlóak, és pontosan ez az, ami fizikai tartalommal „itatja át” a látens teret, ugyanis így a szerkezetgeneráláshoz közvetlenül a szabadentalpia-térkép használható.



5. ábra. A betanított látens tér (bal, Ls) és a kollektív változók terében számolt szabadentalpia-térkép (jobb, Cv) összehasonlítása.¹² A 10 000 MD trajektória szerkezet látens térben elfoglalt pontjai (baloldal) és a nagy felbontású szabadentalpia-térkép (jobboldal) szerkezete feltűnően hasonló. A zöld–sárga–piros színskála 0–15 kcal/mol relatív szabadentalpia értékeket jelöl; a biológiailag releváns konformációk a zöld tartományba esnek.

A módszert a célzott fehérjelebontás (molekuláris ragasztók, pl. a pomalidomid) szempontjából központi jelentőségű cereblon (CRBN) fehérje – az E3 ligáz szubsztrátfelismerő alegysége – nyílt→zárt konformációs átmenetén mutatjuk be. Három kollektív változó mentén meta-eABF szimulációval háromdimenziós szabadentalpia-térképet készítettünk,¹¹ majd a hálózatot betanítottuk a szimulációs adatokkal. Egy Nvidia RTX 4080-as GPU-val ellátott asztali számítógépen a két, egyenként 1 mikroszekundumos szimuláció egy hétig tartott, a hálózat betanítása pedig mindössze 2 órát vett igénybe. A betanított hálózati modell a későbbiekben az „utánégetés” folyamán lehetővé teszi, hogy a SZE térképen tetszőleges útvonalakat jelöljünk ki, amelyek mentén a modell néhány másodperc alatt generálja a kijelölt útvonalhoz tartozó konformációs átmenetet (6. ábra). Az rMD tehát mesterséges intelligencia alapon egy már lefutott MD-szimuláció „utánégetőjeként” olyan konformációs mechanizmusokat képes feltárni, amit maga az MD-szimuláció elkerült. A 6. ábrán a vastag kék vonal mutat

egy ilyen útvonalat, amely a nyílt és a zárt CRBN Röntgen-szerkezeteket köti össze. Jól lehet látni, hogy a konformációs átmenet termodinamikailag csak egy szűk csatornán keresztül valósulhat meg a zöld tartományon belül. Az rMD hálózat a lila pontoknak megfelelő CRBN szerkezeteket generálta, amelyek animációja¹¹ három dimenzióban jeleníti meg a kék vonalnak megfelelő konformációs átmenetet. Referenciaként a két fehér görbével két független, a 2. pontban tárgyalt konformációs útvonal szimuláció (meta-eABF PCV) nyomvonalait ábrázoltuk.



6. ábra. A CRBN nyílt→zárt konformációs átmenetének feltételezett, alacsony szabadentalpia gáttal rendelkező útvonala a háromdimenziós szabadentalpia-térképen.¹¹ A vastag kék vonal a nyílt (6H0F) és a zárt (6H0G) Röntgen-szerkezeteket összekötő útvonalat mutatja, amelynek mentén az rMD hálózat mesterséges intelligencia alapon generálta a feltételezett átmeneti mechanizmust megőrkítő pszeudo-trajektóriát. További részletek a szövegben találhatóak.

5. Összefoglalás

Székfoglaló előadásunkban bemutattuk, hogyan készítsünk térképet fehérjék konformációs tájegységeinek bejárásához. Az útvonal menti kollektív változók és a meta-eABF a nagy léptékű átmenetek szabadentalpia-profilját adják; a ko-vibrációs módok két statikus szerkezetből nyernek dinamikai információt és kriptikus zsebek feltárására is alkalmazhatóak, az „utánégetős” rMD molekuladinamika pedig fizikai tartalommal felruházott generatív hálózati modell alkalmazásával kapcsolja össze a mesterséges intelligencia alapú statikus fehérje szerkezetbecslést a mozgásalapú fehérjedinamikával. A bemutatott eljárások asztali számítógépes környezetben teszik lehetővé biológiailag releváns szimulációk hatékony alkalmazását a gyógyszertervezésben.

Köszönetnyilvánítás

Negyvenéves kutatópályám elképzelhetetlen lenne szüleim, családom, barátaim, tanítóim és tanárain, valamint számos munkatársam nélkül, akiknek hálás köszönetemet fejezem ki.

Hivatkozások

- Kolossváry, I.; <https://www.flickr.com/photos/mtasajto/albums/72177720333225106>
- Kolossváry, I.; Guida, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2107–2119. <https://doi.org/10.1021/ja00059a003>
- Kolossváry, I.; Guida, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5011–5019. <https://doi.org/10.1021/ja952478m>
- Kolossváry, I.; Guida, W. C. *J. Comp. Chem.* **1999**, *20*, 1671–1684. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19991130\)20:15<1671::AID-JCC7>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19991130)20:15<1671::AID-JCC7>3.0.CO;2-Y)
- Keserű, G. M.; Kolossváry, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12708–12709. <https://doi.org/10.1021/ja0160086>
- Kolossváry, I.; Keserű, G. M. *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 21–30. [https://doi.org/10.1002/1096-987X\(20010115\)22:1<21::AID-JCC3>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1096-987X(20010115)22:1<21::AID-JCC3>3.0.CO;2-I)
- Jumper, J.; Evans, R.; Pritzel, A.; et al. *Nature* **2021**, *596*, 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Kolossváry, I.; Sherman, W. *J. Phys. Chem. B* **2023**, *127*, 5214–5229. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c02028>
- Fu, H.; Zhang, H.; Haochuan, C.; Shao, X.; Chipot, C.; Cai, W. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 4738–4745. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.8b01994>
- McNally, R.; Li, Q.; Li, K.; Dekker, C.; Vangrevelinghe, E.; Jones, M.; Chéne, P.; Machauer, R.; Radimerski, T.; Eck, M. *J. ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 587–593. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00722>
- Kolossváry, I. *JACS Au* **2024**, *4*, 1303–1309. <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00109>
- Kolossváry, I. *PNAS Nexus* **2026**, *5*, pgaf408. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgaf408>

On the trail of proteins on a roller coaster: from mapping conformational free-energy surfaces to computational drug design

Molecular structures are not static; they explore vast conformational space. One of the most successful models in computational chemistry, the potential-energy surface and free-energy landscape, lets researchers study conformational dynamics on maps that resemble a tourist's guide. This short note traces four decades of my roller-coaster ride across this molecular landscape, from small-ring conformational analysis to protein dynamics and drug discovery. A foundational study mapped the full network of interconversion pathways of the C4–C12 cycloalkanes² and led to Low Mode Search,^{3–6} based on using a few low-frequency normal modes that capture biologically relevant protein motions.

On the “proteographical” map, contours represent the probability of different conformations, expressed in energy units as the free energy. Minimum-free-energy valleys correspond to distinct, biologically relevant conformations, and proteins perform the dance of life by moving from valley to valley choreographed by cell's biochemical pathways. Many diseases arise from altered terrain that disrupts this choreography, and drug discovery aims to restore the original dance.

Molecular dynamics simulations are essential for understanding free-energy landscapes, but conventional MD is too slow on commercial hardware for practical drug discovery. Biased MD addresses this limitation by accelerating dynamics in a small subspace defined by a few biologically relevant collective variables. In this CV space, hundreds of microseconds of hypothetical unbiased simulations can be replaced by hundreds of nanoseconds of biased simulations, yielding a three-order-of-magnitude speedup on GPU desktop computers. We applied one-dimensional path-

CV simulations in the meta-eABF framework^{8,9} to study conformational transitions in several systems, including the oncogenic JAK2-V617F pseudokinase domain.¹⁰

A different approach, our co-vibrational modes theory, extracts dynamic information from two static X-ray structures through a weighted superposition of low-frequency normal modes.¹¹ Using covib modes, we reproduced the seesaw helix motion that dominates the conformational transition between wild-type and mutant JAK2-V617F structures, which no single mode captured. Covib modes can also “shake” a single protein structure to expose cryptic pockets that are closed in X-ray structures but may open during natural protein motion and serve as drug targets.

Finally, although machine learning methods such as AlphaFold⁷ have transformed protein structure prediction, AI-based simulation of protein motion remains in its infancy. Our reinforced molecular dynamics (rMD)¹² method was designed to give the otherwise physics-agnostic latent space of neural networks real physical meaning. We showed that a network can be trained by optimizing two loss functions simultaneously, so the latent space can be replaced by the free-energy map obtained from meta-eABF simulation. We demonstrated rMD on the open-to-closed transition of cereblon (CRBN), central to molecular-glue degraders. rMD acts as an afterburner for a completed simulation: one can draw an arbitrary path on the free-energy map and generate the corresponding conformational transition in seconds. Together, these methods bring large-scale exploration of biologically relevant protein motions into computational drug discovery on affordable GPU-enabled desktop computers.

Fémkomplexek biospeciációja – Fókuszban a multidrog rezisztens rákos sejteken szelektíven ható vegyületek

ENYEDY Éva Anna*

**Szegedi Tudományegyetem, Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék, Funkcionális Fémkomplexek Kutatócsoport, Dóm tér 7-8., 6720, Szeged, Magyarország*

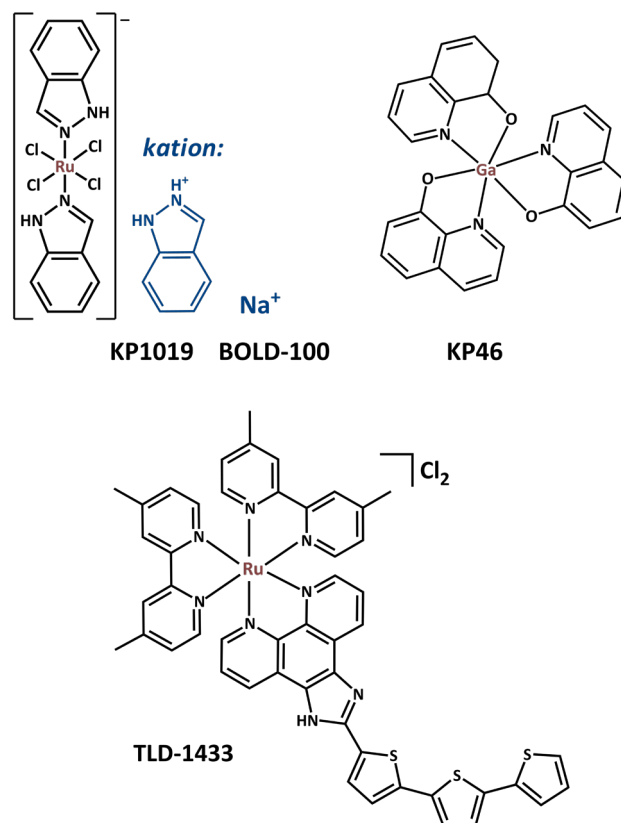
1. Bevezetés

A *Funkcionális Fémkomplexek Kutatócsoport* 2019-ben jött létre a Magyar Tudományos Akadémia Lendület programjának köszönhetően. A kutatócsoport munkájának célja rákellenes vegyületek, köztük fémkomplexek, fejlesztése és azok oldategyensúlyi folyamatainak, valamint farmakokinetikai viselkedésükben és a hatásmechanizmusukban szerepet játszó fizikai-kémiai tulajdonságaik minél mélyebb szintű megismerése. Ezen tulajdonságok és endogén vegyületekkel való kölcsönhatásuk átfogó jellemzése különböző spektroszkópai, elektrokémiai és elválasztástechnikai módszerekkel segíti a kémiai szerkezet, a vizes oldatbeli viselkedés és a biológiai hatás közötti összefüggések feltárását. Ezeknek a korrelációknak az ismerete fontos részét képezi a racionális gyógyszerfejlesztési folyamatnak és segíti az új (fém)vegyületek tervezését és a tulajdonságok optimalizálását a preklinikai fázisban.

A kutatócsoportban folyó munka elsősorban bioaktív ruténium-, ródium-, gallium-, vas- és rézkomplexek, 8-hidroxikinolin (HQ) és tioszemikarbazon származékok vizsgálatára irányul. A jellemzett fém–ligandum, fémkomplex–fehérje, ligandum–fehérje kölcsönhatásokra vonatkozó termodinamikai és kinetikai adatok birtokában modellezni tudjuk biológiailag releváns koncentrációviszonyok és bioligandumok jelenlétében a fémkomplexek viselkedését.

Napjainkban a daganatos betegségek kezelésében egyre nagyobb szerepet kapnak a célzott kismolekulás gyógyszerek és az immunterápiás módszerek, ugyanakkor a hagyományos kemoterápiás szerek továbbra is a klinikai gyakorlat alapvető elemei, különösen kombinált terápiaik részeként. A fémalapú rákellenes gyógyszerek közül a ciszplatina több mint 45 éve áttörést hozott a kemoterápiában, a karboplatin és az oxaliplatin együtt ma is széles körben alkalmazott készítmény.^{1,2} A kemoterápiás szerek, így a platina(II)-tartalmú komplexek hatékonyságát is azonban gyakran korlátozzák a súlyos mellékhatások, valamint a multidrog-rezisztencia (MDR) kialakulása.^{2,3} Ezen problémák új típusú, hatékonyabb és szelektívebb rákellenes gyógyszerjelöltek fejlesztését teszik szükségessé. Az új

jelöltek közül több fémkomplex már a klinikai vizsgálatok fázisába is eljutott, mint például a ruténium-tartalmú KP1019, BOLD-100,^{4,5} melyek csak kationjaikban térnek el egymástól, a TLD-1433,⁶ valamint a KP46 kódú galliumkomplex⁷ (1. ábra). Ugyanakkor számos szerves hatóanyag terápiás aktivitása szorosan kapcsolódik esszenciális fémionokkal kialakuló kölcsönhatásokhoz: metalloenzimek gátlásával, a sejtek fémion- vagy redoxi homeosztázisának megzavarásával fejtik ki hatásukat. Ezért mind a fémalapú gyógyszerjelöltek, mind a fémionokkal kölcsönható szerves molekulák fejlesztésében alapvető fontosságú a fémkomplexek képződésének részletes megismerése.



1. Ábra. Két klinikai vizsgálatba jutott Ru(III)-komplex: KP-1019 és BOLD-100, a Ru(II)-tartalmú TLD-1433 és a trisz(8-kinolinolátó) gallium(III) (KP46).

* Tel.: +36 62 544 334; e-mail: enyedy@chem.u-szeged.hu

A közlemény a Magyar Tudományos Akadémia VII. Kémiai Tudományok Osztály 2026. február 17-ei osztályülésén elhangzott előadás alapján készült.

Biospeciációs vizsgálataink számos esetben bizonyították már, hogy a gyógyszerjelöltek oldatkémiai tulajdonságai alapvetően meghatározzák a biológiai rendszerekben való viselkedést. Megmutattuk például hogy a bisz-indazol ruténium(III)-komplexek (KP1019, BOLD-100, 1. ábra) és a bilirubin között kialakuló versengés a humán szérumalbumin azonos kötőhelyéért magyarázatot ad a készítmények csökkent hatékonyságára emelkedett bilirubinszintű betegekben.⁸ Korrelációs elemzéseink rámutattak arra, hogy a nM-os citotoxicitású *N*-diszubsztituált tioszemikarbazonok daganatellenes aktivitását döntően az *in situ* képződő réz(II)-komplexek stabilitása és redukálhatósága határozza meg.^{9,10} Igazoltuk továbbá, hogy a klinikai vizsgálatokban is szereplő COTI-2 tioszemikarbazon és származékainak réz(II)- és glutationtartalmú vegyes-ligandumú komplexek stabilitása kulcsszerepet játszik a gyógyszerrezisztencia kialakulásában.^{11,12} Magyarázatot tudtunk adni két klinikai fejlesztés alatt álló, hasonló szerkezetű gallium(II-I)-komplex, a KP46 (1. ábra) és a trisz(maltolát)gallium(II-II) eltérő biológiai viselkedésére is. Megmutattuk, hogy ezen utóbbi komplexszel szemben a nagyobb stabilitású és lipofilebb KP46 eredeti formájában marad a vészsérumban, erősen kötődik albuminhoz és eltérő sejtfelvételi útvonalat követ.¹³

A fenti eredményeink vezettek kutatásaink jelenlegi egyik fő irányához, a fémionokkal erős kölcsönhatásra képes, multidrog-rezisztens rákos sejteken fokozott citotoxicitást kifejtő 8-hidroxi-kinolin származékok vizsgálatához. Az MDR kialakulásának egyik legfontosabb oka a P-glikoprotein efflux sztranszporter fokozott működése, ami csökkenti a gyógyszerek sejten belüli koncentrációját.¹⁴ Az MDR daganatsejteken szelektíven ható vegyületek azonosítását célzó nagyszámú biológiai adat korábbi elemzése ('data mining') rámutatott arra, hogy a leghatékonyabb vegyületek között feltűnően nagy arányban fordulnak elő komplexképző molekulák, köztük tioszemikarbazonok, 1,10-fenantrolin és HQ származékok.^{15,16} Kutatásaink központi kérdése, hogy a fémkomplexek képződése milyen szerepet játszik az MDR-szelektív daganatellenes hatás kialakulásában, ill. milyen módon javíthatjuk az ilyen vegyületek gyógyszerkémiai tulajdonságait. Jelen közleményben ezen kutatási területen elért legfontosabb eredményeinket foglalom össze.

2. MDR-szelektív 8-hidroxi-kinolinok oldategyensúlyi tulajdonságai és MDR-szelektivitásuk kapcsolata

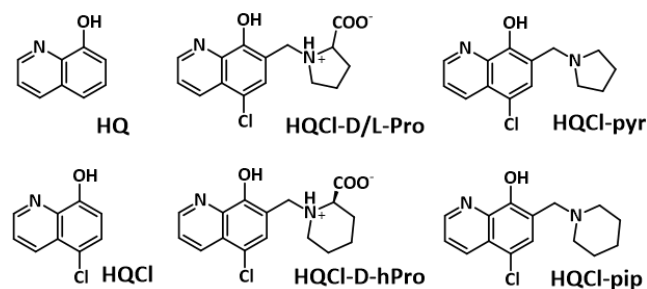
2.1. A vizsgált 8-hidroxi-kinolinok oldatkémiai tulajdonságai és citotoxicitásuk kapcsolata

A 8-hidroxi-kinolin származékok biológiai hatását nemcsak szerkezetük, hanem oldatkémiai tulajdonságaik is jelentősen befolyásolják. Különösen fontos szerepet játszanak a sav-bázis tulajdonságok, amelyek meghatározzák a molekulák protonáltsági állapotát, töltését, lipofilitását és vízben való oldhatóságát fiziológiás pH-n. Ezek a paraméterek alapvetően befolyásolják a sejtmembránon törté-

nő átjutást is. Néhány kiválasztott HQ származék szerkezeti képletét a 2. ábra mutatja.

Az egyszerű 8-hidroxi-kinolinoknak (HQ, HQCl) teljesen protonált állapotban két disszociábilis csoportja van: a kinolinium nitrogén és a fenolos hidroxilcsoport. A Mannich-bázis származékokban (HQCl-pyr, HQCl-pip) ehhez egy alifás ammóniumcsoport is társul, ill. az aminosav-hibridek (HQCl-D/L-(h)Pro) még egy karboxilcsoporttal is rendelkeznek. Ennek következtében fiziológiás pH-n a különböző vegyületcsaládok eltérő protonáltsági állapotban fordulnak elő.

A 2. ábrán lévő vegyületek OH-csoportjának pK_a értékei az 1. táblázatban láthatóak, a gyógyszerérzékeny MES-SA és az MDR MES-SA/Dx5 sejtvonalakon meghatározott citotoxicitásokat jellemző IC_{50} értékekkel, valamint termodinamikai oldhatóságukkal (S) együtt. A biológiai adatokat együttműködő partnereink (Szakács G. csoportja) határozták meg.



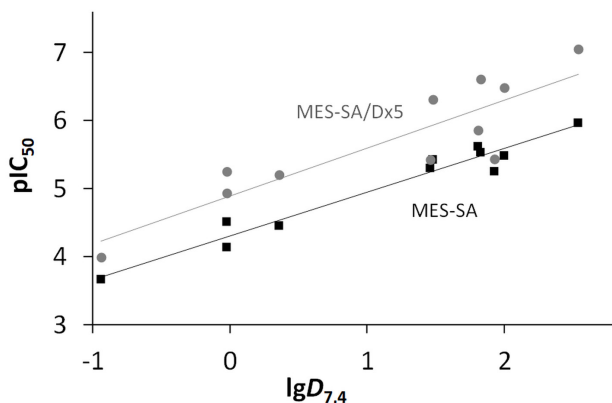
2. Ábra. Néhány vizsgált egyszerű és Mannich-bázis HQ származék képlete.

1. Táblázat. Néhány 8-hidroxi-kinolin citotoxicitása (IC_{50}) MES-SA és MES-SA/Dx5 sejtvonalakon, szelektivitási aránya (SR), hidroxilcsoportjának proton disszociációs állandójának tízes alapú negatív logaritmus (p*K_a* (OH)), és oldhatósága pH = 7,4-n ($S_{7,4}$).¹⁷⁻¹⁹ {*t* = 25,0 °C, *I* = 0,1 M KCl}

	IC_{50} (μM)		SR	pK_a (OH)	$S_{7,4}$ (mM)
	MES-SA	MES-SA/Dx5			
HQ	2,5	1,39	1,8	9,51	~0,5
HQCl	5,0	3,8	1,3	9,13	~0,1
HQCl-pip	1,09	0,09	12	7,42	0,254
HQCl-pyr	2,94	0,25	12	7,53	0,516
HQCl-D-hPro	35,4	6,3	5,6	7,49	>5
HQCl-D-Pro	73,6	11,6	6,3	7,77	>10
HQCl-L-Pro	31,3	5,6	5,6	7,63	>10

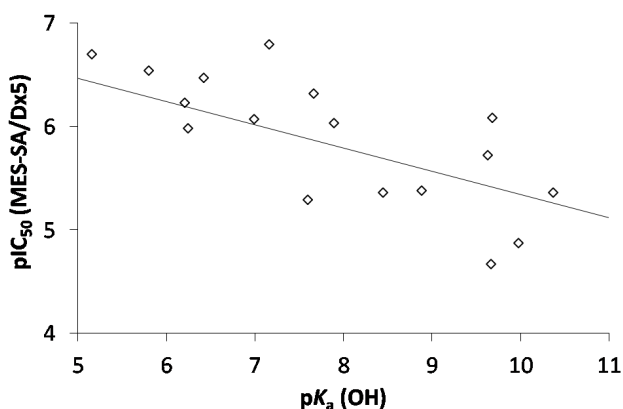
A vegyületek pK_a értékei¹⁷⁻¹⁹ alapján a HQ és HQCl pH 7,4-en gyakorlatilag semleges molekulaként van jelen. A HQCl-pyr és HQCl-pip Mannich-bázisok ezzel szemben közel azonos arányban fordulnak elő protonált (H_2L^+) és semleges (HL) formában, míg az aminosav-hibrid származékok esetében a semleges ikerionos és az anionos forma egyaránt jelentős mennyiségben jelen van. Ez utóbbi vegyületek vízben való oldhatósága ennek következtében nagyságrendekkel nagyobb. Az oldatkémiai tulajdonságok

és a biológiai aktivitás kapcsolatát vizsgálva összefüggést találtunk a lipofilitás és a citotoxicitás között (3. ábra).¹⁷ Lineáris összefüggés figyelhető meg a vegyületek n -oktanol/ H_2O megoszlási hányadosának tízesalapú logaritmus (lg $D_{7,4}$) és a pIC₅₀ értékek között mind a kétféle vizsgált sejtvonalon, ami arra utal, hogy ezekben a sejtekben a vegyületek felvétele döntően passzív diffúzióval történik, amelyet elsősorban a membrán-permeabilitás határoz meg. A MES-SA/Dx5 sejteknél azonban ez az összefüggés lényegesen gyengébb, ami további tényezők meghatározó szerepét mutatja.



3. Ábra. Néhány 8-hidrokinolin származék citotoxicitása (pIC₅₀) és lipofilitása (lg $D_{7,4}$) közötti összefüggés MES-SA ($R^2 = 0,96$; $p < 0,001$) és MES-SA/Dx5 ($R^2 = 0,78$; $p < 0,001$) sejtvonalakon. Az ábra a 17. számú hivatkozásban található 1. ábra adaptációja.

A hidroxilcsoport pK_a értéke és a citotoxicitás között ugyanakkor a rezisztens sejtekben egyértelmű kapcsolat figyelhető meg (4. ábra).^{20,21} A pK_a csökkenésével a vegyületek citotoxikus hatása fokozódik az MDR sejtekben, míg a gyógyszerérzékeny sejtekben hasonló összefüggés nem mutatható ki. Ez arra utal, hogy az OH-csoport savassága, illetve az ebből következő elektroneloszlás és koordinációs sajátságok különösen fontos szerepet játszanak az MDR-sejtekkel szembeni aktivitás kialakulásában.



4. Ábra. Néhány 8-hidrokinolin származék MES-SA/Dx5 sejtvonalon mért citotoxicitása (pIC₅₀) és pK_a (OH) értéke közötti összefüggés ($R^2 = 0,56$; $p < 0,001$). Az ábra a 21. számú hivatkozásban található 6.a ábra adaptációja.

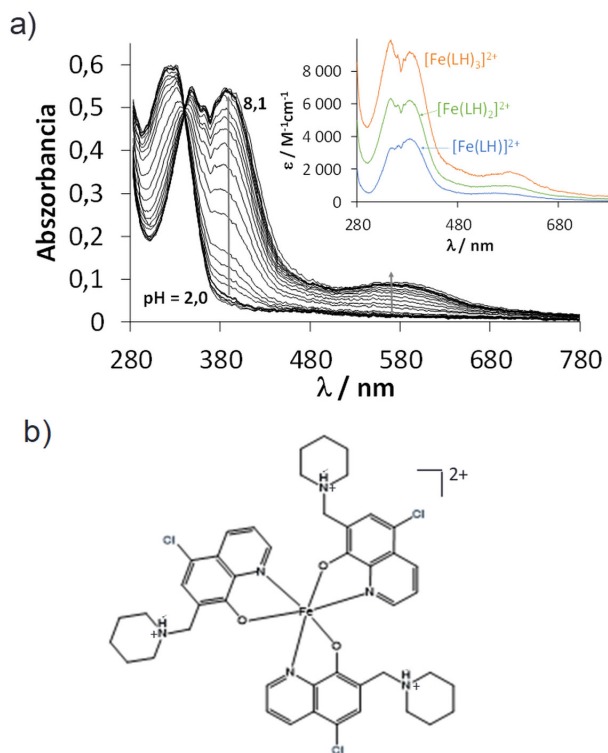
Egy 120 vegyületből álló, szerkezetileg változatos 8-hidrokinolin-származék könyvtáron is megerősítettük az így feltárt összefüggést,²¹ amihez a kísérletileg meghatározott mellett a ChemAxon Marvin programjával²² jósolt pK_a értékeket is felhasználtunk. Emellett rámutattunk arra, hogy az R5-helyzetű klór szubsztituens és az R7-helyzetű aminometil-csoport együttes jelenléte kedvező az MDR-szelektivitás kialakításához.^{20,21}

A sav-bázis tulajdonságok alapvetően meghatározzák a ligandumok fémionkötő képességét is. Ennek megfelelően a következő fejezet a vizsgált HQ-származékok Fe(II)- és Fe(III)-ionokkal kialakuló kölcsönhatását tárgyalja, melynek fontos szerepe van a hatásmechanizmusban.

2.2. A vizsgált MDR-szelektív 8-hidrokinolinok kölcsönhatása vasionokkal

A 8-hidrokinolin származékok MDR-szelektív citotoxicitásának hatásmechanizmusát vizsgálva arra a megállapításra jutottunk, hogy a legígéretesebb vegyületek a P-glikoproteint túlermelő rezisztens rákos sejtekben jelentős intracelluláris vaskoncentráció-csökkentést idéznek elő.²⁰ Ezzel összhangban vas(III)-sók egyidejű adagolása csökkentette ezen vegyületek citotoxikus hatását az MDR-sejtekben, míg a P-glikoprotein gátlása megakadályozta ezt a vasszint csökkenést.²⁰ Ezek alapján az MDR-szelektív HQ-k hatásmechanizmusának kritikus lépése a celluláris vas-homeosztázis felborítása. Feltételezésünk szerint a ligandumok a sejten belül nagy stabilitású vaskomplexe-ket képeznek, amelyeket a P-glikoprotein felismer és hatékonyan eltávolít a sejtől, ezáltal funkcionális vashiányt idézve elő.^{20,21} A vas oxidációs állapota ezekben a komplexben még nem tisztázott.

Ezek alapján kiemelt jelentőségűvé vált minél nagyobb számú HQ származék Fe(II)- és Fe(III)-ionokkal kialakuló komplexeinek részletes oldategyensúlyi jellemzése. UV-látható spektrofotometriás titrálások segítségével már több ligandum esetén meghatároztuk a képződő komplexek stabilitási szorzatait, valamint ciklikus voltammetriás és spektroelettrokémiai vizsgálatokkal jellemeztük a komplexek redoxi tulajdonságait.^{19,23} Ilyen spektrumsorozatot mutat a Fe(II) – HQCl-pip rendszerrel az 5.a ábra, melyet oxigénmentes körülmények között mértünk.



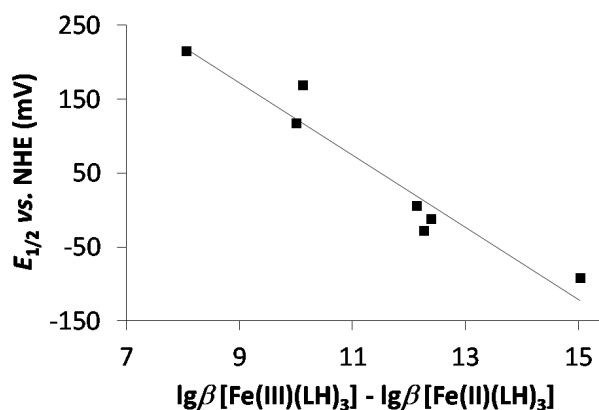
5. Ábra. a) A Fe(II) – HQCl-pip (1:3) rendszer UV-látható spektrofotometriás titrálása a 2,0-8,1 pH tartományban, és a mono-, bisz- és trisz-ligandumú komplexek számított egyedi moláris spektrumai. Az ábra a 19. számú hivatkozásban található 3.a ábra adaptációja. b) A pH 7,4-n domináns $[\text{Fe(II)(HQCl-pip)}_3]^{2+}$ komplex szerkezete.

A vizsgált ligandumok mind Fe(II)-, mind Fe(III)-ionokkal nagy stabilitású mono-, bisz- és triszkomplexeket képeznek (N,O) koordinációs móddal.^{19,23} Fiziológias pH-n ligandumfelesleg mellett a protonált trisz-ligandumú komplexek a dominánsak (ld. 5.b ábra). A stabilitási szorzatok alapján pFe(II)- és pFe(III)-értékeket számítottunk pH 7,4-n a 2. ábrán lévő ligandumok esetében (kiv. HQCl) a vasionok felé mutatott affinitásuk összehasonlítása érdekében (2. táblázat). A kapott pFe értékek alapján valamennyi vegyület hatékony vaskelátornak tekinthető fiziológias körülmények között. Az alapvegyülethez (HQ) képest viszont a Mannich-bázis származékok pFe(III) és pFe(II) értékei közötti különbségek jóval kisebbek, ami kihat a redoxi potenciálra is. A vaskomplexek redoxi tulajdonságainak jellemzésére ciklikus voltametriás vizsgálatokkal félértékpotenciálokat ($E_{1/2}$) határoztunk meg (2. táblázat).

2. Táblázat. Néhány 8-hidroxikinolin vaskomplexére vonatkozó pFe(III) és pFe(II) (pH = 7,4; $c_L = 10 \mu\text{M}$, $c_{Fe} = 1 \mu\text{M}$) és félérték potenciál érték ($E_{1/2}$ vs. NHE).¹⁹ { $t = 25,0^\circ\text{C}$, $I = 0,1 \text{ M KCl}$ }

	pFe(III)	pFe(II)	$E_{1/2}$ (mV)
HQ	10,3	7,7	-230
HQCl-pip	8,3	8,4	+169
HQCl-pyr	7,4	7,6	+118
HQCl-D-hPro	9,7	8,0	+6
HQCl-D-Pro	9,7	8,0	-28
HQCl-L-Pro	9,5	7,8	-12

Az $E_{1/2}$ értékek viszonylag erős korrelációt mutatnak a Fe(III)- és Fe(II)-tris-ligandumú komplexek stabilitási szorzatainak (β) hányadosának tízes alapú logaritmusával (6. ábra). Tehát a redoxi folyamat közel reverzibilis és ugyanaz a koordinációs geometria marad fenn a két oxidációs állapot között ezen komplexeknél. Az $E_{1/2}$ értékek alapján az MDR-szelektív vegyületek Fe(III)/Fe(II) redoxi potenciálja a pozitívabb értékek felé tolódik a referencia, nem MDR-szelektív HQ-hoz képest, ami a Fe(III)-állapot kisebb relatív stabilitására, illetve a Fe(II)-állapot kedvezőbb stabilizálására utal. Ezek a különbségek valószínűleg hozzájárulnak a vegyületek eltérő MDR-szelektivitásához.



6. Ábra. Félérték potenciál értékek ábrázolása a $[\text{Fe(III)(LH)}_3]$ és $[\text{Fe(II)(LH)}_3]$ komplexek $\lg\beta$ értékeinek különbségének függvényében a HQCl-pyr, HQCl-pir, HQCl-L/D-(h)Pro, valamint HQCl-L-Pro nitro analógja (HQNO₂-L-Pro) és a szulfoxin esetében ($R^2 = 0,93$; $p < 0,001$). Az ábra a 19. számú hivatkozásban található 11. ábra adaptációja.

2.3. A vizsgált MDR-szelektív 8-hidroxikinolinok félszendvics organoródiium komplexei

Az MDR-szelektív HQ származékok fejlesztésének egyik legnagyobb kihívása a vegyületek rendkívül alacsony vízdoldhatósága. Bár a leghatékonyabb ligandumok jellemzően erősen lipofil karaktere (3. ábra) elősegíti a sejtekbe jutást és hozzájárul a kiemelkedő citotoxicitáshoz, ez a tulajdonság egyúttal komoly akadályt gördít a gyógyszerformulálás és az *in vivo* alkalmazás elé. Ezen ellentmondás feloldására kutatócsoportunk több, egymást kiegészítő stratégiát dolgozott ki a gyógyszerkémiai tulajdonságok javítására.

Első lépésként – a korábban már ismertetett módon – aminosavrészt tartalmazó 8-hidroxikinolin-hibrideket állítottunk elő (HQCl-L/D-(h)Pro, HQNO₂-L-Pro) együttműködő partnereinkkel (Szatmári I. csoportja).²⁴⁻²⁶ Ezek a vegyületek az ikerionos szerkezetüknek köszönhetően kiválóan oldódnak vízben fiziológias pH-n (1. táblázat). A biológiai vizsgálatok ugyanakkor egyértelműen rámutattak arra, hogy a vegyületek állandó hidrofil jellege kedvezőtlenül befolyásolja a citotoxicitást.²⁴⁻²⁶

Ezt követően a vízdoldhatóság javítása érdekében félszendvics Rh(III)(h⁵-C₅Me₅)- és Ru(II)(h⁶-p-cimol)-komplexeiket alkalmaztunk a magas MDR-szelektivitást mutató

HQCl-pip és HQCl-pyr (2. ábra) ligandumokkal.¹⁸ A fémorganikus komplexeket $[M(h^{5/6}\text{-arén})(HL)Cl]Cl$ formában állítottuk elő, szerkezetüket 1H , ^{13}C NMR, ESI-MS módszerekkel igazoltuk. A $[Rh(\eta^5\text{-}C_5Me_5)(HQCl\text{-}pip)Cl]Cl$ komplexet röntgenkristallográfiás módszerrel is jellemeztük, ami megerősítette a ligandum (N,O) donoratomokon keresztüli kétfogú koordinációját. Ezek a fémorganikus komplexek vizes oldatban széles pH-tartományban nagy stabilitásúak. A komplexképzés jelentősen növelte a vegyületek hidrofíli karakterét, amelyet a fiziológiás körülmények között végbemenő Cl^-/H_2O ko-ligandumcsere tovább növelt. A két fémplatform biológiai viselkedése azonban jelentősen eltért a citotoxicitási adatok alapján (3. táblázat).¹⁸

3. Táblázat. A HQCl-pyr és HQCl-pip 8-hidroxikinolinok fűszendvics komplexeinek citotoxicitása (IC_{50}) MES-SA és MES-SA/Dx5 sejtvonalakon, valamint szelektivitási aránya.¹⁸

	IC_{50} (μM)		SR
	MES-SA	MES-SA/Dx5	
Ru($\eta^6\text{-}p\text{-cimol}$)-HQCl-pip	3,46	1,92	1,8
Ru($\eta^6\text{-}p\text{-cimol}$)-HQCl-pyr	8,97	2,78	3,2
Rh($\eta^5\text{-}C_5Me_5$)-HQCl-pip	2,04	0,22	9,1
Rh($\eta^5\text{-}C_5Me_5$)-HQCl-pyr	2,97	0,19	16

A $Rh(\eta^5\text{-}C_5Me_5)$ -komplexek a szabad ligandumokhoz hasonló citotoxicitást és SR értékeket mutattak, ami összhangban áll a gyors ligandumcsere-folyamatokkal és a HQ ligandum felszabadulásával. Emellett a Cl^-/H_2O csere során keletkező telítetlen koordinációs szférájú ródiumkomplexek nagy affinitású kötődését is igazoltuk a humán szérumbumminhoz. Ez várhatóan meghosszabbítja a vérkeringésben töltött időt, és elősegítheti a rákos szövetekben történő passzív feldúsulást.

Ezzel szemben a $Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})$ komplexek aktivitása jelentősen csökkent a ligandumokhoz képest (1. és 3. táblázat).¹⁸ Ennek oka lehet egyrészt a lassabb ligandumcsere, amely gátolja a 8-hidroxikinolin disszociációját, másrészt az $\eta^6\text{-arén}$ vesztés és az ezt követő oxidáció, amelyek inert $Ru(II)$ - ill. $Ru(III)$ -komplexek kialakulásához vezetnek.

A jobb gyógyszerkémiai tulajdonságok elérése érdekében az MDR-szelektív HQCl-pip ligandumot, valamint annak $Rh(\eta^5\text{-}C_5Me_5)$ komplexét ganglioizid-funkcionalizált polimer nanorészecskébe formuláltuk együttműködő partnereink (Feczko T., Pannon Egyetem) segítségével. A micella alapú nanoformuláció jelentősen javította a ligandum vízben való oldhatóságát, miközben a kedvező tumorelles aktivitás és MDR-szelektivitás megmaradt.¹⁸

3. Összefoglalás

Kutatócsoportunk munkájának középpontjában olyan rákellenes fémkomplexek és komplexképző vegyületek vizsgálata áll, amelyek biológiai aktivitását alapvetően meghatározza a vizes oldatbeli viselkedésük és biospeciációjuk. Eredményeink rámutatnak arra, hogy a gyógyszerjelöltek

kémiai szerkezete, sav-bázis tulajdonságai, lipofilitása, komplexképző képessége, valamint a kialakuló fémkomplexek stabilitása és redoxi sajátosságai milyen összefüggésben állnak a farmakokinetikai tulajdonságokkal és a rákellenes hatással.

A multidrog-rezisztens rákos sejtvonalakon szelektíven ható 8-hidroxikinolin származékok vizsgálata során igazoltuk, hogy a ligandumok protonáltsági állapota és lipofilitása egyaránt befolyásolja a citotoxicitásukat. Megmutattuk, hogy az MDR-szelektivitás összefügg a hidroxilcsoport savasságával, valamint a vegyületek $Fe(II)$ - és $Fe(III)$ -ionokkal kialakuló komplexeinek stabilitásával és redoxi tulajdonságaival. A szubsztituensek mellett, hogy befolyásolja a ligandumok, és ezáltal a fémkomplexek adott körülmények közötti töltését, elektronikus hatásuk révén finomhangolja a $Fe(III)$ -, illetve $Fe(II)$ -komplexek relatív stabilitását, valamint az ezekkel összefüggő félértékpotenciált. Így valószínűsíthető, hogy a vashomeosztázisba való beavatkozás és az intracellulárisan képződő vas-komplexek fontos szerepet játszanak az MDR-szelektív hatásmechanizmusban.

A kedvező biológiai aktivitású 8-hidroxikinolinok korlátozott vízoldhatósága ugyanakkor problémát jelent a gyógyszerfejlesztés során. Vizsgálataink alapján a 8-hidroxikinolin-aminosav-hibridek ugyan jelentősen javítják a vízoldhatóságot, azonban ezzel párhuzamosan csökken a citotoxicitás. Ezzel szemben a $Rh(\eta^5\text{-}C_5Me_5)$ -komplexek lehetővé teszik a ligandumok reverzibilis kötődését és felszabadulását, miközben megőrzik kedvező biológiai aktivitásukat, és emellett a humán szérumbumminhoz is nagy affinitást mutatnak. A $Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})$ analógok viszont rendre egyértelműen kisebb aktivitásúak a ligandumokhoz képest. A fűszendvics komplexekkel kapcsolatos eredményeink rámutattak arra is, hogy a reverzibilis hordozóplatformként való alkalmazhatóságot a fémközpont kinetikai tulajdonságai befolyásolják. A vízben való oldhatóságot nanoformulálással is sikeresen javítottuk, a kiválasztott származék (HQCl-pip) és ródiumkomplexének ganglioizid-funkcionalizált polimer nanorészecskébe történő beépítésével.

Összességében eredményeink jól mutatják, hogy a biospeciációs vizsgálatok nem csupán a hatásmechanizmus mélyebb megértését szolgálják, hanem az új gyógyszerjelöltek racionális tervezésének is alapvető eszközei. Az oldategyensúlyi és redoxi tulajdonságok részletes ismerete lehetővé teszi a szerkezet-tulajdonság-biológiai hatás összefüggéseinek feltárását, amely új, multidrog-rezisztens rákos sejtek ellen hatékonyabb vegyületek fejlesztésének alapját képezheti.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az MTA Lendület Programja (LP2019-6/2019) és az NKFIH magyar-osztrák nemzetközi együttműködésen alapuló kutatási pályázat (ANN 149481) támogatásával készült. A szerző köszönetet mond a Funkcionális

Fémkomplexek Kutatócsoport jelenlegi és korábbi tagjainak, kiemelten Dömötör Orsolyának és Kovács Hildának valamint az idézett cikkekben szereplő további társszerzőknek, elsősorban Szakács Gergelynek (Medical University of Vienna), Bernhard K. Kepplernek (University of Vienna) és Szatmári Istvánnak (Szegedi Tudományegyetem) együttműködésükért.

Hivatkozások

- Kelland, L. *Nat Rev Cancer* **2007**, 7, 573–584.
<https://doi.org/10.1038/nrc2167>
- Kenny, R. G.; Marmion, C. J. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 1058–1137.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00271>
- Oun, R.; Moussa, Y. E.; Wheate, N. J. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 6645–6653.
<https://doi.org/10.1039/C8DT90088D>
- Anthony, E. J.; Bolitho, E. M.; Bridgewater, H. E.; Carter, O. W. L.; Donnelly, J. M.; Imberti, C.; Lant, E. C.; Lermyte, F.; Needham, R. J.; Palau, M.; Sadler, P. J.; Shi, H.; Wang, F.-X.; Zhang, W.-Y.; Zhang, Z. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 12888–12917.
<https://doi.org/10.1039/D0SC04082G>
- Spratlin, J. L.; O’Kane, G. M.; Oh, D.-Y.; Rha, S. Y.; Knox, J. J.; Bain, S.; Pankovich, J.; Bazett, M.; Plummer, R. *J. Clin. Oncol.* **2024**, 42 (3 suppl), 143.
https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.143
- Monro, S.; Colón, K. L.; Yin, H.; Roque, J. I., III; Konda, L. N. S. S.; Gujar, S.; Thummel, R. P.; Lilge, L.; Cameron, C. G.; McFarland, S. A. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 797–828.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00211>
- Valiahdi, S. M.; Heffeter, P.; Jakupiec, M. A.; Marculescu, R.; Berger, W.; Rappersberger, K.; Keppler, B. K. *Melanoma Res.* **2009**, 19, 283–293.
<https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32832b272d>
- Dömötör, O.; Hartinger, C. G.; Bytsek, A. K.; Kiss, T.; Keppler, B. K.; Enyedy, E. A. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2013**, 18, 9–17.
<https://doi.org/10.1007/s00775-012-0944-6>
- Hager, S.; Pape, V. F. S.; Pósa, V.; Montsch, B.; Uhlik, L.; Szakács, G.; Tóth, S.; Jabronka, N.; Keppler, B. K.; Kowol, C. R.; Enyedy, E. A.; Heffeter, P. *Antioxid. Redox Signal.* **2020**, 33, 395–414.
<https://doi.org/10.1089/ars.2019.7854>
- Pósa, V.; Hajdu, B.; Tóth, G.; Dömötör, O.; Kowol, C. R.; Keppler, B. K.; Spengler, G.; Gyurcsik, B.; Enyedy, E. A. *J. Inorg. Biochem.* **2022**, 231, 111786.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111786>
- Bormio Nunes, J. H.; Hager, S.; Mathuber, M.; Pósa, V.; Roller, A.; Enyedy, E. A.; Stefanelli, A.; Berger, W.; Keppler, B. K.; Heffeter, P.; Kowol, C. R. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13719–13732.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01277>
- Pósa, V.; Stefanelli, A.; Nunes, J. H. B.; Hager, S.; Mathuber, M.; May, N. V.; Berger, W.; Keppler, B. K.; Kowol, C. R.; Enyedy, E. A.; Heffeter, P. *Cancers* **2022**, 14, 4455.
<https://doi.org/10.3390/cancers14184455>
- Enyedy, É. A.; Dömötör, O.; Bali, K.; Hetényi, A.; Tuccinardi, T.; Keppler, B. K. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2015**, 20, 77–88.
<https://doi.org/10.1007/s00775-014-1211-9>
- Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, 2, 48–58.
<https://doi.org/10.1038/nrc706>
- Szakács, G.; Paterson, J. K.; Ludwig, J. A.; Booth-Genthe, C.; Gottesman, M. M. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, 5, 219–234.
<https://doi.org/10.1038/nrd1984>
- Szakács, G.; Hall, M. D.; Gottesman, M. M.; Boumendjel, A.; Kachadourian, R.; Day, B. J.; Baubichon-Cortay, H.; Di Pietro, A. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5753–5774.
<https://doi.org/10.1021/cr4006236>
- Dömötör, O.; Pivarscik, T.; Yazdi, Z. N.; Bakos, É.; Özvegy-Laczka, C.; Hetényi, A.; Martinek, T.; Szatmári, I.; Tóth, S.; Szakács, G.; Borics, A.; Enyedy, É. A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2025**, 212, 107187.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107187>
- Pivarscik, T.; Tóth, S.; Pósa, S. P.; May, N. V.; Kovács, É.; Spengler, G.; Kántor, I.; Rolya, A.; Feczko, T.; Szatmári, I.; Szakács, G.; Enyedy, É. A. *Inorg. Chem.* **2024**, 63, 23983–23998.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.4c04398>
- Kovács, H.; Hajdu, B.; May, N. V.; Lihi, N.; Szatmári, I.; Szakács, G.; Enyedy, É. A. *ACS Omega* **2026**, 11, 2554–2569.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.5c06872>
- Pape, V. F. S.; Gaál, A.; Szatmári, I.; Kucsma, N.; Szoboszlai, N.; Streli, C.; Fülöp, F.; Enyedy, É. A.; Szakács, G. *Cancers* **2021**, 13, 154.
<https://doi.org/10.3390/cancers13010154>
- Pape, V. F. S.; Palkó, R.; Tóth, S.; Szabó, M. J.; Sessler, J.; Dormán, G.; Enyedy, É. A.; Soós, T.; Szatmári, I.; Szakács, G. *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 7729–7745.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00076>
- ChemAxon, Ltd. Instant J Chem / MarvinSketch; ChemAxon Ltd.: Budapest, Hungary, 2012.
- Pape, V. F. S.; May, N. V.; Gál, G. T.; Szatmári, I.; Szeri, F.; Fülöp, F.; Szakács, G.; Enyedy, É. A. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 17032–17045.
<https://doi.org/10.1039/C8DT03088J>
- Mészáros, J. P.; Poljarević, J. M.; Szatmári, I.; Csuvik, O.; Fülöp, F.; Szoboszlai, N.; Spengler, G.; Enyedy, É. A. *Dalton Trans.* **2020**, 49, 7977–7992.
<https://doi.org/10.1039/D0DT01256D>
- Pivarscik, T.; Dömötör, O.; Mészáros, J. P.; May, N. V.; Spengler, G.; Csuvik, O.; Szatmári, I.; Enyedy, É. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 11281.
<https://doi.org/10.3390/ijms222011281>
- Pivarscik, T.; Pósa, V.; Kovács, H.; May, N. V.; Spengler, G.; Pósa, S. P.; Tóth, S.; Nezaft Yazdi, Z.; Özvegy-Laczka, C.; Ugrai, I.; Szatmári, I.; Szakács, G.; Enyedy, É. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 24, 593.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010593>

Biospeciation of metal complexes: Focus on compounds that selectively target multidrug-resistant cancer cells

Biospeciation – the distribution of a drug candidate among its different chemical forms under biological conditions – is a fundamental determinant of pharmacological activity. For both metal-based and metal-binding organic drugs, biological responses are governed not only by the administered compound but also by its biotransformations. Chemical processes such as protonation, hydrolysis, metal coordination, redox reactions, and protein binding together determine the active chemical species, directly influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics. Consequently, characterizing these physicochemical processes is essential for the rational design of novel anticancer agents.

Our research group focuses on elucidating the relationships between solution chemical behavior and biological activity by combining spectroscopy, electrochemistry, and separation techniques. We have demonstrated that detailed knowledge of biospeciation can help identify the key molecular properties that drive anticancer efficacy. Our previous studies on bioactive metal complexes and metal-binding ligands demonstrated that relatively smaller differences in chemical structures and solution chemical properties can influence biological behavior. For instance, explanation could be provided for the reduced efficacy of bis-indazole Ru(III) complexes in patients with elevated bilirubin levels, or the different pharmacological behavior of structurally similar Ga(III) complexes applied in the clinical studies. The stability of ternary complexes of the clinically investigated COTI-2 and its derivatives with Cu(II) and glutathione was also shown to have a strong impact on the resistance mechanism.

8-Hydroxyquinoline (HQ) derivatives emerged as promising anticancer candidates in the last decades. Large-scale data screening revealed that metal chelators, including HQs, are markedly overrepresented among molecules exhibiting collateral sensitivity toward multidrug resistant cells. Since the overexpression of the P-glycoprotein efflux transporter commonly drives multidrug resistance (MDR), our central objective became understanding how metal complex formation contributes to the selective toxicity of these ligands. Consequently, our studies focused on establishing structure–property–bioactivity relationships and elucidating the role of iron complexation in MDR-selective cytotoxicity.

The biological activity of HQs is governed by both their structure and solution chemical properties. Protonation equilibria determine the charge, lipophilicity, solubility, and metal-binding ability of these studied ligands under physiological conditions. By systematically investigating simple HQs, Mannich-base derivatives, and their amino acid hybrids, we linked these physicochemical properties to biological activity. Cytotoxicity in drug-sensitive cancer cells correlated strongly with lipophilicity; however, this

correlation weakened in P-glycoprotein-overexpressing MDR cells, indicating that additional factors drive their selective activity. A key finding was that MDR-selective cytotoxicity correlates with the pK_a value of the phenolic hydroxyl group. Furthermore, combining a R5-chlorine substituent with a R7-aminomethyl group proved particularly favorable for MDR selectivity.

Mechanistic studies revealed that the most potent MDR-selective HQ derivatives induce pronounced intracellular iron depletion specifically in P-glycoprotein-overexpressing cancer cells. We hypothesized that the MDR-selective ligands form highly stable intracellular iron complexes that P-glycoprotein recognizes and actively exports. This hypothesis prompted our comprehensive investigation of the Fe(II)- and Fe(III)-binding properties of these derivatives. Our solution studies demonstrated that all investigated ligands form stable mono-, bis-, and tris-complexes with Fe(II) and Fe(III) under physiological conditions. Spectrophotometric and cyclic voltammetric measurements revealed that substituents strongly influence both ligand protonation and the relative stability of the Fe(III) and Fe(II) complexes, thereby modulating their redox properties. It was suggested that the compound of high MDR selectivity has higher redox potential and stronger affinity towards Fe(II). These findings support that intracellular iron complexation might drive the mechanism of action.

To improve their drug-like properties of MDR-selective compounds with poor aqueous solubility, two main strategies were explored: i) amino acid conjugation and ii) coordination to organometallic Rh(III)(h^5 -C₅Me₅) and Ru(II)(h^6 -*p*-cymene) fragments. While amino acid hybrids showed improved solubility, their permanently hydrophilic character reduced cytotoxicity. In contrast, organometallic coordination increased hydrophilicity, however yielding strikingly different biological outcomes for the two metal platforms. The Rh(III)(h^5 -C₅Me₅) complexes retained the high cytotoxicity and MDR selectivity of the parent ligands, owing to rapid ligand-exchange kinetics and efficient HQ release. Furthermore, they exhibited high affinity toward human serum albumin as well. On the contrary, the Ru(II)(h^6 -*p*-cymene) analogues displayed substantially lower activity. Encapsulation of the lead ligand HQCl-pip and its rhodium complex into ganglioside-functionalized polymeric nanoparticles significantly improved solubility, while preserving anticancer efficacy and MDR selectivity.

Overall, these results demonstrate that a detailed understanding of solution equilibria and metal coordination provides a rational framework to design more effective anticancer agents capable of overcoming multidrug resistance.

Az általános anesztézia molekuláris mechanizmusa

RÓZSA Zsófia Borbála,^a HANTAL György,^b SZŐRI Milán,^c FÁBIÁN Balázs,^d JEDLOVSZKY Pál^{e,*}

^aELTE Biokémia Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/c

^bBME Polimertechnika Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3

^cMiskolci Egyetem, Kémiai Intézet, 3515 Miskolc, Egyetemváros A/2

^dDepartment of Theoretical Biophysics, Max Planck Institute of Biophysics, Frankfurt am Main, Germany

^eEszterházy Károly Katolikus Egyetem, Kémia Tanszék, 3300 Eger, Leányka utca 12.

1. Bevezetés

Az általános anesztézia, azaz a műtéti altatás az emberiség egyik áldása. Noha az eljárást nagyjából százötven éve használják a mindennapi orvosi gyakorlatban, molekuláris mechanizmusát máig homály fedi. Jegyezzük meg mindjárt az elején, hogy az általános anesztéziát élesen meg kell különböztetni a lokális anesztéziától, azaz a helyi érzéstelenítéstől, melynek során más molekulák más mechanizmus szerint másképpen hatnak az emberi szervezetre. A cikk további részében kizárólag az általános anesztéziáról lesz szó.

A kérdés tudományos vizsgálatában az első komoly áttörés a XX. század hajnalán történt, amikor Meyer¹ és Overton² egymástól függetlenül azt tapasztalták, hogy az egyes általános anesztetikumok hatékonysága arányos az olaj/víz megoszlási hányadosukkal. Eredményük arra a következtetésre vezetett, hogy az általános anesztetikumok a sejtek membránjában fejtik ki hatásukat. A következő nagyobb előrelépés Johnson és Flagler nevéhez fűződik, akik 1950-ben megmutatták, hogy az anesztetikus hatás nagy nyomáson megszűnik.³ Ezt a felismerést számos későbbi kísérlet is megerősítette.⁴⁻⁶ Az általános anesztézia keresett molekuláris mechanizmusának tehát a nyomásreverzió jelenségre is magyarázattal kell szolgálnia.

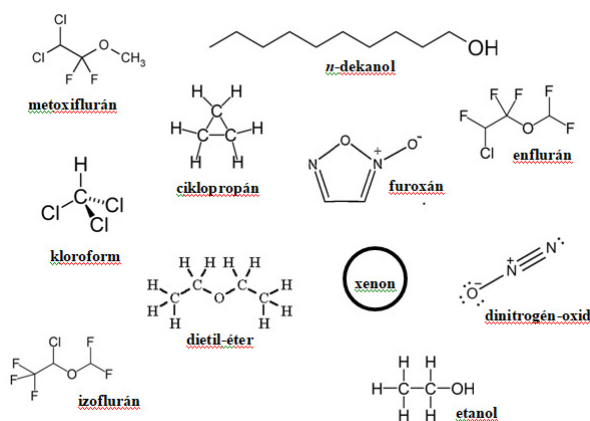
Az anesztézia molekuláris mechanizmusának rejtélye az általános anesztetikumok óriási kémiai változatosságában gyökerezik. Az anesztetikus hatást mutató molekulák körébe beletartoznak egyes alkoholok, éterek, halogénezett illetve ciklikus szénhidrogének, sőt szervesetlen molekulák és nemesgázok is. Néhány anesztetikum sematikus képletét mutatja az 1. ábra. A rejtélyt tovább fokozza az a tény, hogy egyes, bizonyos általános anesztetikumokhoz kémiai vagy legalábbis szerkezetileg nagyon hasonló molekulák egyáltalán nem, vagy csak igen csekély mértékben mutatnak anesztetikus hatást. Így míg a *n*-dekanol, a kloroform, a dietil-éter és a xenon anesztetikumok, a *n*-hexadekanol, a széntetraklorid, a *n*-pentán, illetve a neon nem mutatnak jelentős anesztetikus hatást. Az anesztetikumok roppant kémiai változatossága, illetve a kémiai sokszor nagyon hasonló anesztetikum – nem anesztetikum párok léte lényegében kizárja a lehetséges magyarázatok közül a múlt

század végén igen divatos úgynevezett „fehérje elméleteket”,⁷⁻⁹ melyek az általános anesztézia magyarázatára az enzimek működéséhez hasonló specifikus fehérje-szubsztrát kölcsönhatásokat tételeztek fel.

Az anesztézia molekuláris mechanizmusa lehetséges magyarázatainak másik nagy csoportját a „lipid elméletek” jelentik.¹⁰⁻¹⁴ Az anesztetikus hatás okát itt is valamely membránhoz kötött fehérje konformációs váltoásaiban keresik, e változásokat azonban most specifikus fehérje-szubsztrát kölcsönhatások helyett a membrán valamely tulajdonságának anesztetikumok hatására bekövetkező változására vezetik vissza. Azonban mindmáig sem az ebből a szempontból releváns membránfehérjét nem azonosították egyértelműen, sem pedig az annak a megfelelő konformációs változását kiváltó, anesztetikumok hatására megváltozó membrántulajdonságnak a mibenlétét illetően nincs tudományos konszenzus.

Az első lipid elmélet Mullins nevéhez fűződik, aki azt feltételezte, hogy anesztézia akkor következik be, ha a membrán moláris térfogata meghalad egy kritikus értéket.¹⁰ Ennek oka lehet egyrészt az, hogy a membrán közepén elhelyezkedő anesztetikumok távolabb tolják egymástól a membránt alkotó két lipid réteget,^{15,16} másrészt az is, hogy a lipid láncok közé ékelődő anesztetikumok növelik a közeli láncok orientációs rendezettségét. Ez utóbbi hatás következtében a láncok összességében nyújtottabb konformációt vesznek fel, növelve ezzel a membrán vastagságát.¹¹ A kísérleti adatok azonban meglehetősen ellentmondásosak e tekintetben, és legalábbis bizonyos anesztetikumok esetén a feltételezésekkel ellentétes eredményekre vezettek.¹⁷ Érdekes módon azt a lehetőséget, hogy a membrán anesztetikumok hatására bekövetkező moltérfogat növekedése mögött akár annak laterális dilatációja és nem a vastagodása is állhat, az ezredfordulóig még csak fel sem vetette senki. Ly és Longo a 2000-es évek elején azután mikropipetta aspirációs kísérletekkel megmutatta, hogy az anesztetikumok jelenléte valóban a membrán laterális dilatációját, azaz a lipid molekulák felületi sűrűségének csökkenését okozzák.^{18,19} E megfigyelést később számos számítógépes szimulációs vizsgálat is megerősítette.^{15-17,20-28}

* E-mail: jedlovszky.pal@uni-eszterhazy.hu

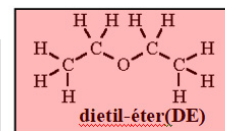
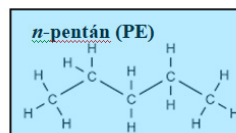
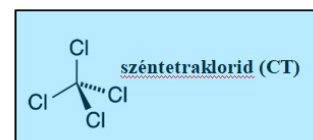
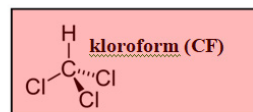


1. Ábra. Néhány általános anesztetikum sematikus képlete

A lipid elméletek egy másik csoportja azon a feltételezésen alapul, hogy az anesztetikumok megnövelik a membrán fluiditását.²⁹⁻³³ A számítógépes szimulációk e feltételezéssel is összhangban vannak, ilyen vizsgálatokban a lipid molekulák laterális mobilitásának anesztetikumok jelenlétében történő növekedését (és a nyomás növelésének hatására bekövetkező csökkenését) tapasztalták.^{20,21,23,26,34-36} Azonban bár egyértelmű korreláció látszik a lipid molekulák laterális mobilitásának növekedése és az anesztézia megjelenése között, a két jelenség közül hiányzik a látható oksági kapcsolat. Meg kell azt is jegyezni, hogy a lipid molekulák laterális mobilitásának növekedését okozhatja egyszerűen a membrán fent említett, anesztetikumok hatására bekövetkező laterális dilatációja is.

1997-ben Cantor termodinamikai megfontolások alapján felállított hipotézise szerint az anesztetikumok a membrán oldalnyomásának a profilját változtatják meg. Ha ez a változás a membrán normálisa mentén nem egyenletes, akkor mindez egyes membránfehérjék konformációs egyensúlyának drasztikus eltolódásához, és ezen keresztül az anesztetikus hatás megjelenéséhez vezethet.¹⁴ A Cantor-hipotézis, lévén központi eleme a membrán egyes rétegeiben uralkodó oldalnyomás, a nyomásreverzió jelenségéről is könnyen számot tud adni. Bár az anesztetikus hatás kiváltását közvetlenül okozó fehérjét vagy fehérjéket még nem azonosították, az általános vélekedés szerint ez egy vagy több csatornafehérjét jelent. Az oldalnyomás szerepét úgy szemléltethetjük, hogy annak adott rétegbeli változása a membránban lévő fehérjemolekulát a megfelelő ponton „meghúzza” vagy „megnyomja”, és ezzel, mint egy kapcsoló átkapcsolásával nyitja vagy zárja a csatornát. Ilyen módon a Cantor-hipotézis az első olyan felvetés, amely oksági kapcsolatot is kínál a membrán tulajdonságainak anesztetikumok hatására bekövetkező változása és az anesztetikus hatás megjelenése között. Meg kell azonban jegyezni, hogy a Cantor-hipotézis kísérleti ellenőrzése gyakorlatilag lehetetlen, hiszen az az oldalirányú nyomáskomponens átlagos értékének Angström felbontású mérését igényelné a membrán normálisa mentén. A kérdés azonban számítógépes szimulációval érdemben vizsgálható.

anesztetikumok



kémiailag és/vagy szerkezetileg nagyon hasonló nem anesztetikumok

2. Ábra. A vizsgált anesztetikum – nem-anesztetikum párok sematikus képlete.

2. A kutatás stratégiája és az elvégzett szimulációk

Munkánk során különböző anesztetikumok hatását vizsgáltuk lipid kettős rétegek, mint modell membránok tulajdonságaira molekuláris dinamikai szimulációk segítségével. Célunk az volt, hogy kapcsolatba hozzuk a tapasztalt változásokat az anesztetikus hatás megjelenésével.^{25-28,37-39}

A kutatás során a következő stratégiát követtük. Először is, vizsgálatainkat azon membrántulajdonságok keresésére korlátoztuk, melyek relevánsak lehetnek az általános anesztézia szempontjából, egyelőre fehérjék jelenléte nélkül. A membrán azon tulajdonságait tekintettük relevánsnak, melyek (i) minden anesztetikum esetén, különböző összetételű illetve különböző, biológiailag releváns fázisokban lévő membránokban ugyanolyan módon változtak meg; (ii) anesztetikus hatást nem mutató molekulák esetén nem változtak vagy (az anesztetikumok hatásához képest) csekély változást mutattak; illetve (iii) a nyomás növelése az anesztetikumok által okozott ellentétes irányú változást indukált bennük. Ennek érdekében szimulációkat végeztünk (1) tiszta membránokban légköri nyomáson, (2) anesztetikumot tartalmazó membránokon légköri nyomáson, (3) anesztetikumokhoz kémiailag vagy legalább szerkezetileg hasonló, ám anesztetikus hatást nem mutató molekulákat tartalmazó membránokon légköri nyomáson, és (4) anesztetikumot tartalmazó membránokon nagy nyomáson. Az anesztézia szempontjából releváns membrántulajdonságok keresése során vizsgáltuk egyebek közt a membrán vastagságát, laterális sűrűségét és térfogatát, különböző lipid atomok illetve az anesztetikumok sűrűségprofilját, az anesztetikumok laterális önasszociációját, a lipid fejcsoportok és láncok orientációját és lokális rendezettségét, a lipid molekulák laterális diffúzióját, illetve a szabad térfogat és az oldalnyomás profilját a membrán normálisa mentén.^{25-28,37-39}

A továbbiakban csak azokkal a tulajdonságokkal foglalkozunk, melyek a fenti hármas kritériumnak megfelelő változásokat mutattak.

A bő egy évtizedet felölő kutatásaink során vizsgáltunk többféle modell membránt, így dipalmitoilfoszfátidilkolin (DPPC) illetve N-palmitoil-D-eritro-szfingozilfoszforil-kolin (PSM) kettős rétegét, valamint ezek koleszterinnel alkotott ekvimoláris elegyét; többféle anesztetikumot, így dietil-étert (DE), kloroformot (CF), halotánt, enfluránt, szevofluránt és xenont (1. ábra) is. Anesztetikus hatást nem mutató molekulák közül a DE-hez szerkezetileg nagyon hasonló *n*-pentán (PE) és a CF-hoz kémiaiailag is igen hasonló széntetraklorid (CT) szerepelt a szimulációinkban (2. ábra). A membránokat az eukarióta sejtekben előforduló mindkét fázisban, a rendezetlenebb folyadék-kristályos (α), illetve a rendezettebb gél (β) fázisban is szimuláltuk. Az eredményeknek a használt potenciálmodelltől való függését minimalizálendő, kétféle erőteret is használtunk vizsgálatainkban. Az egyik esetben a lipid molekulákat a CHARMM36,⁴⁰ a vízmolekulákat pedig az ezzel kompatibilis módosított TIP3P (mTIP3P) modellel⁴¹ írtuk le (cikünkben ilyen eredményeket mutatunk be), míg a másik esetben a GROMOS87 erőter alapján lipidekre fejlesztett paramétereket⁴² és az ehhez tartozó SPC/E vízmoddell⁴³ használtuk. A membrán mindkét rétege 128 lipid molekulából állt, melyet 7680 vízmolekula vett körül. A víz és lipid molekulák aránya így 30-nak adódott, meghaladva a teljes hidratációhoz szükséges 29.1-es értéket.⁴⁴

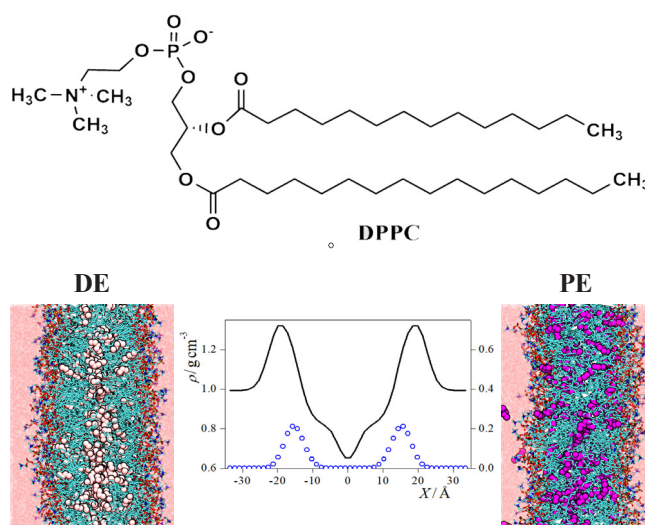
A membránban oldott anesztetikumok számát és nagy nyomású szimulációk esetén a nyomást Oh és Klein javaslatát²² követve úgy választottuk meg, hogy az jelentősen meghaladja a kísérletekben illetve műtéti gyakorlatban használt értékeket, így javítva eredményeinkben a jel/zaj arányt. Fontos hangsúlyozni, hogy a vizsgálataink során alapvetően az egyes membrántulajdonságok változásának az *iránya* és nem a *mértéke* érdekelt minket – e változások kvalitatív becsléséhez a használt modellek mindenképpen túl durvák lennének. Így a modell membránok 110 xenon atomot, 192 DE vagy PE, 112 CF vagy CT, 72 szevoflurán vagy halotán, illetve 96 enflurán molekulát tartalmaztak. A membrán hőmérséklete és a nagy nyomáson végzett szimulációkban a nyomása 330 K és 600 bar (a CHARMM modell esetén) illetve 310 K és 1000 bar (a GROMOS modellel) voltak (a légköri nyomású szimulációkat 1 bar nyomáson végeztük). A fenti értékeket úgy választottuk meg, hogy a modell membrán még nagy nyomáson is a biológiailag relevánsabb α fázisban legyen. β fázisú tiszta DPPC kettős réteg szimulációja során a hőmérsékletet 300 K értéken tartottuk. Az 50% koleszterint tartalmazó membránok minden esetben a β fázisban voltak. A szimulációk elvégzéséhez a GROMACS programcsomagot,⁴⁵ az oldalnyomás profil számításához pedig ennek általunk módosított, szabadon elérhető változatát^{46,47} használtuk. A szimulációk további részletei az eredeti közleményekben találhatók.^{25-28,37,38} A DPPC molekula sematikus szerkezetét illetve a DE-t és PE-t tartalmazó, légköri nyomáson szimulált DPPC membránok egy-egy szimulációs pillanatfelvételét a 3. ábra mutatja.

3. Eredmények és értékelésük

A továbbiakban az anesztézia vizsgálatával kapcsolatos néhány reprezentatív eredményünket mutatjuk be. Előzetesen is hangsúlyozni kell, hogy más anesztetikumok, membránok, fázisok és modellek használata minden esetben az itt bemutatottakkal kvalitatívan megegyező eredményre vezetett, így következtetéseink minden esetben igazak maradtak.

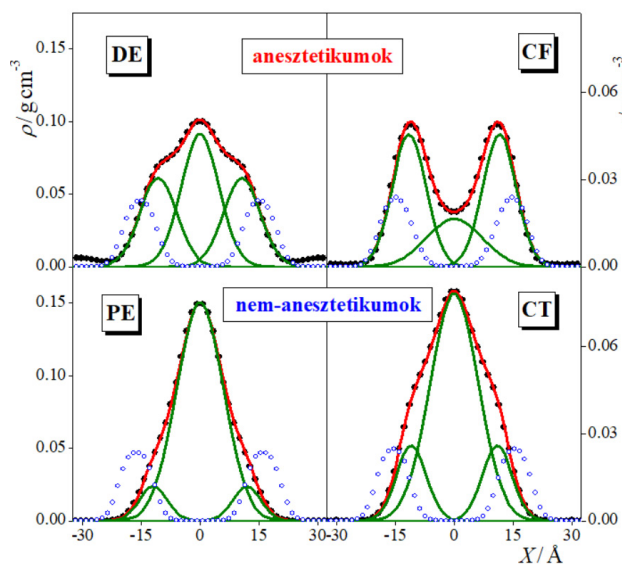
3.1. Sűrűségprofilok

A tiszta, légköri nyomású, α fázisú hidratált DPPC kettős réteg tömegsűrűségének a membránra merőleges X tengely mentén vett profilját a 3. ábra alsó középső panelje mutatja. A profilt, akárcsak a cikkben szereplő többi profilt is, a membrán két oldalára szimmetrizálva mutatjuk, az $X = 0$ Å pozíció a membrán közepének felel meg. A kapott profil két oldalán a membránt hidratáló víz tömbfázisú sűrűsége jelenik meg. A membrán belseje felé haladva látható a hidratált fejcsoportok zsúfolt, nagy sűrűségű tartományát jelző maximum, amit a sűrűség meredek csökkenése követ. A membrán közepétől nagyjából 5-10 Å távolságra egy váll jelenik meg – ez a tartomány megfelel a vízmolekulák teljes eltűnésének, illetve a láncvégi CH_3 csoportok megjelenésének.²⁷ A membrán közepén egy kis sűrűségű zóna található. Az itteni sűrűségminimum megjelenése annak tulajdonítható, hogy a lipid láncok az α fázisban viszonylag rendezetlen konformációt vesznek fel, és emiatt a láncvégi CH_3 csoportok egy része a membrán közepétől némileg kijebb helyezkedik el, üres teret hagyva a membrán közepén. Az ábra mutatja a két szénhidrogénláncot a DPPC molekula glicerín vázához kapcsoló észter csoportok tömegsűrűség profilját is – e csoportok jelzik a membránban a poláros és apoláros tartományok közötti határfelület helyét, hiszen annak külső, poláros oldalán helyezkednek el. E profilokat a továbbiakban referenciaként fogjuk használni.



3. Ábra. A DPPC molekula sematikus szerkezete (fent); a DE-t (balra lent) illetve PE-t (jobbra lent) tartalmazó légköri nyomású membrán egyensúlyi pillanatfelvétele; illetve (lent közepén) a légköri nyomású tiszta DPPC membrán tömegsűrűség profilja (fekete vonal), bal oldali skála) és az észter csoportok profilja (kék üres körök, jobb oldali skála).

A 4. ábrán két anesztetikum, a DE és a CF, illetve ezek anesztetikus hatást nem mutató „párjai”, a PE és a CT tömegsűrűség profilját mutatjuk a DPPC membránban légköri nyomáson. Látható, hogy a membránban oldott molekulák minden esetben kétféle pozíciót preferálnak. A kapott profilok minden esetben kitűnően illeszthetők három Gauss görbe összegével, melyek közül kettő egymásnak a membrán közepére vett tükörképe, a harmadik, belső preferált pozícióhoz tartozó Gauss görbe pedig minden esetben a membrán közepén található. Míg a belső preferált pozícióhoz tartozó görbe maximuma mindig $X = 0$ Å-nél van, a külső görbék maximuma minden esetben a membrán közepétől 11-12 Å távolságra található (lásd az 1. táblázatot). A 4. ábrán feltűntettük a DPPC észter csoportjainak sűrűségprofilját is – a membránban oldott molekulák külső preferált pozíciója ettől 3-4 Å távolságra befelé, azaz a poláros/apoláros határfelület közelében, ám annak belső, apoláros oldalán van.



4. Ábra. Az anesztetikumok (fent) illetve nem-anesztetikumok (lent) tömegsűrűség profilja a membránban légköri nyomáson (fekete tele körök). A kapott profilok illesztéséhez használt három-három Gauss görbét zöld, ezek összegét piros vonal jelzi. Referenciaként a DPPC molekulák észter csoportjainak tömegsűrűség profilját is feltűntettük (kék üres körök). A bal oldali skála az anesztetikumok, a jobb oldali pedig az észter csoportok tömegsűrűségét mutatja.

A belső pozíció preferenciájának nyilvánvaló oka a membrán közepén rendelkezésre álló viszonylag nagy szabad térfogat – egyszerűen szólva az oldott molekulák azért jönnek ide, mert itt van hely. A külső pozíció preferenciája viszont a fejszoportok nagy sűrűségű rétegének viszonylagos közelségére vezethető vissza, hiszen az oldott molekulák így maximalizálhatják – az ott található nagy mennyiségű, viszonylag közeli szomszéd által – van der Waals kölcsönhatásaikat. Látható azonban egy fontos különbség is az anesztetikumok és nem anesztetikus hatású párjaik között e tekintetben, nevezetesen az, hogy anesztetikumok esetén sokkal erősebb a külső pozíció preferenciája, mint az anesztetikus hatást nem mutató molekuláknál. Ezt szemlélteti az 1. táblázat, mely mutatja a külső Gauss görbék relatív súlyát

(w_2) az illesztésben. Az oldódási szabadentalpia (G) profilja a sűrűségprofilból a

$$G(X) = -RT \ln \rho(X) + C \quad (1)$$

egyenlet szerint származtatható (ahol C egy additív konstans). Ez alapján a külső és belső preferált pozíció közötti szabadentalpia különbség a

$$\Delta G = G_2 - G_1 = -RT \ln \frac{\int_{-\infty}^{\infty} \rho_2(X) dX}{\int_{-\infty}^{\infty} \rho_1(X) dX} \quad (2)$$

egyenlettel számítható ki, ahol $\rho_1(X)$ és $\rho_2(X)$ a belső illetve külső Gauss görbe szerinti sűrűségprofil járulékat jelenti. Az így kapott ΔG értékek szintén szerepelnek az 1. táblázatban. Ezek alapján egyértelműen látszik, hogy az anesztetikumok nem csak sokkal erősebben preferálják a külső pozíciót anesztetikus hatást nem mutató párjuknál, hanem esetükben a külső, míg nem-anesztetikumoknál a belső preferált pozíció felel meg a globális szabadentalpia minimumnak.

rendszer	$ X_2 /\text{Å}$	w_2	$\Delta G/\text{kJ mol}^{-1}$
DPPC + DE	10.7	0.566	-0.7
DPPC + PE	12.0	0.159	4.6
DPPC + CF	11.6	0.771	-3.3
DPPC + CT	11.0	0.292	2.4

1. Táblázat. Az anesztetikumok és nem anesztetikus hatású párjaik külső és belső preferált pozíciójához tartozó adatok légköri nyomású membránban. X_2 a külső preferált pozíció helye.

Mindez természetesen felveti azt a kérdést, hogy a külső pozíció preferenciájának fent említett hajtóerején kívül kell lennie még egy további, most már az anesztetikumokra specifikus hajtóerőnek is. Vegyük észre, hogy az anesztetikumok túlnyomó többsége – a nem anesztetikus PE-nal és CT-dal ellentétben – nem teljesen apoláros, hanem kis állandó dipólusmomentummal rendelkezik (illetve a teljesen apoláros anesztetikumok, mint például a xenon, igen jól polarizálhatóak). Ez alapján a külső pozíció preferenciájának anesztetikumokra specifikus extra hajtóereje az anesztetikumok kis (permanens vagy indukált) dipólusmomentumának a poláros fejszoportok közeli rétegével való kölcsönhatása – ez a hajtóerő nyilvánvalóan hiányzik a teljesen apoláros nem-anesztetikumoknál. Mindezek alapján az anesztetikus hatás vélhetőleg a külső preferált pozícióban lévő anesztetikumokhoz köthető.

3.2. A membrán méretei

A következőkben azt a kérdést vizsgáljuk meg, hogy hogyan hat az anesztetikus és nem anesztetikus hatású molekulák jelenléte, illetve a nyomás növelése a membrán oldal- és keresztirányú méretére, azaz a lipid molekulák felületigényére és a membránvastagságra, illetve az e két mennyiség szorzata alapján kapható molekuláris térfogatra. Az ezzel kapcsolatos eredményeket a 2. táblázat foglalja össze. Meg kell jegyezni, hogy a tiszta, légköri nyomású DPPC kettős réteg molekuláris felületigényére és moleku-

lális térfogatára rendelkezésre állnak kísérleti adatok: előbbire $62.2 \pm 2 \text{ \AA}^2$,⁴⁴ illetve $62.9 \pm 0.9 \text{ \AA}^2$,⁴⁸ utóbbira pedig $1232 \text{ \AA}^3$,⁴⁹ melyek kitűnően egyeznek a szimuláció során kapott $61.9 \text{ \AA}^2$ és $1228 \text{ \AA}^3$ értékekkel.

Amint az a 2. táblázatból kitűnik, a membrán molekuláris felületigénye minden membránban oldott molekula jelenlétében megnő, ám ez a növekedés jelentősen nagyobb az anesztetikumok, mint a nem-anesztetikumok esetén. Eredményeink tehát Ly és Longo úttörő kísérleteivel^{18,19} összhangban a membrán anesztetikumok hatására történő laterális dilatációját mutatják. A nyomás növelése viszont értelemszerűen laterális kontrakciót okoz, azaz a molekuláris felületigény megfelel az anesztézia szempontjából releváns membrántulajdonságok 2. fejezetben ismertetett kritériumainak.

rendszer	molekuláris felületigény ($\text{\AA}^2$)		membránvastagság ($\text{\AA}$)		molekuláris térfogat ($\text{\AA}^3$)	
	1 bar	600 bar	1 bar	600 bar	1 bar	600 bar
DPPC	61.9	-	39.7	-	1228	-
DPPC+DE	70.0	65.4	38.6	40.5	1351	1325
DPPC+PE	67.0	62.0	40.6	42.2	1359	1309
DPPC+CF	67.7	63.9	38.7	42.1	1309	1341
DPPC+CT	65.6	59.7	40.2	41.1	1318	1227

2. Táblázat. A szimulált membránok méretei

A membrán vastagsága, meglepő módon, anesztetikumok jelenlétében csökken, míg nem-anesztetikumok jelenlétében illetve a nyomás növelésének hatására megnő. Amint azt a következő alfejezetben látni fogjuk, ez a kézenfekvő várakozásokkal szembe menő eredmény a lipid láncok nyomás hatására történő rendeződésének a következménye.

Ezeket az eredményeket a membránban oldott molekulák előzőekben tárgyalt preferált pozíciói alapján tudjuk értelmezni. Az anesztetikumok elsődleges preferenciája a poláros/apoláros határfelület belső, apoláros oldalán való, lipid láncok közötti elhelyezkedés. Itteni jelenlétük hatására a lipid láncok egymástól némileg távolabb kerülnek, ami a membrán laterális dilatációját okozza. A lipidek közötti megnövekedett távolság viszont lehetőséget ad a láncok anesztetikumoktól távolabb eső, láncvég közeli szakaszának rendezetlenebb, konformációk felvételére, így a láncok visszakunkorodó végei legalábbis részben kitöltik a dilatáció okozta többlet szabad teret. A membrán közepén ezáltal felszabaduló extra szabad tér viszont oly módon töltődik be, hogy a membrán két rétege egymáshoz közelebb kerül. Az anesztetikus hatást nem mutató molekulák elsődleges preferenciája ezzel szemben a membrán közepén való elhelyezkedés, így amellett, hogy e molekulák az anesztetikumoknál lényegesen kisebb laterális dilatációt okoznak, a membrán két rétegét egymástól távolabb tolják, ami a membrán vastagságának növekedéséhez vezet.

Végezetül, ami a membrán térfogatát illeti, az a laterális és keresztirányú méretek ellentétes előjelű változásának eredményeként minden oldott molekula jelenlétében megnő, nyomás

hatására viszont valamelyest csökken. Ezek alapján eredményeink továbbra is összhangban vannak ugyan Mullins több mint hét évtizedes kritikus térfogat hipotézisével,¹⁰ ám annak okaként a korábban feltételezett vastagodás helyett a laterális dilatációt mutatják. A kritikus térfogat hipotézist ezért helyesebb, vagy legalábbis feltétlenül pontosabb volna kritikus felület hipotézisnek nevezni.

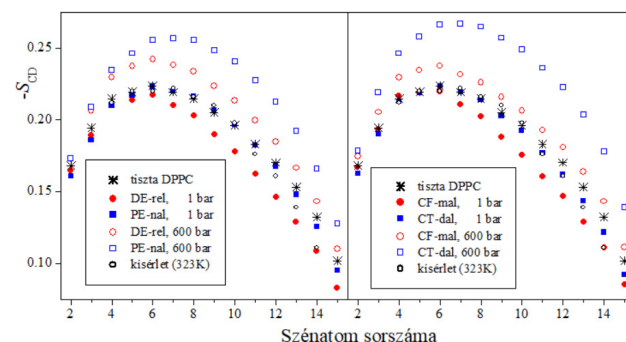
3.3. A csökkenő laterális sűrűség következményei

Amint láttuk, az anesztetikumoknak a poláros/apoláros határfelület közelében, annak belső oldalán való elhelyezkedésére vonatkozó elsődleges preferenciája a membrán laterális dilatációját okozza, ez pedig várhatóan számos további változashoz vezet a membrán szerkezetében és dinamikájában. Mivel a nyomás növelése ezzel éppen ellentétes változást, azaz laterális kontrakciót okoz, az így okozott további változások is megfelelhetnek az anesztézia szempontjából való relevancia 2. fejezetben ismertetett kritériumainak. Munkánk során négy ilyen változást azonosítottunk, ezek a következők.

3.3.1. A lipid láncok orientációs rendezettsége. Az előző alfejezetben a membrán vastagságának anesztetikumok okozta csökkenését, illetve nyomás hatására történő növekedését a lipid láncok orientációs rendezettségének megfelelő megváltozásával magyaráztuk. Ennek igazolására kiszámítottuk minden szimulált membránban az úgynevezett deutérium rendparaméter (S_{CD}) profilját – e mennyiség deutériált CH_2 csoportok esetén mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia segítségével mérhető. Az S_{CD} rendparamétert az alábbi módon számíthatjuk ki:^{50,51}

$$S_{CD} = \langle 3 \cos^2 \gamma - 1 \rangle / 2, \quad (3)$$

ahol γ az adott szénatom egyik C-H kötése és a membrán normálisa által bezárt szög, a $\langle \dots \rangle$ zárójel pedig sokaságátlagolásra utal. Nagyobb S_{CD} értékek rendezettebb, a membrán normálisa mentén elnyújtottabb lokális konfigurációkra utalnak.



5. Ábra. A DPPC láncok deutérium rendparamétere a szimulált membránokban.

Az S_{CD} paraméter szimulációkból nyert profilját az 5. ábra mutatja. A számított értékeket a DPPC molekula két láncára átlagoltuk; a szénatomok számozása a láncban az ész-

ter csoporthoz kapcsolódó atomtól a láncvégi CH_3 csoport szénatomja felé nő. Az ábrán feltüntetettünk a tiszta, légköri nyomású DPPC membránra vonatkozó kísérleti adatokat is,⁵² melyek számításainkkal jó egyezést mutatnak.

Amint látható, anesztetikumok jelenlétében a láncok lokális rendezettsége a 7. szénatomtól a membrán közepéig (azaz az anesztetikumok külső preferált pozíciójától befelé) egyértelműen csökken, míg nem-anesztetikumok esetén ez a változás minimális, és az is csak a láncok legvégét (12.-15. szénatom között) érinti. A nyomás növekedése viszont a lánc teljes hosszában a lokális rendezettség markáns növekedését okozza.

3.3.2. A lipid molekulák laterális mobilitása. A laterális sűrűség csökkenése vélhetően megnöveli a lipid molekulák oldalirányú diffúzióját is. Ezt igazolandó kiszámítottuk a DPPC molekulák laterális öndiffúziós állandóját ($D_{\parallel}$) is a vizsgált membránokban. $D_{\parallel}$ értéke az Einstein egyenlet⁵³ alapján az alábbi módon számítható:

$$D_{\parallel} = \text{MSD}(t) / 4t, \quad (4)$$

ahol $\text{MSD} = \langle r_i^{\text{YZ}}(t_0+t) - r_i^{\text{YZ}}(t_0) \rangle^2$ a lipid molekulák oldalirányú (YZ síkbeli) átlagos négyzetes ellépéshossza, $r_i^{\text{YZ}}(t_0)$ és $r_i^{\text{YZ}}(t_0+t)$ pedig az i -edik DPPC molekula (P atom által megadott) helyzete az YZ síkban a t_0 illetve t_0+t időpillanatokban. A 4. egyenlet alapján $D_{\parallel}$ értékét a számított $\text{MSD}(t)$ adatokhoz egyenest illesztve kaphatjuk meg.

A kapott laterális öndiffúziós állandó értékeket a 3. táblázat foglalja össze. Az eredmények ismét összhangban vannak az anesztézia szempontjából releváns tulajdonságokra vonatkozó kritériumainkkal, hiszen $D_{\parallel}$ értéke ugyan mind anesztetikumok, mind nem-anesztetikumok jelenlétében megnő, ám ez a növekedés anesztetikumok esetén egyértelműen nagyobb, továbbá a nyomás növelése $D_{\parallel}$ értékének csökkenéséhez vezet.

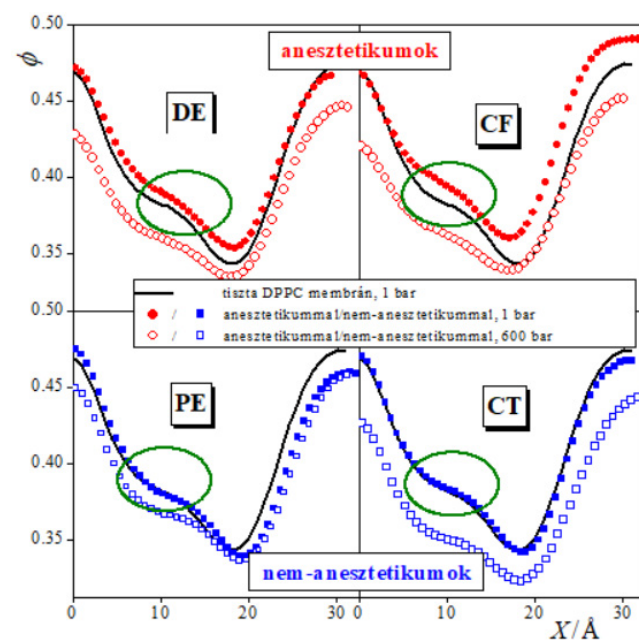
rendszer	1 bar	600 bar
DPPC	17.4	-
DPPC+DE	35.6	17.3
DPPC+PE	31.4	17.4
DPPC+CF	33.9	11.4
DPPC+CT	24.8	12.5

3. Táblázat. A DPPC molekulák laterális öndiffúziós állandója ($\mu\text{m}^2/\text{s}$ egységben) a szimulált membránokban.

3.3.3. A szabad térfogat profilja. Amint azt a korábbiakban többször is említettük, az oldalirányú sűrűség csökkenése vélhetőleg megnöveli a membránban található szabad térfogatot. A kérdés részletesebb vizsgálata érdekében kiszámítottuk a szabad térfogat hányadosának (ϕ) profilját a membránra merőleges X tengely mentén. ϕ értékét a következő módon becsültük. Minden mintakonfiguráción 5×10^5 teszt-pontot generáltunk véletlenszerűen, majd ellenőriztük, hogy hány teszt-pont esik atomok által le nem fedett térrészbe. Az atomok térfogatának meghatározásához sugarukat a hozzájuk tartozó Lennard-Jones távolság-paraméterrel (σ)

becsültük. ϕ értéke adott ΔX tartományban az itt található, atomok által le nem fedett térbe eső, illetve az összes itt található teszt-pont számának hányadosaként adódik.

A kapott szabad térfogati hányad profilokat az 6. ábra mutatja. A szabad térfogat a membrán közepén illetve a vizes fázisban maximumot, a fejcsoportok zsúfolt rétegében, $|X| = 20 \text{ \AA}$ körül minimumot, míg a poláros/apoláros határfelület belső, apoláros oldalán, a $10 \text{ \AA} \leq |X| \leq 13 \text{ \AA}$ tartományban egy vállat mutat, összhangban a membrán sűrűségprofiljával (3. ábra). Látható, hogy az említett váll környékén, a $10 \text{ \AA} \leq |X| \leq 15 \text{ \AA}$ tartományban mindkét itt vizsgált anesztetikum jelenléte megnöveli a szabad térfogati hányadot. Noha egyes esetekben a szabad térfogati hányad növekedése a membrán más részein is megfigyelhető, ezt a növekedést csak a poláros/apoláros határfelület belső oldalán, az anesztetikumok külső preferált pozíciója körül láthatjuk konzekvensen minden anesztetikum és membrán esetén.^{25-28,37,38} Ráadásul nem-anesztetikumok jelenléte e tartományban nem okoz látható változást a szabad térfogati hányadban, míg a nyomás növelése – a membrán más tartományaihoz hasonlóan – itt is megnöveli azt.

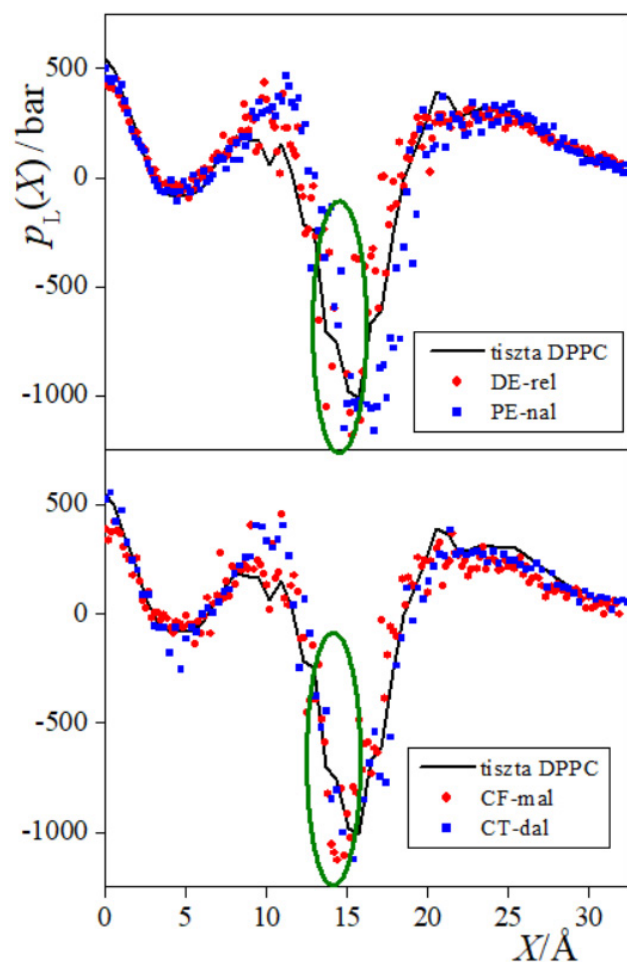


6. Ábra. A szabad térfogati hányad profilja a szimulált membránokban. A körök a profilok anesztézia szempontjából releváns tartományát jelzik.

3.3.4. Az oldalnyomás profilja. A fentiek alapján mind a lipid láncok lokális rendezettségének csökkenése, mind a lipid molekulák laterális diffúziójának növekedése, mind pedig a szabad térfogati hányad növekedése a poláros/apoláros határfelület apoláros oldalán egyértelmű korrelációt mutat az anesztetikus hatás megjelenésével. E korreláció kétségtelen meglétének ellenére azonban nem látszik ok-sági kapcsolat e tulajdonságok és az anesztézia jelensége között. A fenti összes változás azonban visszavezethető a membránban a külső preferált pozícióban lévő anesztetikumok által okozott laterális dilatációjára. Amennyiben azonban hasonló korrelációt találunk az oldalnyomás (p_L)

valamely tartományban történő változása és az anesztézia megjelenése között, az – a Cantor hipotézisen¹⁴ keresztül – már oksági kapcsolatba is hozható lenne az anesztéziával. Mivel a külső (skaláris) nyomás növelése hatására a nyomástenzor minden komponense, így az oldalnyomás is megnő, számunkra az oldalnyomás profil anesztetikumok hatására tapasztalható csökkenése lehet releváns.

A vizsgált membránokban számított oldalnyomás profilokat a 7. ábra mutatja. Látható, hogy az itt vizsgált mindkét anesztetikum (DE és CF) által egyöntetűen okozott oldalnyomás csökkenés a membránnak csak egy nagyon szűk tartományára, nagyjából a $13 \text{ \AA} \leq |X| \leq 16 \text{ \AA}$ intervallumra, azaz az anesztetikumok külső preferált pozíciójának közelére, a poláros/apoláros határfelület külső, poláros oldalára korlátozódik. Megfelelő X érték esetén azonban ez az oldalnyomás csökkenés akár néhány száz bar is lehet. Ez az effektus tehát, noha nagyon szűk távolságtartományra korlátozódik, összességében meglehetősen nagy. Hangsúlyozni kell, hogy az oldalnyomás csökkenését e tartományban többféle membrán, fázis, anesztetikum és modell mellett is minden esetben tapasztaltuk.^{25-28,38} Nem-anesztetikumok azonban nem okoznak látható változást az oldalnyomás értékében ebben a tartományban.



7. Ábra. Az oldalnyomás profilja a szimulált membránokban légköri nyomáson. A körök a profilok anesztézia szempontjából releváns tartományát jelzik.

Az oldalnyomásnak a poláros-apoláros határfelület külső, poláros oldalán anesztetikumok hatására történő csökkenésében sikerült tehát egy olyan membrán-tulajdonság változást találnunk, mely nem csak korrelál az anesztetikus hatás megjelenésével, de – a Cantor hipotézisen keresztül – oksági kapcsolatba is hozható azzal. Az oldalnyomás e tartományban tapasztalható csökkenését viszont a külső preferált pozícióban lévő anesztetikumok okozzák, hiszen azáltal, hogy a lipid láncok közé bebújva megnövelik azok egymástól való távolságát, azok egymással való kölcsönhatását is gyengítik. Különösen erős ez az effektus az anesztetikumok preferált pozíciója közelében, ahol a lipid molekulák megnövekedett távolságát még nem tudják konformációs változások érdemben kompenzálni, illetve a fejcsoportok zsúfolt rétegében, ahol eleve viszonylag erős kölcsönhatások lépnek fel a lipid molekulák poláros fejcsoportjai közt, amit a régió zsúfoltsága tovább erősít, így a kölcsönhatások erősségéből a laterális dilatáció hatására történő veszteség is itt a legnagyobb. A fenti két hatás eredője okozza azt, hogy az oldalnyomás szignifikáns mértékben az anesztetikumok külső preferált pozíciójától némiképp kijebb, a poláros/apoláros határfelületnek már a külső, poláros oldalán következik be.

A kapott eredmények értékeléséhez hangsúlyozni kell, hogy ez az effektus, bár önmagában nagy, csak egy igen szűk távolságtartományt érint, ami nem sokkal (3-4-szer) szélesebb, mint a profilok számításához általunk használt $1 \text{ \AA}$ széles távolságfelosztás. Ez egyrészt megnehezíti az effektus észlelését, másrészt felveti az eredmények pontosságának a kérdését is. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy kutatásaink során ilyen változást számos membránban és anesztetikum mellett konzekvensen tapasztaltunk, míg e változás hiányára egyetlen esetben sem láttunk példát. Végezetül jegyezzük meg, hogy a releváns effektus ilyen szűk távolságtartományra való korlátozódása nagyon is összhangban van Cantor hipotézisével, mely szerint az anesztézia kiváltását okozó fehérjék konformációs „át kapcsolását” az oldalnyomás profil *nem egyenletes módon* való megváltozása okozza. Eredményeink, azaz hogy az oldalnyomás profil anesztetikumok hatására csak egy 3-4 Å széles tartományban változik konzekvensen, itt viszont több száz bar csökkenés is felléphet, éppen ilyen markánsan egyenetlen változást jeleznek. Mindez megfelel annak a korábban már említett fizikai képnek, hogy az oldalnyomás adott, szűk rétegben való csökkenése lokálisan oldalirányba „meghúzza” az érintett csatornafehérjét, kinyitva ezzel az addig zárt csatornát. Értelemszerűen, ennek a képnek a további megerősítése vagy cáfolata most már az anesztézia szempontjából potenciálisan releváns csatornafehérjék, például a TREK-1 kálium ioncsatorna⁵⁴ jelenlétében történő szimulációkat igényelnek.

Hivatkozások

- Meyer, H. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* **1899**, 42, 109-118.
- Overton, E. *Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*; Gustav Fischer Verlag: Jena, 1901.
- Johnson, F. H.; Flagler, E. A. *Science* **1950**, 112, 91-92. <https://doi.org/10.1126/science.112.2899.91-a>
- Lever, M. J.; Miller, K. W.; Paton, W. D. M.; Smith, E. B. *Nature* **1971**, 231, 368-371. <https://doi.org/10.1038/231368a0>
- Halsey, M. J.; Wardley-Smith, B. *Nature* **1975**, 257, 811-813. <https://doi.org/10.1038/257811a0>
- Trudell, J. R.; Payan, D. G.; Chin, J. H.; Cohen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1975**, 72, 210-213. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.1.210>
- Kao, C. Y. *Pharmacol. Rev.* **1966**, 18, 987-1049. [https://doi.org/10.1016/S0031-6997\(25\)07158-3](https://doi.org/10.1016/S0031-6997(25)07158-3)
- Lee, A. G. *Nature* **1976**, 262, 545-548. <https://doi.org/10.1038/262545a0>
- Franks, N. P.; Lieb, W. R. *Nature* **1994**, 367, 607-614. <https://doi.org/10.1038/367607a0>
- Mullins, L. J. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 289-323. <https://doi.org/10.1021/cr60168a003>
- Miller, K. W.; Pang, K. *Nature* **1976**, 263, 253-255. <https://doi.org/10.1038/263253a0>
- Haydon, D. A.; Hendry, B. M.; Levinson, S. R.; Requena, J. *Nature* **1977**, 268, 356-358. <https://doi.org/10.1038/268356a0>
- Ashcroft, R. G.; Coster, H. G. L.; Smith, J. R. *Nature* **1977**, 269, 819-820. <https://doi.org/10.1038/269819a0>
- Cantor R. S. *Biochemistry* **1997**, 36, 2339-2344. <https://doi.org/10.1021/bi9627323>
- Booker, R. D.; Sum, A. K. *Biochim. Biophys. Acta* **1828**, 2013, 1347-1356. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.01.016>
- Moskovitz, Y.; Yang, H. *Soft Matter* **11**, 2015, 2125-2138. <https://doi.org/10.1039/C4SM02667E>
- Jedlovsky, P. Simulation of Membranes Containing General Anesthetics. In: *Biomembrane Simulations. Computational Studies of Biological Membranes*; Berkowitz, M. L., Ed.; Taylor and Francis: New York, 2019; pp. 177-198, és az ott szereplő hivatkozások. <https://doi.org/10.1201/9781351060318-10>
- Ly, H. V.; Block, D. E.; Longo, M. L. *Langmuir* **18**, 2002, 8988-8995. <https://doi.org/10.1021/la026010q>
- Ly, H. V.; Longo, M. L. *Biophys. J.* **87**, 2004, 1013-1033. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.034280>
- Patra, M.; Salonen, E.; Terama, E.; Vattulainen, I.; Faller, R.; Lee, B. W.; Holopainen, J.; Karttunen, M. *Biophys. J.* **90**, 2006, 1121-1135. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.062364>
- Dickey, A. N.; Faller, R. *Biophys. J.* **92**, 2007, 2366-2376. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.097022>
- Oh, K. J.; Klein, M. L. *Bull. Korean Chem. Soc.* **30**, 2009, 2087-2092. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2009.30.9.2087>
- Reigada, R. J. *Phys. Chem. B* **115**, 2011, 2527-2535. <https://doi.org/10.1021/jp110699h>
- Chen, J.; Chen, L.; Wang, Y.; Wang, X.; Zeng, S. *Sci. Rep.* **5**, 2015, 17235-1-6. <https://doi.org/10.1038/srep17235>
- Fábián, B.; Darvas, M.; Picaud, S.; Segá, M.; Jedlovsky, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 14750-14760. <https://doi.org/10.1039/C5CP00851D>
- Hantal, G.; Fábián, B.; Segá, M.; Jójárt, B.; Jedlovsky, P. *BBA - Biomembranes* **1861**, 2019, 594-609. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.12.008>
- Rózsa, Z. B.; Hantal, G.; Szőri, M.; Fábián, B.; Jedlovsky, P. *J. Phys. Chem. B* **127**, 2023, 6078-6090. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c02976>
- Rózsa, Z. B.; Fábián, B.; Hantal, G.; Szőri, M.; Jedlovsky, P. *J. Mol. Liquids* **386**, 2023, 122405-1-9. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122405>
- Janoff, A. S.; Miller, K. W. In *Biological Membranes*, Chapman, D., Ed.; Academic Press: London, 1982, pp. 417-476.
- Forrest, B. J.; Rodham, D. K. *Biochim. Biophys. Acta* **814**, 1985, 281-288. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(85\)90446-8](https://doi.org/10.1016/0005-2736(85)90446-8)
- Heimburg, T.; Jackson, A. D. *Biophys. J.* **92**, 2007, 3159-3165. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.099754>
- Sierra-Valdez, F. J.; Ruiz-Suárez, J. C. *J. Phys. Chem. B* **117**, 2013, 3167-3172. <https://doi.org/10.1021/jp400367t>
- Græsbøll, K.; Sasse-Middelhoff, H.; Heimburg, T. *Biophys. J.* **106**, 2014, 2143-2156. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.04.014>
- Pickholz, M.; Saiz, L.; Klein, M. L. *Biophys. J.* **88**, 2005, 1524-1534. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.044354>
- Chanda, J.; Bandyopadhyay, S. *Langmuir* **22**, 2006, 3775-3781. <https://doi.org/10.1021/la053398r>
- Teräma, E.; Ollila, O. H. S.; Salonen, E.; Rowat, A. C.; Trandum, C.; Westh, P.; Patra, M.; Karttunen, M.; Vattulainen, I. *J. Phys. Chem. B* **112**, 2008, 4131-4139. <https://doi.org/10.1021/jp0750811>
- Darvas, M.; Hoang, P. N. M.; Picaud, S.; Segá, M.; Jedlovsky, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 2012, 12956-12969. <https://doi.org/10.1039/c2cp41581j>
- Fábián, B.; Segá, M.; Voloshin, V. P.; Medvedev, N. N.; Jedlovsky, P. *J. Phys. Chem. B* **121**, 2017, 2814-2824. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b00990>
- Fábián, B.; Imre, A.; Horvai, Gy.; Jedlovsky, P. *Magy. Kém. Folyóirat* **124**, 2018, 157-164. <https://doi.org/10.24100/MKF.2018.04.157>
- Klauda, J. B.; Venable, R. M.; Freitas, J. A.; O'Connor, J. W.; Tobias, D. J.; Mondragon-Ramirez, C.; Vorobyov, I.; MacKerell Jr., A. D.; Pastor, R. W. *J. Phys. Chem. B* **114**, 2010, 7830-7843. <https://doi.org/10.1021/jp101759q>
- Neria, E.; Fischer, S.; Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **105**, 1996, 1902-1921. <https://doi.org/10.1063/1.472061>
- Berger, O.; Edholm, O.; Jähnig, F. *Biophys. J.* **72**, 1997, 2002-2013. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78845-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78845-3)
- Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, T. P. *J. Phys. Chem.* **91**, 1987, 6269-6271. <https://doi.org/10.1021/j100308a038>
- Nagle, J. F.; Zhang, R.; Tristram-Nagle, S.; Sun, W.; Petrache, H. I.; Suter, R. M. *Biophys. J.* **70**, 1996, 1419-1431. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(96\)79701-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79701-1)
- Pronk, S.; Páll, S.; Schulz, R.; Larsson, P.; Bjelkmar, P.; Apostolov, R.; Shirts, M. R.; Smith, J. C.; Kasson, P. M.; van der Spoel, D.; et al. *Bioinformatics* **29**, 2013, 845-854. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt055>
- Segá, M.; Fábián, B.; Jedlovsky, P. *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 2016, 4509-4515. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00576>
- <https://github.com/Marcello-Sega/gromacs/tree/virial/>

48. Nagle, J. F. *Biophys. J.* **64**, 1993, 1476-1481.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(93\)81514-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81514-5)
49. Wiener, M. C.; Tristram-Nagle, S.; Wilkinson, D. A.; Campbell, L. E.; Nagle, J. F. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes* **938**, 1988, 135-142.
[https://doi.org/10.1016/0005-2736\(88\)90153-8](https://doi.org/10.1016/0005-2736(88)90153-8)
50. López-Cascales, J. J.; García de la Torre, J.; Marrink, S. J.; Berendsen, H. J. C. *J. Chem. Phys.* **104**, 1996, 2713-2720.
<https://doi.org/10.1063/1.470992>
51. Mezei, M.; Jedlovsky, P. Statistical Thermodynamics via Computer Simulation to Characterize Phospholipid Interactions in Membranes. In: *Methods in Molecular Biology, vol. 400: Methods in Membrane Lipid*; Dopico, A. M., Ed.; Humana Press: Totowa, NJ, 2007; pp. 127-144.
https://doi.org/10.1007/978-1-59745-519-0_9
52. Douliez, J. P.; Léonard, A.; Dufourc, E. J. *Biophys. J.* **68**, 1995, 1727-1739.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(95\)80350-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(95)80350-4)
53. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Clarendon Press: Oxford, 1987.
54. Pavel, M. A.; Petersen, E. N.; Wang, H.; Lerner, R. A.; Hansen, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**, 2020, 13757-13766.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2004259117>

Molecular mechanism of general anesthesia

Although general anesthesia is used in the surgical practice for more than one and a half centuries, its molecular mechanism is still largely unknown. Well-established scientific results only indicate that the site of its action is the cell membrane, and the anesthetic effect is reverted at high pressure. Also, there is a growing consensus that whatever this mechanism is, it only affects certain properties of the cell membrane directly, while it affects only indirectly, through these membrane-related changes, the conformation of the relevant membrane-bound proteins.

Based on computer simulation results, here we propose a potential molecular mechanism which, together with the Cantor hypothesis (i.e., that anesthetics-induced non-uniform changes in the lateral pressure profile can result in a conformational switch of the related, most likely channel-forming proteins) can provide a causal explanation of general anesthesia. The key point is that the main positional preference of the slightly polar or strongly polarizable

general anesthetics – unlike that of chemically or, at least structurally similar non-anesthetics – is to stay at the apolar side of the apolar/polar interface, close to the dense region of the polar headgroups. Anesthetics located in this region push the nearby lipid tails farther away from each other, leading to a lateral swelling of the membrane which, in turn, increases lipid mobility and the free volume fraction, and decreases lipid tail ordering. More importantly, pushing the lipid molecules farther away from each other leads to a weakening of their lateral interaction, in particular, close to the position of the anesthetics and also in the dense region of the strongly interacting polar headgroups. As a consequence, lateral pressure decreases in the presence of anesthetics (while, evidently, it increases with increasing pressure) at the polar side of the apolar/polar interface, at the region of the ester groups, providing thus the non-uniform change of the lateral pressure profile required by the Cantor hypothesis.

Kőolajipari célú tenzidkompozíciók fejlesztése és vizsgálati módszereinek továbbfejlesztése

HARTYÁNYI Máté,^{a**} NAGY Roland^a

^aPannon Egetem, Egyetem utca 10, 8200 Veszprém, Magyarország

1. Bevezetés

A világ kőolajtermelésének jelentős része hosszú ideje termelésben lévő kőolajmezőkből származik, amelyekben az elsődleges és másodlagos művelési módszerek alkalmazását követően is jelentős mennyiségű szénhidrogén marad vissza a tárolóközet pórusaiban.¹⁻² A kitermelési határfok növelésére ezért egyre nagyobb figyelem irányul a fokozott kőolaj-kitermelési (Enhanced Oil Recovery, EOR) eljárásokra, különösen a kémiai módszerekre.³ A kémiai EOR (cEOR) technológiák közül a tenzides, illetve tenzid-polimeres elárasztás ígéretes lehetőséget kínál a visszamaradt kőolaj mobilizálására, mivel a tenzidek képesek jelentősen csökkenteni az olaj–víz határfelületi feszültséget, míg a polimerek a kiszorító folyadék mobilitásának szabályozásával javítják a térfogati kiszorítás határfokát.⁴⁻⁸

A tenzid-polimeres rendszerek gyakorlati alkalmazhatóságát ugyanakkor számos tényező befolyásolja. A rétegvizek sótartalma és ionösszetétele, a kőolaj összetétele, a tárolóközet felületi tulajdonságai, valamint a felhasznált tenzidek, koszolvenszek és polimerek közötti kölcsönhatások egyaránt hatással vannak a rendszer stabilitására és teljesítményére.⁹⁻¹³ Emiatt a komponensek önálló vizsgálata gyakran nem elegendő a tényleges alkalmazhatóság megítéléséhez, ezért a laboratóriumi szelekció során olyan vizsgálati módszerekre van szükség, amelyek képesek a komplex rendszerek viselkedésének értékelésére és megbízható információt szolgáltatnak a formulázási döntésekhez.¹⁴⁻¹⁵

A tenzidkompozíciók fejlesztése során különösen fontos szerepet kapnak azok a laboratóriumi vizsgálatok, amelyek az emulgeáló képesség, az olajkimosó hatás, a határfelületi aktivitás és az oldhatósági tulajdonságok gyors és reprodukálható meghatározását teszik lehetővé.¹⁶ A vizsgálati módszerek megbízhatósága közvetlenül befolyásolja a szelekciós folyamat eredményességét, ezért azok továbbfejlesztése nemcsak tudományos, hanem ipari szempontból is jelentős.

Jelen munka célja a kőolajipari alkalmazásra szánt tenzidkompozíciók fejlesztéséhez kapcsolódó vizsgálati módszerek felülvizsgálata és továbbfejlesztése, valamint a formulázás során fellépő kölcsönhatások részletes vizsgálata volt. A kutatás során kiemelt figyelmet kaptak az emulgeáló hatás, az olajkimosó hatás és a vízsám meghatározásának módszertani kérdései, továbbá a nagy sótartalmú

tegvízben kialakuló tenzid–tenzid, tenzid–koszolvens és tenzid–polimer kölcsönhatások.¹⁷ A vizsgálatok célja olyan laboratóriumi értékelési szemlélet kialakítása volt, amely hozzájárulhat a tenzidkompozíciók megbízhatóbb szelekciójához és a kémiai EOR-technológiák hatékonyabb ipari alkalmazásához.

2. A tenzidkompozíció-fejlesztés kutatási problémája

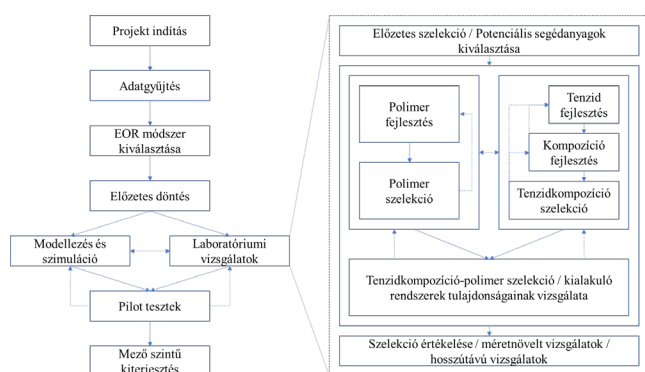
A tenzides és tenzid-polimeres elárasztás során alkalmazott felületaktív anyagok több mechanizmuson keresztül járulhatnak hozzá a kőolaj-kitermelés fokozásához. Legfontosabb hatásai az olaj–víz határfelületi feszültség csökkentése, a tárolóközet nedvesíthetőségének módosítása és az emulzióképzés.¹⁸⁻²⁰ Ezek elősegíthetik a pórusokban csapdázódott kőolaj mobilizálását, illetve kedvező esetben az áramlási viszonyok javítását.⁹⁻¹⁰ A tenzidek elsősorban a mikroszkopikus, kapilláris kiszorítási határfokot javítják, míg a polimerek a kiszorító fázis viszkozitásának növelésével főként a makroszkopikus, térfogati határfokot befolyásolják.⁴⁻⁸

A gyakorlati alkalmazhatóságot ugyanakkor a tárolói környezet és a komponensek közötti kölcsönhatások együttesen határozzák meg. A rétegvíz nagy sótartalma és összetett ionösszetétele jelentősen befolyásolhatja a tenzidek oldhatóságát, stabilitását és határfelületi aktivitását, ami zavarosodáshoz, fázisszeparációhoz vagy csapadékképződéshez vezethet.²¹⁻²² Ezért a tenzidkompozíciók fejlesztése során az oldhatóság, a turbiditás, a határfelületi feszültség, az emulgeáló hatás és az olajkimosó képesség együttes értékelése szükséges.¹⁶

A formulázást tovább bonyolítják a tenzid–tenzid, tenzid–koszolvens és tenzid–polimer kölcsönhatások. A tenzidkomponensek társítása módosíthatja az oldhatóságot, a micellaképződést, az emulgeáló képességet és a határfelületi viselkedést, míg a koszolvenszek javíthatják a kezelhetőséget, de megváltoztathatják az emulzióképzési hajlamot és a határfelületi feszültséget is.²³⁻²⁷ Polimer jelenlétében a rendszer viselkedése tovább módosulhat, mivel a tenzidek és koszolvenszek a polimeroldat reológiai tulajdonságaira is hatással lehetnek.²⁸

* Főszerező. E-mail: hartyanyi.mate@mk.uni-pannon.hu

A tenzidkompozíció-fejlesztés központi problémája ezért az, hogy a cEOR-alkalmazások segédanyagait nem önálló komponensként, hanem összetett, tárolóspecifikus rendszerként kell értékelni. A megfelelő formuláció kiválasztása csak akkor lehet megbízható, ha a vizsgálati módszerek feltárják a komponenskölsönhatásokat és azok hatását az alkalmazhatósági, illetve hatékonysági jellemzőkre.¹⁴⁻¹⁵ Ennek megfelelően a laboratóriumi szelekció célja olyan tenzidkompozíció-polimer rendszer kiválasztása, amely az adott tárolói körülmények között stabil, hatékony és ipari szempontból is alkalmazható. A tenzid-polimeres cEOR-projektek fejlesztési folyamatában a laboratóriumi vizsgálatok a projekttervezés és a későbbi pilot-, illetve mezőszintű alkalmazás közötti döntéstámogató szerepet töltenek be, amelynek egyszerűsített felépítését az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. A tenzid-polimeres cEOR-projekt főbb lépései, különös tekintettel a laboratóriumi tenzid-, polimer- és tenzidkompozíció-szelekció szerepére.

3. Vizsgált rendszerek

A kísérleti munka során a tenzidkompozíciók alkalmazhatósága és hatékonysága olyan modellrendszerekben volt vizsgálva, amelyek a kémiai harmadlagos kőolaj-kitermelés laboratóriumi szelekciós folyamatának főbb elemeit képviselik. A vizsgálatokhoz különböző összetételű és sóartalmú szintetikus rétegvizek voltak alkalmazva, amelyek valós kőolajtermelő technológiákból származó rétegvizek ionösszetétele alapján lettek előállítva. A modell rétegvizek teljes oldott sóartalma 1,00–245,36 g/l tartományban változott, így lehetővé vált a kis és nagy sóartalmú közegekben mutatott viselkedés összehasonlítása.

A vizsgálatokhoz három, termelő kőolajmezőkből származó kőolaj lett felhasználva. Ezek viszkozitásukban, sűrűségükben, desztillációs jellemzőikben és savszámukban eltértek egymástól, ezért alkalmasak voltak a tenzidkompozíciók különböző olajos fázisokkal szembeni hatásának értékelésére. Az olajkimosó hatás vizsgálatához algyői kőolajmezőből származó kőzetmagból előállított porított kőzetet volt alkalmazva, amelynek szemcsemérete 125–250 µm közötti tartományba esett. A kőzetanyag alkalmazása lehetővé tette, hogy a vizsgálatok során a kőzet jelenlétéből eredő hatások is részben megjelenjenek.

A vizsgált felületaktív anyagok kereskedelmi forgalomban elérhető anionos, nemionos és amfoter tenzidek voltak. Ezekből különböző összetételű tenzidkompozíciók lettek előállítva, amelyekben a nemionos és anionos komponensek aránya, valamint egyes esetekben koszolvens jelenléte is változtatásra került. Koszolvensként 2-butoxietanol és 2-fenoxietanol volt alkalmazva. A tenzid-polimer rendszerek vizsgálatához három, akrilamid–akrilamid-terc-butil-szulfonát kopolimer típusú folyási tulajdonságot módosító polimer lett használva, amelyek főként molekulatömegükben tértek el egymástól.

4. Vizsgálati módszerek továbbfejlesztése

A tenzidkompozíciók fejlesztése és szelekciója során alkalmazott laboratóriumi módszerek megbízhatósága alapvetően befolyásolja a formulázási döntéseket. A cEOR-célú rendszerek vizsgálatoknál a módszereknek nemcsak gyorsnak és kis anyagigényűnek kell lenniük, hanem alkalmasnak kell lenniük az egyes tenzidkompozíciók közötti különbségek reprodukálható kimutatására is. A kutatómunka során három, a tenzidek és tenzidkompozíciók előzetes értékelésében fontos szerepet betöltő módszer felülvizsgálatára és továbbfejlesztésére került sor: az emulgeáló hatás vizsgálatára, az olajkimosó hatás meghatározására, valamint a vízszám érték mérésére.

4.1. Emulgeáló hatás vizsgálata ADEM-berendezéssel

Az emulgeáló hatás meghatározása a tenzidkompozíciók egyik fontos hatásvizsgálata, mivel információt ad arról, hogy a tenzidet vagy tenzidkompozíciót tartalmazó vizes fázis milyen mértékben képes emulziót képezni kőolajjal. A hagyományosan alkalmazott „tube test” vagy „bottle test” jellegű módszerek esetén a kőolajat és a tenzidoldatot tartalmazó rendszert kézi összerázással vagy forgatással homogenizálják, majd meghatározott ülepedési idő után értékelik az egyes fázisok térfogatát. E módszerek előnye az egyszerű kivitelezés, ugyanakkor hátrányuk, hogy a keverési intenzitás és a keverési idő nehezen szabályozható, továbbá a vizsgálathoz használt eszközök geometriája sem egységes. Ennek következtében a párhuzamos mérések szórása jelentős lehet, ami korlátozza az eredmények összehasonlíthatóságát.

A módszerfejlesztés célja ezért az emulgeáló hatás vizsgálatának standardizáltabbá tétele és az ismételhetőség javítása volt. Ennek érdekében ADEM automata demulgeáló berendezés alkalmazhatósága volt vizsgálva kőolaj–rétegvíz emulziók előállítására és értékelésére. A berendezés lehetővé tette a keverési idő és keverési sebesség szabályozott változtatását, így tanulmányozhatóvá vált, hogy a keverési intenzitás milyen mértékben befolyásolja a kialakuló emulziós fázis mennyiségét.

A vizsgálatok alapján megállapítható volt, hogy az ADEM-berendezés alkalmas kőolaj–rétegvíz emulziók vizsgá-

latára. A keverési idő vagy keverési sebesség növelésével a vizsgált rendszerre jellemző emulziós fázis mennyisége alakult ki, amelyet követően a keverési intenzitás további növelése már nem eredményezett jelentős változást. Ez arra utal, hogy megfelelően megválasztott keverési paraméterek mellett a módszer alkalmas a tenzidkompozíciók emulgeáló képességének reprodukálható összehasonlítására.

A kézi módszerrel végzett vizsgálatokkal összehasonlítva az automata berendezéssel végzett mérések megbízhatósága javult. A vizsgált körülmények között a párhuzamos mérések relatív szórása 3% alatti értéket is elért, ami kedvezőbb az eredeti, hagyományos eljárásra jellemző, nagyobb szórású (10 %) eredményekhez képest. Az ADEM-berendezéssel végzett emulgeáló hatás vizsgálat ezért alkalmas lehet a tenzidkompozíciók fejlesztése során alkalmazott laboratóriumi szelekció pontosítására, különösen akkor, ha a vizsgálat célja hasonló összetételű formulációk közötti különbségek megbízható kimutatása.^{17; 29}

4.2. Olajkimosó hatás vizsgálata üvegkapillárisban

Az olajkimosó hatás vizsgálata gyors, kis anyagigényű szelekciós módszer, amely a tenzidkompozíciók kőolajmobilizáló képességének összehasonlító értékelésére szolgál. A korábban alkalmazott eljárás során porított kőzetmagból kloroformos szuszpenziót készítettek, majd ezt üveglapra vitték fel, és az így kialakított vékony kőzetrétegen vizsgálták az olajcsepp elmozdulását. A módszer előnye, hogy egyszerűen kivitelezhető és kis mennyiségű kőzetet, kőolajat, illetve tenzidoldatot igényel. Ugyanakkor jelentős hátránya, hogy a kőzetréteg sérülékeny, a vizsgálat során könnyen lepereghet az üveglapról, továbbá a kloroform alkalmazása egészségügyi, környezetvédelmi és munkabiztonsági kockázatot jelent.

A módszer továbbfejlesztésének célja olyan vizsgálati kialakítás kidolgozása volt, amely szerves oldószer alkalmazása nélkül is lehetővé teszi a kőzetmodell előkészítését, miközben csökkenti az előkészített kőzetréteg sérülékenységét. További követelmény volt, hogy az új módszer alkalmas legyen a tenzidkompozíciók közötti hatékonyságbeli különbségek kimutatására, és ismételhetősége legalább az eredeti módszerével megegyező legyen.

A továbbfejlesztett eljárás során a porított kőzet nem üveglap felületére, hanem üvegkapilláris belsejébe került. A kapilláris egyik vége üveggyapottal került lezárásra, majd a porított kőzetet a kapillárisba lett töltve. Ezt követően a kőzetoszlopra meghatározott mennyiségű kőolaj lett juttatva, majd a kapillárist a kőolajos végével lefelé a vizsgált tenzidkompozíció rétegvizes oldatába került. A tenzidoldat kapilláris erők hatására haladt előre a kőzetoszlopban, miközben a kőolaj elmozdulása mérhetővé vált. A vizsgálat eredményét az olajfront elmozdulása adta meg milliméterben, a meghatározott vizsgálati idő elteltével.

Az üvegkapillárisos módszer több szempontból is kedvezőbbnek bizonyult az eredeti eljárásnál. A kőzetmodell előkészítéséhez nem volt szükség kloroformra vagy más szerves oldószerre, így a vizsgálat egészségügyi és környezetvédelmi kockázata csökkent. A porított kőzet a kapilláris belsejében mechanikailag stabilabb formában helyezkedett el, ezért a vizsgálat kevésbé volt érzékeny a kőzetréteg sérülésére. A módszer ismételhetősége az eredeti eljárással összevethető maradt, a relatív szórás 10% alatti értéket mutatott.

Az eredeti és a továbbfejlesztett módszer összehasonlító vizsgálata során a két eljárással meghatározott olajkimosó hatás eredményei között erős korreláció volt kimutatható, ami alapján a két módszer eredményei összehasonlíthatónak tekinthetők. További vizsgálatok alapján az üvegkapillárisban elhelyezett porított kőzet töltéssűrűsége változása nem befolyásolta érdemben a kapott eredményeket. Ez azt mutatja, hogy a továbbfejlesztett módszer robusztus és alkalmas a tenzidkompozíciók gyors, oldószermentes előzetes szelekciójára.³⁰

4.3. Vízszám-meghatározás oldószercserével

A vízszám érték a tenzidek hidofil-lipofil jellegének összehasonlító jellemzésére alkalmazható paraméter. A HLB-érték a tenzidmolekula szerkezetéből számítható elméleti jellemző, közvetlen laboratóriumi meghatározása nem lehetséges. A vízszám ezzel szemben kísérletileg mérhető tulajdonság, amely kapcsolatba hozható a tenzidek hidofil-lipofil viselkedésével, ezért a formulázási munka támogató vizsgálatként alkalmazható.

A vízszám-meghatározás klasszikus módszere benzol és 1,4-dioxán elegyét alkalmazta oldószerként. A benzol kedvezőtlen egészségügyi tulajdonságai miatt a módszert korábban továbbfejlesztették, és a benzolt ciklohexánra cserélték. A jelen kutatómunka során az 1,4-dioxán kiváltásának lehetőségét lett megvizsgálva, mivel annak alkalmazása szintén kedvezőtlen kémiai biztonsági és környezetvédelmi szempontból. A cél olyan alternatív oldószer azonosítása volt, amely a ciklohexán mellett alkalmazva biztosítja a mérés kivitelezhetőségét, ismételhetőségét és a korábbi módszerrel kapott eredményekkel való összehasonlíthatóságot.

A módszerfejlesztés során diklórmétán, acetónitril, aceton, tetrahidrofuran és etilacetát ciklohexánnal alkotott elegye lett megvizsgálva. A kipróbált oldószerek közül az aceton bizonyult alkalmasnak az 1,4-dioxán helyettesítésére. A továbbfejlesztett eljárásban az aceton/ciklohexán 96/4 V/V% összetételű elegye volt vizsgálva, majd az új oldószerszerrendszerrel anionos, nemionos és amfoter tenzideken lett elvégezve vízszám-meghatározást. A vizsgált tenzidek HLB-tartománya 11–17 közé esett, így a módszer alkalmazhatósága különböző ionos jellegű és eltérő hidofil-lipofil karakterű felületaktív anyagokra is értékelhető volt.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a vízszám-meghatározás során a ciklohexán/1,4-dioxán oldószerkeletű 1,4-dioxán komponense acetonnal helyettesíthető a vizsgált tenzidek esetén. Az aceton alkalmazása kémiai biztonsági, környezetvédelmi és gyakorlati szempontból kedvezőbb megoldást jelent, miközben a módszer mérési megbízhatósága javult és összehasonlíthatósága megmarad. A továbbfejlesztett vízszám-meghatározás ezért alkalmas lehet a tenzidkompozíciók hidrofíll-lipofíll jellegének biztonságosabb laboratóriumi jellemzésére.³¹⁻³²

5. Tenzidkompozíciók fejlesztése és kölcsönhatásainak vizsgálata

A tenzidkompozíciók fejlesztése során a cél nem csupán az egyes felületaktív anyagok önálló tulajdonságainak meghatározása, hanem annak vizsgálata is, hogy a komponensek társítása milyen módon befolyásolja a teljes rendszer viselkedését. A kémiai harmadlagos kőolaj-kitermelésben alkalmazott formulációk esetén különösen fontosak a tenzid–tenzid, tenzid–kiszolvens és tenzid–polimer kölcsönhatások, mivel ezek kedvező és kedvezőtlen irányban egyaránt módosíthatják az alkalmazhatóságot és a hatékonyságot. A vizsgálatok ezért három fő területre összpontosítottak: a nagy sótartalmú rétegvízben mutatott oldhatóságra és határfelületi tulajdonságokra, az oxo-alkohol típusú kiszolvens hatására, valamint a tenzidkompozíciók és folyási tulajdonságot módosító polimerek együttes reológiai viselkedésére.

5.1. Oldhatóság nagy sótartalmú rétegvízben

A tenzidek és tenzidkompozíciók fejlesztésében alapvető szempont a nagy sótartalmú rétegvízben való oldhatóság, mivel a magas sókoncentráció csapadékképződést és fázisszeparációt okozhat. Az RV-(245) jelű modell rétegvízben végzett vizsgálatok során a KOMAD-710, KOMAD-711, SLES és Disponil ALS33 tenzidek, valamint ezek 2-butoxietanol tartalmazó kompozícióinak viselkedése volt értékelve.³³⁻³⁶

Az egyedi tenzidek közül csak a SLES mutatott megfelelő oldhatóságot, míg a többi komponens önállóan nem vagy csak korlátozottan oldódott. Megfelelő összetételű tenzidkompozíciók kialakításával azonban ezek a komponensek is stabil oldatba vihetők voltak, ami kedvező komponensközönhatásokra utal.

A különböző összetételű kompozíciók esetében a turbiditás és a KO-3 kőolajjal mért határfelületi feszültség egyaránt számottevő változást mutatott az összetétel függvényében. A két paraméter összehasonlítása során erős lineáris kapcsolat volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy a turbiditás az adott formulázási rendszeren belül a határfelületi viselkedés gyors előzetes becslésére is alkalmas lehet.

Az eredmények alapján a megfelelően kialakított tenzidkompozíciók javíthatják a nagy sótartalmú közegben muta-

tott oldhatóságot, míg a turbiditás hasznos kiegészítő paraméter lehet a formulációk előzetes szelekciójában.

5.2. Oxo-alkohol típusú kiszolvens hatására

A kiszolvens javíthatja a tenzidkompozíciók oldhatóságát és módosíthatja azok határfelületi tulajdonságait. A vizsgálatok során a gyakran alkalmazott 2-butoxietanol és a kedvezőbb biztonságtechnikai tulajdonságú 2-fenoxietanol került összehasonlításra.

A kísérleteket RV-(6) rétegvízrel és KO-1 kőolajjal lettek elvégezve. A Coco-DEA és Hostapur OS (90/10 m/m%) alapú tenzidkompozícióhoz 1–15 m/m% kiszolvens került hozzáadagolásra, polimer nélkül és 1 g/l POL-1 jelenlétében. Az emulgeáló hatást, az olajkimosó hatást és a határfelületi feszültséget lett vizsgálva.

Mindkét kiszolvens csökkentette az emulgeáló hatást, ugyanakkor javította az olajkimosó hatást és mérsékelte a határfelületi feszültséget. POL-1 jelenlétében a hatás összetettebbé vált: kisebb kiszolvensarányok mellett a határfelületi feszültség növekedett, nagyobb koncentrációknál azonban ismét csökkent. A 15 m/m%-os adagolás mindkét kiszolvens esetében kedvező összhatást eredményezett.

Az eredmények alapján a kiszolvenshatás csak a teljes tenzid–polimer rendszerben értékelhető. A 2-fenoxietanol kedvezőbb lobbaspontja miatt ígéretes alternatívája lehet a 2-butoxietanolnak.

5.3. Tenzid–polimer rendszerek reológiai vizsgálata

A tenzid-polimeres elárasztás során a tenzidkompozíció és a polimer közönhatása jelentősen befolyásolhatja a rendszer viszkozitását. A vizsgálatokban a TK-4 és TK-6 jelű tenzidkompozíciók, valamint POL-1, POL-2 és POL-3 polimerek voltak alkalmazva RV-(6) rétegvízben.

A TK-6 kompozíció SLES-t is tartalmazott, ami önmagában jelentős viszkozitásnövekedést eredményezett: a TK-4-hez képest ~35-ször nagyobb viszkozitást mutatott 7 l/s nyírási sebességnél. Ez igazolja, hogy a tenzidösszetétel módosítása önmagában is jelentősen befolyásolhatja a reológiai tulajdonságokat.

A TK-4 és a polimerek együttes alkalmazása kedvező közönhatást mutatott, a viszkozitás minden esetben jelentősen nőtt. Ezzel szemben a TK-6 és a polimerek kombinációja nem eredményezett egyértelmű szinergikus hatást, egyes esetekben a viszkozitás a TK-6 önálló oldatához képest kedvezőtlenebbül alakult.

A nyírási sebesség függvényében végzett mérések azt mutatták, hogy a közönhatások mértéke a vizsgált tartományon belül is változhat. Ezért a reológiai értékelés nem korlátozható egyetlen mérési pontra.

Az eredmények alapján a tenzidkompozíciók fejlesztése során a tenzid–tenzid, tenzid–koszolvens és tenzid–polimer kölcsönhatások együttes vizsgálata szükséges. A nagy sótartalmú rendszerekben végzett kísérletek igazolták, hogy megfelelő formulázással az oldhatóság, az olajkimosó hatás, a határfelületi feszültség és a reológiai tulajdonságok egyaránt kedvezően befolyásolhatók. A laboratóriumi szelekcióban ezért a komponensek együttes, tárolóspecifikus értékelése tekinthető a legcélravezetőbb megközelítésnek.

6. Ipari alkalmazhatóság

A kutatómunka szorosan kapcsolódott a kőolajipari gyakorlat igényeihez, mivel a tenzidkompozíciók fejlesztése és szelekciója több mint tíz kőolajmező paraméterein alapult. Ennek eredményeként a módszerfejlesztések és formulázási vizsgálatok közvetlen ipari hasznosíthatósággal rendelkeznek.

Az ADEM-berendezéssel továbbfejlesztett emulgeáló hatás vizsgálat javította a mérési körülmények szabályozhatóságát és az eredmények reprodukálhatóságát.^{17, 29} A módszer gyakorlati jelentőségét mutatja, hogy a MOL-LUB Kft. minősítő laboratóriuma bevezette a tenzidek és tenzidkompozíciók minősítésébe.

Az üvegkapillárisos olajkimosó vizsgálat kiváltja a kloroform alkalmazását, biztonságosabb és mechanikailag stabilabb vizsgálati rendszert biztosít, valamint olyan közetminták esetén is alkalmazható, amelyeknél a korábbi módszer korlátozottan működött.

A nagy sótartalmú rétegvizekben végzett vizsgálatok igazolták, hogy megfelelő tenzidkombinációk és koszolvensek alkalmazásával önállóan rosszul oldódó komponensek is felhasználhatók. Az eredmények hozzájárultak új tenzidkompozíciók és kereskedelmi termékek fejlesztéséhez.

A koszolvens vizsgálatok rámutattak arra, hogy a 2-fenoxietanol kedvezőbb biztonságtechnikai tulajdonságai miatt alternatívája lehet a 2-butoxietanolnak, és alapul szolgált mediterrán éghajlati körülményekre fejlesztett termékek kialakításához.

A reológiai eredmények igazolták, hogy a tenzidkompozíciók, koszolvensek és polimerek kölcsönhatásai jelentősen befolyásolják a rendszer alkalmazhatóságát.³⁷⁻³⁸ Ezért az ipari szelekció során a komponensek együttes vizsgálata szükséges.

Összességében a kidolgozott módszerek és a feltárt kölcsönhatások hozzájárulnak a cEOR-technológiákhoz alkalmazható, tárolóspecifikusan optimalizált és ipari szempontból is kezelhető tenzidkompozíciók fejlesztéséhez.³¹⁻³²

7. Következtetések

A kőolajipari célra fejlesztett tenzidkompozíciók szelekciója összetett feladat, amelyben a laboratóriumi vizsgálati módszerek megbízhatósága alapvető jelentőségű. A cEOR-alkalmazásokban a formulációk teljesítményét nem egyetlen tulajdonság határozza meg, hanem az oldhatóság, a határfelületi aktivitás, az emulgeáló viselkedés, az olajkimosó képesség és a reológiai tulajdonságok együttesen befolyásolják. Ezért a tenzidkompozíciók fejlesztése során többparaméteres, egymásra épülő szelekciós szemlélet alkalmazása szükséges.

A kutatómunka során három fontos laboratóriumi vizsgálati módszer továbbfejlesztése valósult meg. Az ADEM-berendezéssel végzett emulgeáló hatás vizsgálat javította a keverési körülmények szabályozhatóságát és a módszer ismételhetőségét. Az üvegkapillárisos olajkimosó hatás vizsgálat oldószermentes, mechanikailag stabilabb alternatívát nyújtott a korábbi vékonyréteg-módszerrel szemben. A vízszám-meghatározás során az 1,4-dioxán acetonnal történő kiváltása kedvezőbb kémiai biztonsági és környezetvédelmi jellemzők mellett tette lehetővé a tenzidek hidrofíli-lipofíli jellegének összehasonlító értékelését.

A nagy sótartalmú rétegvízben végzett vizsgálatok igazolták, hogy az egyes tenzidkomponensek önálló oldhatósága nem feltétlenül elegendő a formuláció alkalmazhatóságának megítéléséhez. Megfelelő komponensarányok és koszolvens alkalmazása mellett olyan tenzidek is oldatba vihetők voltak, amelyek önmagukban nem vagy csak korlátozottan oldódtak a vizsgált közegben. A turbiditás és a határfelületi feszültség között azonos formulázási logikával kialakított kompozíciók esetén erős összefüggés volt azonosítható, ami a gyors előzetes formulázási döntések támogatására is alkalmas lehet.

Az oxo-alkohol típusú koszolvensek vizsgálata megmutatta, hogy ezek a komponensek több hatásjellemzőt egyszerre módosítanak. A 2-butoxietanol és a 2-fenoxietanol a vizsgált rendszerekben csökkentette az emulgeáló hatást, ugyanakkor javíthatta az olajkimosó hatást és kedvezően befolyásolhatta a határfelületi feszültséget. Polimer jelenlétében azonban a hatás összetettebbé vált, ami azt jelzi, hogy a koszolvens hatás nem értékelhető kizárólag önálló tenzidkompozíciós rendszerekben.

A reológiai vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a tenzidkompozíciók és a folyási tulajdonságot módosító polimerek között kedvező és kedvezőtlen kölcsönhatások egyaránt kialakulhatnak. Egyes formulációk polimerrel együtt kedvező viszkozitásnövekedést eredményeztek, míg más esetekben a polimer jelenléte nem javította, vagy részben rontotta a rendszer reológiai viselkedését. Ez megerősíti, hogy a tenzidkompozíció és a polimer külön-külön történő kiválasztása nem elegendő az ipari alkalmazás szempontjából optimális rendszer meghatározásához.

A dolgozat eredményei alapján a tenzidkompozíció-fejlesztésben a tárolóspecifikus, együttes értékelés tekinthető megalapozott fejlesztési iránynak. A tenzid–tenzid, tenzid–koszolvens és tenzid–polimer kölcsönhatások feltárása hozzájárulhat ahhoz, hogy a laboratóriumi szelekció során ne csupán kedvező egyedi komponensek, hanem ténylegesen alkalmazható komplex formulációk kerüljenek kiválasztásra. Ez különösen fontos nagy sótartalmú rétegvizek, eltérő kőolaj-összetételek és ipari méretű alkalmazási követelmények esetén.

A kutatómunka gyakorlati jelentőségét az adja, hogy az eredmények nemcsak a laboratóriumi módszertan fejlesztéséhez, hanem ipari termékfejlesztési és minősítési folyamatokhoz is kapcsolódtak. A továbbfejlesztett módszerek és a feltárt komponensközlőhatások olyan értékelési alapot biztosítanak, amely támogatja a kémiai EOR-technológiák hatékonyabb, biztonságosabb és tárolóorientáltabb alkalmazását.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet Dr. Puskás Sándornak a MOL Nyrt EOR főmérnökének, aki vállalta, hogy ipari konzulensként segíti a doktori cselekményt.

Doktori munka a KDP-11-3/PALY-2021 számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a KDP-2020 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Hivatkozások

- Pogaku, R.; Mohd Fuat, N. H.; Sakar, S.; Cha, Z. W.; Musa, N.; Awang Tajudin, D. N. A.; Morris, L. O. Polymer flooding and its combinations with other chemical injection methods in enhanced oil recovery. *Polymer Bulletin* **2018**, *75*, 1753–1774. <https://doi.org/10.1007/s00289-017-2106-z>
- Saravanan, S.; Keerthana, S. Floquet instability of gravity-modulated salt fingering in a porous medium. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2017**, *56*, 2851–2864. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.6b03866>
- Fakher, S.; Abdelaal, H.; Elgahawy, Y.; Imqam, A. A characterization of different alkali chemical agents for alkaline flooding enhanced oil recovery operations: an experimental investigation. *SN Applied Sciences* **2019**, *1*, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1662-2>
- Mandal, A. *Chemical Flooding Methods for Enhanced Oil Recovery*; CRC Press, 2015.
- Larson, R. G. *The Structure and Rheology of Complex Fluids*; Oxford University Press, 1982.
- Green, D. W.; Willhite, G. P. *Enhanced Oil Recovery*; Society of Petroleum Engineers: Richardson, TX, 1998.
- Lake, L. W. *Enhanced Oil Recovery*; Prentice Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1989.
- Sheng, J. J. *Modern Chemical Enhanced Oil Recovery: Theory and Practice*; Gulf Professional Publishing: Burlington, MA, 2011. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-20241-8>
- Jing, W.; Huiqing, L.; Genbao, Q.; Yongcan, P.; Yang, G. Investigations on spontaneous imbibition and the influencing factors in tight oil reservoirs. *Fuel* **2019**, *236*, 755–768. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.09.053>
- Khaleel, O.; Teklu, T. W.; Alameri, W.; Abass, H.; Kazemi, H. Wettability alteration of carbonate reservoir cores—laboratory evaluation using complementary techniques. *SPE Reservoir Evaluation & Engineering* **2019**, *22*, 911–922. <https://doi.org/10.2118/194483-PA>
- Schön, J. H. Pore space properties. In *Developments in Petroleum Science*; Elsevier, 2015; Vol. 65, pp 21–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100404-3.00002-0>
- Wang, J.; Xiao, L.; Liao, G.; Zhang, Y.; Guo, L.; Arns, C. H.; Sun, Z. Theoretical investigation of heterogeneous wettability in porous media using NMR. *Scientific Reports* **2018**, *8*, 13450. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31803-w>
- Yang, J.; Zhou, Y. An automatic in situ contact angle determination based on level set method. *Water Resources Research* **2020**, *56*, e2020WR027107. <https://doi.org/10.1029/2020WR027107>
- Teletzke, G. F.; Wattenbarger, R. C.; Wilkinson, J. R. Enhanced oil recovery pilot testing best practices. *SPE Reservoir Evaluation & Engineering* **2010**, *13*, 143–154. <https://doi.org/10.2118/118055-PA>
- Lu, J.; Liyanage, P. J.; Solairaj, S.; Adkins, S.; Arachchilage, G. P.; Kim, D. H.; Britton, C.; Weerasooriya, U.; Pope, G. A. New surfactant developments for chemical enhanced oil recovery. *Journal of Petroleum Science and Engineering* **2014**, *120*, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.petrol.2014.05.021>
- Salager, J. L.; Anton, R. E.; Briceño, M. I.; Choplin, L.; Marquez, L.; Pizzino, A.; Rodriguez, M. P. The emergence of formulation engineering in emulsion making—transferring know-how from research laboratory to plant. *Polymer International* **2003**, *52*, 471–478. <https://doi.org/10.1002/pi.1112>
- Hartyányi, M.; Nagy, R.; Bartha, L.; Puskás, S. Study on emulsification effect of crude oil in brine emulsions by automated demulsibility tester. *Energies* **2024**, *17*, 2438. <https://doi.org/10.3390/en17102438>
- Massarweh, O.; Abushaikh, A. S. The use of surfactants in enhanced oil recovery: A review of recent advances. *Energy Reports* **2020**, *6*, 3150–3178. <https://doi.org/10.1016/j.egy.2020.11.009>
- Cong, Y.; Zhang, W.; Liu, C.; Huang, F. Composition and oil-water interfacial tension studies in different vegetable oils. *Food Biophysics* **2020**, *15*, 229–239. <https://doi.org/10.1007/s11483-019-09617-8>
- Hosseinioosheri, P.; Lashgari, H. R.; Sepehrnoori, K. A novel method to model and characterize in-situ bio-surfactant production in microbial enhanced oil recovery. *Fuel* **2016**, *183*, 501–511. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2016.06.035>
- Kamal, M. S.; Hussein, I. A.; Sultan, A. S. Review on surfactant flooding: phase behavior, retention, IFT, and field applications. *Energy & Fuels* **2017**, *31*, 7701–7720. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.7b00353>
- Ma, K.; Cui, L.; Dong, Y.; Wang, T.; Da, C.; Hirasaki, G. J.; Biswal, S. L. Adsorption of cationic and anionic surfactants on natural and synthetic carbonate materials. *Journal of Colloid and Interface Science* **2013**, *408*, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2013.07.006>
- Bhosle, M. R.; Joshi, S. A.; Bondle, G. M. An efficient contemporary multicomponent synthesis for the facile access to coumarin-fused new thiazolyl chromeno[4,3-b]quinolones in aqueous micellar medium. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2020**, *57*, 456–468. <https://doi.org/10.1002/jhet.3802>

24. Naseri, N.; Ajorlou, E.; Asghari, F.; Pilehvar-Soltanahmadi, Y. An update on nanoparticle-based contrast agents in medical imaging. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* **2018**, *46*, 1111–1121. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1379014>
25. Dwarakanath, V.; Chaturvedi, T.; Jackson, A. C.; Malik, T.; Siregar, A.; Zhao, P. Using co-solvents to provide gradients and improve oil recovery during chemical flooding in a light oil reservoir. In *SPE Improved Oil Recovery Conference*; SPE, 2008; SPE-113965. <https://doi.org/10.2118/113965-MS>
26. Puig, J. E.; Scriven, L. E.; Davis, H. T.; Miller, W. G. Roles of co-surfactant and co-solvent in surfactant waterflooding. *Chemical Engineering Communications* **1988**, *65*, 169–185. <https://doi.org/10.1080/00986448808940252>
27. Sahni, V.; Dean, R. M.; Britton, C.; Kim, D. H.; Weerasooriya, U.; Pope, G. A. The role of co-solvents and co-surfactants in making chemical floods robust. In *SPE Improved Oil Recovery Conference*; SPE, 2010; SPE-130007. <https://doi.org/10.2118/130007-MS>
28. Nagy, R.; Hartyányi, M.; Bartha, L.; Puskás, S. Investigation of interaction between viscosity-modifier polymers and surfactants based on vegetable oil for chemical enhanced oil recovery. *Chemical Engineering Transactions* **2024**, *109*, 307–312. doi: 10.3303/CET24109052
29. Hartyányi, M.; Nagy, R.; Bartha, L.; Puskás, S. Tenzidek emulgeáló hatásának meghatározására alkalmazott módszerek összehasonlító vizsgálata. *Anyagvizsgálók Lapja* **2023**, *2023/1*, 13–16.
30. Kothencz, R.; Nagy, R.; Bartha, L.; Vágó, Á. Improvement of the selection method of surfactants and their mixtures for chemical enhanced oil recovery. *Chemical Engineering Communications* **2017**, *204*, 440–444. <https://doi.org/10.1080/00986445.2016.1277518>
31. Hartyányi, M.; Bejczy, R.; Nagy, R.; Demcsák, N.; Bartha, L.; Puskás, S. An improved method for determining the water number for surfactants. *MethodsX* **2024**, *12*, 102671. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.102671>
32. Bejczy, R.; Hartyányi, M.; Nagy, R.; Demcsák, N.; Bartha, L.; Puskás, S. Development of determination method for the water number of surfactants. In *13th International Colloid Conference*; Sitges, Barcelona, Spain, 2024.06.09–12.
33. Hartyányi, M.; Nagy, R.; Bejczy, R.; Bartha, L.; Puskás, S. The impact of salt concentration on the screening of surfactant packages for EOR applications. *Energy Science & Engineering* **2025**. <https://doi.org/10.1002/ese3.70103>
34. Hartyányi, M.; Nagy, R.; Bartha, L.; Puskás, S. Investigation the solubility of vegetable oil-based nonionic surfactants for the petroleum industry. *Chemical Engineering Transactions* **2024**, *110*, 127–132. <https://doi.org/10.3303/CET24110022>
35. Hartyányi, M.; Nagy, R.; Bartha, L.; Puskás, S. Kőolajipari célokra előállított tenzidkompozíciók rétegvízben való oldhatóságának vizsgálata. In *XXIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia*; Marosvásárhely, Románia, 2023.10.25–28.
36. Nagy, R.; Hartyányi, M.; Bartha, L.; Puskás, S. Investigation of stability of surfactant solution for CEOR (Chemical Enhanced Oil Recovery). In *13th International Colloid Conference*; Sitges, Barcelona, Spain, 2024.06.09–12.
37. Hartyányi, M.; Nagy, R.; Bartha, L.; Puskás, S. Rheological study on surfactant packages and polymers for chemical enhanced oil recovery. In *13th International Colloid Conference*; Sitges, Barcelona, Spain, 2024.06.09–12.
38. Nagy, R.; Hartyányi, M.; Bartha, L.; Puskás, S. Study on the interaction between flow-modifier polymers and surfactant mixtures in chemical enhanced oil recovery. In *12th International Colloid Conference*; Palma de Mallorca, Spain, 2023.05.11–14.

Development of surfactant mixtures for petroleum industry applications and improvement of their testing methods

Surfactant and surfactant-polymer flooding are important chemical enhanced oil recovery (cEOR) methods used to mobilize crude oil remaining in reservoir rocks after primary and secondary production. A significant proportion of the original oil in place remains trapped due to capillary forces, unfavorable mobility ratios, reservoir heterogeneity and incomplete sweep efficiency. Surfactants improve microscopic displacement efficiency by reducing oil-water interfacial tension, while polymers enhance macroscopic sweep efficiency through mobility control by increasing the viscosity of the injected aqueous phase. The performance of surfactant-polymer systems depends on reservoir conditions, including salinity, temperature, crude oil composition and rock properties, as well as on interactions among surfactants, cosolvents and polymers.

The aim of this work was to support the development of surfactant compositions for petroleum industry applications through improved laboratory screening methods and the investigation of formulation-related interactions. Particular attention was paid to high-salinity formation waters, where surfactant performance is often limited by reduced solubility and stability. The research focused on three areas: improving laboratory testing methods, evaluating surfactant compositions in synthetic formation waters of different salinities, and investigating the effects of cosolvents and viscosity-modifying polymers.

Several screening methods were improved. To increase the reproducibility of emulsification studies, an automated demulsibility tester was introduced, providing better control of mixing conditions and reducing operator-dependent variability. Its applicability was demonstrated using crude oil-brine emulsions relevant to petroleum industry applications.

The oil displacement test was also redesigned. The original glass-plate method required chloroform and produced mechanically unstable rock layers. A capillary-based setup containing powdered reservoir rock was therefore developed. The modified method eliminated the need for chloroform, provided a more stable experimental configuration and remained suitable for comparative evaluation of surfactant formulations.

A further development involved water number determination. Since the traditional procedure relies on solvents with less favorable safety characteristics, alternative solvent systems were investigated. The results showed that 1,4-dioxane could be successfully replaced by an acetone-cyclohexane solvent system, resulting in a safer and more practical procedure while preserving the usefulness of the method for comparative characterization.

The applicability of surfactant compositions was investigated in synthetic formation waters with different salinities. High salt concentrations reduced the solubility of several individual surfactants and in some cases caused turbidity, phase separation or precipitation. However, stable solutions could be obtained by combining anionic and nonionic surfactants and applying suitable cosol-

vents. These findings demonstrate that the behavior of individual components cannot reliably predict the performance of the final formulation.

The relationship between turbidity, solubility and interfacial behavior was also examined. Turbidity measurements proved to be a useful supplementary screening tool when interpreted together with interfacial tension and solubility data. Although turbidity alone cannot fully describe formulation performance, it can provide rapid information regarding compatibility with high-salinity brines.

The effects of oxo-alcohol-type cosolvents were investigated using 2-butoxyethanol and 2-phenoxyethanol. Both compounds reduced emulsification tendency while improving oil displacement performance and decreasing interfacial tension. These results indicate that cosolvents influence not only formulation stability but also key performance parameters and should therefore be regarded as active formulation components.

In polymer-containing systems, the influence of cosolvents became more complex. The presence of a viscosity-modifying polymer altered the response of the surfactant system, showing that cosolvents must be evaluated within the complete formulation. Due to its higher flash point and more favorable handling characteristics, 2-phenoxyethanol may offer advantages over 2-butoxyethanol for certain industrial applications.

Rheological investigations confirmed that surfactant-polymer interactions can significantly affect solution viscosity and mobility control. Different surfactant compositions exhibited different interaction patterns with the selected polymers. Some formulations maintained favorable viscosity characteristics, whereas others showed less desirable rheological behavior. These observations demonstrate that surfactants, cosolvents and polymers must be selected and evaluated together as an integrated system.

The results underline the complexity of surfactant formulation development for cEOR applications. Formulation performance is determined not only by the properties of individual components but also by their interactions under reservoir-relevant conditions. Consequently, successful formulation development requires a multi-parameter evaluation strategy incorporating solubility, turbidity, emulsification behavior, oil displacement efficiency, interfacial tension and rheological properties.

Overall, the study demonstrates the importance of a reservoir-oriented approach to surfactant formulation development. The improved laboratory methods provide safer, more reliable and more reproducible tools for screening, while the interaction studies emphasize the necessity of evaluating complete chemical systems rather than isolated components. The findings contribute to a better understanding of surfactant-cosolvent-polymer interactions and support the development of stable and effective formulations for practical cEOR applications.

Molekulák erős külső terekben

Szidarovszky Tamás*

ELTE Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet, 1117 Pázmány Péter sétány 1/A.

1. Előszó

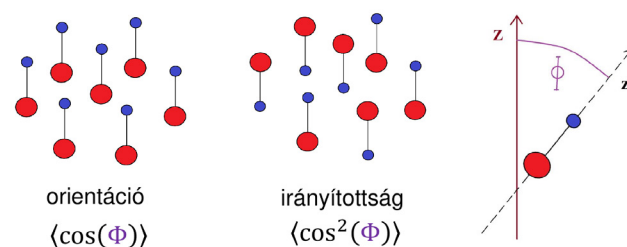
Ez a rövid íromány a “Molekulák erős külső terekben” című MTA doktori értekezésemben részletesen bemutatott témakörök érintőleges tárgyalását tartalmazza. Céлом egy minél átfogóbb képet adni a molekuláris folyamatok iránt érdeklődő általános közönség számára az erős elektromágneses terekkel kölcsönható molekulák kapcsán fellépő rengeteg érdekes és jelenleg is aktívan kutatott jelenségről. Terjedelmi okok miatt a hivatkozási lista igencsak hiányos, az érdeklődő olvasó doktori értekezésem irodalomjegyzékében talál további forrásokat. Tematikájában a cikk két részre oszlik: molekulák közepes- és nagyintenzitású lézerterekben, illetve molekulák kölcsönhatása mikroszkópikus üregrezonátorok kvantált sugárzási terével, avagy polaritonkémia.

2. Molekulák lézerterekben

A lézertechnológia elmúlt évtizedekben történő rohamos fejlődése lehetővé tette, hogy időben rendkívül rövid, femto-⁻¹ vagy akár attoszekundumos² lézerimpulzusokkal vizsgáljunk molekulákat. Az impulzusok időbeli összenyomása olyan extrém nagy térerősségek létrehozását is lehetővé tette, amik akár meg is haladhatják a molekulákat összetartó elektrosztatikus tereket¹. Mivel mind frekvenciában, mind időben, mind térerősségben sok nagyságrendet átívelő (egymástól nem független) paramétertérből válogathatunk, a molekulák különböző szabadsági fokainak a kölcsönhatása lézerterekkel egy nagyon sokoldalú és gazdag terület, aminek még a felületes áttekintése is messze túlmutat ezen a cikkben. Hogy néhány példát említsek, az ultrarövid és nagyintenzitású lézerimpulzusokkal való kölcsönhatások vizsgálata olyan új jelenségek felfedezéséhez vezetett mint a filamentáció (angolul: filamentation; a nagy intenzitású fény megváltoztatja a közeg törésmutatóját, ami önfókuszáláshoz vezet, az így továbbnőtt intenzitás már ionizálja a közeget, ez defókuszál, így kissé odébb megszűnik az ionizáció ismét önfókuszálás lesz, stb. Végso soron egy akár több száz méter hosszú plazmaoszlop képződik a közegben a lézerimpulzus terjedése mentén), magasharmonikusok előállítás (angolul: high-harmonic generation (HHG); ionizációt követően a fotoelektron a lézerimpulzus oszcillációja során nagymértékű kinetikus energiára tesz szert, majd olyan impulzussorozat képződik a fotoelektronok iontörzzsel való újraütközései miatt, amiben az impulzusok központi frekvenciája az ionizáló lézer központi frekvenci-

ájának akár soktízszerese)⁵ küszöb feletti ionizáció (angolul: above threshold ionization (ATI); többfotonos jelenség, amiben az atom/molekula az ionizáció során a szükségesnél több fotont nyel el), küszöb feletti disszociáció (angolul: above threshold dissociation; mint az ATI csak disszociáció során), kötésgyengülés és kötés-erősödés (angolul: bond softening és bond hardening; nagyintenzitású térrel való kölcsönhatás miatt a molekula potenciális energia felületei (PES) módosulnak, aminek következtében kötött rezgési állapotok predisszociálnak, vagy disszociatív potenciálon kötött rezgési állapotok alakulnak ki)³, lézerindukált térbeli irányítottság és orientáció (angolul: laser-induced alignment and orientation (A&O), lsd. lejjebb)⁷, lézerindukált kónikus kereszteződések (angolul: light-induced conical intersection (LICI), a lézerfényrel való kölcsönhatás módosítja a molekula potenciális energia felületeit (PES), de ennek mértéke függ a molekula orientációjától. Emiatt a felületek a rezgési és a forgási koordinátáktól egyaránt függnek, így akár kétatomos molekulák esetén is kialakulhat kónikus kereszteződés az elektronállapotok között)⁸, stb. Alább három olyan konkrét részterületről írok kicsit bővebben bevezetést, amikhez kutatómunkám kapcsolódik.

Lézerindukált irányítottság és orientáció (A&O) – Közepes intenzitású lézerterekkel előidézett időfüggő folyamatok egy ága, amikor molekulák forgási állapotainak gerjesztésével izotróp molekulaeloszlásból egy térben irányított, orientált molekulaeloszláshoz jutunk⁷. Az irányítottság és orientáció jelenségét az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. A térbeli irányítottság és orientáció szemléltetése.

Az anizotróp molekulaeloszlások előidézésének kézenfekvő alkalmazási területei például a molekulák csapdázása, izotóp és fotofragmens szétválasztás, reakció kontroll⁶. Ezek mellett a lézerindukált A&O használatos a koherens forgási spektroszkópiában is¹⁰, illetve az attokémia térnyel-

* Tel.: +36 20 527 9066; e-mail: tamas.janos.szidarovszky@ttk.elte.hu
A kézirat az MTA doktori értekezés alapján született.

résével² megújult érdeklődésnek örvend: a pikoszekundumos időskálán előidézett irányítottág/orientáció nagyon hasznos eszköz további femto- és attoszekundumos kísérletek előkészítéséhez, hiszen így az ultragyors kísérletek molekulacentrált rendszerben történnek, ami sokkal részletgazdagabb információval bír, mint amit izotróp minta adna¹¹. Továbbá a koherens molekulaforgást ki lehet használni arra is, hogy egyedi közeget állítsunk elő különleges tulajdonságú magasharmonikusok keltéséhez¹².

A lézerindukált A&O mind elméleti mind kísérleti módszerekkel már évtizedek óta kutatott terület, számos fajtáját és megvalósítási módját ismerjük⁷. Megkülönböztetünk adiabatikus¹³ és nemadiabatikus A&O-t¹⁴. Adiabatikus esetben a lézerimpulzus időben sokkal hosszabb, mint a molekulák forgásának karakterisztikus ideje, így az anizotróp eloszlás a impulzus alatt van csak jelen, a térorösség burkolójának időbeli lefolyását követi adiabatikusan. Egy kissé sántító, de szemléletes klasszikus analógia erre, amikor egy hintát szép lassan kitérítünk, majd visszaengedjük. Ezzel szemben a nemadiabatikus esetben az impulzus sokkal rövidebb a karakterisztikus forgási időnél, és egy koherens forgási hullámcsomagot generál, ami jól meghatározott időközönként, a forgási állapotok fázisainak megfelelő összeállásával (rotational revival) mutat térbeli irányítottágot vagy orientációt. Visszatérve a klasszikus analógiájához, ez annak felel meg, hogy hirtelen meglökjük, majd hagyjuk magától lengeni a hintát. Az A&O megvalósulhat egy¹⁵, kettő, vagy három¹⁷ térbeli irány mentén, lehet használni lineárisan¹⁵ vagy cirkulárisan¹⁶ polarizált lézerfényt, egy¹⁶ vagy több impulzust¹⁷, de használható optikai centrifuga is. A lézer fénye eshet az optikai¹⁷ és/vagy terahertz-es (THz)¹⁸ tartományokba, az A&O nem csak gázfázisban idézhető elő, hanem hélium-nocseppekben is¹⁶.

A témához kapcsolódóan mi implementáltunk és publikáltunk egy olyan felhasználóbarát számítógépes programot, melynek segítségével szimulálhatóvá vált molekulák lézerindukált térbeli orientációja, irányítottága. A program segítségével vizsgáltuk CH_3X ($\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) molekulák lézerindukált forgási dinamikáját, nagy hangsúlyt fektetve a szükséges molekulaparaméterek kvantumkémiai számításának megfelelő módjára, a halogénszubsztitúció hatására, illetve feltérképezve a forgási dinamika lézertér paramétereitől való függését és a különböző lézerterek (800 nm hullámosszú femtoszekundumos lézerimpulzusok, néhány ciklusos THz-es impulzusok) esetén meghatározó molekulatulajdonságokat^{19,20}.

A lézerindukált forgási dinamikát leggyakrabban a merev rotátor közelítés keretén belül értelmezik és szimulálják. Nem triviális és kevésbé vizsgált kérdés a molekulák laza szerkezetének és a rezgési-forgási csatolásnak a térbeli irányítottágra és orientációra tett hatása. Ennek vizsgálatára alkalmas eszköz az általunk kidolgozott általános elméleti keretrendszer^{21,22}, aminek segítségével a H_2He^+ és H_2O molekulák lézerindukált rezgési-forgási dinamikájára tudtuk felmérni a merev rotátor modelltől való eltéréseket.

Természetesen azért van példa alternatív módon felállított rendszerspecifikus modellek alkalmazására is.

Fényöltöztetett molekulák rovibronikus színeképe – A spektroszkópia két évszázados történelmének ellenére a mai napig bővül új módszerekkel és technikákkal. Ez részben köszönhető a molekulaszpektroszkópia nagy sikerének az alapkutásokban és ipari alkalmazásokban, de nagymértékben köszönhető a fényforrások rendkívüli fejlődésének is. Például a frekvenciafésű-alapú (angolul: frequency comb) technikák extrém nagy pontosságú méréseket tettek lehetővé a frekvencia tartományban²³, míg az ultrarövid és nagyintenzitású lézerimpulzusok elérhetősége² utat nyitott az időfelbontott spektroszkópiának femto- vagy akár attoszekundumos időskálán².

A spektroszkópiái technikák egy része kettő vagy több fényimpulzust használ a mérés során. Az impulzusok egy része ún. pumpa impulzus, ami valamilyen változást idéz elő a mintában. Ezeket ún. próba impulzus(ok) követi(k), ami(k) közvetlenül vagy közvetetten méri a pumpa impulzus által előidézett változást. Ha az impulzusok hossza rövidebb a vizsgált jelenségeknél, akkor sokszor megismételve a kísérletet különböző időkéleltetéssel a pumpa és próba impulzusok között, időfelbontott dinamikai információhoz²⁴, többdimenziós spektroszkópiához, vagy akár nagyfelbontású színeképhez jutunk. Ha a pumpa és próba impulzusok időben átfednek, akkor a mért jel nem a külső tértől mentes molekuláról ad információt, hanem az ún. fényöltöztetett (angolul: light-dressed) rendszerrel^{25,26}, amiben a pumpa impulzus tölti be az öltöztetőtér szerepét. Ha mind a pumpa, mind a próba impulzusok hosszabbak, mint a vizsgált jelenségek, akkor a mérés a fényöltöztetett rendszer statikus optikai válaszát tükrözi, az így mért színekép a fényöltöztetett molekula színeképe. A pumpa impulzussal, mint erős lézerfényvel való kölcsönhatás miatt a molekulák hullámfüggvénye különböző sajátállapotok keveréke lesz, ami a molekulatulajdonságok és a hagyományos spektroszkópiában megszokott kiválasztási szabályok megváltozásához vezet. Emiatt a fényöltöztetett molekulák spektroszkópiája nemcsak annak vizsgálatára alkalmas, hogy miképpen változnak meg a molekuláris tulajdonságok erős lézerfényvel történő kölcsönhatás esetében, hanem alkalmas hagyományos esetben tiltott átmenetek mérésére is.

Atomok esetén a fényöltöztetett állapotok közti átmeneteknek mind a kísérleti, mind az elméleti vizsgálata kiforrott terület. Molekulák esetén a fényöltöztetett elektronállapotok fogalmát, amit fényöltöztetett potenciálként (angolul: light-dressed potentials) is szokás hívni nagy sikerrel alkalmazta mind elmélet mind kísérlet a fényindukált magmozgások értelmezésére²⁷. Bizonyos mértékig molekulák fényöltöztetett rezgési-forgási állapotaival is találkozhatunk a szakirodalomban. Például, forgási átmenetek Autler–Townes-féle felhasadását használták molekulaparaméterek meghatározására²⁸, és rovibronikus átmenetek asszignálására is.

A fényöltöztetett spektroszkópia témakörével elég részletesen foglalkoztunk. Kidolgoztuk a lézerfényvel öltöztetett molekulák színeképének számításához szükséges elméleti eszköztárat²⁹⁻³¹, példaként vizsgáltuk a lézerfényvel öltöztetett Na_2 molekula színeképének a hőmérséklettől és az öltöztetőtér paramétereitől való függését, új mérési eljárást javasoltunk hagyományosan tiltott átmenetek meghatározására²⁹⁻³¹, a színekép intenzitásprofilját értelmeztük, továbbá kimutattuk a fényöltöztetett spektrumban a fényindukált kónikus kereszteződés^{8,9} nemadiabatikus hatását^{30,32}.

Lézerindukált fragmentáció és alkalmazásai – A lézerimpulzusok által előidézett folyamatoknak egy családja a molekulák (irányított) fragmentációja vagy izomerizációja³³. A fragmentáció során egy vagy több kötés felhasad az erős lézerfényvel való kölcsönhatás alatt vagy után. Az ultrarövid és nagyintenzitású lézerimpulzusokkal való kölcsönhatás vezethet (többszörös) ionizációhoz, gerjesztéshez, így izomerizációs folyamatokhoz, fotodisszociációhoz. A (többszörös) ionizáció mechanizmusa lehet többfotonos (angolul: multiphoton ionization (MPI); az ionizáció több foton elnyelésével értelmezhető), alagúteffektus általi (angolul: tunnel ionization; az ionizáció az elektromos tér által torzult Coulomb potenciálon található gáton keresztüli alagúteffektussal értelmezhető), vagy gát-feletti ionizáció (angolul: over-the-barrier ionization; az elektromos tér olyannyira torzítja a Coulomb potenciált, hogy az elektron pályájának energiája a kontinuumba kerül, így potenciálgát se korlátozza az elektron szökését)¹. A többszörös ionizációt általában az iontörzs ún. Coulomb robbanása (angolul: Coulomb explosion; a pozitív töltések túlsúlya által indukált gyors disszociáció) követi¹. A lézerindukált fragmentáció az iontörzs disszociatív állapotaiból így általában gyors, femtoszekundumos vagy pikoszekundumos folyamat³⁵. A fragmentációs folyamatokat lehet irányítani is megfelelő elektronállapotok populációjának befolyásolásával³⁴. Fontos a mélyebb pályákon elhelyezkedő elektronok szerepe az ionizáció során, hiszen ezek eltávolítása disszociatív, elektrongerjesztett kationhoz vezet³⁶. Bár a disszociáció tipikusan gyors folyamat, a disszociatív állapotok bonyolult potenciális energia felületei kereszteződhetnek más elektronállapotokkal, megnyitva számos fragmentációs csatornát. A többszörös ionizációt követő Coulomb robbanásból származó fragmensek, illetve azok sebességének detektálásából lehet következtetni a fény-anyag kölcsönhatás során zajló folyamatokra, a molekula ionizáció előtti és utáni dinamikájára.

A H_2^+ molekulaion népszerű rendszer az erős fény-anyag kölcsönhatással foglalkozó elméleti munkákban. Kémikus szemlélettel a legegyszerűbb módja túllépni ezen az egyszerű rendszeren, ha a H_2^+ iont egy inert He nemesgázzal komplexáljuk. Az így kapott H_2He^+ kation nagyintenzitású lézertérben történő fotodisszociációját magunk is vizsgáltuk nagy pontosságú elméleti számításokkal.⁶¹ Kiderült, hogy a H_2He^+ egy igazán gazdag lézerindukált dinamikával rendelkező rendszer, lényeges nemadiabatikus effektusokkal, számos disszociációs csatornával. Egy másik érdekes munkánk volt olyan kísérleti eredmények értelmezése, ahol

a mérések során a C_2H_2 és C_2H_4 molekulákból nagyintenzitású lézerimpulzusokkal generált ionok Coulomb robbanásból származó fragmensek mérése nagyon hosszú élettartamú dikationok jelenlétére utalt. A kísérleti eredményeket véges élettartamú rezonanciaállapotok (kvázistacionárius állapotok) jelenlétével tudtuk reprodukálni és magyarázni elméleti úton⁵⁹.

A fentiek felül, a lézerindukált fragmentációt fel lehet használni spektroszkópai mérésekre is, ahogy azt az *ultranagy felbontású Fourier transzformációs spektroszkópia erős lézerimpulzusokkal* (angolul: strong-field ultrahigh resolution Fourier-transform spectroscopy (SURF)) módszer is tanúsítja³⁷. A SURF egy olyan nagyintenzitású femtoszekundumos lézerimpulzusokat használó pumpa-próba módszer, amiben az első impulzus egyszerűen töltött kationokat generál, a második impulzus pedig tovább ionizál, ami Coulomb robbanáshoz vezet. A két impulzus közti késleltetés függvényében rögzítjük a (Coulomb robbanással) keletkező fragmens ionok mennyiségét. Ennek, az egyszerűen töltött kation dinamikáját tükröző, oszcilláció görbének a Fourier-transzformáltjában megjelennek az egyszerűen töltött kation energiaszintjeihez tartozó átmeneti frekvenciák, azaz végső soron egy nagyfelbontású kationspektroszkópai módszerhez jutottunk. Kationokon végezni spektroszkópai méréseket más módszerekkel általában körülményes a megfelelő mennyiségű kation előállítás és csapdázása miatt³⁸. Ezzel szemben a SURF módszernél elég a semleges molekulából kiindulni, ami nagy előny, továbbá a SURF technika nemcsak átmeneti frekvenciákat, hanem fázisinformációt is szolgáltat.

A SURF módszernek elengedhetetlen részét képezi a kísérleteket támogató elméleti szimuláció, amiknek kapcsán mi is végeztünk és végzünk módszerfejlesztést, például nagy pontosságú elméleti szimulációk segítségével sikerült értelmezni és asszignálni a H_2O^+ kationokra mért jeleket, azaz a rezgési átmenetekhez tartozó frekvenciákat⁶⁰.

3. Polaritonkémia

A molekulák erős, nemperturbatív elektromágneses terekkel való kölcsönhatása nemcsak erős lézerterekben valósítható meg, hanem a molekulák mikroszkópikus méretű üregrezonátorba való helyezésével is⁴⁰. Ilyenkor a molekulák a rezonátor elektromágneses módusaival hatnak kölcsön, és a csatolás kicsi (akár csak a termikusan jelenlévő) fotonszám esetén is igen nagy lehet a fény kvantált természeté miatt. A kvantumtulajdonságait megmutató fény egy módusának elektromos tere (dipól közelítésben) ugyanis $\hat{\mathbf{E}} = \sqrt{\hbar\omega_c/2\varepsilon_0V}\mathbf{e}(\hat{a}_c^\dagger + \hat{a}_c)$ alakú, ahol $\hat{a}_c^\dagger$ és $\hat{a}_c$ foton keltő és eltüntető operátorok, ω_c a módus körfrekvenciája, $\hbar$ a 2π -vel osztott Planck-állandó, ε_0 a vákuum permittivitása, V a sugárzási módus térfogata és $\mathbf{e}$ az elektromos tér polarizációs vektora. Ami az előző kifejezésben kiemelt most, hogy minél kisebb a sugárzási térfogat, azaz minél kisebb az üregrezonátor, annál nagyobb elektromos teret képes minden egyes foton generálni. Kellően kis üreg-

rezonátorban tehát a fény kvantum viselkedését megvalósító kis fotonszám esetén is realizálható erős fény-anyag kölcsönhatás. A fény-anyag kölcsönhatás erősségét tovább növelhetik a kollektív hatások, amiről lejjebb írok.

Ha a fény-anyag kölcsönhatás erősebb, mint a rendszerben jellemző disszipatív folyamatok, akkor a kvantált fénymódusokkal létrejövő csatolás hibrid fény-anyag állapotok, úgynevezett polariton állapotok kialakulásához vezet, melyekben az üregrezonátor elektromos terének különböző kvantumállapotai keverednek a molekula különböző sajátállapotaival, potenciálisan megváltoztatva a kémiai reaktivitást, fotokémiai tulajdonságokat, stb.³⁹. Nézzük ennek a legegyszerűbb, kvantumoptikából kölcsönzött modelljét: egy kétállapotú molekulából és egy, a molekula átmenetével rezonáns fotonmódusból álló rendszert. Az összetett rendszer direkt-szorzat Hilbert-terének vegyük három $|g\rangle|0\rangle$, $|g\rangle|1\rangle$ és $|e\rangle|0\rangle$ elemét, ahol $|g\rangle$ és $|e\rangle$ a kétállapotú rendszer alap- és gerjesztett állapotát jelöli, illetve $|0\rangle$ és $|1\rangle$ a fotonmódus vákuumállapota és az egy fotont tartalmazó állapota. Ezzel a három állapottal reprezentálva az itt nem részletezett Hamilton operátort,

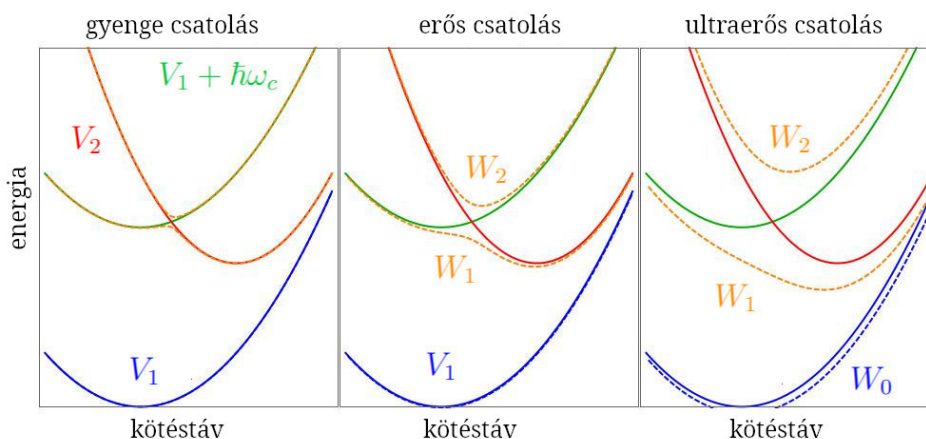
$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} E_g & 0 & 0 \\ 0 & E_g + \hbar\omega_c & W \\ 0 & W & E_e \end{bmatrix} \quad (1)$$

alakú mátrixot kapunk, ahol E_g és E_e a molekula alap- és gerjesztett állapotának energiája, $\hbar\omega_c$ a fotonenergia és W a fény-anyag kölcsönhatás erőssége. A fenti mátrix három sajátértéke E_g , $E_e - W$ és $E_e + W$ ($E_e = E_g + \hbar\omega_c$), amiből az utóbbi kettő, E_e körül felhasadt érték tartozik a két létrejövő polaritonállapothoz. A polaritonállapotok hullámfüggvényei $\frac{1}{\sqrt{2}}(|g\rangle|1\rangle \pm |e\rangle|0\rangle)$ alakúak, azaz az anyagi gerjesztésnek és a sugárzási tér gerjesztésének koherens szuperpozíciói.

A polaritonkémia egyik érdekessége, hogy az üregrezonátor fotonmódusával egyszerre hatnak kölcsön a molekulák,

ami egyrészt N molekula esetén az effektív fény-anyag kölcsönhatásnak a $\sqrt{N}$ -szeres megnövekedéséhez vezet, másrészt a fotonmódus közvetítésével indirekt kölcsönhatás lép fel a molekulák között^{39,41}. Ez az indirekt kölcsönhatás vezet az ún. kollektív állapotok létrejöttéhez is, amik olyan állapotok, melyekben a sugárzási tér és több különböző molekula gerjesztett állapotainak koherens szuperpozíciója szerepel. Amikor N darab azonos rendszer rezonánsan kölcsönhat egy fotonmódussal, akkor a rezonáns átmenetben az egyszerűen gerjesztett állapottól elvben két ún. ‘szuper-radiáns’ vagy ‘világos’ (alsó- és felső) polaritonra, és $N - 1$ ún. ‘szubradiáns’ vagy ‘sötét’ polaritonra oszlik⁴². Azt az egyszerű példát véve, amikor két darab kétállapotú rendszer hat kölcsön egy fotonmódussal, a két ‘világos’ polaritonállapot $|\Psi_{\pm}\rangle \propto (|e\rangle|g\rangle|0\rangle + |g\rangle|e\rangle|0\rangle \pm \sqrt{2}|g\rangle|g\rangle|1\rangle)$ alakú, míg a ‘sötét’ polariton hullámfüggvénye $|\Psi_d\rangle \propto |e\rangle|g\rangle|0\rangle - |g\rangle|e\rangle|0\rangle$ formában írható. A makroszkópikus mennyiségű ‘sötét’ állapot jelenléte a szakirodalomban kulcsfontosságú szerepet játszott a rezgési polaritonállapotokat tartalmazó rendszerek fizikai és kémiai tulajdonságainak értelmezésében⁴³.

Amikor egy atom vagy molekula valamely optikailag megengedett átmenetével (közel) rezonáns sugárzási térrel hat kölcsön, akkor szokás megkülönböztetni három kölcsönhatási tartományt⁴⁴: gyenge, erős és ultraerős. Elektronátmenetre szemlélteti ezeket a 2. ábra. Gyenge csatolás esetén (2. ábra bal panel) a külső tértől mentes potenciális energia görbéket (PEC) használó diabtikus kép működik, a fény-anyag kölcsönhatás a gerjesztett elektronállapotot az egy fotonenergiával eltolt (öltöztetett) elektronalapállapottal kapcsolja össze. Erős csatolás esetén (2. ábra középső panel) a fény-anyag kölcsönhatás erőssége már nem elhanyagolható az elektronátmenethez tartozó energiához képest, polaritonállapotok jönnek létre, a PEC-ek adiabatikus képe a megfelelő gerjesztett állapotok jellemzésére, de az alapállapot szinte változatlan marad. Ultraerős csatolás esetén (2. ábra jobb panel) már a nemrezonáns fény-anyag kölcsönhatás is olyan erős, hogy az alapállapot is szignifikánsan módosul tőle.



2. ábra. A csatolási erősség három tartománya és az ehhez kapcsolódó potenciális energia görbéi (PEC) egy rezonátormódussal rezonánsan kölcsönható kétatomos molekula esetén. A V_1 és V_2 diabtikus felületeket folytonos vonal, a W_0 , W_1 és W_2 adiabatikus (polariton) felületeket szaggatott vonal jelöli. $\hbar\omega_c$ a rezonátormódus fotonenergiája.

A polaritonkémia két fő ágra bontható. Mikor a sugárzási tér fotonenergiája elektrongerjesztésekkel rezonáns, akkor az elektrongerjesztett állapotok tudnak hatékonyan csatolni a fotongerjesztett állapotokkal, létrehozva elektronikus polaritonállapotokat, ahogy azt a 2. ábra is szemlélteti. Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy a gerjesztett elektronállapotok potenciális energia felületei (PES) módosulnak⁴⁵, ami számos következményt is von maga után, például nemadiabatikus effektusok jelenhetnek meg⁴⁶, a megváltozott PES-eken módosulnak a fotokémiai reakciók⁴⁷, kollektív effektusok és módosult intermolekuláris energiatranszfer is felléphet⁴⁸. Az elektronikus polaritonokhoz kapcsolódó munkáink során kimutattuk üregrezonátorba zárt molekulák spektrumában a rezonátor kvantált fénye által indukált, polariton felületek közötti kónikus kereszteződés nemadiabatikus hatását⁶², illetve vizsgáltuk bonyolultabb, többkomponensű rendszerek polariton állapotaiban a rezonátortér által közvetített indirekt kölcsönhatást is⁶³.

Ha a sugárzási tér az infravörös (IR) tartományba esik, akkor rezgési(-forgási) polaritonok létrejöttével kell számolnunk, a sugárzási tér gerjesztett állapotaival a rezgési(-forgási) gerjesztett állapotok keverednek. Az rezgési polaritonok témaköre kiemelkedően nagy figyelmet kapott az elmúlt években, hiszen kísérleti munkák azt állítják, hogy a rezgési polaritonok kialakulása képes termikus kémiai reakcióknak mind a kinetikáját, mind a termodinamikáját megváltoztatni, azaz a rezonátormódus fénykatalizátorként viselkedik⁴⁹. Az elmélet részleges sikerei⁵⁰ ellenére még nem született meg az az elméleti keretrendszer, amivel a kísérletek kvantitatívan értelmezhetők és prediktálhatók. Itt megjegyzem, hogy az említett polaritonkémiai kísérletek reprodukálhatósága és kiértékelése kapcsán felmerültek kétségek. Ezekről, illetve a polaritonkémiai rendszereket realisztikusan leírni képes elméleti módszereket érintő bizonytalanságokról további részleteket talál az olvasó⁴⁰ a virtuális kötetben.

A kémiai reakciókban kiváltott szerepük mellett a rezgési(-forgási) polaritonoknak a spektroszkópiájával is foglalkozott mind kísérlet⁵¹, mind elmélet⁵². Példaként említem a kvantált fotonmódussal kölcsönható anharmonikus oszcillátor szisztematikus elméleti vizsgálatát⁵⁴, a fotonmódussal szimultán kölcsönható több anharmonikus oszcillátor kollektív nemlineáris optikai tulajdonságainak kimutatását, az üregrezonátor disszipációját is leírni képes empirikus paramétereket tartalmazó rezgési modellek kidolgozását⁵³, a rezgési konfigurációs kölcsönhatás (angolul: vibrational configuration interaction (VCI)) és a kvantumkémiai alapokra helyezett elméleti módszereit a rezgési polaritonoknak^{55,56}.

A rezgési polaritonok modellezése során egy nehézség, hogy bár az IR sugárzási tér nem rezonáns elektronikus átmenetekkel, annak hatása az elektronszerkezetre gyakran nem elhanyagolható. Emiatt az elektronszerkezeti számításokat a sugárzási tér jelenlétét tartalmazó elméleti módszerekkel kell leírni, melyek egyrészt drágák, másrészt

kevés módszer áll rendelkezésre. Különösen problémás ez, ha a sugárzási térnek széles paramétertartományában kíván az ember vizsgálni. Ennek kapcsán jelent áttörést az általunk kidolgozott elméleti módszer^{55,57}, ami lehetővé teszi az infravörös sugárzási módusok elektronszerkezetre tett hatásának figyelembevételét a külső tértől mentes polarizálhatóság felhasználásával, így csak a sok évtizede csiszolt hagyományos kvantumkémiai módszerekkel számolható mennyiségeket kíván a protokoll.

Másik érdekes eredményünk a témában, hogy megmutattuk, a rezgési-forgási polaritonok kapcsán is felmerülhetnek nemadiabatikus hatások: a molekulák orientációjától függ a fény-anyag csatolás, így a rezgési polaritonok energiája. A forgási koordináták terében tehát rezgési polaritonfelületeket kapunk, melyek között kónikus kereszteződések is lehetnek, amik megváltoztatják a szinképet, fényindukált dinamikát⁶⁴.

A kollektív állapotok kapcsán felmerülő kérdés, hogy a különböző kollektív állapotok eleget tesznek-e a Pauli-elvnek, valóban léteznek-e a természetben. Az eredő spinjüket tekintve a molekulák, mint mikroszkópikus entitások maguk is fermionok vagy bozonok, így a belőlük létrejött kollektív polaritonállapotoknak is tudnia kell a Pauli-elv diktálta permutációs szimmetriát (a molekulák egészének permutációjára nézve). A fenti egyszerű példában könnyen látható, hogy a $|\Psi_+\rangle$ 'világos' polaritonok csak bozonikus, míg a $|\Psi_-\rangle$ 'sötét' állapotok csak fermionikus kétállapotú rendszerek esetén létezhetnek. A Pauli-tiltott állapotok hiánya a természetben jól ismert jelenség a molekulaspektroszkópikusok számára⁵⁸, de a polaritonkémiai kevésbé kapott eddig figyelmet. Csoportelméleti módszerekkel sikerült megmutatni, hogy a Pauli-elv valóban nagymértékben korlátozza a fizikailag elérhető kollektív állapotok számát, illetve numerikus szimulációkkal is alátámasztottuk ennek hatását a " $3\times\text{H}_2\text{O} + \text{IR}$ sugárzási tér" rendszer energetikájára. Eredményeink azt sugallják, hogy mivel a molekulák különböző izotopológjai követhetnek különböző spin statisztikát (egyes izotopológok bozonok, míg egyes izotopológok fermionok), a különböző izotopológok polaritonképződése és vonatkozó tulajdonságai jelentősen eltérhetnek. Ezt támasztja alá a számszerű következményeket részletesebben vizsgáló⁶⁵ munka is. Olyan kísérletek tervezése tehát, amikben a megkülönböztethetlenség szerepet kap, illetve irányítottan csak adott izotopológokat tartalmaz, hasznos eszköz lehet a mezoszkópikus mennyiségű kollektív állapotok tanulmányozásához és polaritonkémiai folyamatok irányításához.

4. Összefoglalás

Remélem sikerült érzékeltetni a tisztelt olvasóval, hogy az erős fény-anyag kölcsönhatás megnyilvánulási formái a molekuláris, kémiai folyamatokban milyen sokszínű és ígéretes interdiszciplináris területeket foglalnak magukba. Hazánkban számos csoport foglalkozik a témához kapcsolódó kutatásokkal. A teljesség igénye nélkül például találunk

elméleti csoportokat az ELTE-n⁶⁶, a Debreceni Egyetemen⁶⁷, a Szegedi Tudományegyetemen⁶⁸, a HUN-REN Wigner Fizikai Kutatóközpontban⁶⁹, illetve vonatkozó kísérleteket ugyancsak a Wignerben⁷⁰, a Pécsi Tudományegyetemen⁷¹ és persze az ELI-ALPS központban⁷².

Hivatkozások

1. K. Yamanouchi, The next frontier, *Science* 295, 1659 (2002). <https://doi.org/10.1126/science.1068449>
2. F. Krausz and M. Ivanov, Attosecond physics, *Rev. Mod. Phys.* 81, 163 (2009). <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.81.163>
3. A. D. Bandrauk, Molecules in laser fields, in *Frontiers of Chemical Dynamics* (Springer Netherlands, 1995) pp. 131–150. https://doi.org/10.1007/978-94-011-0345-9_6
4. H. Li, M. Hou, H. Zang, Y. Fu, E. Lötstedt, T. Ando, A. Iwasaki, K. Yamanouchi, and H. Xu, Significant enhancement of N_2^+ lasing by polarization-modulated ultrashort laser pulses, *Physical Review Letters* 122, 10.1103/physrevlett.122.013202 (2019). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.122.013202>
5. J. L. Krause, K. J. Schafer, and K. C. Kulander, High-order harmonic generation from atoms and ions in the high intensity regime, *Phys. Rev. Lett.* 68, 3535 (1992). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.68.3535>
6. H. Stapelfeldt and T. Seideman, Colloquium: Aligning molecules with strong laser pulses, *Rev. Mod. Phys.* 75, 543 (2003). <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.75.543>
7. C. P. Koch, M. Lemesko, and D. Sugny, Quantum control of molecular rotation, *Rev. Mod. Phys.* 91, 035005 (2019). <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.91.035005>
8. G. J. Halász, A. Vibók, M. Sindelka, N. Moiseyev, and L. S. Cederbaum, Conical intersections induced by light: Berry phase and wavepacket dynamics, *J. Phys. B* 44, 175102 (2011). <https://doi.org/10.1088/0953-4075/44/17/175102>
9. G. J. Halász, M. Sindelka, N. Moiseyev, L. S. Cederbaum, and A. Vibók, Light-induced conical intersections: Topological phase, wave packet dynamics, and molecular alignment, *J. Phys. Chem. A* 116, 2636 (2012). <https://doi.org/10.1021/jp206860p>
10. P. M. Felker, Rotational coherence spectroscopy: studies of the geometries of large gas-phase species by picosecond time-domain methods, *J. Phys. Chem.* 96, 7844 (1992). <https://doi.org/10.1021/j100199a005>
11. P. M. Kraus, B. Mignolet, D. Baykusheva, A. Rupenyan, L. Horný, E. F. Penka, G. Grassi, O. I. Tolstikhin, J. Schneider, F. Jensen, L. B. Madsen, A. D. Bandrauk, F. Remacle, and H. J. Wörner, Measurement and laser control of attosecond charge migration in ionized iodoacetylene, *Science* 350, 790 (2015). <https://doi.org/10.1126/science.aab2160>
12. E. Skantzakis, S. Chatziathanasiou, P. A. Carpeggiani, G. Sansone, A. Nayak, D. Gray, P. Tzallas, D. Charalambidis, E. Hertz, and O. Faucher, Polarization shaping of high-order harmonics in laser-aligned molecules, *Sci. Rep.* 6, 39295 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep39295>
13. M. Härtelt and B. Friedrich, Directional states of symmetric-top molecules produced by combined static and radiative electric fields, *J. Chem. Phys.* 128, 224313 (2008). <https://doi.org/10.1063/1.2929850>
14. C. Z. Bisgaard, M. D. Poulsen, E. Péronne, S. S. Viftrup, and H. Stapelfeldt, Observation of enhanced field-free molecular alignment by two laser pulses, *Phys. Rev. Lett.* 92, 173004 (2004). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.92.173004>
15. K. Sonoda, A. Iwasaki, K. Yamanouchi, and H. Hasegawa, Field-free molecular orientation of nonadiabatically aligned OCS, *Chem. Phys. Lett.* 693, 114 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.01.009>
16. J. D. Pickering, B. Shepperson, L. Christiansen, and H. Stapelfeldt, Alignment of the CS_2 dimer embedded in helium droplets induced by a circularly polarized laser pulse, *Phys. Rev. A* 99, 043403 (2019). <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.99.043403>
17. K. F. Lee, D. M. Villeneuve, P. B. Corkum, A. Stolow, and J. G. Underwood, Field-free three-dimensional alignment of polyatomic molecules, *Phys. Rev. Lett.* 97, 173001 (2006). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.97.173001>
18. I. Tutunnikov, L. Xu, R. W. Field, K. A. Nelson, Y. Prior, and I. S. Averbukh, Enantioselective orientation of chiral molecules induced by terahertz pulses with twisted polarization, *Phys. Rev. Res.* 3, 013249 (2021). doi: 10.1103/physrevresearch.3.013249
19. I. Simkó, K. Chordiya, A. G. Császár, M. U. Kahaly, and T. Szidarovszky, A quantumchemical perspective on the laser-induced alignment and orientation dynamics of the CH_3X ($X = F, Cl, Br, I$) molecules, *Journal of Computational Chemistry* 43, 519 (2022). <https://doi.org/10.1002/jcc.26811>
20. K. Chordiya, I. Simkó, T. Szidarovszky, and M. U. Kahaly, Achieving high molecular alignment and orientation for CH_3F through manipulation of rotational states with varying optical and THz laser pulse parameters, *Scientific Reports* 12, 10.1038/s41598-022-10326-5 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10326-5>
21. T. Szidarovszky and K. Yamanouchi, Full-dimensional simulation of the laser-induced alignment dynamics of H_2He^+ , *Molecular Physics* 115, 1916 (2017). <https://doi.org/10.1080/00268976.2017.1297863>
22. Laser-induced alignment and orientation dynamics beyond the rigid-rotor approximation, in *Progress in Ultrafast Intense Laser Science XIV*, edited by K. Yamanouchi, P. Martin, M. Sentis, L. Ruxin, and D. Normand (Springer International Publishing, 2018). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03786-4>
23. T. Udem, R. Holzwarth, and T. W. Hänsch, Optical frequency metrology, *Nature* 416, 233 (2002). <https://doi.org/10.1038/416233a>
24. A. H. Zewail, Femtochemistry: atomic-scale dynamics of the chemical bond, *J. Phys. Chem. A* 104, 5660 (2000). <https://doi.org/10.1021/jp001460h>
25. C. Cohen-Tannoudji, J. Dupont-Roc, and G. Grynberg, *Atom-Photon Interactions: Basic Processes and Applications*, Weinheim (Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, 2004). <https://doi.org/10.1002/9783527617197>
26. J. H. Shirley, Solution of the Schrödinger equation with a Hamiltonian periodic in time, *Phys. Rev.* 138, B979 (1965). <https://doi.org/10.1103/PhysRev.138.B979>
27. C. Wunderlich, E. Kobler, H. Figger, and T. W. Hänsch, Light-induced molecular potentials, *Phys. Rev. Lett.* 78, 2333 (1997). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.78.2333>
28. A. Sanli, X. Pan, S. Magnier, J. Huennekens, A. M. Lyyra, and E. H. Ahmed, Measurement of the Na_2 $5^1\Sigma_g^+ \rightarrow A^1\Sigma_u^+$ and $6^1\Sigma_g^+ \rightarrow A^1\Sigma_u^+$ transition dipole moments using optical-optical double resonance and Autler–Townes spectroscopy, *J. Chem. Phys.* 147, 204301 (2017). <https://doi.org/10.1063/1.5002726>

29. T. Szidarovszky, A. G. Császár, G. J. Halász, and A. Vibók, Rovibronic spectra of molecules dressed by light fields, *Physical Review A* 100, 033414 (2019).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.100.033414>
30. T. Szidarovszky, G. J. Halász, A. G. Császár, L. S. Cederbaum, and A. Vibók, Direct signatures of light-induced conical intersections on the field-dressed spectrum of Na₂, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 9, 2739 (2018).
<https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.8b01102>
31. Light-dressed spectroscopy of molecules, in *Progress in Ultrafast Intense Laser Science XV*, edited by K. Yamanouchi and D. C. Ch (Springer International Publishing, 2020).
https://doi.org/10.1007/978-3-030-47098-2_4
32. M. Pawlak, T. Szidarovszky, G. J. Halász, and A. Vibók, Robust field-dressed spectra of diatomics in an optical lattice, *Physical Chemistry Chemical Physics* 22, 3715 (2020).
<https://doi.org/10.1039/C9CP06587C>
33. Y. Liu, X. Liu, Y. Deng, C. Wu, H. Jiang, and Q. Gong, Selective steering of molecular multiple dissociative channels with strong few-cycle laser pulses, *Physical Review Letters* 106, 073004 (2011).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.106.073004>
34. X. Xie, S. Roither, M. Schöffler, E. Lötstedt, D. Kartashov, L. Zhang, G. G. Paulus, A. Iwasaki, A. Baltuška, K. Yamanouchi, and M. Kitzler, Electronic predetermination of ethylene fragmentation dynamics, *Physical Review X* 4, 021005 (2014).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevX.4.021005>
35. A. S. Alnaser, I. Litvinyuk, T. Osipov, B. Ulrich, A. Landers, E. Wells, C. M. Maharjan, P. Ranitovic, I. Bocharova, D. Ray, and C. L. Cocke, Momentum-imaging investigations of the dissociation of D₂⁺ and the isomerization of acetylene to vinylidene by intense short laser pulses, *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics* 39, S485–S492 (2006).
<https://doi.org/10.1088/0953-4075/39/13/S21>
36. A. Talebpour, A. Bandrauk, J. Yang, and S. Chin, Multiphoton ionization of inner-valence electrons and fragmentation of ethylene in an intense Ti:sapphire laser pulse, *Chemical Physics Letters* 313, 789–794 (1999).
[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01075-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01075-1)
37. T. Ando, A. Shimamoto, S. Miura, A. Iwasaki, K. Nakai, and K. Yamanouchi, Coherent vibrations in methanol cation probed by periodic h₃⁺ ejection after double ionization, *Communications Chemistry* 1, (2018).
<https://doi.org/10.1038/s42004-017-0006-7>
38. O. Asvany, S. Schlemmer, T. Szidarovszky, and A. G. Császár, Infrared signatures of the HHe_n⁺ and DHe_n⁺ (n = 3–6) complexes, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 10, 5325 (2019).
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.111423>
39. T. W. Ebbesen, Hybrid Light-Matter States in a Molecular and Material Science Perspective, *Accounts of Chemical Research* 49, 2403 (2016).
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00295>
40. T. W. Ebbesen, A. Rubio, and G. D. Scholes, Introduction: Polaritonic chemistry, *Chemical Reviews* 123, 12037–12038 (2023).
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00637>
41. T. Szidarovszky, G. J. Halász, and A. Vibók, Three-player polaritons: nonadiabatic finger-prints in an entangled atom-molecule-photon system, *New Journal of Physics* 22, 053001 (2020).
<https://doi.org/10.1088/1367-2630/ab8264>
42. F. Herrera and F. C. Spano, Dark vibronic polaritons and the spectroscopy of organic microcavities, *Physical Review Letters* 118, 223601 (2017).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.118.223601>
43. D. Sidler, M. Ruggenthaler, C. Schäfer, E. Ronca, and A. Rubio, A perspective on ab initio modeling of polaritonic chemistry: The role of non-equilibrium effects and quantum collectivity, *The Journal of Chemical Physics* 156, 230901 (2022).
<https://doi.org/10.1063/5.0094956>
44. J. Flick, M. Ruggenthaler, H. Appel, and A. Rubio, Atoms and molecules in cavities, from weak to strong coupling in quantum-electrodynamics (QED) chemistry, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, 3026 (2017).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1615509114>
45. J. A. Hutchison, T. Schwartz, C. Genet, E. Devaux, and T. W. Ebbesen, Modifying chemical landscapes by coupling to vacuum fields, *Angewandte Chemie International Edition* 51, 1592 (2012).
<https://doi.org/10.1002/anie.201107033>
46. C. Fábri, G. J. Halász, L. S. Cederbaum, and A. Vibók, Born–Oppenheimer approximation in optical cavities: from success to breakdown, *Chemical Science* 12, 1251 (2021).
<https://doi.org/10.1039/D0SC05164K>
47. A. Mandal and P. Huo, Investigating new reactivities enabled by polariton photochemistry, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 10, 5519 (2019).
<https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.9b01599>
48. I. S. Ulusoy, J. A. Gomez, and O. Vendrell, Modifying the nonradiative decay dynamics through conical intersections via collective coupling to a cavity mode, *The Journal of Physical Chemistry A* 123, 8832 (2019).
<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b07404>
49. K. Hirai, J. A. Hutchison, and H. Uji-i, Recent progress in vibropolaritonic chemistry, *ChemPlusChem* 85, 1981 (2020).
<https://doi.org/10.1002/cplu.202000411>
50. C. Schäfer, Polaritonic chemistry from first principles via embedding radiation reaction, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 13, 6905 (2022).
<https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.2c01169>
51. A. Shalabney, J. George, H. Hiura, J. A. Hutchison, C. Genet, P. Hellwig, and T. W. Ebbesen, Enhanced Raman scattering from vibro-polariton hybrid states, *Angewandte Chemie International Edition* 54, 7971 (2015).
<https://doi.org/10.1002/anie.201502979>
52. A. Strashko and J. Keeling, Raman scattering with strongly coupled vibron-polaritons, *Physical Review A* 94, 023843 (2016).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.94.023843>
53. P. Saurabh and S. Mukamel, Two-dimensional infrared spectroscopy of vibrational polaritons of molecules in an optical cavity, *The Journal of Chemical Physics* 144, 124115 (2016).
<https://doi.org/10.1063/1.4944492>
54. F. J. Hernández and F. Herrera, Multi-level quantum Rabi model for anharmonic vibrational polaritons, *The Journal of Chemical Physics* 151, 144116 (2019).
<https://doi.org/10.1063/1.5121426>
55. T. Szidarovszky, An efficient and flexible approach for computing rovibrational polaritons from first principles, *Journal of Chemical Physics* 159, 014112 (2023).
<https://doi.org/10.1063/5.0153293>
56. E. W. Fischer, J. A. Syska, and P. Saalfraank, A quantum chemistry approach to linear vibropolaritonic infrared spectra with perturbative electron–photon correlation, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 15, 2262–2269 (2024).
<https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.4c00105>

57. T. Szidarovszky, Ab initio study on the dynamics and spectroscopy of collective rovibrational polaritons, *Journal of Chemical Physics* 162, 034117 (2025).
<https://doi.org/10.1063/5.0244977>
58. T. Furtenbacher, T. Szidarovszky, E. Mátyus, C. Fábri, and A. G. Császár, Analysis of the rotational-vibrational states of the molecular ion H^+3 , *Journal of Chemical Theory and Computation* 9, 5471 (2013).
<https://doi.org/10.1021/ct4004355>
59. S. Larimian, S. Erattupuzha, E. Lötstedt, T. Szidarovszky, R. Maurer, S. Roither, M. Schöffler, D. Kartashov, A. Baltuška, K. Yamanouchi, M. Kitzler, and X. Xie, Fragmentation of long-lived hydrocarbons after strong field ionization, *Physical Review A* 93, 053405 (2016).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.93.053405>
60. H. Kageyama, T. Szidarovszky, T. Ando, A. Iwasaki, A. G. Császár, and K. Yamanouchi, Vibrational wave packet dynamics of H_2O^+ and H_2O by strong-field fourier transform spec-troscopy, *Chemical Physics Letters* 805, 139941 (2022).
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2022.139941>
61. T. Szidarovszky and K. Yamanouchi, Photodissociation dynamics of weakly bound HeH_2^+ in intense light fields, *Physical Review A* 94, 063405 (2016).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.94.063405>
62. T. Szidarovszky, G. J. Halász, A. G. Császár, L. S. Cederbaum, and Á. Vibók, Conical inter-sections induced by quantum light: Field-dressed spectra from the weak to the ultrastrong coupling regimes, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 9, 6215 (2018).
<https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.8b02609>
63. T. Szidarovszky, G. J. Halász, and Á. Vibók, Three-player polaritons: nonadiabatic finger-prints in an entangled atom-molecule-photon system, *New Journal of Physics* 22, 053001 (2020).
<https://doi.org/10.1088/1367-2630/ab8264>
64. T. Szidarovszky, P. Badankó, G. J. Halász, and Á. Vibók, Nonadiabatic phenomena in molec-ular vibrational polaritons, *The Journal of Chemical Physics* 154, 064305 (2021).
<https://doi.org/10.1063/5.0033338>
65. C. Fábri, G. J. Halász, L. S. Cederbaum, and Á. Vibók, Nuclear spin isomers and the pauli principle in polaritonic chemistry, *arXiv:2605.00149* 10.48550/ARXIV.2605.00149 (2026).
<https://doi.org/10.48550/arXiv.2605.00149>
66. Molekulák Erős Terekben Kutatócsoport (2026).
67. Debreceni Egyetem, Vibók Ágnes és Halász Gábor csoportja (2026).
68. Elméleti fény-anyag kölcsönhatási Kutatócsoport (2026).
69. Femtoszekundumos Spektroszkópia és Röntgenspektroszkópia Kutatócsoport (2026).
70. Ultrafast Nanooptics Research Group (2026).
71. Nagyintenzitású Terahertzes Kutatócsoport (2026).
72. ELI Attosecond Light Pulse Source (ELI ALPS) (2026).

Molecules in strong external fields

In this article, I present an accessible overview of the topics covered in my MTA doctoral dissertation titled „Molecules in strong external fields”.

The work is divided into two major areas: the behavior of molecules in intense laser fields and the emerging field of polaritonic chemistry, where molecules interact strongly with quantized light inside microscopic optical cavities.

I discuss how modern laser technology allows us to study molecular processes on femtosecond and attosecond timescales and under electric fields comparable to those that bind molecules together. Such conditions give rise to a rich variety of phenomena, including laser-induced molecular alignment and orientation, light-dressed molecular states, high-harmonic generation, and laser-driven fragmentation. My research has contributed to the development of theoretical models and computational tools for simulating these processes, helping to understand how laser parameters influence molecular dynamics and spectroscopy.

A second major focus of my work is polaritonic chemistry. In optical cavities, molecules can couple strongly to confined quantum light, creating hybrid light–matter states known as polaritons. These states can alter molecular properties, reaction pathways, and spectroscopic signatures. I describe theoretical advances that my collaborators and I developed to model rovibrational and electronic polaritons, investigate nonadiabatic effects, and understand the role of collective phenomena and quantum statistics in these systems.

Overall, my goal is to demonstrate that strong light–matter interactions involving molecules form a very rich, highly interdisciplinary, and rapidly developing research area at the intersection of chemistry, physics, spectroscopy, and quantum science. These studies not only deepen our understanding of molecular behavior but also open new possibilities for controlling chemical processes and designing future photonic and quantum technologies.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Szenté Lajos

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Segédszerkesztők: Vincze Anna, Csillag Balázs

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9.;
telefon: +36 20 480 5172; e-mail: balogh.gyorgy.tibor@semmelweis.hu

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1106 Budapest, Fehér út 10.; Felelős kiadó: Dr. Szabó János Zoltán
telefon: +36 30 720 4417; e-mail: szabojanos@mke.org.hu

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <https://mkf.mke.org.hu>

Tördelés:

Europrinting Kft., 1185 Budapest, Lajta utca 3. Telefon: +36 1 287 8495, +36 70 381 8239

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.
A folyóiratot az MTA MTMT indexeli és a REAL, továbbá az Országos Széchényi Könyvtár (OSZK)
Elektronikus Periodika Adatbázisa és Archívuma (EPA) is archíválja.

Index: 25.540

ISSN 1418-8600 (Online)