

# ANTIGÉNPREZENTÁLÓ FEHÉRJÉK AZ IDEGSEJTEK SZINAPSZISAIBAN

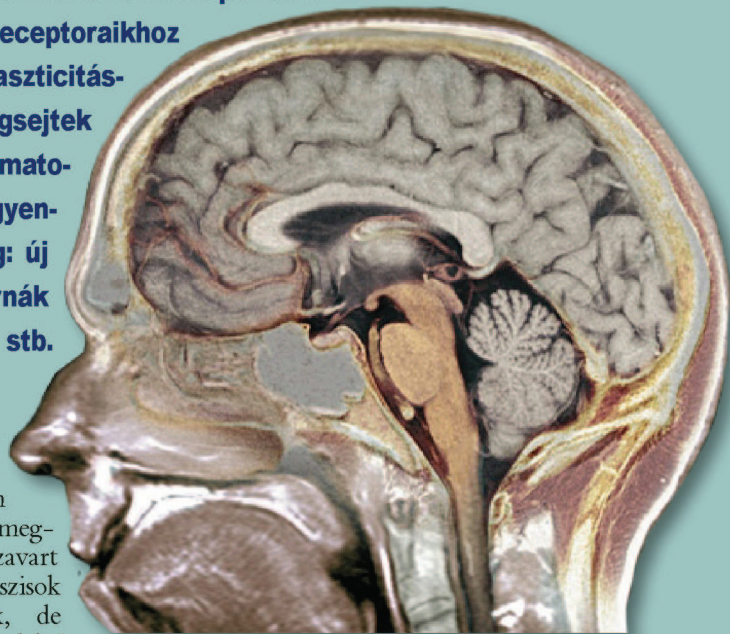
Neuronok közötti kapcsolatok mennyiségi és minőségi változásai állnak a tanulás jelensége mögött. Életünk folyamán az idegsejtek kapcsolatrendszere dinamikusan formálódik, legtöbb információnk a kémiai szinapszisok mentén zajló átalakulásokról van. A kémiai szinapszisokban neurotranszmitterek szabadulnak fel, melyek receptoraikhoz kötődve továbbítanak információt. Neuronális plaszticitásnak nevezzük azt a jelenséget, mely során az idegsejtek e kapcsolatainak működési hatékonysága folyamatosan módosul, némelyek megerősödnek, mások gyengülnek. Ennek egyre több részletét ismerjük meg: új fehérjék jelennek meg a szinapszisban, ioncsatornák foszforilálódnak, receptorok jelátvittele módosul stb.

Az agy fejlődése során először rengeteg, lényegében random szinapszis képződik az idegsejtek között, később ezek kiválogatódnak: csak a funkcionálisan aktív, fontos kapcsolatok őrződnek meg. A tanulási folyamatok során is létrejönnek azonban új szinapszisok, immár meghatározott idegsejtek között. Két sejt nyúlványainak egymásra találásában, egymáshoz kapcsolódásában nélkülözhetetlenek bizonyos sejt-adhéziós molekulák. Többek között a neurexinek és neuroliginek tartoznak ebbe a fehérjecsoportba. Ezek a fehérjék nem egyszerűen csak mechanikai stabilitást adnak a neuronok közötti kapcsolatoknak, hanem szorosan együttműködnek a szinaptikus jelátvités elemeivel, a neurexinek a feszültségfüggő kalcium-csatornákkal a preszinaptikus oldalon, a neuroliginek például glutamát-receptorokkal és azok jelátvités struktúráival a posztzinaptikus oldalon.

Carla J. Shatz munkatársával az MHCI-csoportba tartozó, antigénprezentációban részt vevő fehérjéről írta le, hogy nélkülük a lá-

tópálya szinapszisainak a corpus geniculatum laterale területén a megfelelő szerveződése zavart szenved. Szinapszisok ugyan kialakultak, de aktivitásfüggő kisselektálódásuk, remodellingjük nem sikerült. Az egérkísérleteinkben vizsgált H2-Db és H2-Kb mellel az immunrendszer citotaxikus T-limfocitáit tájékoztatják arról, ha a saját sejtek vírus eredetű fehérjéket kezdtek el termelni, azaz megfertőződtek. Sejt felszínre jutásuk során ezek a molekulák a sejt által termelt fehérjék egységeit, peptideket gyűjtenek össze, és mutatják be a limfocitáknak. E fehérjék hiányában az immunvédekezés súlyos zavarokat szenved, de az óriási meglepetés volt, hogy az agy szinapszisainak szerveződésében is kulcsfontosságúak lehetnek.

A 90-es évek végéig úgy gondolták, az idegrendszer érintő fertőzések, bizonyos sérülések kivételével a neuronok nem termelnek MHCI osztályba tartozó antigénprezentáló



fehérjéket. Nagy meglepetés volt, amikor kiderült, ha egy agyterületen gátolják az akciós potenciálok keletkezését, az MHCI-fehérjék szintézise is csökken, és ellenkezőleg, tartós neuroningerlés növeli e fehérjék termelését.

Ha az agyban jelen vannak az MHCI-fehérjék, valamilyen receptoruknak is kell ott lennie. Az immunrendszerben, ahol a már említett H2-Db és H2Kb-eket eredetileg megismertük, a T-limfociták több alegységből álló, úgynevezett T-sejt-receptorához (TCR) kötődnek. Nagy meglepetés volt, hogy a CD3z-t, a TCR jelátvitésért felelős fontos alegységét megtalálták neuronok felületén. Azokban az egértörzsekben, melyekben nem működött a CD3z,

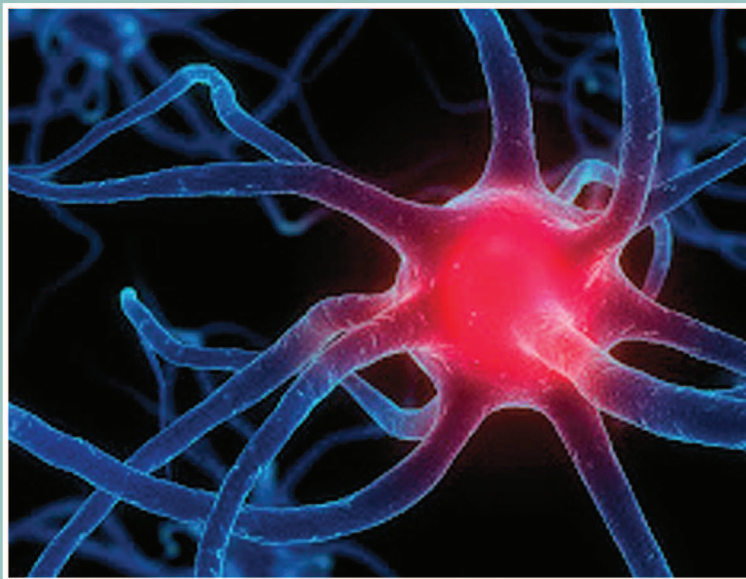
a látópálya fent leírt remodelling-zavarát is megfigyelték. A tájékozódásban, epizódikus memóriában fontos hippokampusz területén pedig érdekes módon a szinapszisok plasztikus megerősödései kifejezettebbek voltak. A kísérleti állatok motoros tanulása is javult, a mozgáskoordinációban részt vevő kisagy szinapszisaiban könnyebben mentek végbe a plasztikus változások.

Nem csak a CD3z-vel kapcsolódhatnak az MHCI-molekulák az agyban. PirB (paired immunoglobulinlike receptor B), illetve az emberi homológja, a LILRB szintén megkötheti, illetve az immunrendszerből már megismert további receptorokat is megtaláltak különböző agyi régiókban. Az egyes receptortípusok más-más sejtípusban lehetnek jelen, extrém variabilitást okozva a szinaptikus kapcsolatokban. A neuronhálózatok eddig ismert komplexitását ez bámulatos módon növeli.

Az eddigi tanulmányok szerint az MHCI osztály molekulái poszt-szinaptikusan, míg receptoraik preszinaptikusan az ingerületátvivő anyagokat tartalmazó vezikulumok közelében helyezkednek el. Ezek a molekulák tehát a szinapszison átívelő párokként

kötik egymást, és a neuronok aktivitásától függő jelátvitelben vehetnek részt. Akár az MHCI-, akár receptoraik közül az eddig legjobban vizsgált PirB-et gátolták, az a neuronális plaszticitás erősödését eredményezte. E fehérjepárok feltételezett funkciója a túlzott idegi aktivitás fékezése, nagy valószínűséggel az éppen szükséges és a már káros aktivitás érzékeny egyensúlyának beállításában lehet rájuk szükség, tájékoztathatják a szomszédos neuronokat egymás állapotáról is. Ezeknek következménye lehet a szinapszisok remodellingjében megfigyelt szerepük is.

Figyelemreméltó, hogy a működésképtelen H2-Kb, illetve H2-Db nevű fehérjékkel élő egértörzsek a kísérletes körülmények között létrehozott agyiér-elzáródást lényegesen jobban vésztelték át, mint a normál funkciójú fehérjéket termelő társaik. Az elpusztult neuronok száma is kisebb volt, és gyorsabban regenerálódott az agyi működésük. Funkcióképtelen PirB receptorok esetén még jelentősebb védelmet találtak az érelzáródással szemben. Ezeknek a receptoroknak más molekulapárjaik is lehetnek, mint a H2-Kb és H2-Db, hatásuk is sokkal szélesebb körben nyilvánulhat ezért meg. Így érthető a kiterjedtebb neuroprotekción. Ezek az eredmények is jelzik, hogy még nagyon sok molekula megismerése várható az idegrendszerben, amely az immunműködésekből



megismert antigénprezentáló fehérjékkel alkothatnak párokat, rendkívül összetett szabályozást biztosítva a szinaptikus működéseknek.

Az MHCI-fehérjék sejt felszíni jelenlétét a gyulladásos mediátorok fokozzák. Elképzelhető, hogy az idegrendszer érintő bizonyos gyulladásos körkékben, mint amilyen a szklerózis multiplex is, fokozott az MHCI molekulák neuronális jelenléte, ami megzavarja a szinaptikus működéseket, következésképpen idegsejtek sérüléséhez, pusztulásához vezet. A skizofrénia tünetegyüttes genetikai hátterében is találtak MHCI osztályba tartozó molekulákat, a korábbiakban vázolt mechanizmus lehet a kapocs a gének és a skizofrénias funkciózavarok között.

Az immunrendszer antigénprezentáló fehérjeinek szabályozott jelenléte a neuronok kapcsolataiban teljesen új megvilágításba helyezi a szinaptikus tanulási folyamatokat, illetve egy sor neuropszichiátriai kórképet is. Felmerül a kérdés, hogy az MHCI-molekulák milyen fehérjérszleteket, peptideket kötnek meg idegsejt felszínre szállításuk során, és hogy ez miképpen befolyásolja receptorhoz való kötésüket, illetve a jelátviteli folyamatokat. A kapcsolódási lehetőségek hihetetlen szintű variabilitása hozzájárulhat agyunk, s így elménk hihetetlen összetettségéhez.

DOMONKOS ANDOR

