

# Az immunglobulin szerkezetének evolúciós vonatkozásai

DR. BARICZA ESZTER<sup>1</sup>, DR. BUZÁS EDIT<sup>1</sup>, DR. FALUS ANDRÁS<sup>1</sup>, DR. NAGY GYÖRGY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet <sup>2</sup>Budai Irgalmasrendi Kórház

Az immunrendszer működése rendkívül komplex, biztosítja a szervezet védekezését a kórokozók szemben, és gátolja a tumorok növekedését. Feladata a kémiai és biológiai védelem kialakítása a szervezet külső és belső felszínén, valamint a szervezet saját anyagainak megkülönböztetése az idegen anyagoktól. Működése az immunitásban nyilvánul meg, mely szerint rendelkezünk öröklött vagy természetes és adaptív vagy szerzett immunitással. A köztük levő legfőbb különbségeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

## A természetes immunrendszer kialakulása

A természetes immunrendszer megjelenését a többsejtű állatok kialakulása hívta életre. A többsejtű nagyobb munkamegosztást tett lehetővé, aminek révén bonyolultabb feladatok is megoldhatóvá váltak, azonban ehhez szükség volt arra, hogy az alakuló telep sejtjei képesek legyenek elkülöníteni a „saját” és az „idegen” struktúrákat.

A gerinctelen fajoknak kizárólag természetes immunrendszerük van, elemei olyan molekuláris mintázatok ismernek fel, kötnek meg vagy bontanak le, amelyek az adott mikroorganizmus számára nélkülözhetetlenek, így az evolúció során keveset változtak. Ilyenek azok a mikrobák sejtfalát alkotó, ismétlődő cukormintázatok, amelyekhez hasonlók a többsejtű szervezetekben nem találhatók meg. A behatoló kórokozók többségét a veleszületett immunrendszer semlegesíti, hiszen az evolúció során az egyes fejlettebb fajokban genomiálisan rögzült a felismerésükhöz szükséges „tapasztalat”. Ebben az evolúciós folyamatban azonban a mikrobák is kialakították válaszreakcióikat, amelyekkel elkerülhetik az elpusztításukat, az így túlélő patogének pedig már képesek elszaporodni a megtámadott gazdaszervezetben. Míg a gerinctele-

nek többségében ezzel a folyamattal egyensúlyt tart – és ezzel a fajfenntartást szolgálja – a gyors szaporodás és a nagy egyedszám, addig a gerincesekre mindez nem jellemző, ezért fajuk fennmaradásának érdekében hatékonyabb immunrendszerre volt szükségük.

## Az adaptív immunrendszer kialakulása

Az első alacsonyabb rendű gerinces fajok megjelenésével tehát a veleszületett immunitás rendszerére épülve kialakult az immunrendszer második védelmi vonalaként szolgáló adaptív immunitás, amit gyakran immunológiai ősröbbanásnak is neveznek. Ennek a rendszernek egyik legfontosabb feladata, hogy a természetes immunválasz által el nem pusztított, folyamatosan változó kórokozókat „kiiktassa”, aminek pedig egyik feltétele, hogy rendelkezésre álljon az egyes idegen molekulák felismeréséhez szükséges sejt felszíni receptorkészlet. Ilyen különleges receptorokkal csak a T- és B-lymphocyták rendelkeznek.

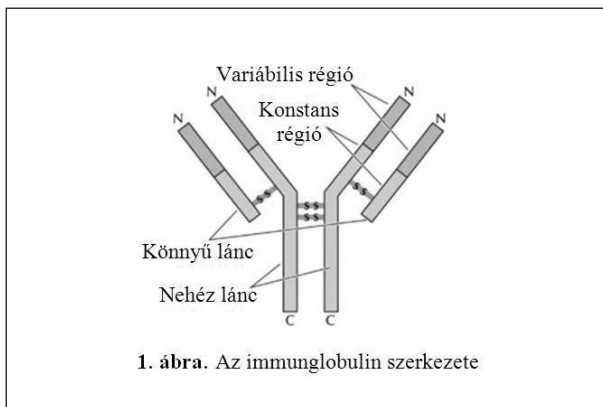
## T- és B-sejtek

Minden egyes T-, illetve B-sejtnek egyedi antigénfelismerő receptora van, amely egy adott antigén egyetlen determinánsát (epitópját) képes felismerni. Míg a T-lymphocyták hatásukat közvetlenül fejtik ki, addig a B-lymphocyták védekezése nem közvetlen. Az aktivált B-sejtek effektor funkciójú plazmasejteké differenciálódnak, amelyek oldható antitesteket (immunglobulinokat) választanak el. Ezek a véráramban úszva felismerik a nekik megfelelő antigént, majd hozzákötődve vesznek részt az eltávolításában. A szervezetben található immunglobulinok az antigének rendkívül széles körét tudják megkötni. Ezt a diverzitást a B-sejt genomjában lezajló, ún. szomatikus rekombi-

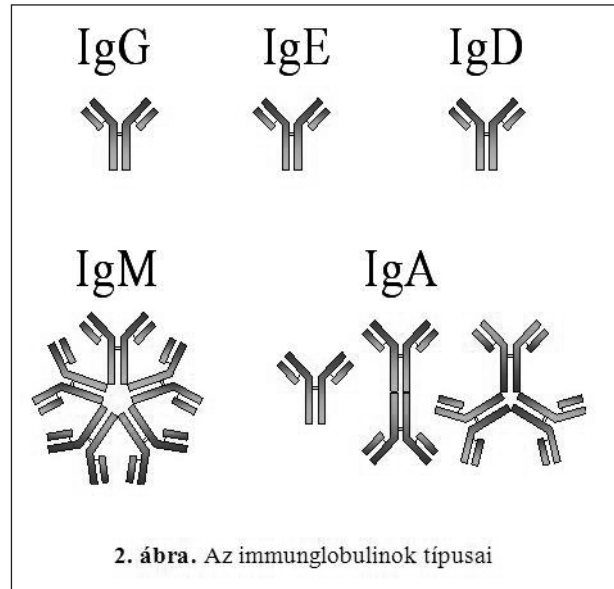
náció hozza létre, amelynek során az éretlen sejtek immunglobulingénjének szerkezete átrendeződik, majd ez az átrendeződött génszerkezet íródik fehérjévé. Ez a folyamat kizárólag T- és B-sejtekben zajlik le. A T- és B-sejtreceptor-gének szomatikus rekombinációjában két fehérje, az RAG1 és RAG2 játszik kitüntetett szerepet. Amikor tehát ezeknek az enzimeknek a génjei kb. 420 millió évvel ezelőtt először megjelentek a gerincesek genomjában, a sejtek képessé váltak a környező antigéneket legoptimálisabban felismerő receptorokat létrehozni. Az egyes láncokat kódoló gén régiók számtalan kombinációban kapcsolódhatnak, így például egyetlen B-sejt a sejt felszíni receptorának kialakulása során elvileg szinte bármilyen antigénnel szemben képes immunglobulint generálni.

### Az immunglobulinok sajátosságai

Az immunglobulinok olyan nagy molekulatömegű fehérjék, amelyek alapvázát egy „Y” alakú monomer alkotja. Ez két egyforma nehézláncból és két egyforma könnyűláncból áll, amelyeket diszulfidhíd köt össze (1. ábra). Méhlepényes emlősöknél a nehézlánc konstans doménje alapján ( $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$  és  $\epsilon$ ) öt osztályba vagy izotípusba sorolhatjuk az immunglobulinokat: IgG, IgD, IgA, IgM és IgE (2. ábra). Minden nehézláncnak van egy konstans régiója, amely az egy osztályba tartozó immunglobulinok esetében megegyezik, és egy variábilis régiója, amely csak az ugyanazon sejt által termelt immunglobulinok esetén azonos. A  $\gamma$ ,  $\alpha$  és  $\delta$  nehézláncok konstans régiója három doménből, valamint egy kapocsrégióból, míg a  $\mu$  és  $\epsilon$  nehézláncoké négy doménből áll. A könnyűláncoknak csupán két típusát ismerjük ( $\lambda$  és  $\kappa$ ), és hasonlóan egy konstans és egy variábilis domén alkotja őket.



1. ábra. Az immunglobulin szerkezete



2. ábra. Az immunglobulinok típusai

A variábilis régiót minden nehézlánc esetében egy domén alkotja.

### Az immunglobulinok kialakulása

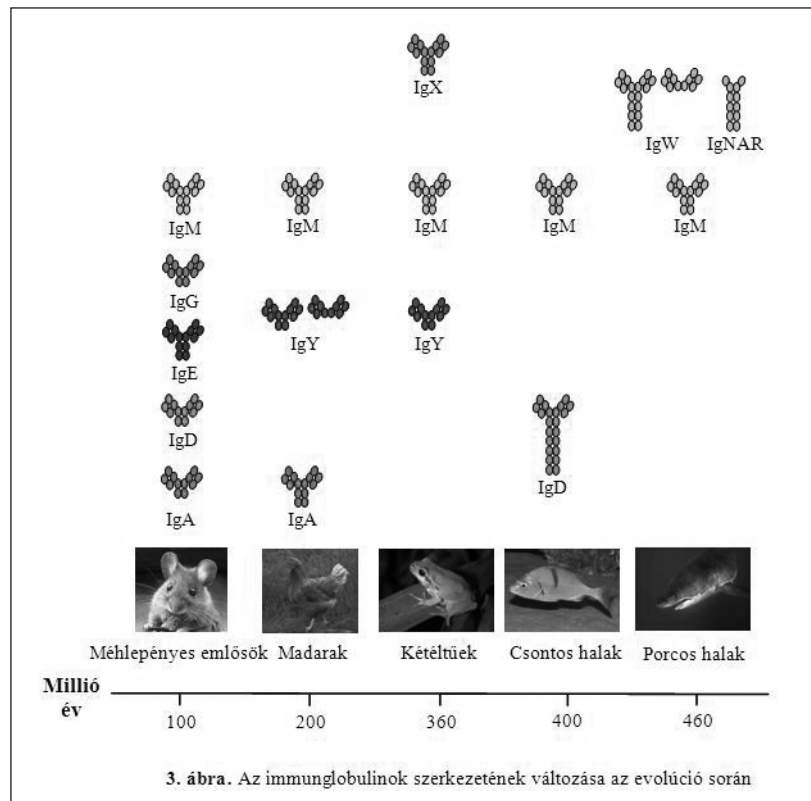
Az evolúció során először a porcos halaknál jelennek meg limfoid szövetek, „igazi” lymphocyták és IgM izotípusú ellenanyagok, amelyek habár nem túl nagy affinitással, de sokféle anyaghoz képesek kötődni. Ezekben a fajokban (cápák, ráják) összesen háromféle típusú immunglobulin található. Az IgM mellett, amely monomer és pentamer formában is előfordul, megtaláljuk az ún. IgNAR (újantigén-receptor) és az IgW molekulákat is. A mindig megtalálható variábilis domének mellett, az IgW-ben összesen hat, az IgNAR könnyűláncában pedig egyetlen konstans domén sem található (pl. dajkacápa). Az IgW szintén két, egy rövidebb és egy hosszabb formában fordul elő. A rövidebb forma feltételezhetően alternatív úton keletkezik, és a gyulladáscsökkentésben van szerepe. A csontos halakban jelenik meg elsőként az IgD, amely mind az egerekben, mind az emberben megtalálható IgD-hez hasonlít. Ez az immunglobulin aztán később az evolúció során eltűnik, és az emlősökben jelenik meg újra (3. ábra).

A szárazföldi élethez alkalmazkodott taxonokban, mint a hüllők, madarak és emlősök, újabb immunglobulin-izotípusok jelennek meg, kialakulnak a komplex limfoid szervek. Az állandó testhőmérsékletűek esetében tovább finomodik a rendszer, hiszen ez a körülmény a kórokozók nagy részének kedvezőbb életfelté-

teleket biztosít. A legősibb gerinces szárazföldi osztályban, a kétéltűekben, az IgM mellett két újabb immunglobulin jelenik meg, az IgX és az IgY. Szekvenciájában és szerkezetében az IgX hasonlít leginkább az IgM-re, azonban funkcióját tekintve IgA-analóg, ugyanis nyálkahártyák felszínén lévő szekrétumokban található. Az IgY a később kialakuló IgG analógja, feltételezhetően ez az izotípusú immunglobulin áll a legközelebb az IgG és IgE közös őséhez. Csakúgy, mint az emlősök IgG-je, ez a molekula is főként a lépben és csak T-sejtfüggő folyamatok során szintetizálódik. Az IgY- és IgG-nehézláncok közti hasonlóság ugyan alacsony, de transzmembránformáik közt már jóval szembetűnőbb. A tojással szaporodó madarak IgY-ja esetében a porcos halak IgW-jéhez hasonló konvergens evolúciós jelenség figyelhető meg. A gerincesek ezen osztályában, a kétéltűektől eltérően az IgY ugyancsak egy rövidebb és egy hosszabb formában található meg. Emellett madarakban jelenik meg először az A izotípusú immunglobulin. Feltehetőleg az IgY-ból jött létre az emlősök IgE-je, és így a méhlepényes emlősökben az evolúció végeredményeképpen ötféle izotípusú ellenanyagot különíthetünk el (3. ábra).

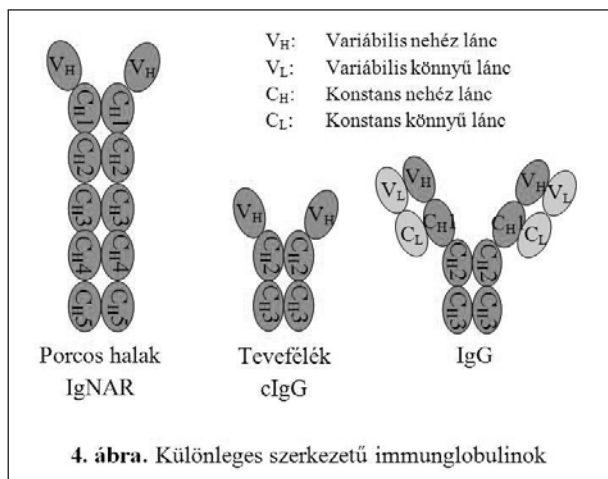
### A nanoantitestek

Egyes állatsoportoknak – mint a tevéfélék (dromedár, teve, láma, alpaka) és a porcos halak (cápák, ráják) – egyedi szerkezetű, csak nehézláncból felépülő, ún. nehézlánc-antitestjük van (4. ábra). Ezeket az antitesteket felhasználva állítják elő az ún. nanoantitesteket, amelyek



tulajdonképpen előbbieik monomer variábilis fragmentjei. Ezek olyan autoimmun kórképekben, amelyben autoantitestek általi sejt- és szövetkárosodás lép fel, hatékony terápiás lehetőséget biztosíthatnak. Mindamelllett, hogy hasonló affinitással képesek felismerni az antitest megfelelő epitópját, a teljes antitesttel ellentétben sokkal stabilabbak a hővel (több mint 90 °C-on is képesek antigént kötni) és különböző detergenssekkel szemben. A teljes antitesteknél vízdoldékonyabbak, könnyebben közlekednek a szövetek között, illetve ürülnek ki a vesén keresztül. Emellett nem tartalmazzák a teljes antitest azon régióját, amely a citotoxicitást kiváltó komplement rendszert aktiválhatná. Ezek az antitestfragmentek képesek olyan antigénekhez is hozzákötődni, amelyekhez a hagyományos antitest nem fér hozzá. Ilyen kevésbé hozzáférhető felismerőhelyek a különböző enzimek aktív centrumai, így számos esetben potenciális enziminhitorokként viselkednek. Különböző tumorspecifikus toxinnal, enzimmel vagy radioaktív liganddal konjugálva célzott antitestterápiára is alkalmasak

	Természetes immunitás	Szerzett immunitás
<b>Evolúciós eredet</b>	ősibb	gerincesek megjelenésével
<b>Immunválasz</b>	azonnal aktiválódik	1-2 hét alatt alakul ki
<b>Fajlagosság</b>	korlátozott mértékű	korlátlan mértékű
<b>Immunológiai memória</b>	nincs	van
<b>Antigénre</b>	nem specifikus	specifikus
<b>Másik egyedre átvihető</b>	nem	igen



lehetnek, ezért számos területen potenciális terápiás lehetőséget jelentenek.

### Irodalomjegyzék

- Erdei Anna: A természetes és a szerzett immunitás evolúciója és egymásra épülése. *Magyar Tudomány* 2004, 10: 1072.
- Falus András – Buzás Edit – Rajnavölgyi Éva: *Az immunológia alapjai*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007.
- Flajnik, M. F.: Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents. *Nature Reviews Immunology* 2002, 2: 688–698.
- Gergely János – Erdei Anna: *Immunbiológia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006.
- Márkus Róbert, M. A.: Az immunrendszer védelmi rendszerei Darwin evolúcióelméletének tükrében. *Magyar Tudomány* 2009, 9: 1093.
- Muyldermans, S.: Single domain camel antibodies: current status. *Reviews in Molecular Biotechnology* 2001, 4: 74. *Single-domain antibody*. (2011. május 19.). Forrás: Wikimedia Foundation, Inc.

## Ártó mítoszok az epilepszia megítélésének hátterében

Számos tanulmány, orvostörténeti munka foglalkozik az epilepszia kultúrtörténetével, régi korok betegségmagyarázatával, az ismeretlen, érthetetlen betegség gyógyításának mágikus módjaival. Kevés olyan kórkép van, aminek ilyen nagyszámú elnevezése van, melyek javarészt ijesztőek, félelmet keltőek. Morbus lunaticus, morbus demonicus, stigmata diaboli, nyavalyatörés, frász, rossznyavalya, eskór, ördög-görcs, herkulesi kór, szűfogás, nehézség, nehézkór, Bálint-kór, epilambanein (felgöngyölődés), az egyiptomi nesejet (Istentől jövő veszély) vagy morbus comitialis. Minden kor a maga ismeretei, világképe alapján foglalkozik vele. Természettudományos ismeretek hiányában a betegségmagyarázatok is az adott kor világszemléletét tükrözték. A különböző kultúrkörök mítoszai azonban a helyi sajátosságok ellenére három alapvető érzelmi beállítódásban megegyeztek:

- félelem a betegségtől
  - a betegség okozta szégyen, titkosítás
  - diszkrimináció, amit izolálódás követ.
- Ennek a hármas tagozódásnak a gyökereit,

okait szeretném bemutatni a koronként változó, gazdag hiedelemvilágon, betegségmítoszokon keresztül.

### A félelmetes

A legrégebbi források a mezopotámiai betegségleírások; akkád nyelven írnak le drámai módon egy típusos másodlagosan generalizálódt epilepsziás rohamot. Az egyiptomi hieroglifák istenektől származó veszélyként ábrázolják. A démoni eredetet már az Ájurvéda-tradíció is említi, a híres hindu orvos, Sushuruta Kr. e. a VI. században leírta az epilepszia különböző formáit. Azt írja: „a beteg sötét természeti erőkre gondol a roham alatt”. A betegség okaként elsősorban a hideg és nedves természetű Holdról érkező, külső transzcendentális erők általi megszállást fogalmazták meg. Az ókori ember feltehetően észlelte a kozmikus változásokat, a Hold-ciklust – például a telihold rohamkiváltó szerepét, a gyakori női ciklussal összefüggő ún. katameniális rohamok visszatérő jellegét –, vagyis a betegség összekapcsolása a Holddal bi-