

A kémiai kommunikáció felfedezése

The discovery of chemical communication

Dr. Maksai Gábor biol. tud.DSc

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

maksavg@gmail.com

Initially submitted January 28, 2024; accepted for publication March 6, 2024

Abstract

The discovery of chemical communication has been overviewed from L. Galvani bioelectricity), through J.N. Langley (receptors and nicotine), P. Ehrlich (magic bullet and Salvarsan), and H.H. Dale (acetylcholine), to O. Loewi (chemical transmission).

Kulcsszavak: kemoreceptor, acetilkolin, chemotherapy, neurotransmitter, nikotin

Keywords: chemoreceptor, acetylcholine, chemotherapy, neurotransmitter, nicotine

Internet, maroktelefon, harang, gyepőlő, érzékszerv és idegnyúlvány. Mi a közös ezekben? Az, hogy mindegyikük jelek, információk befogadását, átalakítását és továbbítását végzi. Az információcsere és kommunikáció hozzájárul a különféle rendszerek, hálózatok szabályozásához. Az élő szervezetek működésének összehangolása elsősorban kémiai jelátvitel útján történik. A sejtek így kommunikálnak. A jeladó sejt jelátvivő molekulát, transzmittert bocsát ki, a célsejten a transzmittert a *receptor*, egy jelfogó nagymolekula (f)elfogja és értelmezi: a jelet átalakítja.

A kémiai jelátvitel molekuláris részleteinek megismerése korunkban vált lehetővé. Az ehhez vezető út alapjait egy évszázada rakták le. Négy természettudós játszott ebben útmutató, úttörő szerepet. Alapvető felismeréseik vázlatos bemutatása a tudományos megismerés néhány jellegzetességét is jól illusztrálja.

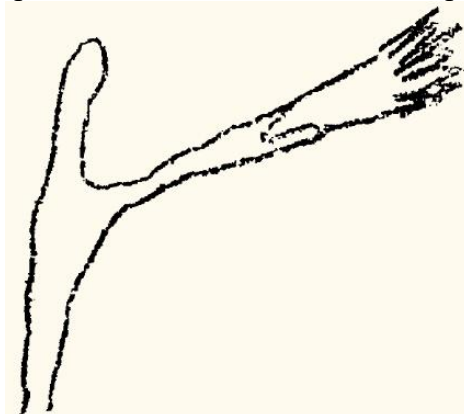
LANGLEY: CSIRKELÁB ÉS NIKOTIN

Luigi Galvani 1786-ban fedezte fel a bioelektromosságot, azaz, hogy az idegek elektromos ingerlése izomrángást hoz létre. A 19-20. századfordulón ez kedvelt modell lett az ideg- és izomsejtek kommunikációjának tanulmányozására. A kutatók főleg növényekből kivont, ám kémiai alig(ha) azonosított anyagok elegyének hatását vizsgálták állatok életjelenségeire és izolált szervek funkciójára. 1905-ben az angol *John Newport Langley* (1852-1925) kísérletei során az elaltatott csirkék lábizmaihoz vezető idegrostokat átvágta, izmaikat denerválta. Ezután nikotinnal mégis ugyanolyan izom-összehúzóásokat tudott kiváltani, mint a kontroll, beidegzett csirkelábban. *Langley* ezzel igazolta, hogy a nikotin nem az idegvégződésekre, hanem közvetlenül az izomsejtekre hat. Feltételezte, hogy az izomsejtekben bizonyos jelfogó anyagok, *receptív szubsztanciák* léteznek. Másrészt az indiánok nyílmérge, az izombénító *kuráre* injekciójával megakadályozta a nikotin izom-összehúzó hatását. Arra következtetett, hogy a két vegyület ugyanahhoz a receptív

szubsztanciához mutat affinitást és vetélkedve kötődnek hozzá. Úgy képzelte, hogy a receptív szubsztancia a sejtfolyadék valamiféle nagymolekulájával kapcsolatos.

EHRlich: RECEPTOR ÉS VARÁZS-LÖVEDÉK

A 19. század végén Berlinben *Paul Ehrlich* (1854-1915) sejtek és anilin festékek kölcsönhatását vizsgálta, ami lehetővé tette a sejtek mikroszkópos megkülönböztetését. Ezzel megalapozta a sejtfestéses hisztokémiát. Később az immunológia felé fordult. Ismert volt, hogy a baktérium toxinok mérgező hatását a gazdaszervezet úgy védi ki, hogy ellenanyagokat, antitesteket termel. A vérben az antitestek a mérgeket megkötik és így hatástalanítják. *Ehrlich* 1897-ben közölte úgynevezett "oldallánc-elméletét" (*Seitenkettentheorie*). Eszerint a toxinok és a sejtek bizonyos oldalláncai úgy illeszkednek egymáshoz, mint kulcs a zárhoz. *Ehrlich* kezdetleges rajzán (1. ábra, 1901) egy toxin kapcsolódása látható egy receptív oldallánchoz, amit aztán receptornak nevezett el.



1. ábra. *Ehrlich* illusztrációja (1901): toxin kapcsolódik egy receptor-oldallánchoz
(*Maehle* és mts.i, 2002)

Időközben *Emil von Behring* és *Ehrlich* a diftéria (torokgyík) toxinja ellen kifejlesztett egy szérumot, amelyet sikeresen be is vetettek egy diftériajárvány során. *Behring* ezért egymaga kapta meg a medicina első Nobel díját 1901-ben.

Ehrlich elfogadta *Langley* elképzelését, hogy bizonyos receptív szubsztanciák nemcsak mérge-, hanem gyógyszermolekulákat is megkötnek. Ezeket 1907-ben *kemoreceptoroknak* nevezte el. Szilárdan hitte, hogy kifejleszthető egy "magic bullet" (varázs-lövedék), amellyel egy betegséget okozó organizmus az emberi szervezetben célzottan, szelektíven eltalálható és elpusztítható. Ez a munkahipotézis lett a kemoterápia és gyógyszerkutatás elvi alapja. 1908-ban már *Ehrlich* munkásságát is honorálták a medicina Nobel díjával. Ez őt még kitartóbb munkára ösztönözte. Arzén vegyületekből kívánt gyógyszert kifejleszteni az egysejtű kórokozó *Trypanosoma* ellen, amit afrikai vérszívó cecelegyek terjesztenek, és halálos álomkórt okoz. Az *Atoxil* hatékony is volt, de nem elég szelektív: mérgezte a gazdaszervezetet, az embert is. A szelektivitás fokozására arzénvegyületek százait állították elő és vizsgálták meg. Japán munkatársa, *Sahachiro Hata* közreműködésével kipróbálták a vegyületeket a szexuálisan terjedő szifilisz (vérbaj, népiesen bujakór) kórokozóján is (*Treponema pallidum*). Végül a 606-os vegyület (a 6. vegyületcsoport 6. tagja, *arsphenamine*) kiugróan hatásosnak bizonyult a szifilisz kórokozója ellen! A *Hoechst AG* gyógyszergyár a vegyületet *Salvarsan* néven már egy év múlva piacra is dobta. Azonban a

Salvarsannak is voltak mellékhatásai, mint minden gyógyszernek. A meglehetősen mérgező és bomlékony anyagot az orvosnak kellett beadás előtt vízben oldani. Pár év múlva le is cserélték a kevésbé mérgező *Neosalvarsan*ra, amit beadni is könnyebb volt. Ez lett az első kemoterápiás gyógyszer, amelyet csak az 1940-es években szorított ki a penicillin.

Ehrlich előbb a hisztokémiát alapozta meg, a kemoterápiát csak azután. Következésképpen, a varázs-lövedék elmélete a sejtfestésből származott. Ez bizony hátráltatta az elmélet elfogadását. A kortársak ugyanis összetévesztették a szelektív, kemoterápiás hatóanyagot a sejtfestékekkel. *Ehrlichet* fölöttébb megviselte, hogy bűnvádi eljárást indítottak ellene gondatlanság címén, sőt a sajtó is támadta örömlányok állítólagos kényszerkezelése miatt. Az erkölcs-csöszök szerint a szifilisz, egy "bűnben szerzett betegség", gyógyításra méltatlan.

Nemcsak *Langley* és *Ehrlich* receptor elmélete, hanem *Ehrlich* orvostudományos (alkalmazott) eredményei is tudományos viták és támadások kereszttüzében állottak évtizedeken át, ahogy egyébként számos más úttörő felfedezés is. A receptor fogalom elterjedése után is elvont fikció maradt évtizedeken át. Mégis, egyre inkább a gyógyszerkutatók vezérelve, útmutató csillaga lett. Az 1960-as évektől kezdve pedig a receptorok kezdtek testet öltetni, biokémiai szerkezetük feltárása révén.

LOEWI ÉS DALE: ÁLOM ÉS ACETILKOLIN

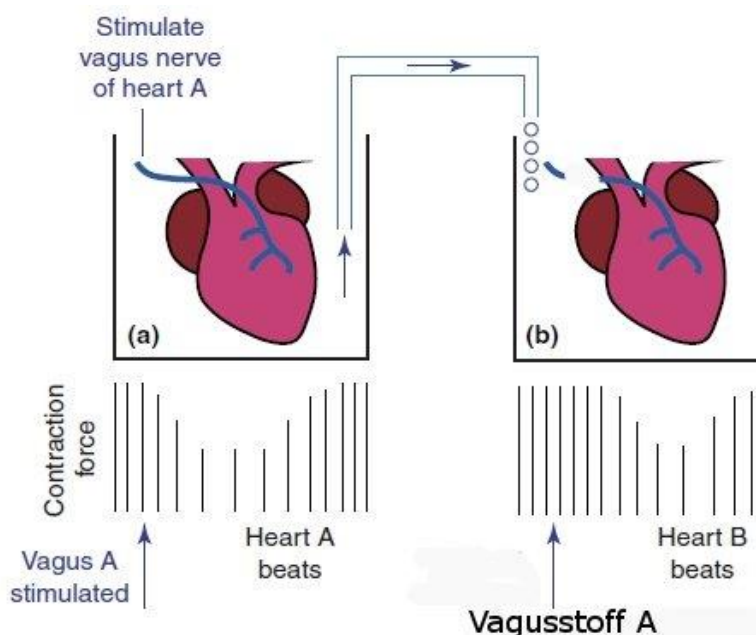
De térjünk vissza a múlt század elejére, a kémiai jelátvitelre. Akkoriban tisztázatlan volt, hogy két sejt miként kommunikál. Elég jól ismerték viszont számos szerv és az idegrendszer anatómiai szerkezetét. Észlelték, hogy az idegsejtek nyúlványai vezetik az elektromosságot, sőt, hogy a bioelektromosság átjut a mozgatóideget és izmot elválasztó részen (*neuromuszkuláris junkció*) és az idegnyúlványok közti részen (*szinapszis*) is. A többség úgy vélte, hogy a jelátvitel is elektromos természetű.

Az angol *Henry Hallett Dale* (1875-1968) már 1914-ben azonosította az acetilkolint, mint az első - akkor még feltételes - idegingerület-átvivőt, azaz neurotranszmittert.

Egyébként az élő szervezet gyorsan lebontja a vegyületet: enzimek elhasítják az észter C-O kötését. Ezért az élő szervezetben csak évekkel később, a kolinészteráz enzimek gátlószerei jelenlétében tudták kimutatni az acetilkolint.

A német *Otto Loewi* (1873-1961) életben tartott szervek elektromos és kémiai ingerlését tanulmányozta *Grazban*. Klasszikussá vált kísérlete ötletét megálmodta. Később így emlékezett erre: "Húsvét vasárnapra (1920) virradó éjjel felébredtem, villanyt gyújtottam, néhány jegyzetet firkantottam egy papírszeletre. Aztán újra elaludtam. Reggel 6 órakor eszembe jutott, hogy éjjel valami fontosat jegyeztem fel, de képtelen voltam a firkát kisillabizálni. Következő éjjel 3 órakor az ötlet visszatért. Egy kísérlet terve volt annak eldöntésére, hogy a kémiai jelátvitel hipotézise, amit tizenhét éve megfogalmaztam, helyes-e. Azonnal felkeltem, a laboratóriumba mentem, és egy kísérletet hajtottam végre az álombeli terv szerint... Reggel, higgadtan, nem csináltam volna meg."

Akárhogy is történt, ismeretes, hogy az álmok határán, a logikus gondolkodás béklyóitól mentesen, merész és újszerű felfedezések születhetnek. Selye János, a stresszelmélet megalkotója, tudatosan is felhasználta az álmait, a racionális gondolkodás kiegészítésére (lásd "Az álomtól a felfedezésig" című könyvét).

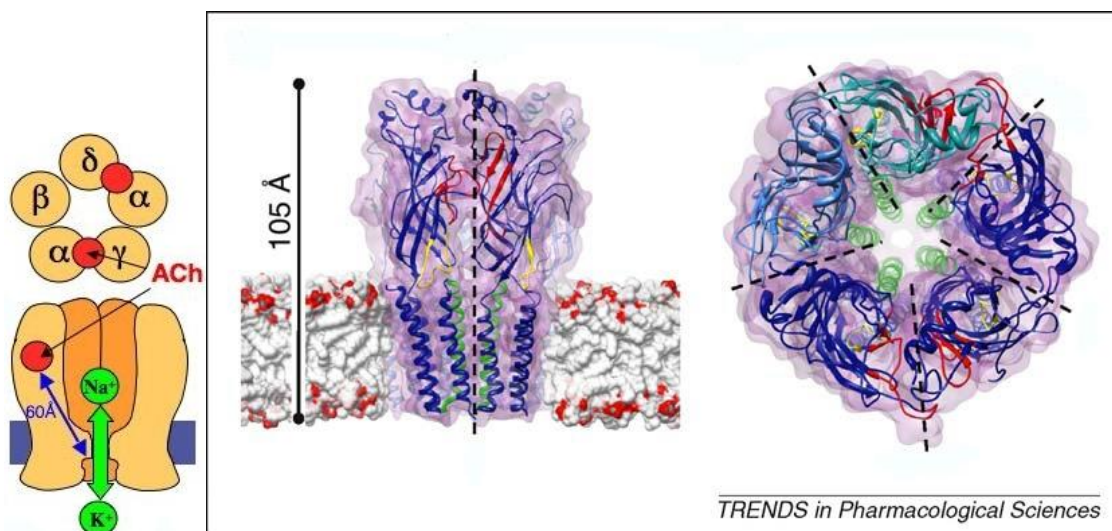


2. ábra. Loewi Nobel-díjas kísérlete a jelátvitel kémiai természetének igazolására: a függőleges vonalak távolsága az izomösszehúzódás gyakoriságát, hossza az erejét jelzi. Dani és Balfour (2011) ábrája alapján.

Loewi, híres kísérlete (2. ábra, 1921) során két békaszívet tett külön tápoldatokba. A bolygóideg (*vagus*) stimulálása (elektromos ingerlése) mérsékelte az A szív dobogását. B szívet pedig denerválta, bolygóidegét átvágta. Aztán a csattanó: a stimulált A szív tápoldata, a denervált B szív oldatába átvezetve, hasonló gyengülést idézett elő! A *vagus*ból kibocsátott ismeretlen anyag (*Vagusstoff*) hatása bizonyította a jelátvitel kémiai természetét. Ez az idegingerület-átvivő acetilkolinnak bizonyult, amit Dale azonosított. Loewi és Dale közösen kapott Nobel díjat 1936-ban a kémiai jelátvitel igazolásáért. A Nobel díjnak ezt a fajtáját az élettan és medicina területén adják ki. Említésre méltó még, hogy a náci megszállók Loewit csak minden vagyona átadása után engedték Ausztriából eltávozni. Angliában Dale fogadta Loewit és segítette pályája újrakezdését, saját fél Nobel díját megosztva vele.

NIKOTINOS RECEPTOROK: IZOM ÉS AGY

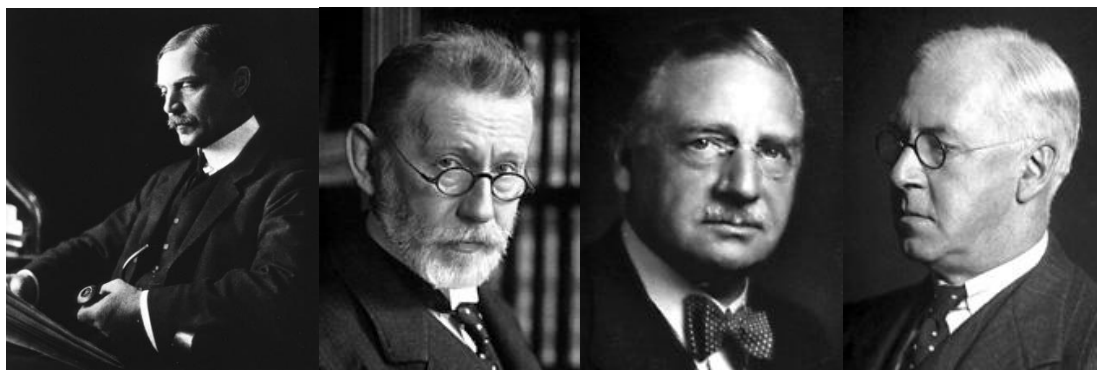
Jogos a kérdés: mi köze van a receptorelméletet megalapozó kutatásoknak a kémiai jelátvitelhez? Közös volt a tárgyuk: a nikotinos acetilkolin receptorok. Langley kísérleteiben nikotin, egy acetilkolin-szerű agonista aktiválta az acetilkolin receptorait, a kuráre pedig ezt a hatást gátolta meg. Ma már ismert, hogy a nikotinos acetilkolin receptor öt alegységből álló fehérje. Ez csatornát formál a sejtmembránban, ami itt izomsejtet burkol.



3. ábra. A nikotinos acetilkolin receptor, egy sejthártyába ágyazott ioncsatorna sematikus képe és térszerkezete kétféle nézetben (balold.). Négyféle alegység gyűrűs elrendeződésben. Az acetilkolin (ACh) kötőürege a fázishatáron, a piros kötőszalagok között van (jobbold.).
Miller és Smart (2009) ábrája alapján.

A különféle idegvégződésekből, pl. *vagus*ból kibocsátott acetilkolin (ACh) kötődik a célsejt receptoraihoz és kinyitja szelektív csatornáit (3. ábra). A kationok átáramlása csökkenti a sejthártya két oldala közti elektromos feszültségkülönbséget, azaz depolarizál. Így tehát a kémiai jelátvivő a célsejt receptorán változást idéz elő, az üzenet elektromos jellé alakul át és így terjedhet tovább. A jelátvitel villámgyors: a másodperc ezredrészén belül lezajlik! Meg kell jegyezni, hogy másfajta receptorok kémiai hírvivői másfajta fizikai vagy biokémiai (anyagcsere) hatást váltanak ki.

Az ezredfordulóra feltárták az acetilkolin receptorfehérje kémiai szerkezetét is. A négyféle (α - δ) alegység aminosav-sorrendje kissé eltér. A különféle szervekben az alegységek eltérő kombinációi többé-kevésbé különböző acetilkolin receptorokat képeznek. A csirkeláb (*Langley*) és békaszív (*Loewi*) izmaiban található receptorok nikotin-érzékenysége, kötődési affinitása kisebb, mint az agy receptoraié. Nemrég a kötőüreg még részletesebb kémiai vizsgálata kiderítette, hogy mégis van egyetlen eltérő aminosav, amely a kötőüregtől távol helyezkedik el. Ennek az *outsider*nek a kölcsönhatása meghúzza a kötőszalagot, mint kocsis a gyeplőjét, ami a ló szájának jelez. Előbbi kölcsönhatás kedvezőtlenül befolyásolja a nikotin kötődését az izmok acetilkolin receptorain. Hozzátehető, hogy a dohányosok óriási szerencséjére, mert különben a nikotin megbénítaná életfontosságú (pl. légző) izmaikat.



J.N. Langley

P. Ehrlich

O. Loewi

H.H. Dale

4. ábra. Úttörő kvartett.

Az előbbieken a kémiai jelátvitel és receptortudomány történetének kezdeti, meghatározó eseményei, összefonódásaik és négy tudós korszakalkotó, úttörő szerepe került bemutatásra. Mindazonáltal, ha például összevetjük Ehrlich kezdetleges receptorrajzát a nikotinos acetilkolin receptor kémiai szerkezetével, ugyancsak szembeszökő a különbség: ezt száz év tudományos haladása hozta létre. Vajon mit hoz a következő száz év?

Ami a tudományos megismerés labirintusát illeti, láthattuk Ehrlich munkásságában a munkahipotézis hajtóerejét, arzénvegyületek százai kapcsán, Loewi kísérletében pedig az álmok szerepét. Vagyis a lángelme néhány megnyilvánulását a felfedezésben. Ehrlich szerint egyébként a jó kutatónak mindössze négy dolog kell: türelem, ügyesség, szerencse és pénz. Német eredetiben ez jobban cseng: *Geduld, Geschick, Glück, Geld* (4G). Loewi óta pedig nem árt papírt-ceruzát is odakészíteni az ágyhoz.

Irodalom

DANI, John, A., and David J.K. BALFOUR: Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends in Neurosciences* 23. 2011. 383-92. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.001>

XIU, Xinan, Nyssa L. PUSKAR, Jai A.P. SHANATA, Henry A. LESTER and Dennis A. DOUGHERTY: Nicotine binding to brain receptors requires a strong cation- π interaction. *Nature* 458. 2009. 534-7. <https://doi.org/10.1038/nature07768>

MAEHLE, Andreas-Holger, Cay-Rüdiger PRÜLL, and Robert F. HALLIWELL: The emergence of the drug receptor theory. *Nature Reviews Drug Discovery* 1. 2002. 637-41. <https://doi.org/10.1038/nrd875>

TANSEY, E.M.: Henry Dale and the discovery of acetylcholine. *Comptes Rendus Biologies* 329. 2006. 419-25. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2006.03.012>

Whonamedit - Paul Ehrlich (<http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/83.html>)