

KRIZBAI ISTVÁN – WILHELM IMOLA

# A SEJTEK KÖZÖTTI KOMMUNIKÁCIÓ ÚTJAI



**A sejtek közötti kommunikáció különböző formái a szervezetben nincsenek [...] élesen elválasztva. Együttesen azonban egy olyan jól összehangolt zenekart alkotnak, amely nélkül elképzelhetetlen lenne az élet muzsikája.**

**A** földi élet kialakulásának korai fázisában, több milliárd évvel ezelőtt jelentek meg az első sejtés organizmusok. Ez az evolúciós lépés igen sikeresnek bizonyult, és az egysejtű élőlények megjelenését hamarosan követte a többsejtű, egyre komplexebb szervezetek kialakulása. A sejt azonban mindenképp az élő szervezetek alapkövének tekinthető. A többsejtű organizmusok fennmaradásának egyik alapfeltétele azonban, hogy az egyedi sejtek összehangolják működésüket, képesek legyenek kommunikálni egymással. Írásunkban azon alapelvekre próbálunk rávilágítani, amelyek meghatározzák a többsejtű szervezetek sejtjei közötti információcserét.

Az egysejtű és a magasabb rendű többsejtű élőlények között az egyik legnagyobb különbség, hogy míg az egysejtű élőlényekben az összes életfunkciót egyetlen sejt látja el, a többsejtű organizmusokban egyfajta munkamegosztás jön létre, azaz az egyes sejtek, sejtcsoportok specializált feladatok ellátására „szakosodnak”. Így jöttek létre a különböző szervek és szövetek. Ahhoz azonban, hogy a munkamegosztás zökkenőmentesen működjön, hatékony kommunikációs kapcsolatokra van szükség – egyrészt olyanokra, amelyek rövid távon egy sejtcsoport tagjai között működnek, másrészt olyanokra is, amelyek egymástól távol eső sejtcsoportok vagy szervek között képesek üzenet közvetítésére. A sejtek közötti (intercelluláris) kommunikáció nélkül elképzelhetetlenek olyan élettani folyamatok, mint a fejlődés, az immunrendszer működése vagy szervezetünk alkalmazkodása a külső környezetet változó feltételeihez. Az evolúció során a sejtek közötti kommuni-

kációnak több pillére alakult ki: a közvetlen, fizikai sejt-sejt kapcsolatoktól kezdve a vegyi és az elektromos úton történő kommunikációig. Az elektromos úton történő információátadás az idegsejtekre jellemző. Mi a fizikai és a vegyi úton történő intercelluláris kapcsolatokat szeretnénk bemutatni.

## Közvetlen fizikai kapcsolatok a sejtek között

■ A szervezeten belüli munkamegosztás nemcsak precíz intercelluláris kommunikációt feltételez, hanem az egyes funkciókat ellátó sejtcsoportok elkülönítését (kompartimentalizációját) is. Így a közvetlen sejt-sejt kapcsolatok összekötnek és egyben elválasztanak is, hiszen egyrészt anyag- és információáramlást biztosítanak, másrészt határt képeznek a sejtek között. A fejlődés során különböző szorosságú kapcsolatok jöttek létre, és tulajdonképpen a szorosság az, amely szerepüket is meghatározza – érdemes ezért ezen tulajdonságuk alapján csoportosítani őket.

A szervezetben előforduló sejt-sejt kapcsolatok közül a legszorosabb intercelluláris zárat – mint ahogy a nevük is mutatja – a *szoros kapcsolatok* képezik. Ezek jellemzően csak a szervezet azon sejtjei között fordulnak elő, amelyeknek legfontosabb funkciója a sejtcsoportok, szervrészek közötti határok biztosítása. Ezáltal döntő szerepük van a kompartmentalizációban és a munkamegosztás kialakításában. Szoros kapcsolatokkal ellátott sejtek például a hámsejtek (epithelsejtek) vagy az erek belső falát borító úgynevezett endothelsejtek. Ezen sejtek egyik legfontosabb feladata a különböző határfelületek kialakítása a szervezetben. Ilyen határfelületek szervezetünk számos részében előfordulnak: a vesében, ahol az epithelsejtek a vizeletet vezető csatornácskák üregét választják el a vese többi részétől; a bélben, ahol a bél üregét határolják el a keringéstől; a tüdőben a levegő és a vérerek határfelületén; a májban az epe és a vér között. Egy igen különleges határfelületet képeznek az agyi ereket bélelő endothelsejtek, amelyek az idegszövetet védik a keringésbe került esetlegesen károsító anyagoktól – ezt nevezzük vér-agy gátnak.

Mіндеzen sejtek szoros kapcsolatokkal vannak összekötve, amelyek annyira jól zárnak, annyira jól elkülönítik a sejtréteg egyik, illetve másik oldalán található kompartmentumokat, hogy nemcsak nagyobb vagy kisebb méretű molekulák, de gyakran még az ionok sem jutnak át a sejtek között. A sejtek ilyen szoros kapcsolódása olyan fehérjék révén valósul meg, amelyek a sejtmembránba ágyazva helyezkednek el, és a szomszédos sejt hasonló fehérjéivel úgy tudnak kölcsönhatásba lépni, hogy szinte „összeragasztják” a két sejtet. Ezek a sejtmembránban elhelyezkedő fehérjék benyúlnak a sejtek belsejébe is, ahol szerteágazó kapcsolatokat képeznek más fehérjékkel. Ezáltal egyrészt lehorgonyozódnak a membránban, másrészt működésük szabályozására is lehetőség nyílik. Ezen kapcsolatok hibás működése súlyos következményekkel jár. Példaként említhető, hogy az agyi erek szoros kapcsolatai számos központi idegrendszeri megbetegedésben sérülhetnek (agyi érkatasztrófák során, daganatokban, neurodegeneratív betegségekből, például Alzheimer-kórban), és ez tovább rontja a kórkép kimenetelét.

A szoros kapcsolatok mellett a sejtek fizikai összekötésében nagyon fontos szerepe van az úgynevezett *adherens kapcsolatok*nak. Szerkezeti felépítésük hasonlít a szoros kapcsolatokéhoz: a sejteket ebben az esetben is a sejtmembránba ágyazott fehérjék kötik össze, amelyeket cadherineknak nevezünk. Ezek a sejt citoplazmájában – a szoros kapcsolatok membránfehérjéihez hasonlóan – kapcsolófehérjéken keresztül kötődnek a sejt vázához. Az adherens kapcsolatok nem képeznek szoros gátat, de szerepet játszanak a szoros kapcsolatok kialakulásában epithel-, illetve endothelsejtekben, és olyan sejtekben is megjelennek, amelyek nem rendelkeznek kifejezett szoros kapcsolatokkal. Legfontosabb szerepük, hogy összekössék a sejteket egy szöveten

belül. Létük nélkülözhetetlen az élethez, hiszen az ezen kapcsolatokat alkotó kulcsfehérjék hiánya esetén az embrió az egyedfejlődés korai fázisában elpusztul. Az adherens kapcsolatok igen fontos szerepet játszanak olyan alapvető folyamatok szabályozásában, mint a sejtváándorlás, így hibás működésük nagymértékben hozzájárul a tumorsejtek metasztázis-képzéséhez.

Hasonló elveken alapul egy másik sejtkapcsoló struktúra felépítése is, amely elsősorban hámsejtek között teremt kapcsolatot: ez a *dezmoszóma*. A felépítésében részt vevő molekulák hiánya esetében lép fel a *pemphigus* nevű bőrbetegség, amelynek során a sejtek nem megfelelő kapcsolódása vezet a bőr hólyagosodásához.

A közvetlen sejt-sejt kapcsolatok eddig említett formái elsősorban a szövetek és sejtek strukturális igényeit elégítették ki, illetve a kompartmentalizációban játszottak szerepet. Ezzel szemben a *réskapcsolatok* (gap junction) már kimondottan a sejtek közötti kommunikációt szolgálják, és tulajdonképpen a két kapcsolódó sejt belseje (citoplazmája) között teremtenek közvetlen, csatornaszerű kapcsolatot. A csatornákat konnexin fehérjék alakítják ki úgy, hogy két szomszédos sejtben hat-hat konnexin molekula egy-egy henger alakú „félcsatornát” alakít ki a membránban, amelyek szorosan összekapcsolódnak. Ezen csatornákon (nyitott állapotban) ionok és kis molekulák képesek átjutni közvetlenül egyik sejtől a másikba anélkül, hogy a sejtek közötti térbe kerülnének. A réskapcsolatoknak a jelátvitelben van fontos szerepük, a rajtuk átjutó hírvivő anyagok szinkronizálják a szomszédos sejtek választát (például a szívizom összehúzódása során). Az idegsejtekben az elektromos szinapszisok kialakításában játszanak szerepet.

Konnexinek a szervezetben szinte mindenütt előfordulnak, és számos formájuk ismert. A különböző sejtípusok különböző konnexinokkal rendelkeznek, de elég nagy az átfedés közöttük. Az egyes konnexin típusok hiánya vagy nem megfelelő működése bőr-, idegrendszeri és egyéb betegségek oka is lehet. Példaként említenék a konnexin-40 gén mutációit, amelyek pitvari fibrillációra tesznek hajlamossá. Ennek az a magyarázata, hogy ez a típusú konnexin szelektíven a szívpitvarok izomsejtjeinek réskapcsolataiban van jelen, és alapvető szerepet játszik ezen sejtek szinkronizált összehúzódásában.

## Vegyí úton történő kommunikáció a sejtek között

■ A sejtek közötti kommunikáció igen hatékony formája a kémiai úton történő hírközlés, amikor különböző vegyületek szállítják az információt a sejtek között. Kémiai szempontból a jelzéseket hordozó anyagok rendkívül sokrétűek lehetnek, az egyszerű gázmolekuláktól kezdve, mint amilyen a nitrogén-monoxid van a szén-monoxid (nem tévedés, ugyanarról a szén-monoxidról van szó, ami életveszélyes mérgezéseket is tud okozni!) egészen a bonyolult szerkezetű fehérjékig. Míg a fizikai sejt-sejt kapcsolatok csak szomszédos sejtek között jöhetnek létre, addig kémiai úton, hírvivő molekulák által mind az egymás közelében elhelyezkedő, mind a szervezet távoli pontjain levő sejtek képesek kapcsolatba lépni.

Vegyí kommunikáció útján akár önmagát is stimulálhatja egy sejt – ez az úgynevezett *autokrin* szignalizáció. Ebben az esetben a felszabadított hírvivő molekulák a kibocsátó sejtek receptorain keresztül fejtik ki hatásukat. Ez a fajta kommunikáció elsősorban az immunrendszer sejtjeire jellemző, és nagymértékben hozzájárul egy gyors, kaszkádszerűen felerősített válasz kialakulásához, amely lehetővé teszi a hatékony védekezést a kórokozók ellen.

A *juxtakrin* szignalizáció egymáshoz közel elhelyezkedő sejtek között jöhet létre, ugyanis ehhez a fajta jeltovábbításhoz az egymással kommunikáló sejtek között közvetlen fizikai kapcsolat szükséges. Ezt a közvetlen kapcsolatot a jeladó sejt

membránjához kötött hírmolekula és a célsejt membránjában elhelyezkedő receptor közötti kölcsönhatás biztosítja. Ezen kapcsolattípus szintén az immunrendszerre jellemző.

Az előzőekhez képest nagyobb hatótávolságú a *parakrin* szignalizáció, amely sejtcsoportok között fejt ki hatását. A jelzőmolekulát kibocsátó sejt szomszédságában elhelyezkedő sejtek számára lehet ily módon üzeni, anélkül hogy az információcserében részt vevő sejtek egymással közvetlen kontaktusban lennének. Az ilyen típusú kommunikáció feltétele, hogy a jelzőmolekula ne tudjon túl messzire eljutni, hisz akkor a jelzés elveszítené lokális jellegét. Ezt a parakrin módon kommunikáló sejtek úgy oldották meg, hogy olyan jelzőmolekulákat használnak, amelyek hamar elbomlanak, gyorsan felveszik őket a szomszédos sejtek, vagy egyéb tulajdonságaikból kifolyólag nem tudják átverekedni magukat a sejteket körülölelő relatív sűrű anyagon, az extracelluláris mátrixon. A parakrin kommunikáció egy specializált formája a neurotranszmisszió a kémiai szinapszisokban, de ilyen típusú kommunikáció előfordul növekedési faktorok hatására (szöveti fejlődés, sebgyógyulás), a véráadás vagy immunrendszer működése során.

És végül eljutottunk egy ismerősebb fogalomig: az *endokrin* jelátvitelig, amely elsősorban az endokrin rendszer (a belső elválasztású mirigyek) sajátossága. A klasszikusnak tekinthető endokrin szervek mellett azonban – hipotalamusz, hipofízis, tobozmirigy, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, timusz, mellékvese, hasnyálmirigy, here, petefészek – még számos szövet (bőr, emésztőszervek, vese, méh, zsírszövet) termel olyan hírvivő molekulákat, amelyek termelődési helyüktől távol, endokrin módon fejtik ki hatásukat. Az endokrin típusú kommunikáció lényege, hogy a szekretált hírvivő molekulák a véráramba kerülnek, amely a jeladó sejtektől távol levő célsejtekhez szállítja el azokat. A hírvivő molekulák ebben az esetben tulajdonképpen a szervezet egészébe eljutnak, hatásukat azonban csak bizonyos sejteken fejtik ki, mégpedig azokon, amelyek olyan receptorokkal rendelkeznek, amelyek specifikusan felismerik őket.

Az endokrin rendszer önmagában is megérne egy részletesebb bemutatást. Írásunkban azonban csupán néhány alapvető szeretnénk felvázolni a hormonrendszer szabályozásával kapcsolatban. A hormonok jelentős részének termelése egy hierarchikus rendszer szabályozása alatt áll. Ennek csúcán a hipotalamusz található, amely az idegrendszer része, és úgynevezett releasing hormonokat termel. Ezek az agyalapi mirigy (hipofízis) elülső lebenyének működését szabályozzák. Itt képződnek az úgynevezett trophormonok, amelyek a perifériás hormontermelő mirigyekre (a pajzsmirigyre, a mellékvesére és a nemi mirigyekre) hatnak. Lássunk egy példát: a hipotalamusz termeli a tireotropint felszabadító (releasing) hormont (a TRH-t), amely fokozza a pajzsmirigyserkentő hormon (tiroidastimuláló hormon, TSH, más néven tireotropin) szekrécióját a hipofízisben. Ez utóbbi a vérárammal eljut a pajzsmirigybe, ahol a TSH-receptort aktiválja. Ennek következtében a pajzsmirigysejtekben beindul a pajzsmirigyhormonok (a tiroxin és a trijód-tironin) termelése. Az említett perifériás endokrin szervekben termelődő hormonok negatív visszacsatolással hatnak vissza a hipotalamo-hipofízeális rendszerre, vagyis a megemelkedett hormonszint gátolja a neki megfelelő releasing és trophormonok termelődését. Alacsony hormonszint esetén épp ellenkezőleg: nő a releasing és trophormonok mennyisége a vérben. Ennek a klinikumban is jelentősége van: pajzsmirigybetegek jól tudják, hogy a tiroxinon ( $T_4$ ) és a trijód-tironinon ( $T_3$ ) kívül a diagnózis felállításához és a beteg állapotának követéséhez a TSH szintjét is meg szokták mérni. A pajzsmirigy-alulműködés kezdeti stádiumában a pajzsmirigyhormonok szintje még normális, a TSH emelkedése viszont (amely – ekkor még – sikeresen képes fokozni a pajzsmirigy működését) már jelzi a betegséget.

Vannak olyan hormonok is, amelyek nem állnak a hipotalamusz releasing hormonjainak irányítása alatt. Ide tartoznak egyrészt a hipofízis hátsó lebenyének hormonjai, az oxitocin és az antidiuretikus hormon, amelyek valójában a hipotalamuszban termelődnek, és onnan a sejtek nyúlványain keresztül jutnak el a hipofízisbe és kerülnek itt a vérkeringésbe. Másrészt a mellékpajzsmirigy, a hasnyálmirigy és a tobozmirigy hormonjai is függetlenek az előbbieken ismertetett szabályozási rendszertől.

Természetesen a sejtek közötti kommunikáció különböző formái a szervezetben nincsenek ilyen élesen elválasztva. Együttesen azonban egy olyan jól összehangolt zenekart alkotnak, amely nélkül elképzelhetetlen lenne az élet muzsikája.

