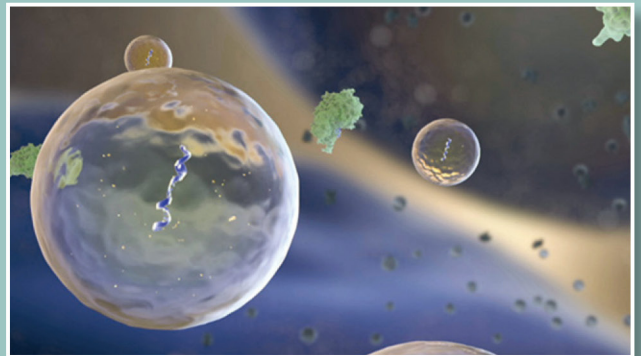


# CSOMAGKÜLDŐ SZOLGÁLAT A SEJTJEINK KÖZÖTT

**A vezikulák minden többsejtű élőlény alapvető életműködéseiben nélkülözhetetlen szereplők. A sejt csomagküldő szolgálataként működő, kis, membránnal határolt sejtanyagot tartalmazó részletek biztosítják a kommunikációt, az információ- és anyagáramlást a sejt és határoló felületei között.**



KÉP: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

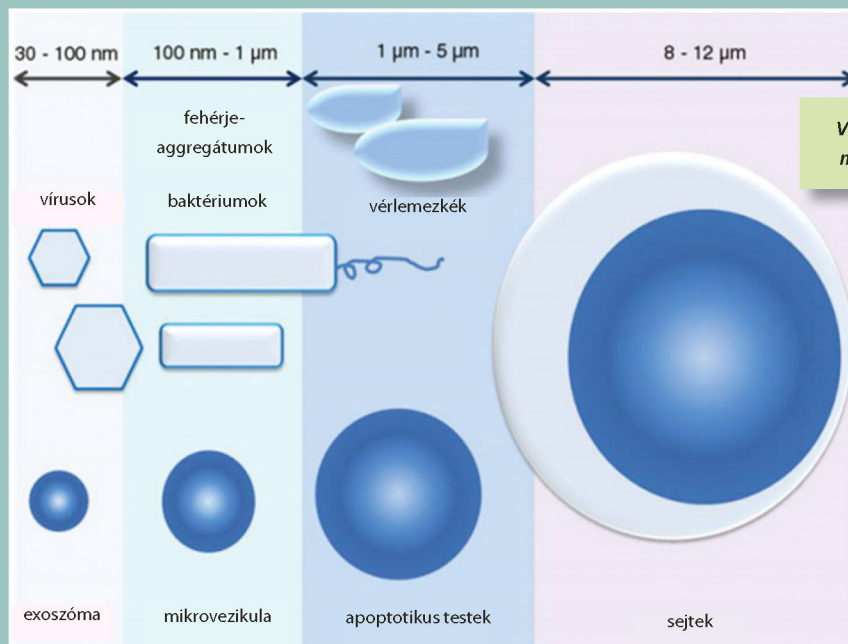
## 1. rész

A vezikuláris transzport egészen az 1990-es évekig – bár ekkor már jól kiforrott tudományterület volt – alapvetően a sejten belüli folyamatokra adott magyarázatot. A modellek azonban nem tudtak kielégítő magyarázatot nyújtani olyan jelenségekre, amelyek során hirtelen, lo-

kális anyagfelszabadulást lehetett tapasztalni a sejtek közti térben, ami rövid idő alatt a különböző ingerátvivő anyagok nagymértékű koncentrációváltozását idézte elő. A parszimónia elve (azaz hogy általában a legegyszerűbb magyarázat a helyes) alapján valamilyen vezikuláris eredetű kibocsátásnak kellett be-

következnie egymástól viszonylag távoli szövetekben, szervekben. Ezeket a vezikulákat azonban nem lehetett kimutatni az akkori módszerekkel, de azonosításuk és elválasztásuk napjainkban sem könnyű feladat.

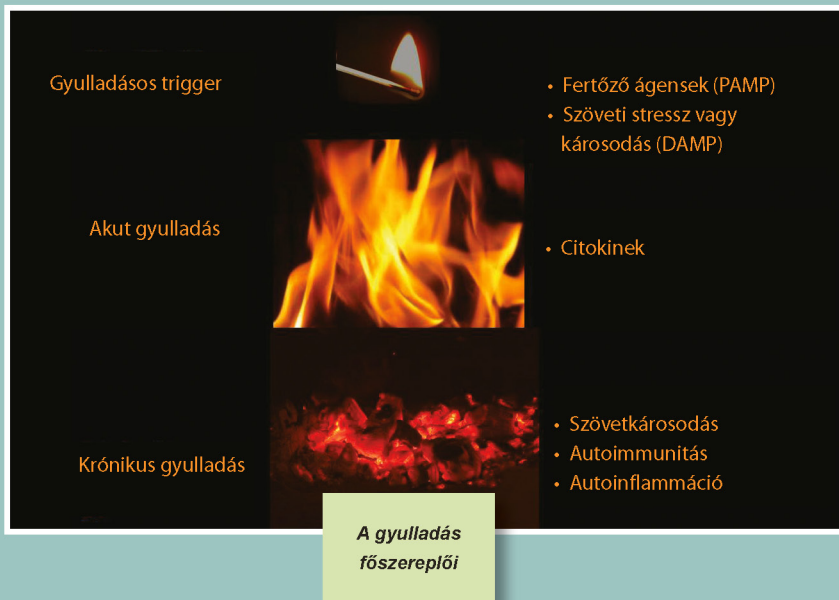
A legjelentősebb technikai nehézségeket elsősorban méretük okozza. Az extracelluláris vezikulák 30 nanométertől több mikrométerig terjedő mérettartománya a fénymikroszkóp felbontóképességének határmezsgyéjén található, és leginkább az elektronmikroszkópos vizsgálatok számára hozzáférhető. Ráadásul pont ebben a tág mérettartományban helyezkednek el a vírusok, illetve a baktériumok is. A másik nehézség vizsgálatuk kapcsán sajátos elhelyezkedésük. Míg elektronmikroszkóppal vizsgálva a sejt szervecskék és a közöttük mozgó vezikulák helyzete a sejten belüli zsúfoltságból adódóan egyértelműen megőrződött, a sejtek közötti folyadékterben lebegő vezikulákról sokáig fel sem merült, hogy azok nem csak valamiféle odasodródott törmelék darabjai, tehát műtermékek lennének.



Mára viszont világossá vált, hogy lipidmembránnal körülvett vezikulák segítségével két különböző sejt között is létrejöhet információátvitel. Mivel ebben az esetben a vezikulák nem a sejten belüli (intracelluláris) térben helyezkednek el, hanem a sejteket körülvevő terekben, ezért ezeket az újonnan felfedezett „csomagokat” extracelluláris vezikuláknak nevezték el.

Az elmúlt évek során sokat bővültek az ismereteink az extracelluláris vezikulákról. A legtöbbit tanulmányozott extracelluláris vezikulák, az úgynevezett mikrovezikulák és az exoszómák a 30nm-1000nm-es mérettartományba esnek. Vajon miért pont ezzel a mérettartománnyal jellemezhetők? A magyarázat a következő lehet: a sejten kívül más kihívásoknak kell egy-egy vezikulának megfelelni. Az extracelluláris mátrixban nincsenek meg azok a kifejezetten a vezikulaszállításra kialakult útvonalak, mint a sejten belül (pl. dynein, kinezin szállítófehérjék, illetve aktinfilamentumok, mikrotubuláris fonalak). Annál több viszont a közvetett kapcsolat és az ECM-ben közlekedő sejtípusokkal való kapcsolódás (pl. makrofágok, neutrofilok, eozinofil granulociták stb.).

Ma már azt is tudjuk, hogy az extracelluláris vezikulák között – az alapvető hasonlóságok ellenére – számos különleges altípust különböztethetünk meg, melyek eredete, képződése, funkciója, végül sok esetben a mérete is eltér más extracelluláris vezikulákétól. Míg a legnagyobb méretű (akár több mikrométer átmérőjű) extracelluláris vezikulák, az apoptotikus testek az eukarióta sejtek programozott sejthalála során keletkeznek, addig a legkisebb méretű (tipikusan 100 nm átmérőjű) exoszómák egy speciális sejtsejtszervecskébe, a multivezikuláris testbe való betüremkedés folytán jönnek létre, és innen ürülnek ki. Az alig valamivel nagyobb (néhány 100 nanométeres) mikrovezikulák egyszerűen a sejtmembrán apró kiboltosulásaiént fűződnek le a teljesen ép sejtekről.



- Fertőző ágensek (PAMP)
- Szöveti stressz vagy károsodás (DAMP)

- Citokinek

- Szövetkárosodás
- Autoimmunitás
- Autoinflammáció

A felsorolt vezikulatípusok létrehozására való képesség fajtól, sejttípustól függetlenül jellemző az állati eukarióta sejtekre. Az extracelluláris vezikulák azonban annyira általános struktúrák, hogy nemcsak eukarióta sejtek, hanem baktériumok is képesek extracelluláris vezikulák kibocsátására, melyeket a Gram-negatív baktériumok esetében külső membrán vezikuláknak hívunk.

Az extracelluláris vezikulák rengeteg különböző molekulát tartalmazhatnak: nukleinsavak (főleg különböző RNS-ek formájában), fehérjék (akár egész receptorokat is magukkal vihetnek), szignálmolekulák (másodlagos hírvivők, pl.  $Ca^{2+}$ ), glikolipidek, lipidek (membránkomponensek is).

Az extracelluláris vezikulák összetétele minden bizonnyal hozzájárulhat ahhoz is, hogy az általuk közvetített kommunikáció igen komplex információ átadására lehet képes. Manapság az egyik kiemelten vizsgált folyamat a gyulladás és a hozzá kapcsolódó jelenségek tanulmányozása. Logikus a feltételezés: ezek a folyamatok legkönnyebben vezikuláris úton szabályozódhatnak, és itt az extracelluláris vezikulák fontos szerepet játszhatnak. Főképp a makrofágokkal, hízósejtekkel, neutrofilokkal stb. történő kapcsolódás és anyagcserélődés (például

az extracelluláris vezikulák endocitózisa) keltette fel a kutatók érdeklődését.

Napjainkban tehát az extracelluláris vezikulák egyre inkább reflektorfénybe kerülnek többek között a gyulladásban betöltött szerepük révén. Dr. Buzás Edit és munkatársai Magyarországon csaknem egy évtizede vizsgálják izolálásuk, jellemzésük, mérési standardizálásuk alapkérdéseit. A rendelkezésükre álló eszköztár birtokában többek között a reumatoid artritiszben és más autoimmun megbetegedésekben vizsgálják szerepüket.

A gyulladásos folyamat felerősítéséhez a fentiek tükrében többek között az extracelluláris vezikulák is hozzájárulhatnak, hiszen ezek a képletek a károsodott sejtekből származó molekuláris mintázatot (DAMP) vagy a patogének molekulamintázatát (PAMP) hatékonyan juttatják el más sejtekhez.

Egy ilyen, összetett információcsomagok továbbítására alkalmas „csomagküldő rendszer” a gyulladás mellett számos egyéb folyamatban is kiemelkedő jelentőségű lehet a szervezetünk működése szempontjából. A cikksorozat második részében néhány kiragadott példa segítségével vesszük majd számba, hogy hogyan változtathatják meg az extracelluláris vezikulák a jövő gyógyászatát.

**SZARKÁNDI JÁNOS GERGŐ**