

TOLDI JÓZSEF

KOMMUNIKÁCIÓ AZ IDEGSEJTEK KÖZÖTT

A többsejtű szervezetek kialakulásával szükségessé vált a szervezetet felépítő sejtek működésének összehangolása. A hasonló feladatokat ellátó sejtek szövetekké szerveződtek, melyek bonyolult feladatokat ellátó szervek, szervrendszerek, majd komplex szervezetek kialakulásához vezettek. A sejtek összehangolt működésének alapvető feltétele volt a sejtek közötti kommunikáció kialakulása, mely már a legegyszerűbb soksejtű szervezetekben is megfigyelhető volt.

A sejtek közötti kommunikációt kémiai anyagok valósítják meg. A sejtek közötti kémiai alapú kommunikáció az állatvilágban kétféle szabályozó rendszer kialakulását eredményezte: a *humorális szabályozás*ét és az *idegi szabályozás*ét. Az állati szervezetekben a filogenetikailag ősbibb humorális szabályozás együtt fordul elő az idegi szabályozással, s a két rendszer összehangolt működése biztosítja az állati szervezet optimális, egészséges működését.

A sejtek közötti kémiai kommunikáció azért alakulhatott ki az evolúció során, mert az egyes sejtek vagy sejtcsoportok hírközlő (mediátor) anyago(ka)t szabadítanak fel, melyek vagy a közvetlen közelükben, vagy távolabb lévő sejtekre hatva módosítják azok működését. Az állati szervezetben gyakran előfordul az, hogy a sejt által kiválasztott hírközlő molekula magának a mediátor anyagot kibocsátó sejtnak a további működését befolyásolja. Ebben az esetben *autokrin* szabályozásról beszélünk. Ha a kiválasztott mediátor anyagok környezetükbe diffundálva a közeli sejteken fejtik ki hatásukat, akkor a szabályozás *parakrin*.



Az újabbnál újabb vizsgálati módszerek, technikák az idegsejtek közötti kommunikáció mechanizmusának molekuláris szintjéig hatolnak, feltárják az információátvitel kapcsán aktivált szignalizációs utakat, magán az idegsejten belüli történéseket.

Ha a sejtek által kiválasztott anyagok célsejtjei a kiválasztás helyétől távol vannak, és csak a vérkeringés útján érhetők el, akkor *endokrin szabályozásról* beszélünk. A sejtek által kiválasztott anyagokat ebben az esetben *hormonoknak* nevezzük. Hormonokat idegsejtek is termelhetnek. Ebben az esetben *neuroszekrécióról* beszélünk. A szekrétum, a *neurohormon* a véráramba jut, és annak segítségével éri el célsejtjeit.

A soksejtű, bonyolult szervezetek kialakulásával létrejött a humorális szabályozási formáknál lényegesen gyorsabb működési forma, az idegi szabályozás, amit a kialakuló és egyre bonyolultabbá váló idegrendszer valósít meg. Az idegsejtek közötti kommunikáció is alapvetően kémiai természetű. Az idegsejtekből felszabaduló anyagok a *neurotranszmitterek*, amelyek hatásukat legtöbbször a velük közvetlen kapcsolatban álló célsejteken fejtik ki. A célsejt legtöbb esetben egy másik idegsejt, de lehet akár egy izomsejt vagy hámsejt is.

Joggal merülhet fel a kérdés: ha az idegsejtek közötti kommunikáció is alapvetően kémiai természetű, akkor miért lesz ez mégis lényegesen gyorsabb, mint a humorális kommunikáció?

Erre a kérdésre az idegsejtek alakjának és működésének tanulmányozása ad választ. Az idegsejtek alakja (bár morfológiailag sokféle idegsejtet ismerünk) alapvetően különbözik a szervezet többi sejtjétől: a legtöbb idegsejt sejttestéből (szóma) nyúlványok erednek. Jellemzően több (sok) rövidebb nyúlvány (dendritek) és egy hosszú nyúlvány (axon). Ennek hossza a legtöbb esetben sokszorosa a szóma átmérőjének, illetve az egyes dendritek hosszának, és akár egy métert meghaladó hosszúságú is lehet. Az alak/forma mellett a működés az, ami a gyorsaság záloga. Az idegsejteket határoló plazmamembrán két oldala között nyugalomban is jelentős nagyságú feszültségkülönbség mérhető, amit *nyugalmi membránpotenciálnak* nevezünk. Ha a sejtmembrán belső oldalát viszonyítjuk a külsőhöz, akkor a tipikus -70 -80 mV-os nyugalmi membránpotenciál értéket kapjuk. Amikor az idegsejten információtovábbítás történik (a legáltalánosabb esetet tekintve és leegyszerűsítve: rövid nyúlvány → szóma → axon irányában), akkor a milliszekundum (ms) tört részének időtartamára ez a nyugalmi membránpotenciál megszűnik, sőt a membrán polaritása megfordul, majd újra visszatér a nyugalmi értékre, ezzel egy meredek, tüskeszerű hullámforma alakjában a hosszú nyúlványon, az axonon kialakul az ún. akciós potenciál, illetve ezek sorozata. Az információ az axonon akciós potenciálok sorozata formájában, frekvenciakódban és viszonylag nagy sebességgel terjed. Az információtovábbítás sebessége ebben a formában elérheti a 100-120 m/s-ot is. Amikor ezek a tovaterjedő elektromos jelek, az (akciós potenciálok) elérik az idegsejt hosszú nyúlványának a végét, az ún. *axonterminálist*, ott depolarizációt okozva (kalcium jelenlétében) kémiai ingerületátvivő anyag (transzmitter) felszabadulását váltja ki.

Az idegsejt az axonterminálison keresztül kapcsolódik a célsejtjéhez. Ezt a speciális kapcsolatot Sherrington nyomán *szinapszissnak* nevezzük. A két sejt között 15-100 nm távolság is lehetséges (*szinaptikus rés*). Azt az idegsejtet, amelynek axonján az ingerület érkezett, és a transzmittert felszabadította, *preszinaptikus sejtnek* nevezzük. A preszinaptikus sejtet a szinaptikus rés választja el a célsejttől, a (*posztzinaptikus sejt*től). A posztzinaptikus sejt felszínén a preszinaptikus sejt axonterminálisából felszabadított neurotranszmitter megkötésére alkalmas *receptorok* találhatóak. Az axonterminálisból felszabadított transzmitter átjutva a szinaptikus résen megkötődik a posztzinaptikus sejt receptorain, és megváltoztatja a posztzinaptikus sejt membránpermeabilitását különböző ionok (először nátrium-, majd a káliumion) számára, ennek következtében a posztzinaptikus sejtben is kialakul az akciós potenciál (illetve akciós potenciálok sorozata), ami ennek a sejtnek az axonján is végigfutva eléri annak terminálisát, és az üzenet (ingerület) az újabb szinapszison átterjed a következő célsejtre. Az idegsejtek közötti kommunikációnak szerkezeti alapja tehát

a szinapszis. Ugyanakkor hangsúlyoznunk kell, hogy a felvázolt információátvitel egyirányú: a preszinaptikus sejt felől a posztzinaptikus sejt felé irányul. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy a posztzinaptikus sejt ne jelezne vissza a preszinaptikus sejt felé. A visszajelzés is kémiai természetű, többek között peptid jellegű anyagokkal történik, és alapvetően a szinaptikus kapcsolat további fenntartására irányul (*keep in touch*). Megfigyelték például, hogy ha a posztzinaptikus sejt felől érkező visszajelzést valamilyen módon meggátoljuk (pl. antitesttel „semlegesítjük” a visszajelző anyagokat), akkor a pre- és a posztzinaptikus oldal eltávolodik egymástól, és a szinapszis megszűnik működni. Nem kevésbé érdekesek azok a megfigyelések, melyek szerint egy szinaptikus kapcsolat fennmaradásához elengedhetetlen, hogy a szinapszis működjön, rendszeres használatban legyen, rajta információáramlás történjen. Ellenkező esetben a szinaptikus kapcsolat leépül. Ebben az esetben érvényesül a *use or perish* elv. Ezek után nem meglepőek azok a *post mortem vizsgálati* eredmények, melyeket nagyon eltérő társadalmi és szociális körülmények között élt, idős korban elhunyt emberek különböző agyterületeinek vizsgálata során kaptak. Azt találták, hogy a korábban nagy családban élő, környezetükbe jól integrálódó, koruknak megfelelően aktív életmódot folytató, feladatokkal ellátott idős emberek bizonyos agyi struktúráiban sokkal nagyobb volt a térfogategységre eső szinapszisok száma, mint azoknál, akik magányosan éltek, izolálódtak, haláluk előtt passzív szellemi és fizikai életet éltek.

Az idegsejtek tehát láncolatba, illetve hálózatba szerveződnek, és egymással a szinapszisokon keresztül kommunikálnak. Ezek a szinaptikus kapcsolatok azonban nem egy egész életre szóló, változatlan kapcsolatok, hanem a szükségletnek, használatnak megfelelően változnak, megszűnhetnek, és új kapcsolatok jöhetnek létre. Ez az ún. *szinaptikus plaszticitás* az alapja és záloga a tanulási és memóriafolyamatoknak.

Az idegrendszer szerveződéséről alkotott mai ismereteinket az olasz Camillo Golgi és a spanyol Ramón y Cajal alapozta meg a 19. század végén. Az akkori fénymikroszkópos vizsgálatok technikai színvonala nem tette lehetővé, hogy a kutatók könnyedén és egyértelműen kijelentsék, hogy az idegrendszer morfológiailag is önálló, lehatárolt idegsejtek olyan hálózatából áll, mely hálózatban a sejtek még réssel (mai szóhasználattal szinaptikus réssel) is el vannak választva egymástól. Gondoljunk bele, a szinapszisok finomszerkezetének vizsgálatát lehetővé tevő elektronmikroszkópot majd csak a 20. század közepén találják fel! A mai ismereteinket is megalapozó idegi szerveződési elvvel szemben, amit „neurontan”-ként emlegetnek, sokkal kézenfekvőbbnek tűnhetett a másik elképzelés, amit a „kontinuitás” elvét hirdető „retikularisták” vallottak. Az ő elképzelésük szerint az idegrendszert alkotó sejteket egymásba átérő plazmahidak kötik össze. A kontinuitás tanának egyik híres, nagy tekintélyű hirdetője Apáthy István kolozsvári anatómus professzor volt. Elképzelését alátámasztani látszott, hogy bizonyos fixálási technika mellett az idegsejtekben ún. neurofibrillumokat észlelt, és úgy gondolta, hogy ezek a fibrillumok biztosítják a folyamatosságot az idegsejtek között. Hasonló megfigyelései voltak Bethe strasbourgi professzornak is.

Rendkívül éles harc dúlt a kontinuitás hívei (Apáthy, Bethe) és ellenfelei (Ramón y Cajal, His, Lenhossék Mihály) között. Az utóbbi elképzelés helyességének igazolásához nagyban hozzájárultak Szentágothai János neurodegenerációs kísérletei. Idegpályák átvágását követő degenerációt mikroszkóposan vizsgálva azt találta, hogy az elhalás csak a sérült idegsejt végéig tart, a degenerálódó sejttel kapcsolatban lévő idegsejt teljesen ép. A 20. század közepére megszületett az elektronmikroszkóp, majd olyan új biokémiai, elektrofiziológiai, majd még később molekuláris biológiai módszerek, technikák jöttek létre, melyek egyértelműen bizonyítják és egyre nagyobb részletességgel feltárják az idegrendszer szerveződésének és működésének, az

idegsejtek kommunikációjának azt a módját, melynek alapját a kontinuitás elvét való neuronan hívei fektették le.

Később kiderült, hogy a *szinaptikus információátvitel* mellett, ahol tehát van preszinaptikus sejt, szinaptikus rés és posztzinaptikus sejt, létezik ún. *nem-szinaptikus információátvitel* is. Ilyen esetben az idegsejtől, axonvarikozitásokból felszabaduló transzmitterek vagy modulátorok (elsősorban különböző aminok és peptidek) a sejtek közötti térben akár mm-es távolságokra is eljutva, távolabbi sejtek működését képesek befolyásolni. Ez a forma emlékeztethet bennünket a humorális szabályozásra, azonban a véráramnak itt nincs szerepe. Ezt a nem-szinaptikus információátvitelt nevezik „térfogati jelátvitel”-nek is.

Az elmúlt alig több mint száz évben, Golgi és Ramón y Cajal óta, az idegsejtek közötti kommunikációról nagyon sokat megtudtunk. Az újabbnál újabb vizsgálati módszerek, technikák az idegsejtek közötti kommunikáció mechanizmusának molekuláris szintjéig hatolnak, feltárják az információátvitel kapcsán aktivált szignalizációs utakat, magán az idegsejten belüli történéseket. Ezek a kutatások nemcsak elméleti szempontból nagyon fontosak (mert pl. ezzel közelebb jutunk az agy működésének megértéséhez), de orvosi, klinikai vonatkozásai is rendkívül jelentősek. Gondoljunk csak a legkülönbözőbb neurológiai és pszichiátriai betegségek lényegének megértésére és mind hatékonyabb gyógyításának lehetőségére.

