

ELEMI NEURONÁLIS MECHANIZMUSOK AZ IDEGI SZABÁLYOZÁSBAN*

SALÁNKI JÁNOS

MTA Biológiai Kutatóintézete, Tihany

Az idegrendszer alapvető építőelemeinek tanulmányozása mintegy 100 éves múltra tekint vissza. Az első 50 év alatt az agy szerkezetéről, az azt alkotó sejtekről, azok előfordulási arányáról és a különböző állatfajokban tapasztalható különbözőségekről elég részletes kép alakult ki. Az idegrendszer specifikus funkciót betöltő sejtjei, a neuronok finomabb szerkezetéről és egymáshoz kapcsolódásuk sajátosságairól azonban csak a második 50 évben váltak uralkodóvá a ma is helyesnek tartott képzetek.

Az idegrendszer alkotóelemeinek működés közbeni megismerése jóval később kezdődhetett meg: a technikai fejlődés csak jó fél évszázada nyitott utat a kvantitatív elektrofiziológiai vizsgálatok számára. A később Nobel-díjjal kitüntetett Adrian munkásságával induló korszak akkor bontakozott ki celluláris neurofiziológiává, amikor a negyvenes évek legvégén a mikroelektrodával való mérési eljárás kidolgozást nyert, és később az ebből kifinomult, az ingerületi folyamatok élő sejten való tanulmányozására alkalmas módszerek világszerte általánosan alkalmazásra kerültek. A sejtszintű kutatások új fejezetet nyitottak az agykutatásban, és lényegében a neuronális mechanizmusok megismerése alapozta meg az idegi szabályozásról újabban kialakult elképzeléseinket. A klasszikus, deduktív megközelítés, mely a szabályozás eredményéből vagy akut károsodások és tartós kóros elváltozások nyomán kialakult képből következtet a szabályozó rendszer egységeinek lehetséges működésére, az elemző eljárással egészül ki az idegelemek működésének feltárása által. Ha szabad durva hasonlattal élni, az idegrendszert valamely elektromos vagy elektronikus berendezéssel állíthatjuk párhuzamba, melynek működését bizonyos jól észlelhető „megnyilvánulások” jellemzik. Ha az összehasonlításra az analógiaként gyakorta emlegetett számítógépet vesszük, akkor a valóságtól ugyan igen távol vagyunk, de a példa alkalmas két lényegi dolog érzékeltetésére. Egyrészt, egészen nyilvánvalóan nem állíthatja senki, hogy tisztában van a számítógép működésével, ha a programozáshoz és az adatok leolvasásához ért, és az is világos, hogy ennyi nem elégséges a meghibásodások kiküszöböléséhez. Ugyanígy, egy-egy élettani funkció ok-okozati viszonyainak ismerete

* Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémián 1977. április 25-én.

— legyen az valamely szerv, a szív, a vese, a vázizomcsoportok működése, vagy egy összetett viselkedési mintázat megjelenése — nem jelent ismeretet a szabályozó rendszer felépítéséről, a szabályozásban döntő fontosságú elemek működéséről, az azok közötti kapcsolatáról. Másrészt, ahogyan a számítógép működésének „eredménye” megjelenésében, legyen az akár digitális vagy analóg megjelenítés, semmiben sem hasonlít a belső építőelemekéhez és azok funkciójához, ugyanúgy egy magatartási formában, egy menekülési reakcióban, de még egy lábmozdításban vagy kacintásban sem lehet semmi olyat észlelni, ami arra utalna, hogy milyen sejtszintű vagy sejtközötti mechanizmusok állnak ezek hátterében.

Ha a technikai rendszert és annak működését teljesen meg akarjuk érteni, akkor a telepek, félvezetők, diódák, generátorok és áramkörök tulajdonságait, az elektronikai és mechanikai rendszerek egymásba kapcsolhatóságát és rendszerré szervezésének törvényszerűségeit kell ismernünk. Az agynál pedig a neuronok, neuronmembránok és nyúlványok sajátosságait, a különféle sejttípusok kapcsolódását, a fizikai és kémiai jelek egymásba való átalakításának biológiai alapjait, a szubcelluláris folyamatok neuronműködésben játszott szerepét és a rendszerré szerveződés törvényszerűségeit kellene teljes bonyolultságukban tisztázni ahhoz, hogy a működés részleteiről hű képet alkothassunk, illetve, hogy az idegrendszer analóg modelljét megalkothassuk.

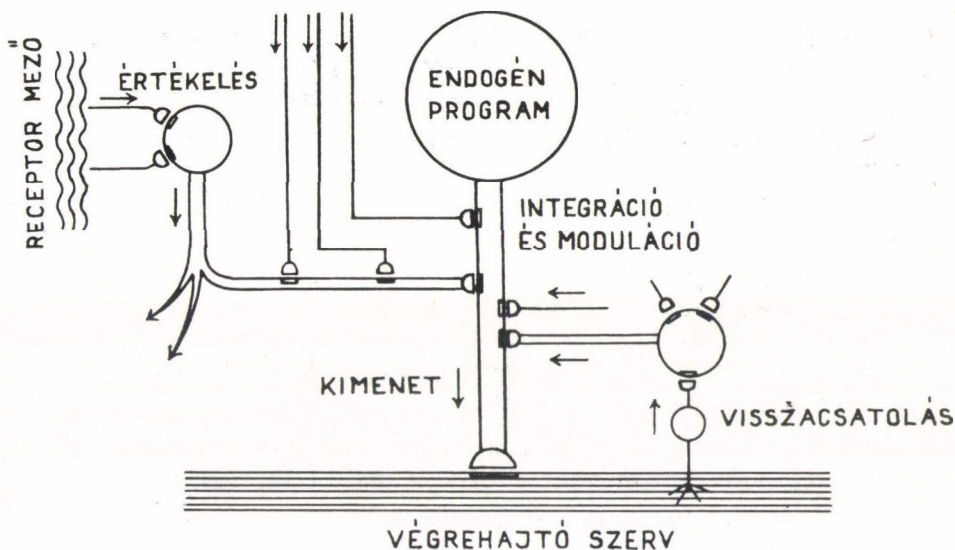
Az elmúlt két-három évtizedben a celluláris neurobiológia nemcsak felvázolta az idegi működés megismerésének analitikus útját, hanem néhány alapvető kérdés tisztázása mellett széles körű, konkrét ismeretanyaghoz is jutottunk.

Az 1. ábrán bemutatott séma azokat a legfontosabb elemi helyeket, kapcsolatokat és folyamatokat jelzi, melyek mai ismereteink szerint döntőek a neuronműködés, továbbá az idegrendszer és a külvilág közötti kommunikáció szempontjából, s melyek mint elemi neuronális mechanizmusok, az egész idegi szabályozás menetét megszabják.

Középpontban az idegsejt, a neuron áll, melynek specifikus működése a filogenetikai differenciálódás során alakult ki. A sejt kimenete részben genetikailag determinált endogén folyamatok függvénye, részben aktuális extraneuronális hatások befolyása alatt áll. Leggyakoribb a kettő egymásba kapcsolódása, amikor a programozott működést a külső behatás módosítja.

A neuronokat érő hatások specifikus pályákon, elektromos jelek formájában érkeznek. A neuron maga is elektromos jeleket termel és továbbít kimenetként, és ugyancsak elektromos folyamatként összegzi, „értékeli” a hozzá befutó információt, melyek más neuronokból, az érző mezőkből vagy visszacsatolásként a szabályozott szervből érkeznek.

Az idegsejtek közötti kapcsolatokat sajátos összeköttetések, szinapsziszok biztosítják. Ezek többségében az ingerület kémiai folyamattá alakul át, és csak egyik irányba képes áterjedni, azonban ismert a közvetlen, mindkét



1. ábra. Az idegi működés elemei és kapcsolatuk sémája

irányba vezető elektromos áttevődés is. Minthogy a szinapszisok serkentők vagy gátlók lehetnek, a beérkező ingerület elősegítheti vagy akadályozhatja a neuronok aktiválódását.

Ingerület és tovaterjedő elektromos impulzáció keletkezik azokban a specifikus végkészülékekben is, melyek a külvilág ingereit fogják fel, és ugyancsak elektromos jel indítja meg azokat a folyamatokat, melyek a neuronok kimeneti nyúlványához kapcsolódó effektorok, az izmok, mirigyek működését fenntartják.

Nemcsak az egyes neuron működése lehet programozott, hanem számos neuron egymáshoz kapcsolódása és aktiválódási rendje is. Egy ilyen hálózat — egy-egy integrált áramkörhöz hasonlóan — konzekvensen meghatározott, komplex funkciót láthat el, ami több rendszer összekapcsolódása esetén pl. jellegzetes magatartási reakcióban, viselkedési mintázatban tükröződhet. E programozott kapcsolatok lehetnek genetikailag meghatározottak vagy tanulás, begyakorlás által kialakítottak.

Az idegrendszert az elemi helyek fantasztikus sokasága, az ingerképzés és jelátadás sokszínűsége, egyidejűsége, és meghatározott rend szerinti egymásba kapcsolódása jellemzi. Ez a bonyolultság, továbbá az 1–100 μm közötti méretek, az intakt rendszerben lezajló idegi folyamatok elemi helyeken való vizsgálatát rendkívül szűk keretek közé szorítják, és a kellően nagy számú neuronon való egyidejű vizsgálat ma még kilátástalannak tűnik.

A több milliárdos sejtszámmal működő emlős agy akár néhány száz, ezer vagy tízezer neuronjának ismerete is csak akkor ad reális képet az egy-

ségek működéséről, ha azt feltételezzük, hogy a többi működése ezekéhez igen hasonló, ami azonban legfeljebb a legáltalánosabb jelenségekre vonatkozóan felel meg a valóságnak. Ez az oka annak, hogy a celluláris neurobiológia számos eredménye ellenére elég távol állunk a bonyolult agyi folyamatok megértésétől.

Az igen súlyos módszertani, megközelítési nehézségek miatt alakult ki kezdetből az a törekvés, hogy az elemi neuronális mechanizmusok kutatását emlősök mellett, vagy inkább helyett, olyan egyszerűbb szervezeti felépítésű állatokon végezzék, melyek idegrendszere mindössze néhány ezer vagy tízezer neuronnal működik, és emellett a sejtek mérete 100 μm körüli vagy a fölötti tartományba esik. Az azóta Nobel-díjat kapott HODGKIN és HUXLEY közel negyven évvel ezelőtt közölték első munkájukat egy tengeri puhatestű fél milliméter vastag óriás idegrostjára, axonjára vonatkozóan, és ugyancsak ők alapozták meg negyedszázada ezen a preparátumon az ingerületképzés modern elméletét. A rákok, egyes férgek, és számos puhatestű állat óriásneuronjai az utóbbi húsz évben váltak a celluláris neurobiológia fő objektumaivá, és az azokon végzett vizsgálatok döntőnek bizonyultak nemcsak általános érvényű tételek tisztázásában, hanem konkrét szabályozási mechanizmusok feltárásában is.

A gerinctelen állatok neurobiológiája, és ezen belül az elemi neuronális mechanizmusok vizsgálata az a terület, amelyhez saját munkásságom, és a tihanyi Biológiai Kutatóintézet Kísérletes Állattani Osztályának tevékenysége is kapcsolódik a hatvanas évek eleje óta. Ezért legyen szabad saját eredményeink egy részét is ismertetve térni rá e tudományterület újabb felismeréseire, jelenlegi legfontosabb irányaira, és arra, hogy milyen kilátásokkal kecsegtetnek e kutatások a jövőre vonatkozóan.

E helyen szeretnék köszönetet mondani azon munkatársaimnak, akik az itt ismertetendő kutatásokban — ma már jelentős önálló eredményekkel rendelkezve — nagy érdeklődéssel és odaadással vettek és vesznek részt, így Elekes Károlynak, Hiripi Lászlónak, Kiss Istvánnak, Rózsa Katalinnak, Vadász Istvánnak valamint Véró Mihálynak.

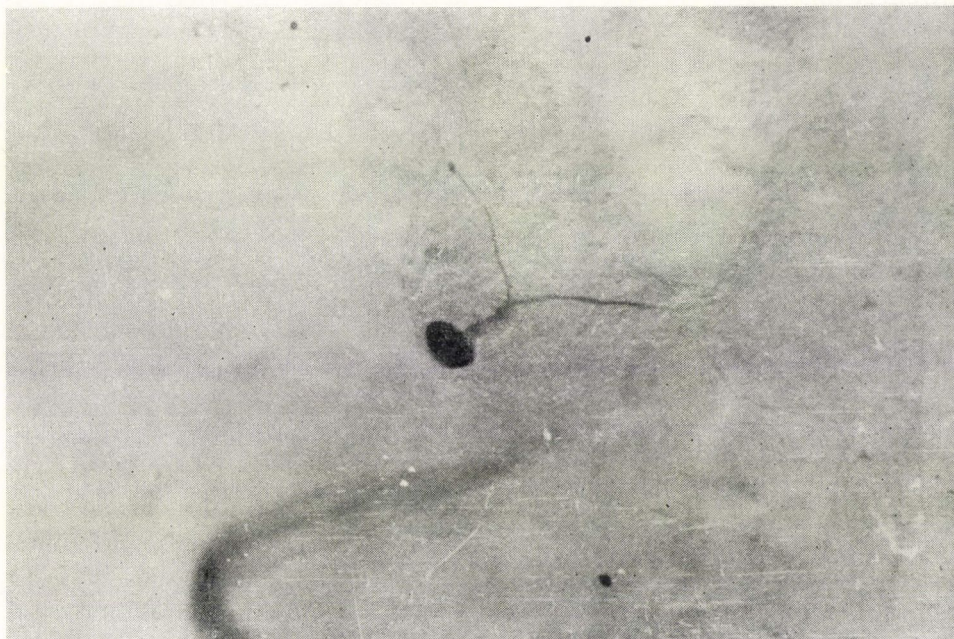
A neuronok heterogenitása

Az emlősökön végzett morfológiai vizsgálatok során számos, egymástól nagyságban, alakban és a nyúlványok elrendezésében eltérő idegsejt típust írtak le, melyek ekvivalenseit azonban a gerinctelen állatokban nem sikerült felfedezni. Sőt, olyan kép alakult ki, hogy a gerinctelen állatok idegrendszere meglehetősen homogén, egymáshoz hasonló neuronokból épül fel, és a hasonlóságot az első időkben nemcsak a sejtek alakjára, de azok funkciójára is vonatkoztatták. Ezt támasztották alá kezdetben a mikroelektrofiziológiai vizs-

gálatok is, melyek egyedi idegsejtek működésének tanulmányozása során azonos potenciálgenerálási mechanizmust igazoltak nemcsak ugyanazon faj idegrendszerén belül, de a legkülönbözőbb állatokban is. Az impulzusgenerálás mechanizmusában a membrán szelektív permeabilitása, a befelé irányuló nátrium- és a kilépő kálium-áram játsszák a fő szerepet, és a folyamat első megközelítésben a HODGKIN—HUXLEY teóriával jól magyarázhatónak tűnt. Tüzetesebb vizsgálatok azonban a gerinctelen állatok neuronjainak nagyfokú különbözőségeit tárták fel.

Az utóbbi években bevezetett intracelluláris jelölési eljárás, melynek során pontosan lokalizált élő sejtbe olyan festékanyag juttatható, mely ott könnyen diffundál, de a sejtből ki nem lép, igazolta, hogy a neuronok száma alakra eléggé hasonló egymáshoz, jóllehet, nagyságukat tekintve tízszeres különbségek is adódnak közöttük, nyúlványaik azonban különböző típusú és fokú elágazódást mutatnak. Az is kiderült, hogy egyes jól jellemezhető neuronok elhelyezkedése egyedről egyedre törvényszerű az idegrendszerben, sőt egyes jellegzetes sejtek homológjai a közeli fajokban is megtalálhatók. Mindez az idegrendszeren belüli sejt-identifikálás alapjait teremtette meg.

A 2. ábrán ilyen identifikált, és intracellulárisan bevitt kobalt-kloriddal jelölt neuron látható a *Lymnaea stagnalis* (nagy mocsári csiga) központi idegrendszerében. Jól felismerhetők az elágazódások, és — az egész idegrendszert magában foglaló, áttetsző preparátumról lévén szó — a mélységi élesség vál-



2. ábra. Intracelluláris CoCl_2 bevittelé jelölt neuron a *Lymnaea stagnalis* központi idegrendszerében

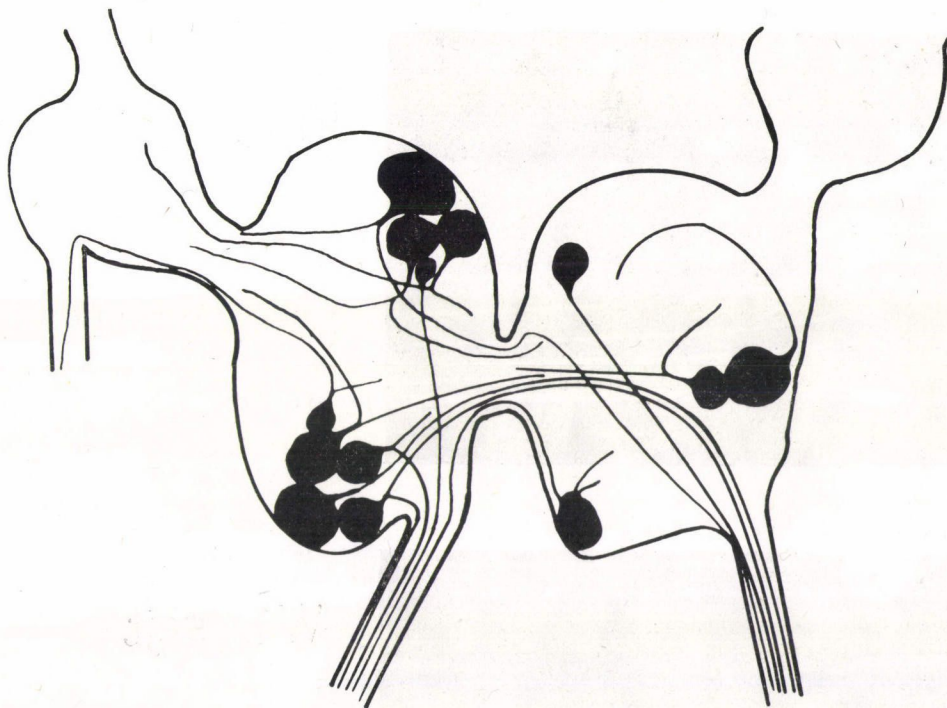
toztatásával a sejt egyik-másik ága az agyból kilépő idegeken is nyomon követhető. Lymnaea 13 óriásneuronjának együtt való ábrázolása jól mutatja ezeket az elágazódási viszonyokat (3. ábra).

Retrográd festési eljárással feltérképezhetők azok az idegsejtek, melyek egy-egy perifériás idegbe adnak nyúlványt, és ez a módszer alkalmat teremt valamely szerv beidegzésében résztvevő idegsejtek felkeresésére, idegrendszeren belüli lokalizálására. A 4. ábrán bemutatott preparátumon például az anális ideg által beidegzett zsigerek működését szabályozó neuronpopuláció látható. Szembetűnő, hogy ugyanazon idegbe rostot adó neuronok nem tömörülve, hanem az idegrendszerben szétszórva helyezkednek el. Ez részben azzal függ össze, hogy bár az idegsejt több irányba is ad kimenő ágat, a sejttest ganglionon belül csak egy idegeredetre lokalizálódhat.

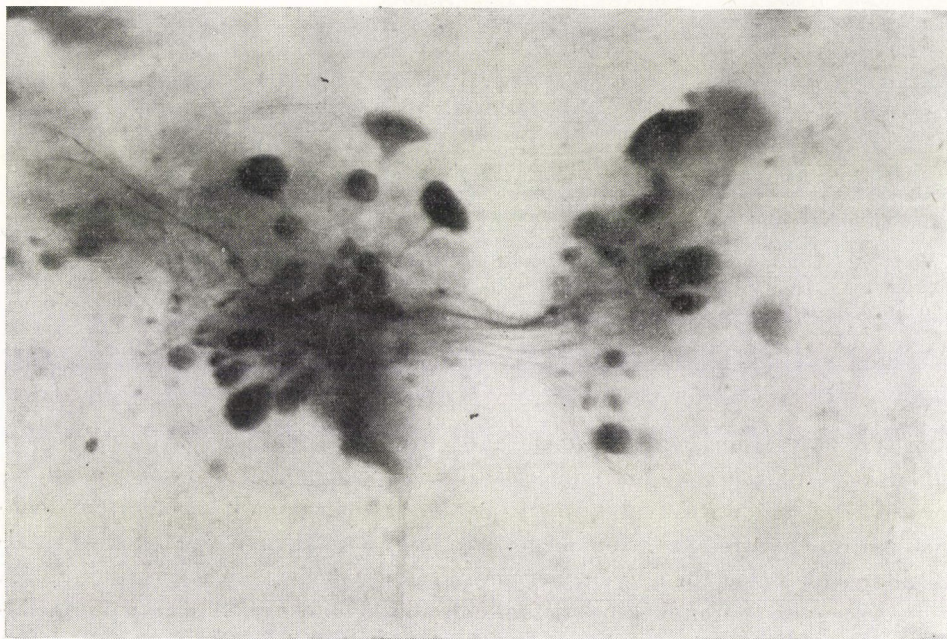
A sejtek heterogenitása és egyedi determináltsága a membrán ionfolyamataiban és az akciós potenciálok keletkezési módjában is kimutatható. Így egyes neuronokon kimutatásra kerültek a HODGKIN—HUXLEY teóriától eltérő ionmechanizmusok is. Esetenként a nátrium helyett a kalcium játszik áramhordozó szerepet, másrészt az ionáram-mérések egyes sejteken ugyanazon ionra gyors és lassú áramkomponenseket mutatnak ki. Ezek a sajátosságok az identifikálható sejtekre állandónak bizonyultak, ami valószínűsíti, hogy az ionmechanizmusok meghatározottsága a többi neuronra is jellemző. Minthogy a potenciálgenerálás mechanizmusa a membránpermeabilitás függvénye, ami viszont a membrán biokémiai struktúrájával van szoros kapcsolatban, az feltételezhető, hogy a különböző ionmechanizmussal működő neuronok membránszerkezete egymástól lényegesen eltérő.

Két identifikált Helix-neuron feszültség-fixálással felvett áramgörbéin (5. ábra) a kifelé irányuló áramok különbségei szemmel láthatók, az RPa1 sejten lassú, a W1 neuronon igen gyors a K-áram inaktiválódása. A membrán funkcionális jellegzetességei farmakológiai úton és ionkoncentrációk mérésével is bizonyíthatók, sajnos, a neuronmembránok szériavizsgálatára alkalmas struktúrákutatók mai módszerei ezeket a különbségeket még nem tudják feltárni.

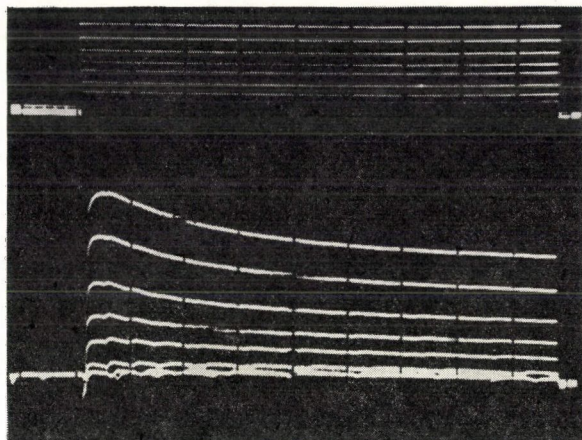
A neuronok heterogenitást mutatnak különböző biológiailag aktív kémiai anyagokra való válaszreakció szempontjából is. Ez a tulajdonság eltérő lehet ugyanazon idegsejt szómáján és axonján, és különösen variábilis a szinaptikus kapcsolatokban. Amióta TAUC és GERSCHENFELD Aplysián kimutatták, hogy az acetilkolin egyes neuronokat serkent, másokat gátol, e kétféle hatást, illetve bimodális válaszokat igazolták a szerotoninra, katekolaminokra, egyes aminosavakra és peptidekre is. Ezek a hatások a membrán-permeabilitás megváltoztatásán alapulnak. Minthogy a sejtek ingerületi állapotát döntően a nyugalmi potenciál nagysága szabja meg, ezért a membránpermeabilitást csak kismértékben is befolyásoló anyagok az ingerületi szint beállításában fontos szerephez jutnak. Valószínű, hogy a generátorzóna, illetve a neuronszóma ké-



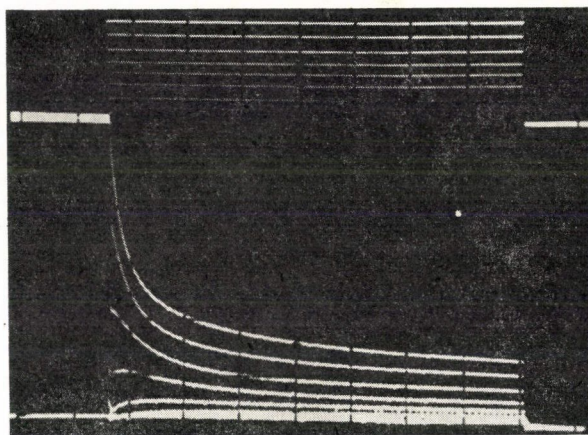
3. ábra. *Lymnaea stagnalis* azonosított óriásneuronjainak elhelyezkedése és főbb elágazódásaik



4. ábra. Az analis ideghez tartozó neuronpopuláció *Lymnaea* központi idegrendszerében. Retrográd CoCl_2 jelölés



RPa1 sejt



W1 sejt

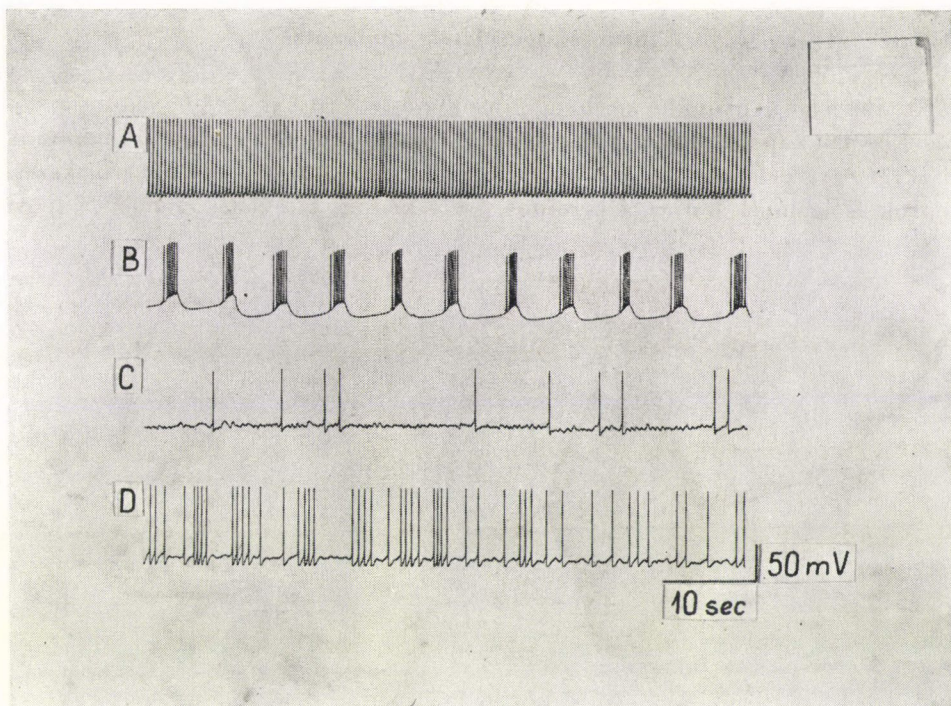
\bar{I} $2 \cdot 10^{-9}$ A
 \bar{I} $50 \cdot 10^{-3}$ V
 \longleftarrow $2 \cdot 10^{-1}$ sec

5. ábra. Az RPa1 neuron és egy nem azonosított neuron áramgörbéi, voltage-clamp (feszültség-rögzítés) kísérletben. Az ábrák felső részén az ingerlő impulzusok, alsó részén a be- és kilépő áramok görbéi láthatók. Feltűnő a kilépő K-áram eltérő időlefutása a két neuronon. Közvetlen felvétel tároló oszcilloszkópról

miai érzékenységének éppen abban van jelentősége, hogy a szövetnedvbe kerülő aktív biológiai anyagok humorális úton az ingerlékenységi szint meghatározásával és módosításával képesek általános tonizáló hatást kifejteni bizonyos neuronegyüttesekre. Nem lehetetlen, hogy a csökkent vagy fokozott izgalmi állapotok háttérében ilyen, hormonhatásra emlékeztető mechanizmus áll.

Az egyes neuronok közötti funkcionális különbségek közül a potenciálgenerálás eltérő, sajátos ritmusait kell még megemlíteni, jóllehet ezek változatlansága inkább kivétel, mintsem törvényszerű.

A 6. ábrán egy csiga négy óriásneuronjának aktivitása látható, és szembevetendő az első kettőnél a rendezett, a másik kettőnél a rendezetlen potenciáloszlás. A második neuronnál a rendezett eloszlás sajátos bimodalitásban nyilvánul meg. Ezek a felvételek *Achatina* izolált központi idegrendszere sejtjeiből készültek, és csak jellegzetes esetei a sokféle variációnak. Az első két esetben belső generátorral működő pacemaker sejtrel van dolgunk, míg a harmadik és negyedik regisztrátum szinaptikusan vezérelt sejtek aktivitását



6. ábra. Négy óriásneuron aktivitása *Achatina* központi idegrendszerében. A = monomodális pacemaker neuron, B = bimodális pacemaker neuron, C és D = szinaptikusan vezérelt neuronok, rendezetlen potenciáloszlással

mutatja. Ma már kevesebb jelentőséget tulajdonítunk a neuronok ilyen típusú megkülönböztetésének, minthogy a belső generátor működése és a kiváltott aktivitás is nagyban függ a vizsgálati körülményektől, az agy izoláltsági fokától, különböző neuronhálózatok izgalmi szintjétől, az aktiváltság mértékétől, — mégis, a potenciáloszlás matematikai elemzése bizonyos fokig alkalmas neuronok közötti funkcionális különbségek megítélésére.

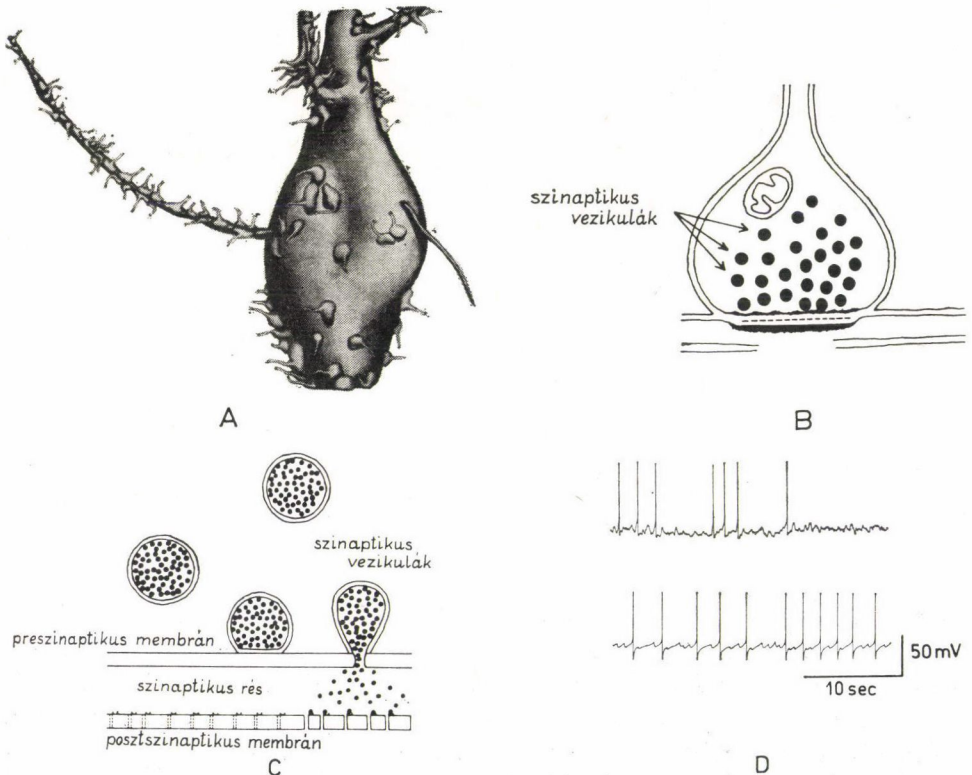
A jelenlegi kutatások fő kérdése az, hogy milyen további lényeges különbség ismerhető fel a neuronok között, valamint annak tisztázása, hogy van-e valami funkcionális azonosság az azonos ionmechanizmusok szerint mű-

ködő, az azonos kémiai érzékenységgű vagy potenciálgenerálási tulajdonsággal rendelkező sejtek között az idegi szabályozás szempontjából.

A jövő feladata annak felderítése is, hogy ezeknek a sajátosságoknak mi a szerepe a neuronhálózatok kialakításában, valamint, hogy a kísérletesen feltárt különbözőségek milyen konkrét jelentőséggel bírnak az intakt állat idegrendszerében a szabályozó működés során.

A neuronkapcsolatok módozatai

Az elemi neuronális mechanizmusok másik kritikus problémaköre a sejtek közötti kapcsolatokra vonatkozik. Amióta kiderült, hogy a neuronok diszkrét egységek, melyek között az ingerület átvezetésére sajátos érintkezési pontok szolgálnak, hol az elektromos, hol a kémiai áttevődés elmélete kapott



7. ábra. A kémiai szinapszis sémája. A = kapcsolódó idegvégződések egy neuron testén és nyúlványain (U. KARLSSON 1966), B = a kapcsoló rendszer főbb elemei, C = az ingerületátvivő anyag kiürülése és átjutása a fogadó sejtre, D = a transzmitter hatásra fellépő serkentő (fent) és gátló (lent) szinaptikus potenciálok, és azok összegződése

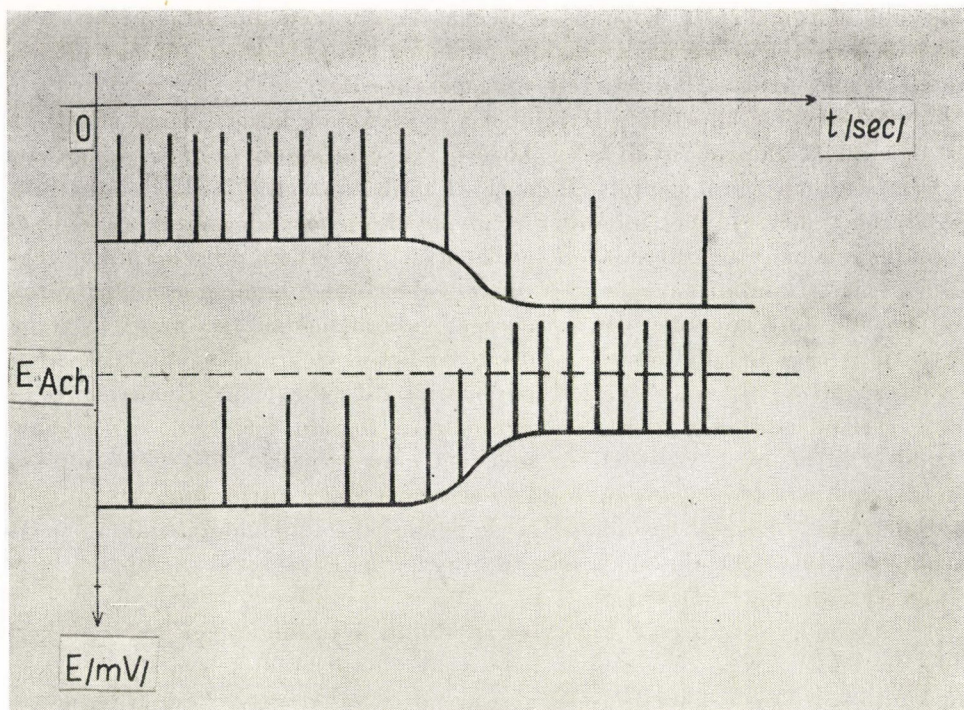
nagyobb alátámasztást. Különösen ECCLES és munkatársai által végzett kutatások vezettek a kémiai áttevődés általános elfogadásához, sőt egy időben az elektromos áttevődés szinte teljes tagadásához is.

A neuronok kapcsolata létrejöhet a nyúlványok között, vagy a sejttest és egy másik neuron nyúlványa között. Az érintkezési pont a szinapszis. A kémiai szinapszistról alkotott elképzelések főbb vonásait a 7. ábrán láthatjuk. A neuron testén, de még inkább a nyúlványokon, más idegsejtek végződésai tapadnak, néhány négyzetmikron területen (A). Az érkező preszinaptikus végződés sajátos kémiai anyagot tartalmaz, valószínűleg csomagocskákba sűrítve (B). A befutó ingerület ezt az anyagot valami módon a szinaptikus részbe juttatja, s ez a fogadó posztszinaptikus területen elektromos változást eredményez, ami depolarizációt vagy hiperpolarizációt okoz (C). Nyilvánvaló, hogy ez a mechanizmus csak az érkező végződésről a fogadó sejtre való ingerületáttevődést enged meg, visszafelé az ingerület nem terjedhet. Mikroelektrofiziológiai módszerrel elemezve a hatást, serkentő vagy gátló posztszinaptikus potenciálokat regisztrálhatunk, melyek egymással szummálódhatnak, és a sejt működését fokozhatják, csökkenthetik vagy más hatásokkal szembeni ingerlékenységét módosíthatják (D).

A kémiai szinapszisok kutatása az utóbbi évtizedben igen lényeges kérdést tisztázott, amikor kimutatta, hogy a preszinaptikusan felszabaduló anyag serkentő vagy gátló hatása elsődlegesen nem a transzmitter kémiai természetétől, hanem a posztszinaptikus membrán, a fogadó sejt kémiai érzékenységétől, receptor-struktúrájától és a pillanatnyi nyugalmi potenciál szintjétől függ. Megdőlt az a korábbi felfogás, hogy vannak kizárólagos serkentő és kizárólagos gátló kémiai anyagok. Ugyanazon anyag az egyik helyen serkentő, a másikon gátló vagy akár hatástalan lehet attól függően, hogy a membránhoz kötődve, az adott helyen mely ionra nézve hoz létre permeabilitásváltozást. A különböző anyagok meghatározott ionpermeabilitási szintre állítják be a membránt, így hatásuk attól is függ, hogy a nyugalmi polarizáltsági szint e fölött vagy alatt van-e.

Lymnaean végzett kísérleteink során például a polarizáltsági szint változtatásával az acetilkolin hatást gátlóból serkentővé tudtuk átalakítani azáltal, hogy a sejtet kissé hiperpolarizáltuk. Azzal, hogy a nyugalmi potenciál szintjét megnöveltük, az acetilkolin equilibrium szintje az új potenciál szint és a zéró közé került, és hatása a korábbi hiperpolarizáció helyett depolarizáció, azaz serkentés lett. E mechanizmus sémáját mutatja a 8. ábra.

Az a tény, hogy a posztszinaptikus membrán sajátosságaitól függ, vajon egy transzmitter gátló vagy serkentő hatást vált-e ki, magyarázatot nyújt arra, hogy valamely neuron miképpen okozhat serkentést az egyik sejten, gátlást a másikon. Ma is tisztázatlan azonban az, hogy mi a transzmitter anyagok tárolási és felszabadítási mechanizmusa, valamint, hogy azok a preszinaptikus végzések, melyek egyidejűleg eltérő transzmittert tároló képleteknek

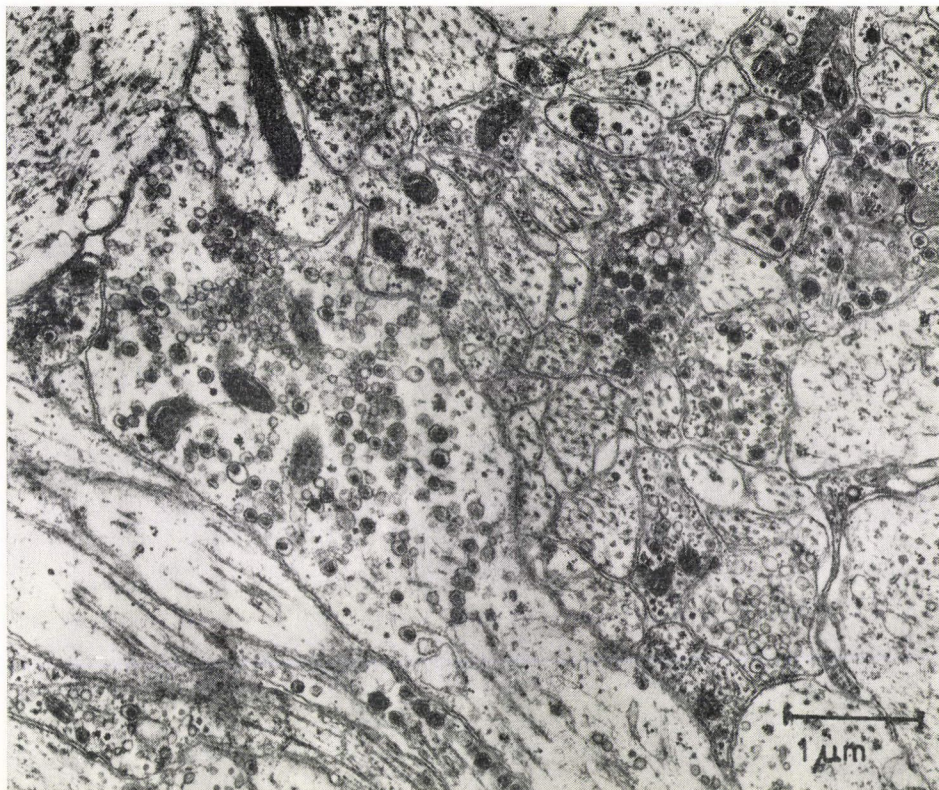


8. ábra. A transzmitterhatás függése az equilibrium szinttől (E_{ACh}) illetve a neuron polarizáltsági szintjétől

vélt struktúrákat foglalnak magukba, egy vagy esetleg többféle anyagot tartalmaznak-e.

Kagyló központi idegrendszeréből származó elektronmikroszkópos felvételen (9. ábra) például jól látszik, hogy az idegvégződésben két teljesen más típusú vezikula-populáció van, melyeket, ha elkülönült végződésben lennének, eltérő transzmitterek tárolóhelyének tekintenénk. A transzmitterfelvétel autoradiográfias vizsgálata is azt sugallja, hogy az idegvégzések gyakran nem differenciálnak az endogénen is előforduló aktív anyagok között, ami várható lenne akkor, ha a neuronok szigorúan specifikusak lennének transzmittertermelés és -tárolás szempontjából. Vizsgálataink során a szerotonin felvétel gyakorlatilag homogén eloszlásúnak bizonyult a neuropil terminálsaiban, és nem volt valamilyen sajátos vezikulapopulációhoz köthető. Úgy tűnik, hogy az „egy neuron — egy transzmitter” elvet a kutatások előbb-utóbb megkérdőjelezzik, ami viszont számos további megfontolás előtt nyithat utat.

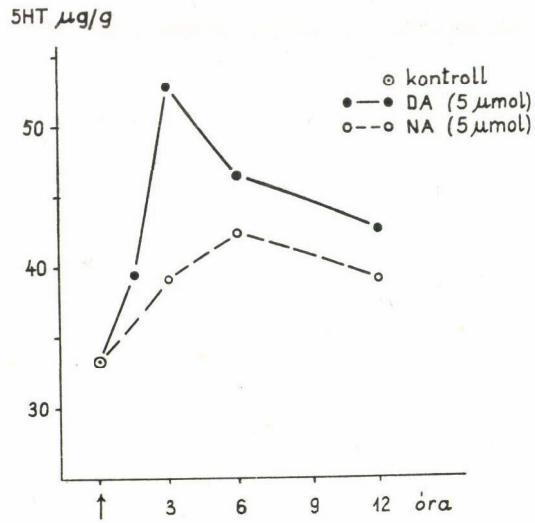
Ezek egyike a transzmitter termelés szabályozásával kapcsolatos. A hormonális szabályozásban, valamint a hormonok idegrendszerre való hatásában is ismert az aktív anyagok egymás felszabadulását és effektusát irányító és



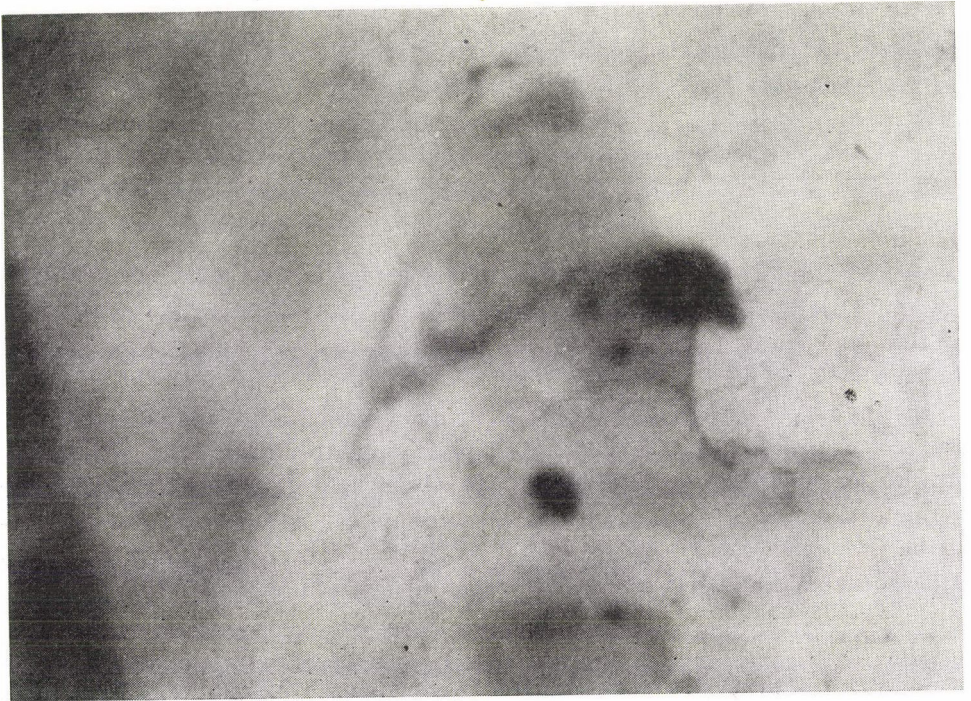
9. ábra. Elektronmikroszkópos felvétel Anodonta ganglion neuropiljéből. A nagy axonprofilban jól elkülöníthető két különböző szerkezetű és méretű vezikulatípus

moduláló befolyása. Pelecypodák idegrendszerén végzett vizsgálataink arra is utalnak, hogy például a szerotonin termelődését befolyásolni lehet katekolaminokkal. Amint az a 10. ábrán látható, dopamin és noradrenalin adása után néhány órával jelentős szerotoninszint emelkedés mérhető kagyló ganglionban, amit az állat viselkedésében az aktivitás fokozódása kísér. Minthogy egyes izolált idegsejtekben kimutatott enzimgarnitúra többféle transzmitter szintézisére is alkalmas, lehetséges, hogy a humorális úton kapott információ ugyanazon neuronon belül nemcsak fokozni vagy gátolni tudja a transzmitter termelést, hanem a termelődő anyagok minőségét és arányát is megváltoztathatja. Az állatok szezonális magatartásváltozásában, a szexuális áthangolódásban, az agresszív és más viselkedési formák kialakulásában, de akár pszichés reakciókban vagy meteoropátiák kialakulásában is elképzelhető ilyen mechanizmus részvétele.

A közvetlen, elektromos áttevődés az idegsejtek között a kémiainál gyorsabb, és kétirányú információátvitelt biztosít. Bizonyos, hogy ez az



10. ábra. Szerotoninszint (5HT) változása *Anodonta cygnea* központi idegrendszerében dopamin (DA) és noradrenalin (NA) bevitel után

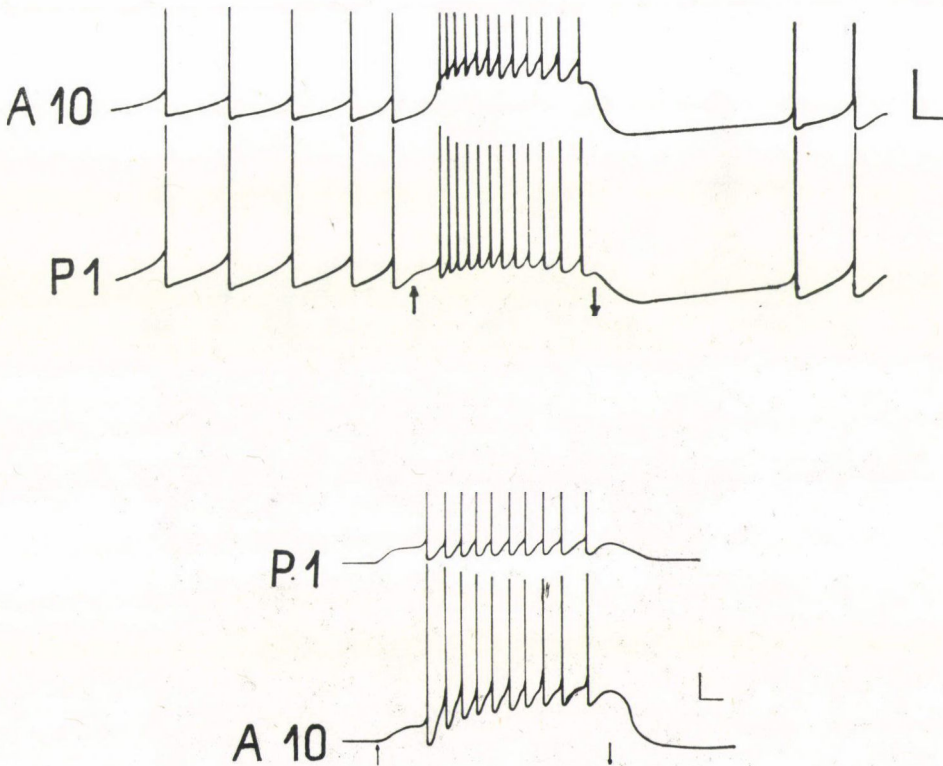


11. ábra. *Helix pomatia* elektromosan kapcsolt két neuronja. Intracelluláris CoCl_2 jelölés

ingerületátviteli mód nem lehet fő formája a neuronok közötti kapcsolatnak, hiszen az egyenirányítottság hiánya több generátor egyidejű aktiválódása esetén működésképtelenné tenné a rendszert, minthogy az ingerület mindenünnen minden irányba vezetődne. Speciális esetekben azonban, például trigger sejtekhez kapcsolódó több távoli neuron vagy váltakozva vezérlő neuronpárok között az elektromos kapcsolat kifejezetten előnyös lehet a gyors és kémiai hatásoknak ellenálló működés szempontjából.

Gastropodák központi idegrendszerében több, elektromosan kapcsolt neuronpárt mutattunk ki az utóbbi időben. Intracelluláris festés esetén a jelzőanyag átjut az elektromos szinapszison, és ilyenkor a másik sejt is jelölődik. A 11. ábra két *Helix* neuron ilyen természetű kapcsolatáról árulkodik, és a képen még a kapcsolat útja is jól látszik.

Elektrofiziológiai vizsgálat során a két sejt szinkron, szinte késésmentes működése a jele az elektromos áttevődésnek, továbbá az, hogy bármelyik neuron ingerlése vagy gátlása azonnal jelentkezik a partner sejten is (12. ábra). Pontosabb membránfizikai mérések kimutatták, hogy a kétirányú áttevődés



12. ábra. Elektromosan kapcsolt két neuron aktivitása *Lymnaea* központi idegrendszerében. Bármelyik neuron polarizálása áttevődik a partner neuronra

megléte ellenére esetenként az egyik irányba való átvezetés előnyt élvez. Ennek meghatározó tényezői és esetleges befolyásolhatósága ma még tisztázatlan, de nyilvánvaló, hogy a szabályozásban e kis különbségeknek fontos szerepük lehet.

A neuron helye a szabályozásban

A neuronok és neuronkapcsolatok funkcionális sajátosságainak izolált idegrendszerben — esetleg izolált sejten — való tanulmányozása vezet el legjobban a membránszinten lezajló jelenségek megismeréséhez, és az azokat szabályozó mechanizmusok feltárásához. Az élettani kapcsolatait megtartott idegrendszer neuronjainak vizsgálatával ezzel szemben a valós működés során lezajló sejtszintű folyamatokról és egyes neuronok szervezeten belüli funkciójáról szerezhetünk információt. Ez esetben talán még inkább megmutatkozik a gerinctelen állatok idegrendszerének hallatlan előnye, a sejtek felületi elhelyezkedése és nagy mérete, hiszen ez teszi lehetővé egyes neuronok megtalálását és azonosítását a különböző preparátumokon.

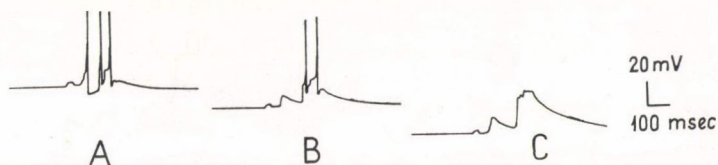
A 13. ábra *Achatina* élő ganglionjáról készült felvétel, melyen jól láthatók a 100–200 μm átmérőjű hólyagszerű idegsejtek. Hasonlóan jól hozzá-



13. ábra. *Achatina* ganglion binokuláris mikroszkóp alatt

férhető óriásneuronok vannak más Gastropodákban is, melyek közül számosat identifikáltunk és vizsgáltunk a funkcióval összefüggésben, *Lymnaea*, *Helix* és *Tritonia* idegrendszerében. *Lymnaea*-n a neuronok ki- és bemeneti viszonyait tanulmányoztuk néhány főbb ideggel összefüggésben, *Helix*-en a szív működés szabályozásában valamint az ízérzékelésben résztvevő neuronok, továbbá egy sajátos, bimodális ritmusban működő sejt képezték vizsgálataink tárgyát, *Tritonia*-n pedig a kémiai ingerléssel kiváltott úszómozgás során elemeztük egyes idegsejtek tevékenységét.

A perifériás zóna aktiválásával — sejtől és idegből történt egyidejű elvezetéssel — tisztázható számos neuron beidegzési zónája, valamint szabályozásban betöltött szerepe is.



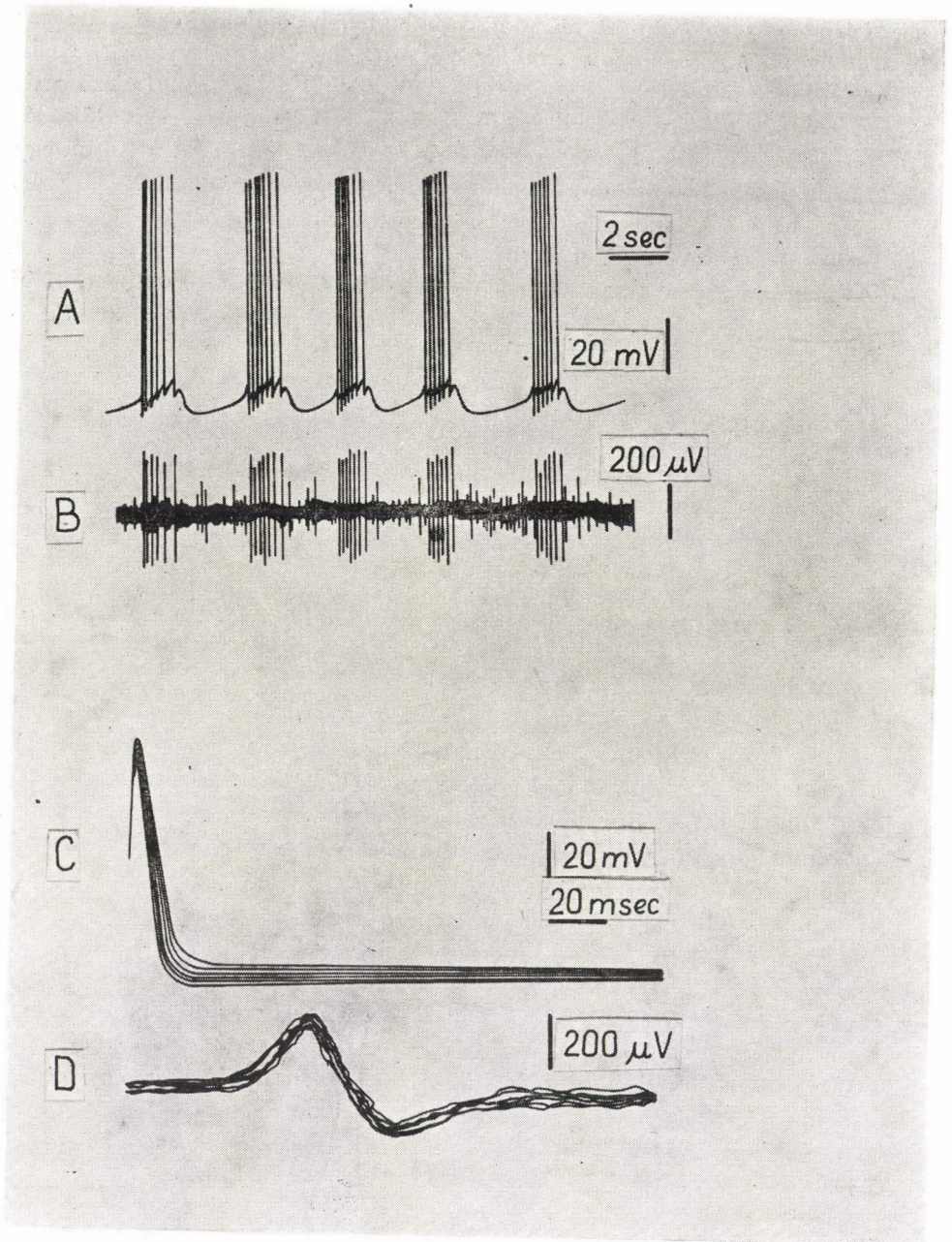
14. ábra. *Lymnaea* neuron aktiválása az intestinalis ideg ingerlésével a membrán potenciál szintjén (A), 21 mV-os (B), további 47 mV-os hiperpolarizálás (C) után. A membránpotenciál növelésekor a kiváltott depolarizáció jobban előtűnik, de a sejt kevésbé aktiválódik

A 14. ábra egy *Lymnaea* neuronnak az intestinalis ideg ingerlésével való aktiválhatóságát mutatja. Az idegingerlésre fellépő depolarizáció a sejt 21, majd további 47 mV-os hiperpolarizációja esetén különösen jól láthatóvá válik. Ez a neuron az idegen érkező impulzusok hatására élettani viszonyok között is aktiválódik, és a kiváltott potenciálok kimenetként jelentkeznek más idegen.

Az idegsejtek közvetlen kimenete egyidejű intracelluláris, és idegről történő elvezetéssel tisztázható. Ilyen perifériás kimenetről tanúskodik a 15. ábra, mely *Helix* bimodális pacemaker neuronjával szinkron jeleket demonstrál az intestinalis idegen. A szinkronitás nagyobb sugárbességénél is teljesen meggyőző, és az is látható, hogy a sejtvisülés terjed rá az idegre és nem fordítva.

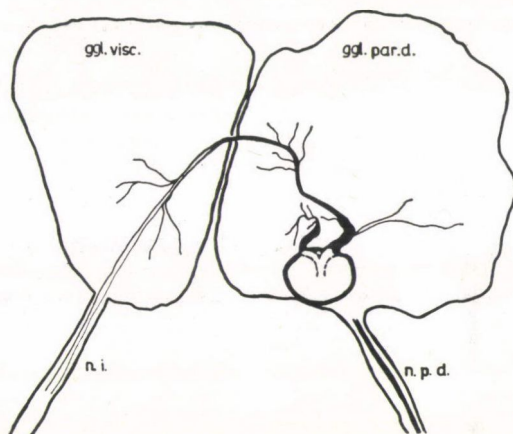
Intracelluláris festékbevitellel tisztázható volt, hogy a neuron axonja nem a közelfekvő idegbe lép ki, hanem az intestinalis idegben fut (16. ábra). Ez alátámasztja az elektrofiziológiai adatokat, és igazolja, hogy az idegről regisztrált, sejtműködéssel szinkron jel nem szinaptikus kapcsolat, hanem direkt vezetés eredménye.

Az elmúlt évek során egyes szabályozási körök vizsgálatára olyan preparátumokat dolgoztunk ki, melyek a központi idegrendszert és valamely szervet foglalták magukban. Agy-szív preparátumon a szív működést szabályozó neuronpopulációban funkcionálisan igen különböző sejteket és többnek egymással való kapcsolatát mutattuk ki. Egyes neuronok aktivitásfokozó-



15. ábra. Helix RPal neuronjának aktivitásával (A és C), szinkron jelek az intestinalis idegen (B és D)

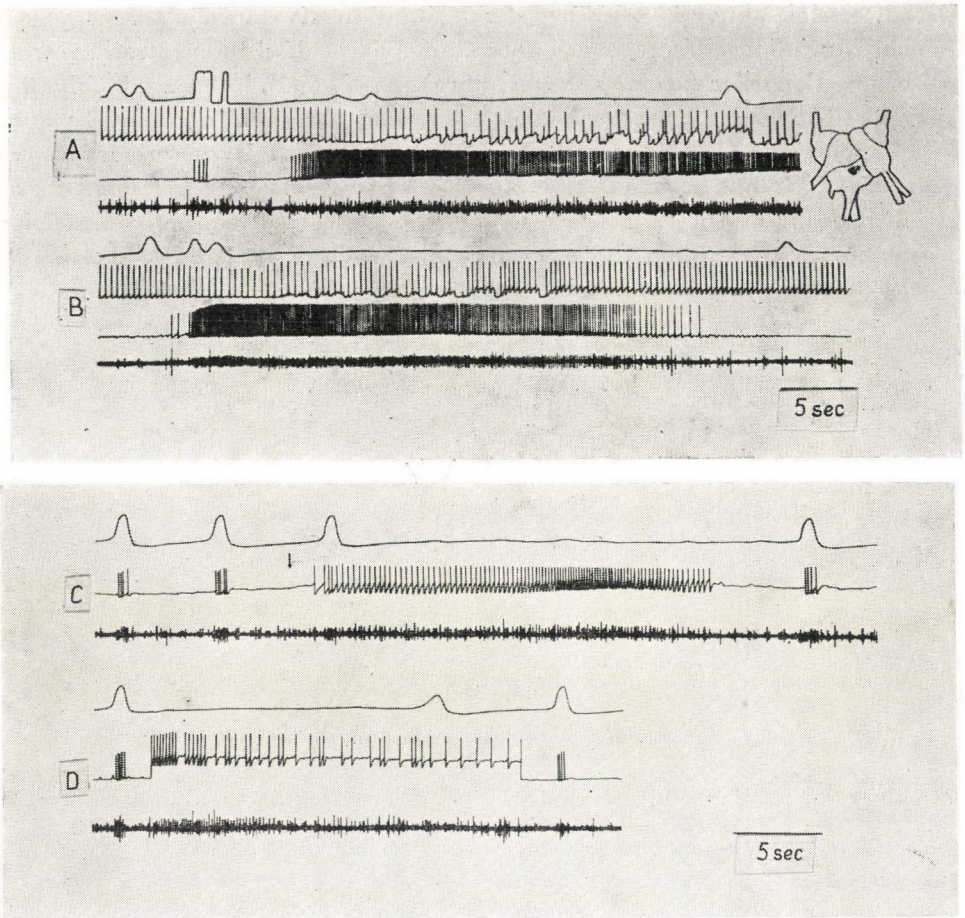
dással, mások aktivitáscsökkenéssel reagálnak a szív mechanikai vagy más módon történő ingerlésére, s van olyan, amelyik például minden szívkontrakció bekövetkeztekor tüzelni kezd (17. ábra). A szív leáll, ha ez a sejt folyamatos működésre vált át, amit különböző perifériás területek ingerlésével vagy a sejt depolarizálásával lehet előidézni. Más sejtek aktivitása serkenti a szív működését, és többsatornás elvezetéssel az egyes neuronok kölcsönös viszonyaiban is kimutattunk egymást serkentő és gátló hatásokat. Ilyen, néhány neuronból és effektorból álló elemző és visszacsatoló rendszerek alkalmasak kisebb neuronegységek működési törvényszerűségeinek tisztázására.



16. ábra. Helix RPal neuronjának elhelyezkedése és axonjának lefutása. A séma intracelluláris CoCl_2 bevitellel történt jelölés alapján készült. n. i. = nervus intestinalis

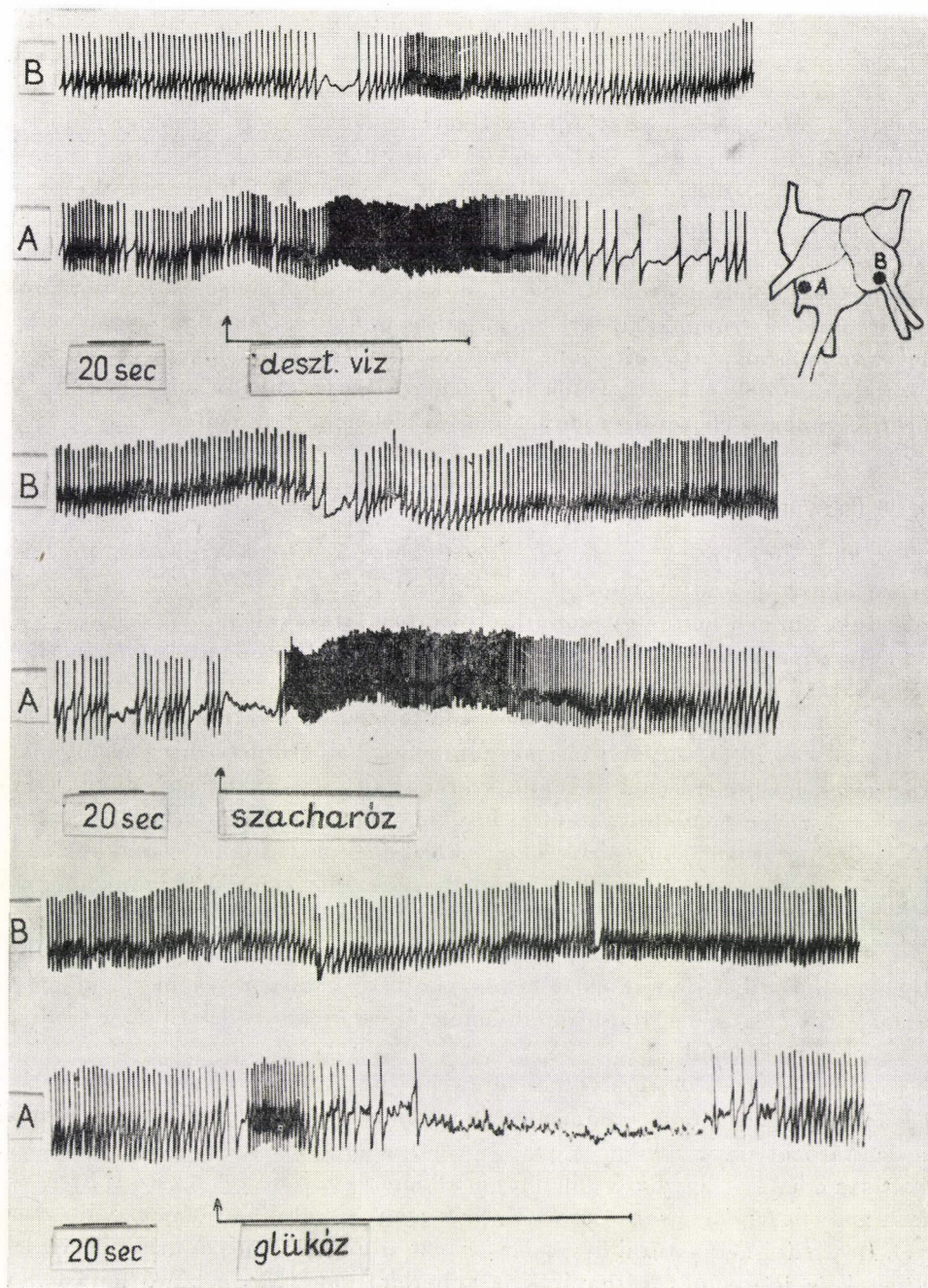
Hasonló, de nem visszacsatoló jellegű preparátum az agy-ajak készítmény, melyen az érzékelés központi diszkriminálásában résztvevő neuronok sajátosságait tanulmányozzuk. Ezek a vizsgálatok a sejtszintű integrációs folyamatokat, az érzékelő, értékelő, végrehajtó egységek közötti kapcsolatok törvényszerűségeit tárhatják fel. Az izmegkülönböztetés első megközelítésben perifériás folyamat, azonban a szabályozás eredménye, pl. a táplálék elfogadása vagy elutasítása szempontjából a központi neuronális mechanizmusoknak van döntő szerepük.

Két óriásneuron három különböző ízanyagra adott válaszreakcióit demonstrálja a 18. ábra, mikor is az anyagokat csiga-ajakra applikáltuk. Mindkét sejt reagál a desztillált vízre, glukózra, szacharózra, a válaszok azonban jelentősen eltérnek egymástól, jelezve, hogy a két neuron szerepe az izmegkülönböztetésben eltérő. Alkalmas a vizsgálati eljárás arra is, hogy az érző receptorok ingerlésére kialakuló cselekvési válaszban résztvevő neuronhálózatot feltérképezzük, és annak mint rendszernek a sajátosságait elemezzük.



17. ábra. Szívműködéssel összefüggő neuronpopuláció egyes elemeinek válasza perifériás ingerléskor, illetve hatása a szívre. Fent: szívösszehúzódások, középen: neuronaktivitás, lent: szívideg aktivitása. A és B = két neuron eltérő válasza a szív illetve a pericardium ingerlésekor. C = szívkontrakciókkal szinkron neuronaktivitás, ami a szív ingerlésekor folyamatossá válik. A sejtaktivitás folyamatossá válása a szív működését gátolja. D = előbbi sejt depolarizálása.

A szabályozáson belüli sejtkapcsolatok gyakran antagonisztikusak, mikor is egyik neuron aktiválódása a másikat gátolja. Egy tengeri Gastropodán, a Tritonián az egyik szájvitorla ingerlésével menekülési reakció váltható ki. WILLOWS és HOYLE korábban leírták, hogy ezt a folyamatot egy közel 1 mm átmérőjű óriássejt indítja, mely 10–15 kisebb méretű mozgató neuronnal van kapcsolatban. WILLOWS-zal együtt végzett vizsgálataink során kiderült, hogy ugyanakkor, amikor ez a neuron a kedvezőtlen inger hatására aktiválódik, és a menekülési reakció a ventrális flexió formájában megjelenik, egy másik óriásneuron konzéquensen gátlódik. Ez utóbbi az az idegsejt, amelyik a dorsál-



18. ábra. Izérezkélésben résztvevő neuronok válasza az ajak kémiai ingerlésekor.
Feltűnő az A neuron eltérő reakciója a három ízanyagra

flexióért, illetve az állat feszített, nem úszó állapotának fenntartásáért felelős. Az úszó mozgást ezután a két sejt alternáló aktivitása tartja fenn, azonban ma még nem világos, hogy a ritmikus váltást mi szabályozza.

E néhány példa mutatja, hogy Gastropodák, de más gerinctelen állatok identifikált neuronjain végzett vizsgálatok is valóban alkalmasak mind membránszintű, mind kisebb sejtpopulációkban végbemenő folyamatok tanulmányozására. A sejtkapcsolatok száma természetesen itt is meglehetősen nagy, és gyakorta a szómából való elvezetés nem ad képet a neuronok nyúlványai között lezajló folyamatokról. Mégis, a kapcsolatok lehetséges módja, azok hierarchiája, a szummáció, serkentés, gátlás és kioltás, az adaptáció, viselkedés és tanulás alapvető sejtszintű törvényszerűségei napjainkban az ilyen típusú preparátumokon közelíthetők meg legeredményesebben, különösen, ha az elektrofiziológiai elemzéshez morfológiai és biokémiai is társul.

Tisztelt Biológiai Osztály!

Nem vitás, hogy az elmúlt évtizedekben, és különösen az utóbbi húsz évben alapvetően átformálódott az idegrendszer működéséről alkotott elképzelésünk, aminek fontos gyakorlati, elsősorban farmakológiai hatásai is voltak. Az új felismerések felhasználásával új fájdalomcsillapítókat, specifikusabb hatású nyugtató- és izgatószerket, idegrendszerre ható szelektív mérgeket, valamint más anyagokat dolgoztak ki, egyre célzottabban tudunk beavatkozni az idegi szabályozás mechanizmusába. Mindebben az elemi idegi jelenségek megismerésének is fontos szerepe volt és van. Bizonyos, hogy e felismerések révén bonyolultabb idegi folyamatok, az ösztönös viselkedés, tanulás, pszichés reakciók megértéséhez is közelebb jutottunk. Ugyanakkor az is igaz, hogy az idegrendszerrel ma rendelkezésre álló ismeretanyagunk téra viszonylagos, a negyedszázaddal ezelőttihez képest hihetetlenül gazdag, de az agy bonyolultságához képest talán eléggé hiányos. Ezért a legváratlanabb, legmeglepőbb új felfedezések is bekövetkezhetnek még a jövőben, különösen ha a jelenlegiek mellé újabb információgyűjtési és kapcsolatfeltárási módszereket is alkalmazunk.

Az egyszerű és bonyolult idegrendszeri mechanizmusok kialakulása egyaránt a törzsfjlődés eredménye, azonban nemcsak a folyamatok genetikai meghatározottsága, hanem a plaszticitás, adaptációs készség is jellemzője. Ez tette lehetővé, hogy az emberi faj is alkalmazkodjon azokhoz az új hatásokhoz, melyek fejlődése során érték, és érik ma is a technika rohamos változásával. De a tűrésnek határai is vannak, és ezt az urbanizációs és más túlterhelési tünetek is jelzik. A tűréshatárok, a teherbíró képesség, a külső hatásokhoz való alkalmazkodás problémája természetesen nem szűkül az emberi idegrendszerre. Toxikológiai és magatartásbiológiai szempontból egyaránt fontos kérdés ez az egész állatvilágban, a természetvédelemmel összefüggő környezet-

biológiától a modern, nagyüzemi állattartásig. Nem szabad elfelejteni, hogy az elemi idegi folyamatok kutatásának ilyen gyakorlati vonatkozásai is vannak.

Az élet azt bizonyítja, hogy az idegrendszer teljesítőképessége és adaptációs készsége igen nagy. Ez a készség feltehetően fokozható lesz az elemi agyi mechanizmusok még részletesebb megismerése esetén. Az ismeretek növelésével, ha nem is a fantasztikus regényírók képzeletében és írásaiban kivetített módon, de fokozódhat a lehetőség helyreállító, korrekciós vagy akár irányított célú beavatkozásokra is, ami megfelelő társadalmi háttér mellett javára szolgálhat az emberiségnek.

IRODALOM

1. ECCLES, J. C.: The physiology of synapses. — Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg (1964).
2. ELEKES, K.: The effect of different fixation procedures on the ultrastructure of the ganglia of fresh water mussel (*Anodonta cygnea* L.), with particular reference to the composition and morphology of the vesicle population. — *Annal. Biol. Tihany* **41**, 3—24 (1974).
3. HIRIPI, L., J. SALÁNKI: Role of monoamines in the central regulation of periodic activity in *Anodonta cygnea* L. (Pelecypoda). — In: *Neurobiology of Invertebrates. Mechanisms of Rhythm Regulation* (Ed. J. Salánki), 391—401. Akadémiai Kiadó, Budapest (1973).
4. HODGKIN, A. L.: The conduction of the nervous impulse. — Liverpool University Press 1—108 (1965).
5. HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY: Action potentials recorded from inside a nerve fibre. — *Nature* **144**, 710—711 (1939).
6. KARLSSON, U.: Three-dimensional studies of neurons in the lateral geniculate nucleus of the rat. — *J. Ultrastructure Research* **16**, 482—504 (1966).
7. KISS, I., J. SALÁNKI: Examination of some morphological properties and axonal pathways of giant neurones in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis*. — *Comp. Biochem. Physiol.* **57A**, 107—114 (1977).
8. KISS, I., J. SALÁNKI, M. VÉRÓ: Dependence of reaction to ACh on the membrane potential of neurones of *Lymnaea stagnalis*. — *Annal. Biol. Tihany* **39**, 21—27 (1972).
9. KOSTYUK, P. G.: Mechanisms of electric excitability in the soma of mollusc neurones. — In: *Neurobiology of Invertebrates. Gastropoda Brain* (Ed. J. Salánki), 307—327. Akadémiai Kiadó, Budapest (1976).
10. SAKHAROV, D. A.: Nerve cell homologies in gastropods. — In: *Neurobiology of Invertebrates. Gastropoda Brain* (Ed. J. Salánki), 27—40. Akadémiai Kiadó, Budapest (1976).
11. SALÁNKI, J.: Control of periodicity by non-oscillating external factors in Pelecypoda. — *J. interdiscipl. Cycle Res.* **2**, 181—186 (1971).
12. SALÁNKI, J.: Neural mechanisms in rhythm regulation of invertebrates. — In: *Neurobiology of Invertebrates. Mechanisms of Rhythm Regulation* (Ed. J. Salánki), 17—31. Akadémiai Kiadó, Budapest (1973).
13. SALÁNKI, J., TRUONG VAN BAY: Peripheral and central discrimination of chemoreceptor stimulation in the snail, *Helix pomatia* L. — In: *Neurobiology of Invertebrates. Gastropoda Brain* (Ed. J. Salánki), 497—510. Akadémiai Kiadó, Budapest (1976).
14. SALÁNKI, J., I. VADÁSZ, M. VÉRÓ: Temperature dependence of the activity pattern in the Br-type cell of the snail *Helix pomatia* L. — *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **43**, 115—124 (1973).
15. S.-RÓZSA, K.: A szív működést szabályozó neuronhálózat szerveződése *Helix pomatia* L. (Gastropoda) központi idegrendszerében. — *MTA Biol. Oszt. Közl.* **19**, 63—107 (1976).
16. S.-RÓZSA, K., J. SALÁNKI: Single neurone response to tactile stimulation of the heart in the snail, *Helix pomatia* L. — *J. comp. Physiol.* **84**, 267—279 (1973).
17. S.-RÓZSA, K., J. SALÁNKI: Retrograde intracellular staining and identification of Gastropoda neurones with CoCl_2 . — *Acta biol. Acad. Sci. Hung.* **25**, 231—232 (1974).
18. TAUC, M., H. M. GERSCHENFELD: Cholinergic transmission mechanisms for both excitation and inhibition in molluscan central synapses. — *Nature* **192**, 366—367 (1961).

19. VADÁSZ, I., J. SALÁNKI: Mechanisms of spike and burst generation in the bimodal pacemaker RPal neuron of *Helix pomatia* L. — In: *Neurobiology of Invertebrates. Gastropoda Brain* (Ed. J. Salánki), 371—380. Akadémiai Kiadó, Budapest (1976).
20. WILLOWS, A. O. D., G. HOYLE: Correlation behavior with the activity of single identifiable neurons in the brain of *Tritonia*. — In: *Neurobiology of Invertebrates* (Ed. J. Salánki), 443—461. Akadémiai Kiadó, Budapest (1967).