

FAGOCITÓZIS A SZEMÜNKBEN

A szemünk a legfontosabb érzékszervünk. A látás folyamata éppen ezért egy nagyon kutatott terület – ma már molekuláris szinten próbáljuk megérteni, mi folyik a szemünkben, miközben leképezzük a körülöttünk lévő világot. Cikkünkben egy kevésbé ismert folyamatról, a csapok és pálcikák megújulásának részleteiről esik szó.

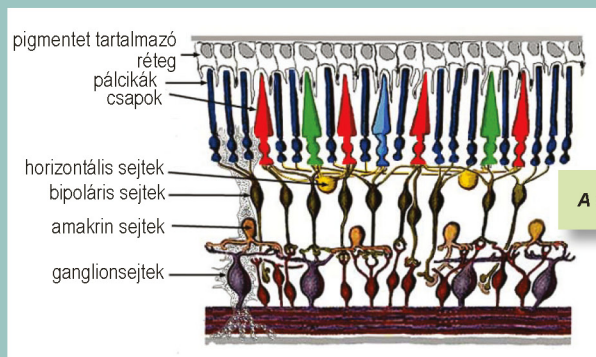


A pigmenthám (retinal pigment epithelium, RPE) az érhártya (chorioid) és a retina között húzódó sejtvastagságú pigmentált szövet, ami funkcióját tekintve számos nélkülözhetetlen feladatot lát el az állatok látását alkotó körforgásban, anyagcserében.

A látást közvetlenül segítő szerepe, hogy a benne található melanin elnyeli a látás minőségét rontó, üvegtestben szóródó fényt. Fontosabb azonban, hogy jelenléte rendkívül szelektív anyagcserét biztosít az erekben gazdag chorioid és a retina között, ami védi ez utóbbit a chorioid felől érkező hatásoktól, biztosítja táp-

anyagellátását, valamint felügyeli ion-homeosztázisát. Továbbá amellett, hogy a retina kötőszövetéből eltávolítja a vizet és az anyagcsere termékeket, az RPE a véráramból retinoidokat is felvesz, ami elengedhetetlen a látható fény hatására cisz-retinálból transz-retinállá alakuló kromofor ismételt cisz-retinállá történő oxidálásához és így a látás kialakulásához. Viszont az RPE és a retina az említett érzékelési mechanizmusnak köszönhetően állandó, aránylag nagy energiájú ingereknek van kitéve, ami foto-oxidatív reakciókhoz és a sejtek degenerációját okozó szabadgyökök keletkezéséhez vezethet. Az RPE tartalmaz a szabadgyököket semlegesítő enzimatis- és nem-enzimatis antioxidánsokat és az

A fotoreceptorok sejtjeiben keletkező foto-oxidatív anyagok felhalmozódása azonban akadályozza azok megfelelő működését és veszélyezteti a retina épségét. Ezért a receptorok (pálcikák és csapok) úgynevezett kültagjainak (*outer segment*), és a fény elektromos jellé való átalakítására szolgáló sejtaknáknak folytonos megújulása elengedhetetlen. A pálcikák esetében a kültagot alkotó 500–2000 sejt geometriai formáját tekintve korong alakú, és két szorosan illeszkedő ellapított membránból áll, amelyekben a már említett cisz-retinál található meg, ami egy opszin nevű fehérjével együtt alkotja a fényt érzékelő rodopszint. Ezen sejtek megújulása során a pálcikák beltágjának bázisa felől azok folyamatosan pótlódnak, míg a régebben keletkezett sejtek távolodva a retinától végül elérik a pigmenthámot, ahol leválva a pálcika kültagjának többi sejtjéről a pigmentsejtekben megkezdődhet fagocitózisuk. A csapok kúp alakú külső szegmensei – ellentétben a pálcikáknál kialakultakkal – nem különülnek el jól definiáltan egymástól, inkább egy összefüggő membrán-



A retina felépítésének vázlatja

esetlegesen bekövetkező fehérje-, lipid- és DNS-károsodásokat is képes javítani.

rendszert alkotnak, így megújulásuknak folyamata is kissé eltér a pálcikáknál leírtaktól. Az RPE sejtvasztagságú szövetét felépítő sejtek oldalirányú metszete téglalap, míg felülről nézve hatszög alakú. Ezek egymáshoz szorosan illeszkednek, ezzel ellehetetlenítve a víz és ionok sejtek közötti szabad áramlását a retina felé. Méretben azonban nagy különbségek figyelhetők meg, hiszen a makula közelében az RPE-sejtek kisebbek, míg attól távolodva laposabbá és szélesebbé válnak a receptorok sűrűségeloszlásának megfelelően, biztosítva, hogy minden egyes RPE-sejtre azonos számú, 45 darab receptor jusson. Oldalirányból nézve az RPE-sejtek

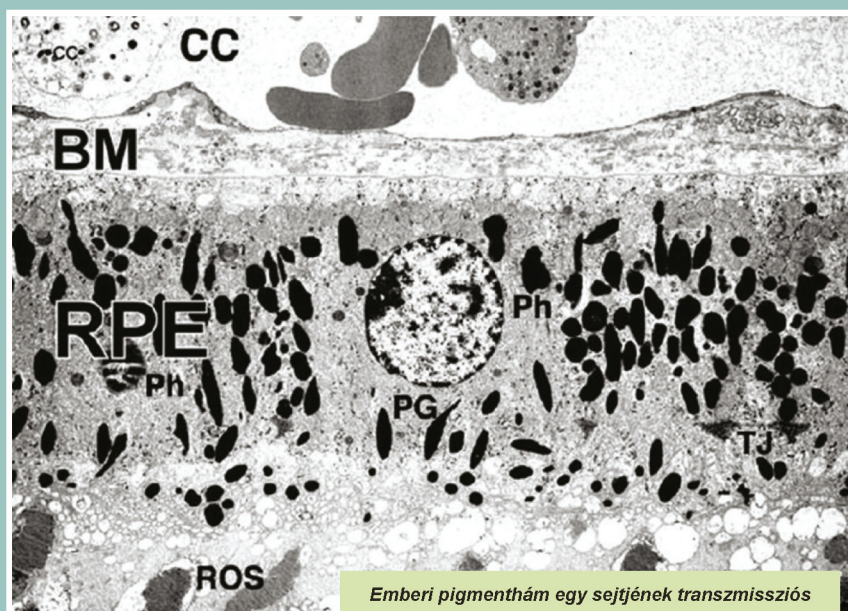
membránban eltérő ionpumpák és csatornák vannak, amelyek segítségével a koncentrációgradienssel szemben is nagy anyagáramot lehet fenntartani az RPE-sejteken keresztül a retina vagy a chorioid felé.

A csúcscsaldalon, a fotoreceptorok és pigmenthám találkozásánál kezdődik meg a pálcikák és csapok kültagjának fagocitózisa. Ez egy a retinát és RPE-t érő fény hatására beinduló erősen szabályozott folyamat, amelynek részfolyamatai még nem pontosan ismertek. A receptorok kültagjának teljes megújulása megközelítőleg 11 napot vesz igénybe úgy, hogy a kültagot alkotó sejtek száma csak jelentéktelen mértékben

nál megfigyeltékhez hasonlóan történik. A fotoreceptor kültagját az $\alpha_v\beta_5$ receptor az RPE sejthez köti, amit az RPE által termelt MFG-E8 szelektált protein aktivál. A végzett kísérletek ugyanis kimutatták, hogy az $\alpha_v\beta_5$ receptor működésének antitesttel történő gátlása során a kötések száma csökkent, de a beavatkozás nem befolyásolta a már megkötött kültagok fagocitózist és hasonló eredmények adódtak az MFG-E8 gátlásakor is. Az $\alpha_v\beta_5$ aktiválása egy olyan sejten belüli reakció sorozatot indít el, aminek szerves részét képezi a fokális adhéziós kináz (FAK). Ennek a kináznak a jelenléte azért lényeges, mert ez tudja katalizálni a fagocitózis során észlelt tirozinkináz c-mer (MerTK) foszforilálását, ami annak még szintén nem teljesen ismert aktiválásához szükséges. A fagocitózis ezt követő fázisában a MerTK több ligandja, köztük az észlelt, retinában is megtalálható Gas6-fehérje is fontos szerepet vállal. Ezek a fehérjék úgy tudnak a MerTK-hoz kötödni, hogy egy „egyél meg” jelet prezentálnak a fagocitózist végző makrofágok felé. A MerTK aktiválása egy újabb reakció sorozatot indít el a sejten belül ami inosztol-1,4,5-trifoszfát (InsP3) sejten belüli mennyiségének emelkedését vonja maga után, ami végül a kültagok megemésztéséhez vezet. A fagocitózis maga a CD36 B-osztályú scavenger receptor által aktiválódik, ami számos sejtmembránban fellelhető, mert több különböző ligandot is képes felismerni. A CD36 receptort megtalálták patkány, majd ember retinájában egyaránt, és működésének gátlásával sikerült csökkenteni a kültagok emésztését, ami káros anyag felhalmozódáshoz és a retina roncsolódásához vezetett patkányok esetében.

A pigmenthám a fentebb leírtaknál még jóval több feladatot elláthat a képalkotás bonyolult rendszerének nélkülözhetetlen láncszemeként. Jóllehet alapvető sejtjei folyamatai jobbra már ismertek, azonban még számos velük kapcsolatos kérdés megoldatlan, részletesebb feltáráshoz további kutatások szükségesek.

SZENES ANDRÁS



Emberi pigmenthám egy sejtjének transzmissziós elektronmikroszkóppal készített keresztmetszeti képe. CC: a chorioid kapillárisai; BM: Bruch-féle membrán; RPE: pigmenthám; ROS: a receptorok kültagjai; Ph: fagoszómák; PG: pigmentszemcsék; TJ: az RPE-sejtek szoros illeszkedése (tight-junction).

jól elkülöníthetően csúcs- és alapoldalra differenciálódtak. Az alapoldali membrán hosszú nyúlványokba rendeződik, körbeölelve a receptorok kültagját, ezzel elősegítve a hatékonyabb interakciót a fotoreceptorokkal. Megtalálhatóak benne a melanin pigment szemcsék, és az alapoldal felé közeledve megjelennek a szintetizálást és emésztést végző rendszerek. Az alapoldali membrán ugyan nem rendelkezik mikrovillusokkal, de kanalyatai és begyűrődései révén növeli meg a chorioidból a Bruch-féle membránon át érkező anyagok átérésére alkalmas felületet. A két

térjen el az átlagtól. Ez nemcsak egy előre definiált folyamat eredménye, de a receptorok kültagjai és a pigmenthám közötti hatékony sejt-szintű kommunikációé is, amelyben számos, csak erre a folyamatra specifikus és általánosan megfigyelt fagocitáló komponens is szerepet játszik. A kérdéses kültagok felismerése egy azon fagocitózist alkotó folyamatok közül, amelyekre még nem derült fény, de minden jel arra utal, hogy a programozott sejthalál-