

mind az ENSO-időskálán bekövetkező meridionális átrendeződés dinamikája (Sátori et al., 2009).

Ezek az eredmények vezettek a *termodinamikai szemlélet* kialakulásához a Schumann-rezonancia méréseinek értelmezésében. Az SR-amplitúdók és frekvenciák kombinált használata esetén a Schumann-rezonanciák globális felszíni termodinamikai folyamatok jelzőrendszereként szolgálnak. Kicsiny hőmérsékletváltozás hatására nemcsak a Schumann-rezonanciákat gerjesztő zivatarok intenzitása változik meg, hanem a zivatarrégiók területében, földrajzi elhelyezkedésében is szisztematikus változás áll be. A Schumann-rezonancia paraméterei pedig alkalmasak mindegyik változás jelzésére.

Három, egymástól nagy távolságban elhelyezkedő állomáson – Nagycenk, Rhode

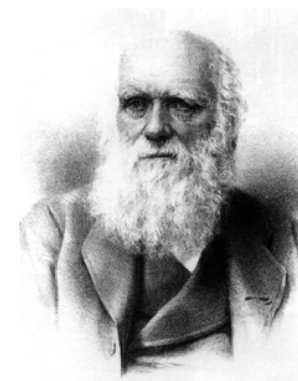
Island (USA), Antarktisz – az SR-frekvencia mind a vertikális elektromos, mind a horizontális mágnesestér-komponens, és mindegyik rezonancia-módus esetében azonos értelmű változást mutat a tizenegy éves napciklus során, a naptevékenységgel azonos fázisban (Sátori et al., 2005). Ez egyértelműen a *Föld-ionoszféra üregrezonátor „elhangolódását”* jelzi, azaz a rezonátor felső határoló rétegének, az ionoszférának magassága és vezetőképessége változik a tizenegy éves napciklus során. Ez is globális változás, amely feltehetően semmilyen összefüggésben sincs a rezonátort gerjesztő mechanizmus, azaz a világ zivatartevékenységeinek a tulajdonságaival.

Kulcsszavak: *Schumann-rezonancia, Föld-ionoszféra üregrezonátor, globális villámaktivitás, ENSO, globális éghajlatváltozás, napciklus*

IRODALOM

- Ádám Antal – Bencze Pál (1963): Kisfrekvenciás természetes elektromágneses energiaforrás vizsgálata. Magyar Geofizika. IV, 29–34.
- Sátori Gabriella – Szendrői J. – Verő J. (1996): Monitoring Schumann resonances – I. Methodology. Journal of Atmospheric and Terrestrial Physics. 58, 1475–1481
- Sátori Gabriella – Zieger Bertalan (1996): Spectral Characteristics of Schumann Resonances Observed in Central Europe. Journal of Geophysical Research. 101, D23, 29663–29669.
- Sátori Gabriella – Zieger Bertalan (1998): Anomalous Behaviour of Schumann Resonance during the Transition between 1995 and 1996, Journal of Geophysical Research. 103, 14147–14155.
- Sátori Gabriella – Zieger Bertalan (1999): El Niño Related Meridional Oscillation of Global Lightning Activity. Geophysical Research Letters. 26, 10, 1365–1368.

- Sátori Gabriella – Williams, E. R. – Mushtak, V. (2005): Response of the Earth-ionosphere Cavity Resonator to the 11-year Solar Cycle in X-radiation. Journal of Atmospheric and Solar-Terrestrial Physics. 67, 6, 553–562.
- Sátori Gabriella – Mushtak, V. – Williams, E. R. (2009): Schumann Resonance Signatures of Global Lightning Activity. In: Betz, Hans Dieter – Schumann, U. – Laroche P. (eds.): *Lightning: Principles, Instruments and Applications*. Springer, 347–386.
- Schumann, Winfried Otto (1952): Über die strahlungslosen Eigenschwingungen einer leitenden Kugel, die von einer Luftschicht und einer Ionosphärenhülle umgeben ist. *Zeitschrift und Naturforschung*. 7a, 149–154.
- Williams, Earle R. (1992): The Schumann resonance: A Global Tropical Thermometer. *Science*, 256, 1184.



AZ IMMUNRENDSZER VÉDELMI RENDSZEREI DARWIN EVOLÚCIÓELMÉLETÉNEK TÜKRÉBEN¹

Márkus Róbert

PhD, Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézet
markus@brc.hu

Kacsokovics Imre

DVM, PhD, Eötvös Lóránd Tudományegyetem
Biológiai Intézet Immunológiai Tanszék
ikacsko@elte.hu

Mócsai Attila

MD, PhD, Semmelweis Egyetem Élettani Intézet
mocsai@eok.sote.hu

Rajnavölgyi Éva

PhD, az MTA doktora, Debreceni Egyetem
Orvos és Egészségtudományi Centrum
Immunológiai Intézet
evaraj@med.unideb.hu

Darwin természettudományos kutatásainak és evolúcióelméletének jelentősége

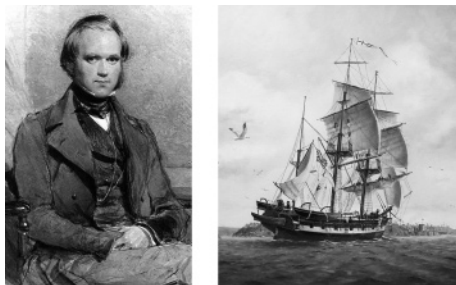
Charles Darwin (1809–1882) 1825-ben kezdte el tanulmányait Edinburghban, de apja kívánságával szembefordulva nem orvosnak készült, hanem a tengeri gerinctelenekkel

kezdt el foglalkozni, majd természettudományi tanulmányait 1827–1831 között Cambridge-ben folytatta. Ebben az időszakban a legfejlettebb tudományágnak a geológia számított, de a kőzetek tanulmányozása az ősi állatok kövületeinek feltárásával jelentősen elősegítette a morfológia és a rendszertan fejlődését is. Közvetlenül tanulmányai befejezése után a család anyagi támogatásával lehetősége volt csatlakozni egy világméretű tengeri expedícióhoz. Az Angliából induló *HMS Beagle* elnevezésű vitorlás hajó Chile és Argen-

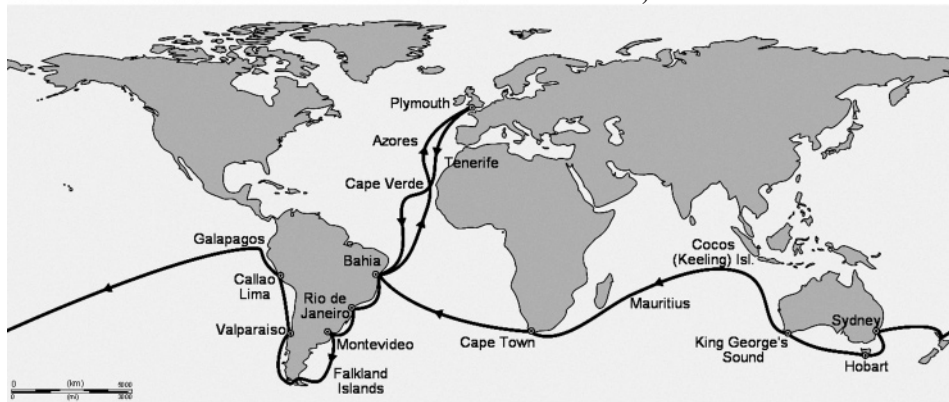
¹ Készült a Magyar Tudományos Akadémia Biológiai Osztály Immunológiai Bizottsága és a Magyar Immunológiai Társaság által szervezett, 2009. április 24-én, az *Immunológia Napja* rendezvényen elhangzott előadások alapján.

tína partjai mentén és a Galapagos szigetek körül hajózva kezdte meg útját, majd Ausztrálián keresztül tért vissza a szigetországba (*I. kép*). Darwint továbbra is elsősorban a tengeri gerinctelenek élete érdekelte, de az utazás során figyelme a szárazföldi és a szigetek élő poszáták, pinyék és egyéb fajok sokfélesége felé fordult. Aprólékos és alapos megfigyelési alapján jutott arra a következtetésre, hogy a szárazföldtől több ezer mérföldre fekvő kis szigetek élő madarak ugyan nagyon hasonlítanak egymásra és a kontinensen élő társaikra, de a különböző szigetek élő madarak eltérő típusú táplálék szerzésére alkalmas csőrrel rendelkeznek. Az öt éves hajóút során Darwin kézzel írott és rajzokkal kiegészített jegyzeteiben nagy részletességgel dokumentálta megfigyeléseit, számos új és különleges fajt írt le és hazatérése után hosszan tartó rendszerező munkával dolgozta ki és

támasztotta alá a fajok fejlődéséről alkotott elméletét. Ezt mi sem bizonyítja jobban, mint hogy Darwint csak kortársa, Alfred Russel Wallace nagyon hasonló evolúciós elképzeléseinek megismerése készítette arra, hogy saját elméletét nyilvánosságra hozza. Wallace levlében kereste meg Darwint, aki barátai tanácsára a Linné Társaság külön ülésén – Wallace eredményeit is bemutatva – számolt be először a fajok eredetével kapcsolatos tanulmányairól, amit a *Fajok keletkezése* címmel csak ezután, 1859-ben jelentetett meg. Anglia viktoriánus társalmában a fejlődés gondolata ugyan elfogadható volt, de Darwin evolúciós elmélete mégis komoly visszhangot váltott ki, és a könyv kiadása legalább annyi ellenséges véleményt, mint lelkes hívet toborzott a szerzőnek. Bár Gregor Mendel éppen ebben az időszakban kezdte el genetikai vizsgálatait, Darwinnak a természet tér- és időbeli sokféleségével kapcsolatos felfedezéseinek nagyszerűsége éppen abban rejlik, hogy a gének és az öröklődés mechanizmusának ismerete nélkül, kizárólag morfológiai megfigyelések alapján jutott el az evolúcióelmélet megfogalmazásához, ami mára a genetikai



I. kép • Darwin 1836-ban; a *HMS Beagle*, valamint a hajó útvonala.



ismeretek birtokában és módszertani eszköztárának alkalmazásával bizonyíthatóvá vált, és így a természettudományos gondolkodás szerves részévé lett.

A föld élővilágának összetétele

Az élő szervezetek mai tudásunk szerint három fő csoportba sorolhatók: a sejtmag nélküli prokarióták, az archea fajok, melyek nem rendelkeznek sejtmaggal, de genetikai állományuk közel áll a sejtmaggal rendelkező szervezetekhez, az eukariótákhoz. A laboratóriumban nem tenyészthető baktériumokról és archeákról még ma is csak keveset tudunk, noha egyes típusaik – mint például a bélben velünk együtt élő mikroorganizmusok – fontos szerepet játszanak az emésztőrendszer egészséges működésében. Ezzel ellentétben a fertőző betegségek kiváltásáért felelős mikroorganizmusok más szervezetekbe behatolva azok működését és sokszor életét is veszélyeztetik. Mivel a teljes biomasza mintegy 90 %-át mikroorganizmusok teszik ki, a földi élet a jórészt még ismeretlen mikrobák környezetében folyik. Sokféleségükkel, gyors szaporodási képességükkel és ennek köszönhető nagyfokú alkalmazkodó képességükkel ezek a szervezetek jelentős túlélési előnyt élveznek a magasabb rendű szervezetekkel szemben. Ennek látványos példája a tüdőbajt okozó mikobaktérium típus gyors evolúciója az antibiotikumok bevezetésétől napjainkig. Bár ez az új gyógyszer a múlt évszázad közepétől kezdődően számos ember életét mentette meg, az antibiotikumok elterjedt alkalmazása olyan erős szelekciós nyomást jelentett, hogy azok a mutáns baktériumok, amelyek ellenállóak bizonyultak az újabb és újabb szerekkel szemben, jelentős túlélési és szaporodási előnyre tettek szert. Ennek következtében

napjainkra a tuberkulózis újra gyógyíthatatlan betegséggé vált, és gyors terjedése világjárvánnyal fenyeget. A környezeti hatások által kiváltott, napjainkban zajló evolúciós folyamatokkal kapcsolatban számos egyéb példát is lehetne említeni, igazolva a földrajzi határok megszűnése, a környezetszennyezés és a klímaváltozás által okozott, sokszor nem várt hatások következményeit.

Evolúciós sikertörténet a változatlanúság: a gerinctelenek immunrendszerének evolúciója

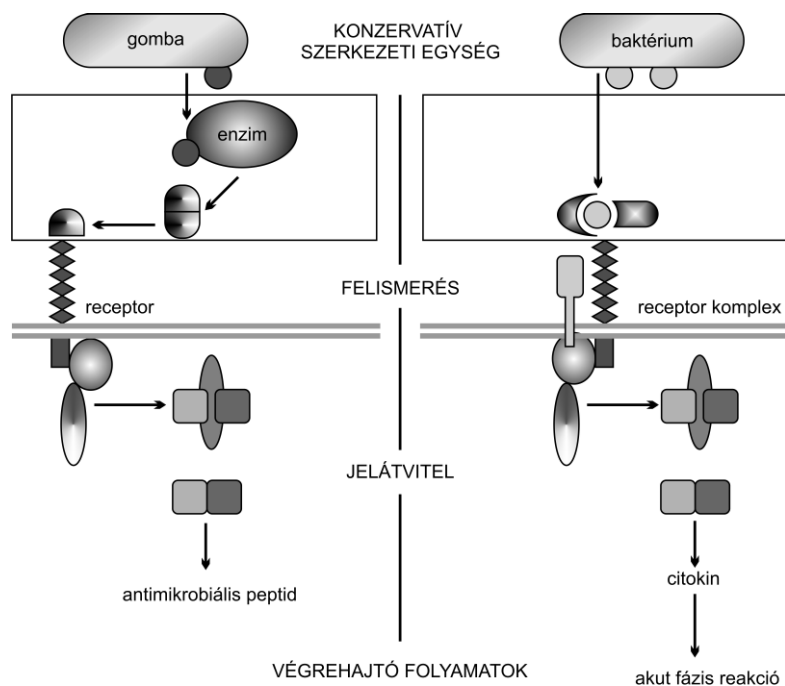
A környezetben előforduló mikroorganizmusok – bár ezek nem mind kórokozók – állandó veszélyt jelentenek a többsejtű élőlényekre. Ennek oka, hogy ha a védekezőrendszerek működésében hiányosság lép fel, a mikrobák néhány óra leforgása alatt ellepethetik a többsejtűeket. A gerinctelenek kizárólag természetes immunitással rendelkeznek, amelynek molekuláris elemei a mikroorganizmusok olyan szerkezeti egységeit ismerik fel, kötik meg, vagy bontják el, melyek az evolúció során keveset változtak. Így, ahogyan a mikroorganizmusok szerkezeti elemei megőrizték ősi jellegüket, úgy a természetes védekezési rendszernek a működési elve, stratégiái sem változtak jelentősen. Többsejtű állatokban a veleszületett immunitás első védelmi vonalként működik, ennek a rendszernek a sejtjei és molekulái találkoznak először a betolakodókkal, dolgozzák fel, és jelzik a veszélyt, aminek alapján a szervezet a megfelelő védelmi reakcióval reagál. Gerincesekben az adaptív immunitás elemei a veleszületett immunitás rendszerére épülve és azzal együttműködve tudnak csak hatékonyan működni, hiányában életképtelenek lennének. Ezzel szemben az állatvilág 90 %-át kitevő gerinctelen élőlényekben a veleszületett immunitás meglete elegendő a sikeres

túléléshez, és nincs szükség az adaptív immunitás mechanizmusaira.

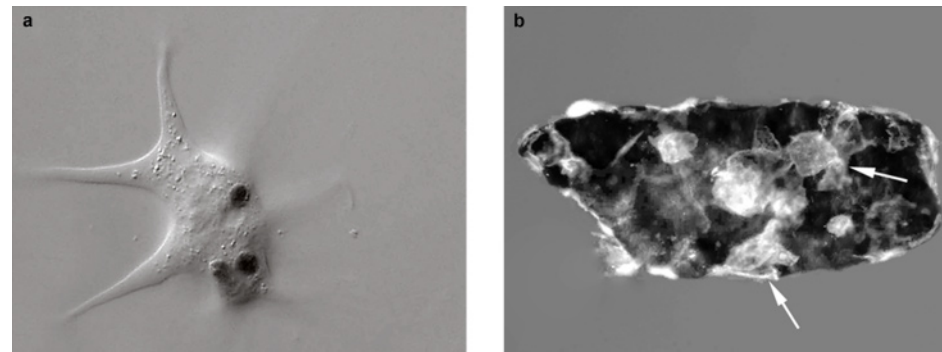
A természetes és adaptív immunitás által közvetített védelmi folyamatokat egyaránt a felismerés, a jelátvitel és a válaszreakciók szakaszára osztjuk. A veleszületett immunitás általi felismerés fő jellemzője, hogy a felismerésben résztvevő receptorok a mikroorganizmusok olyan, a nagy rendszertani kategóriáira jellemző közös molekuláris mintázatok felismerésére szakosodtak, melyek nélkülözhetetlenek az adott mikroorganizmus életfolyamataihoz. Ilyen molekulák például a baktériumok sejtfalát alkotó ismétlődő cukormintázatok, amelyek létfontosságúak a baktériumok számára, ugyanakkor nincsenek jelen a többsejtű szervezetekben, és szerkeze-

tük a törzsfajlás során nem változott (2. ábra). Ez a látszólag egyszerű elven működő rendszer rendkívül hatékony, aminek során az immunsejtek receptoraik segítségével felismerik, bekebelezik vagy körülhatárolják az idegen testeket, a vérben keringő oldott komponensek pedig antimikrobiális hatásuk révén semlegesítik a behatoló mikroorganizmusokat. Ezek a védekezési és hatástalanító stratégiák szintén egységes rendszerként őrződtek meg, és maradtak fenn a törzsfajlás során.

A végrehajtó funkcióval rendelkező válaszreakciók alapján sejt közvetítette és humorális folyamatok különíthetők el. A *sejtközvetítette* folyamatok közé soroljuk a *bekebelezés* (fagocitózis) és a *tokképzés* (3a. ábra) az egyik legősibb folya-



2. ábra • Az acetabularia (bal oldali folyamat) és az emberi (jobb oldali folyamat) természetes immunitást közvetítő felismerő, jelátviteli és végrehajtói funkcióinak elve a filogenezis során megőrzött, és hasonló módon vesz részt a szervezet védelmi reakcióiban



3. ábra • A bekebelezés és a tokképzés. (a) Az amőba mikroorganizmusokat kebelezi be. (b) Az acetabularia tokképzéssel hatástalanítja az élősködő darázs petéjét. A petére rátapadt vörsejteket a fehér nyilak jelölik. Sötét színnel a melanizálódott pete látható

mat, mely eredetileg csupán a táplálkozást szolgálta. Szivacsokban az ekto- és endoderma közötti amőbaszerű sejtek a táplálék szállításán kívül már részt vesznek a védekezési folyamatokban is. Ehhez hasonlóan a planária esetében a retikuláris sejtek baktériumokat is képesek bekebelezni, és a valódi testüreggel rendelkező gerinctelen állatok vérében a fagocita sejtek folytonos őrjáratot végeznek. A szervezetbe kerülő nagyméretű idegen részecskéket, például élősködőket vagy a megváltozott saját szöveteket a védekező rendszer a vörsejtek révén *tokképzéssel* hatástalanítja. Hasonló funkciót lát el gerincekben a tályogképződés, vagyis a káros behatoló elszigetelése. Gerinctelenekben ezt a jelenséget a XIX. század végén Ilja Mecsnyikov írta le először. Kísérleteiben rózsatöviszt szűrt a tengeri csillag átlátszó lárvájába, majd azt figyelte meg, hogy a vörsejtek körülveszik és beburkolják az idegen testet. Hasonló jelenség játszódik le akkor is, amikor a parazitoíd darázs petéket rak az acetabularia lárvájának testüregébe. A behatolást követően az idegen részecskéik hatására képződő speciális lemezes immunsejtek, a lamellociták más sejtekkel együtt

körülveszik, és több rétegben beburkolják a betolakodót (3b. ábra). Az így képződött tokban a melanizációs kaskádfolyamat révén toxikus hatású szabad gyökök képződnek, s ezek elpusztítják a petéket. A sejt közvetítette immunfolyamatok rendkívül sikeres védekezési stratégiának bizonyultak, hiszen elsődleges, a védelmi vonalban betöltött funkciójuk a törzsfajlás során mindmáig fennmaradt, noha a magasabb rendű szervezetekben a résztvevő sejtek rendkívüli működésbeli változatosságát mutatnak.

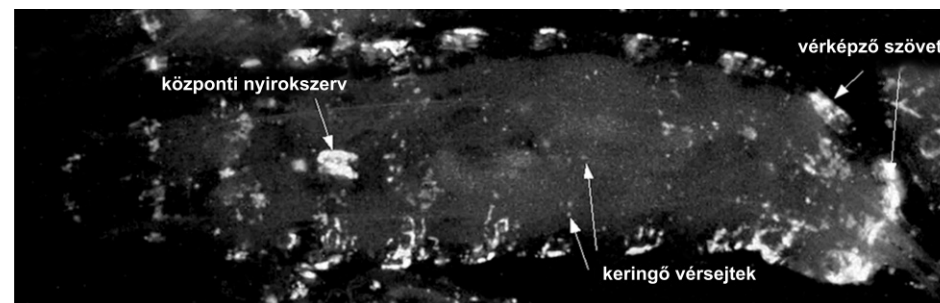
Az oldott molekulák által közvetített *humorális* immunreakciók során a vérben található molekulák kötődnek az idegen természetű betolakodókhoz. Ezek részben hatástalanítják, részben kaskád-szerű jelátviteli folyamatok révén új végrehajtó molekulák termelődését váltják ki. Gerinctelenekben a hatástalanítás történhet antimikrobiális peptidok, a vérárvadási és komplementrendszer működésére jellemző enzimkaskádok, vagy elszíneződéssel járó melanizációs reakciók révén. Míg az elsőként rovarokban azonosított anti-mikrobiális peptidok és a komplement-szerű reakciók megőrződtek a törzsfaj-

lődés során, addig a véralvadási és melanizációs reakciók csak a nyílt keringésű gerinctelenekre jellemzőek. Az antimikrobiális peptidok a baktériumok sejtfalába ékelődve pórust képeznek, és megbontva a sejt ionegyensúlyát a mikroorganizmus pusztulását okozzák. Jelen vannak a külvilággal folyamatos kapcsolatban lévő felszíni hámszövetekben, így például a rovarok légzőszervében, a gerincesek tüdő- és a bél nyálkahártyájában. A rovarok testüregébe jutó mikroorganizmusok hatására a vérsejtek és a zsírtest nagy mennyiségű antimikrobiális peptid termelésére válnak képessé. Gyűrűsféregekben olyan membránkárosító molekulákat azonosítottak, amelyek olyan membránokhoz kötődnek, melyek a gazdaszervezetben nem fordulnak elő, így a saját és nemsaját elkülönítése és hatástalanítása is megvalósul. E peptidok lényeges sajátossága, hogy a baktériumokra hatásos koncentrációban még nem mérgezőek a gazdaszervezetre, továbbá a termelődésükért felelős molekuláris jelátviteli utak rendkívül konzerváltak, és így ez a sikeres védekezési mód a hidrától az emberig valamennyi vizsgált élőlényben fennmaradt.

A komplement-szerű reakciók során – hasonlóan a gerinces szervezetekhez – a hemolimfában lévő molekulák kötődnek a mikroorganizmusokhoz, elősegítve ezek ártalmatlanítását. Komplement-szerű reakciókat vagy molekulákat az atlanti törzfarkú rákban, a szúnyogban és a zsákállatban is leírtak (Iwanaga – Lee, 2005). A humorális védekezési reakciók egyik jellemző folyamata a mikroorganizmusok által kiváltott véralvadási reakció, ami a törzfarkú rák hemolimfájában nagyon kis mennyiségű baktérium hatására már gél-szerűvé alvad, meggátolva a baktériumok további szaporodását. A folyamatban szerepet játszó molekulák a baktériumok konzervált

sejtfalalkotóit, a lipopoliszacharidot ismerik fel, és így aktiválják a véralvadási rendszert. A rovarokra, zsákállatokra, puhatestűekre, tüskésbőrűekre jellemző, szintén a hemolimfában lezajló kaszkád során fenoloxidáz aktiválódik, és a többlépéses folyamat végeredményeként melanin (3b. ábra) és reaktív oxigéngyökök képződnek, melyek elpusztítják a betolakodót (Iwanaga – Lee, 2005). Ahhoz, hogy a folyamat ne terjedjen ki az egész szervezetre, a reakciót speciális molekulák, a serpinek gátolják. A fenti példák alapján megállapítható, hogy bár a felismerés–jelátvitel–válaszreakció folyamatai a különböző gerinctelen szervezetekben kismértékben eltérő stratégiákra épülnek, a molekuláris mintázatok felismerésén alapuló elv, a jelátviteli rendszerek analóg elemei és a válaszreakciók típusai minden fajban megmaradtak, alkalmazkodva az eltérő élőhelyekhez és az ezzel kapcsolatos veszélyekhez.

A gerinctelen állatokban az immunrendszer sejtes és humorális elemei – hasonlóan a gerincesekhez – elhatárolt szöveti képződményekbe rendeződnek. A korszerű molekuláris genetikai eszközök lehetővé tették, hogy gerinctelen állatokban, így például az ecetmuslicában *in vivo* azonosítsuk és tanulmányozzuk ezek szerkezetét és funkcióját (4. ábra), illetve az immunválasz lezajlását. Hasonlóan a gerincesekhez, ezek olyan szöveti képletek (vérképző szövet, keringés), amelyek külön funkcionális egységeket alkotnak, a vérsejtek képződési helyeként szolgálnak, és innen indulnak el az immunfolyamatok is (Andó et al., 2004; Márkus et al., 2009). Feltételezhető, hogy kialakulásuk is hasonló rendezőelvek alapján történik, így a bennük zajló folyamatok megismerése az antimikrobiális peptidok szerepéhez hasonlóan általános érvényű felismerésekhez vezethet.



4. ábra • Az ecetmuslica lárvájának vérsejteket tartalmazó területei. A vérsejtekben kifejeződő fluoreszcens fehérje (a képen fehér) segítségével *in vivo* nyomon követhető a vérsejtek megoszlása a rovartestben

A saját és idegen felismerés jelentősége

A törzspejlődés folyamán az immunrendszer kialakulását több tényező is befolyásolta. A szelekciós nyomást nem kizárólag a mikroorganizmusok és paraziták jelentették, de szükségessé vált az is, hogy egy adott faj egyedei különbséget tudjanak tenni a saját és a nem saját molekulák között, illetve el tudják különíteni a megváltozott, funkciójukat veszített, esetleg fertőzött saját sejteket is. Ez a képesség valószínűleg már a többsejtűek megjelenése során kialakult, ugyanis a jelenséget már a több, egymással talpszerű struktúrára révén összekapcsolódó egyedekből álló telepes hidra estében is megfigyelték (Lakkis et al., 2008). Ha különböző hidratelepek találkoznak, először a talpszerű struktúrák érnek össze, de a találkozásnak három lehetséges kimenetele is lehet: a „békés fúzió”, az „agresszív elutasítás” vagy a „passzív kilökődés”. A jelenség szabályozásáért két gén tehető felelőssé, melyek alléljainak kombinációja dönti el a folyamat kimenetelét.

A saját és idegen felismerésének képessége minden élő szervezet számára fontos. A baktériumok, gombák és növények saját felismerő rendszerekkel rendelkeznek, melyek elsőd-

leges szerepe a genetikailag hasonló egyedekkel való párosodás megakadályozása és a fajon belüli sokféleség fenntartása. Gerinctelenekben az idegenfelismerés elsődlegesen immunológiai szerepet tölt be, de fontos a megtermékenyítés során is. A nem szexuális úton szaporodó baktériumoknál a genetikai sokféleséget a horizontális génátvitel biztosítja.

Gerinces szervezetekben ezt a funkciót a szövetösszeférhetőséget szabályozó gének magában foglaló komplex, a fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) által kódolt fehérjék töltik be. Bár a gének száma és elrendeződése a fajok között eltérő, közös működési elvük, hogy a párválasztás és megtermékenyítés során a különbözőségeket, míg egyéb funkcióik során – mint például az immunsejtek együttműködése – a hasonlóságot tekintik elfogadhatónak. Az emberi genom legváltozatosabb génei az MHC-komplexben elhelyezkedő tizennyolc klasszikus MHC-gén, melyek egyedi sajátossága a génváltozatok (allélok) nagy száma (Petrányi – Gyódi., 2005). Ennek eredményeként egy adott gén a populáció egyedeiben eltérő variánsok formájában fejeződik ki. Ezek között olyan ősi gének is találhatóak, amelyek közelebbi rokonságot mutatnak a mintegy félmillió évvel ezelőtt

elvált csimpánzok bizonyos alléljaival, mint egy másik emberi MHC-génváltozattal.

Evolúciobiológiai szempontból a legérdekesebb kérdés, hogy a sokféle MHC-gén kialakulását és megtartását a populációban milyen hatások irányították. A legtöbb magyarázat olyan természetes szelekciót valószínűsít, aminek eredményeként nem csupán egy, hanem több változat is előnyös sajátosságokat biztosít az egyed számára. Az MHC-gének fontos szerepet játszanak a saját és nem saját felismerésben és a kórokozók elleni sejt (T-sejt közvetített) adaptív immunválasz kiváltásában. Így az MHC-gének sokféleségének kialakulásában a kórokozókvaló folyamatos együttélés hatására bekövetkező szelekciós nyomás szerepét is feltétlenül figyelembe kell venni. Ez lehetővé teszi a legkritikábban előforduló változatok pozitív kiválasztódását, miközben újabb kihívást jelent az adott kórokozó számára. Kellő populációméret esetén ez a mechanizmus biztosítja azt is, hogy az evolúció eredményeként kialakult sokféleség fennmarad az adott populációban, miközben a gének maximális száma nem változik.

Az emberi faj kialakulásának történetét a közel teljes kihalással fenyegető egedszámcsökkenések sorozata jellemzi. Ennek eredményeként a jelenleg közel hétmilliárd egyedet számláló emberi populáció – más fajokhoz viszonyítva – lényegesen kisebb genetikai sokféleséggel rendelkezik. Így például a kevés egyed számú, Nyugat-Afrikában élő csimpánzok egyedei közötti genetikai különbségek sokkal nagyobbak, mint a földön élő összes ember közöttiek. Ez a humán genomvizsgálatok alapján arra enged következtetni, hogy az elmúlt egymillió évre visszatekintve az emberi populáció mérete, azaz a szülőképes nők száma átlagosan nem haladta meg a

10 ezer főt. Az anyai ágon öröklődő DNS analízise alapján a ma élő emberek közös őse a mintegy 130 ezer évvel ezelőtt, Észak-Afrikában élő kis embercsoport egyedeire vezethető vissza. Ezt követően további, legalább három olyan időszak azonosítható, amikor természeti katasztrófák, mint például az Észak-Szumátrai Toba vulkán szuperkitörése, vagy jegesedés és klímaváltozás hatására az emberi populáció mérete mindössze ötezerre csökkent.

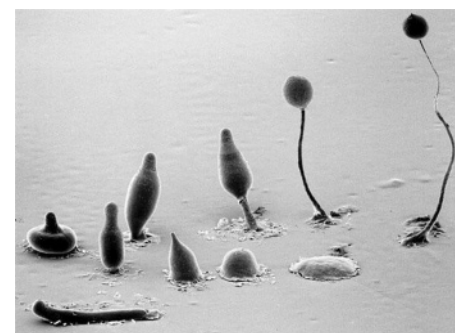
*Régi mechanizmusok, új funkciók –
A fagocitózis evolúciója*

A veleszületett immunitás hasonló elven működő folyamatainak fennmaradása a fejlett gerinctelenektől egészen az emberig a jól működő mechanizmusok megőrzését példázák az evolúció során. Ezzel éles ellentétben áll az adaptív immunrendszer kialakulása, amely az alacsonyabbrendű gerincesekben szinte a „semmiből” az előző immunfolyamatoktól elvileg eltérő új védelmi mechanizmust hozott létre. Az alábbiakban egy, a törzsféjlesztés által kiaknázott harmadik lehetőségre, a korábban már létező mechanizmusok új funkciókra történő alkalmazására mutatunk példát a fagocitózis evolúciójának bemutatásával.

Már az egysejtű szervezetek szintjén is felmerült az igény, hogy a sejt működéséhez szükséges tápanyagokat ne csak a környező híg folyadékfázisból, hanem szilárd anyag formájában, például baktériumok, moszatok révén – egyfajta ragadozó tevékenység során – vegye fel a sejt. Ennek nyilvánvaló előnye a sokkal „táplálób” anyagok felvétele, ugyanakkor a szilárd (bár mikroszkopikus) táplálék felvétele és megemésztése teljesen új mechanizmusok kialakulását tette szükségessé. Ennek megfelelően, már a fejlett egysejtűek-

ben kialakult a szilárd táplálék bekebelezésének és lebontásának folyamata, a fagocitózis. Mint a táplálékfelvétel legfontosabb mechanizmusa, ez a képesség az egysejtű világban „csúcsragadozó” státust eredményezett. Fagocitózissal táplálkoznak az amőbák, mint például az egysejtű és többsejtű állapotok között változó életciklust folytató, az állati egysejtűekre és a nyálkagombákra is jellemző tulajdonságokkal rendelkező élőlény, a sejt nyálkagombász (*Dictyostelium discoideum*), a fagocitózis laboratóriumi vizsgálatának egyik közkedvelt alanya (5. ábra). Bár az amőbák és más egysejtűek elsősorban baktériumokat és élesztőgombákat kebeleznek be és pusztítanak el, a fagocitózisnak ezekben az élőlényekben kizárólag táplálkozási, nem pedig immunológiai szerepe van, hiszen a táplálékul szolgáló egysejtűek nem jelentenek veszélyt a fagocitáló sejtre.

Az egysejtűekkel és gerinctelenekkel szemben a magasabb rendű élőlényekben, köztük a gerincesekben, a táplálkozásnak sokkal fejlettebb mechanizmusai is kialakultak. A tápanyagokban gazdag, szilárd táplálék felvételére és továbbítására külön mechanikai szervrendszer (száj–nyelőcső–gyomor–bél) jött létre. Ehhez szorosan kapcsolódva kialakultak



5. ábra • A sejt nyálkagombász (*Dictyostelium discoideum*) életciklusának állomásai

a táplálék emésztését végző enzimeket termelő mirigyek, melyek termékeiket szabályozott módon ürítik a bélcsatornába, és az állandó belső környezetet és a tápanyagok szervezetben belüli továbbítását biztosító vérkeringési rendszer is. Így a bélcsatornában megemésztett táplálékból származó tápanyagok a bélcsatorna falán át a vérbe, majd a transzportrendszerek segítségével az egyes sejtekbe jutnak el. Így sokkal hatékonyabb biológiai rendszer alakult ki, és a fagocitózissal mint fő táplálékfelvételi mechanizmussal a jelentősége a fejlett többsejtűekben lényegében megszűnt.

A többsejtű szervezetekre jellemző sejtek közötti „munkamegosztás” során ugyanakkor a táplálékfelvételi és -továbbítási rendszerrel párhuzamosan további új, specializálódott szervrendszerek is létrejöttek. Ezek egyike maga a vér, amely a tápanyagok továbbítása mellett az anyagcsere-termékek eltávolításáért, a vérgázok (O_2 , CO_2) szállításáért és az állandó belső környezet megteremtéséért is felelős. Kialakult a vérgázok kicserélését végző tüdő, a központi szabályozást végző agy, a helyváltoztatást lehetővé tevő izmok és a szervezet szerkezeti alapját biztosító csontrendszer. E szervek és funkciók megjelenése a soksejtű szervezetek evolúciója során újabb igényeket támasztottak, mint például a belső környezetnek a külső kórokozóktól való védelme vagy a csontok megfelelő állapotának („konfórájának”) fenntartása.

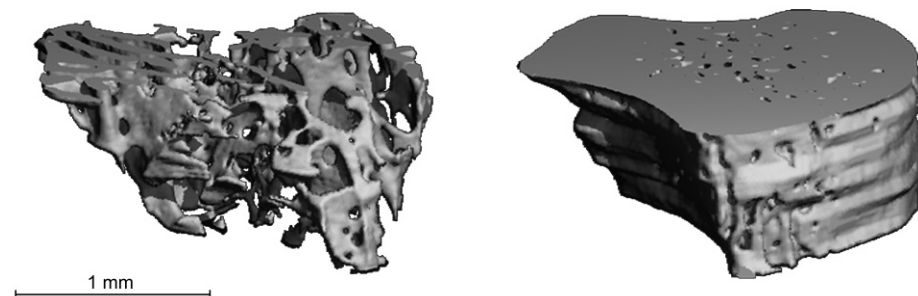
Míg tehát a fagocitózis mint táplálkozási forma szerepe megszűnt, a soksejtű szervezetek kialakulása során számos új funkció vált szükségessé. Az evolúció zsenialitását mutatja, hogy utóbbiak közül egyesek kielégítésére a fagocitózis korábban kialakult mechanizmusait vette igénybe a szervezet. A kórokozók elleni védekezés egyik legfontosabb mecha-

zmusa a baktériumok és gombák fagocitózisa lett, amit a fehérvérsejtek különböző specializált falósejtjei, köztük a vérben nagy számban keringő neutrofil granulociták végeznek. Mert mi is tudná jobban elpusztítani a kórokozókat, mint ez az evolúciós léptékben is ősi mechanizmus, amely egysejtűekben a környező baktériumok és gombák bekebelezésére és megemésztésére alakult ki? De az evolúció ennél is tovább ment, és ugyanezt a mechanizmust használta fel a csontszerkezet állandó átalakulásához szükséges csontlebonthatáshoz is. A szervezet specializált fagocita sejtjei, az ún. oszteoklasztok (csontfaló sejtek) az egysejtű amőbákban megfigyelhető fagocitózishoz nagyon hasonló mechanizmussal veszik fel és emésztik meg az előregedett csontállomány darabkáit, így módon helyet biztosítva az új, mechanikailag erősebb csontállomány kialakulásának.

A fagocita sejtek tevékenysége így elengedhetetlenné vált a többsejtű szervezetek működéséhez. Az immunrendszer fagocita sejtjeinek, például a neutrofil granulociták működési zavara súlyos, gyakran halálos bakteriális fertőzésekhez vezet. Ennek egyik klaszikus formája az úgynevezett krónikus gra-

nulomatózis, egy X-kromoszómához kötött öröklésmentet mutató súlyos immunhiánybetegség. A csontfaló sejtek túlműködése a csonttritkulás egyik legfontosabb kóroki tényezője, míg ugyanezen sejtek fejlődési vagy működési zavara az oszteopetrózisnak nevezett, a csontállomány jelentős megnövekedésével járó öröklött betegséget hozza létre.

A fentiek alapján a fagocita sejtek működésének megértése nemcsak evolúcióbíológiai, de nagyon komoly orvosi jelentőséggel is bír. A fagocita sejtek vizsgálata például fontos adatokkal szolgált a krónikus granulomatózis megértéséhez és új terápiás lehetőségek kidolgozásához. Fagocitózis-zavarban szenvedő egerekben az emberi oszteopetrózishoz hasonló betegség figyelhető meg (6. ábra), amely fontos állatmodellül szolgál az oszteopetrózis, de akár a csonttritkulás megértésének tanulmányozásához is (Mócsai et al., 2004). A fentiek azonban rávilágítanak arra is, hogy e folyamatokat nem kell feltétlenül emlősökben vizsgálni. Egy svájci munkacsoport (Cosson et al., 2008) nagy erővel vizsgálja az egysejtű *Dictyostelium discoideum* táplálkozásában abban a reményben, hogy megfigyeléseik a későbbiekben elősegítik majd a fer-



6. ábra • Egészséges (bal oldal) és fagocita-zavarban szenvedő (jobb oldal) egerek lábszárcsontjának számítógépes tomográfias vizsgálata. A bal oldali képen megfigyelhető a csontgerendák hálózatos szerkezete és az azok közti szabad (csontvelővel, erekkel, kötőszövetrel kitöltött) tér, míg a jobb oldali képen bemutatott csontot teljesen kitölti a mineralizálódott csontszövet

tőző betegségek és a csontanyagcsere-zavarok megértését és gyógyítását.

Immunológiai ösrobbanás: az ellenanyagok evolúciója

Amint azt a korábbi fejezetekben tárgyaltuk, már a legősibb szervezeteket is változatos mechanizmusok védik a környezetükben élő, akár a szervezetükbe is behatoló organizmusok káros hatásaitól. A veleszületett immunitás evolúciója során a fejlettebb fajok genomjában rögzült azoknak a fehérjéknek a kódja, amelyekkel a kórokozókat azonosítani képesek, és káros hatásait ki tudják védeni. E gének rendkívül nagy állandóságot mutatnak, azaz a faj minden egyes egyedében szinte azonos szekvenciával rendelkeznek. Működésük alapja az a szelekciós nyomás eredményeként kialakult „tapasztalat”, amellyel azonosítani képesek a kórokozókat, felismerve azok sajátos molekuláris mintázatait. Ennek következtében e mechanizmus igen hatékonyan és nagyon rövid idő alatt képes elpusztítani vagy más módon semlegesíteni a kórokozók nagy hányadát. Ebben az evolúciós folyamatban azonban a kórokozók is kialakították elhárító válaszreakcióikat, amelyekkel elpusztításukat elkerülhetik.

A magasabb rendű állatok reprodukciós sajátosságai alapvetően különböznek az alacsonyrendű kórokozókétól, hiszen ritkábban és kisebb számban hoznak létre utódokat. Ezen kívül több sejtből állnak, melyek szervekbe, szervrendszerekbe tömörülnek, és ezek az eltérő funkciójú egységek összehangoltan működnek. Az integrált működés alapfeltétele, hogy a sejtmegújulás során ne változzon a genetikai kód, így az új sejt morfológiailag és funkcionálisan is beleillik szöveti környezetébe. Ez alól csak azok a sejtek jelentenek kivételt, amelyek pontosan szabályozott fel-

tételek mellett változnak a szervezet egyedfejlődését követve. A sejtosztódás során szükséges pontos másolást a hibajavító enzimek biztosítják, amelyek a DNS replikáció során esetenként bekövetkező mutációkat folyamatosan korrigálják. Másik fontos sajátossága a magasabbrendű fajok testi sejtjeinek, hogy osztódásuk korlátozott mértékben, szabályozottan történik.

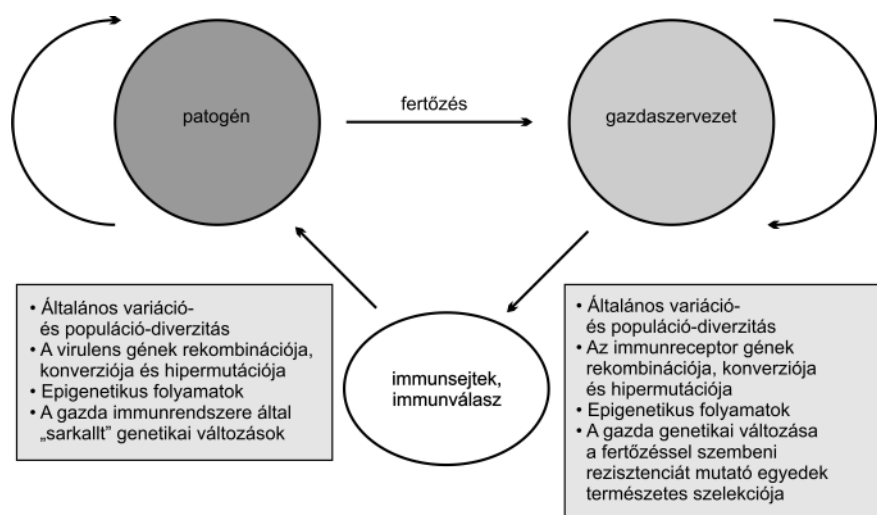
Ezzel ellentétben, a kórokozók általában önállóan is életképesek (kivételt képeznek a többsejtű parazita férgek) és rövid idő alatt igen nagymértékben képesek megsokszorozódni. Fontos különbség, hogy számos kórokozó (főként a vírusok) nem kódol hibajavító enzimeket, amelynek következtében osztódásuk nagyszámú mutációval jár. Bár a mutációk túlnyomó többsége végzetes a patogén számára, néhány esetben olyan új tulajdonság megjelenéséhez vezet, amely a környezethez – így a megfertőzött szervezet immunrendszeréhez – történő alkalmazkodását jelentősen megkönnyíti.

A magasabbrendű gazdaszervezet és az alacsonyrendű kórokozó közötti kapcsolat mindkét szervezetet folyamatos változásra, szelekción keresztül megvalósuló adaptációra készíti. Nyilvánvaló azonban, hogy ez a több generáción átívelő folyamat a rövid életciklussal és nagy reprodukciós potenciállal rendelkező kórokozók esetében lényeges előnyt biztosít a megtámadott magasabbrendű szervezettel szemben. Bár a magasabbrendű állatok szervezetében is genetikai változás révén valósul meg a fertőzésnek ellenálló egyedek szelekciója, ez a folyamat ebben az esetben sokkal hosszabb időt vesz igénybe. Éppen ezért alakulhatott ki az egyedét védő összetett immunválasz, sőt a gerincesekben az adaptív immunrendszer egyes elemei az egyed védelme mellett, a faj védelmét, illetve fennmara-

dását is biztosítják. Ennek hátterében az áll, hogy az adaptív immunitást biztosító gének közül néhányra a nagyfokú genetikai polimorfizmus jellemző, ami biztosítja, hogy a faj egyes egyedei ellenállóbbak egy adott kórokozóval szemben, mint a többi. Erre kitűnő példa a már ismert MHC-polimorfizmus jelensége. Ezt a dinamikus koevolúciós kölcsönhatást vázolja a 7. ábra (Litman et al., 2005).

A behatoló kórokozók nagy többségét a veleszületett immunrendszer igen gyorsan és hatékonyan eliminálja. Az életben maradó patogének, illetve ezek újabb mutánsai azonban a fentiek alapján olyan új tulajdonságokra tehetnek szert, amellyel elkerülik ezt a védelmet, és ez a gazdaszervezet pusztulásához vezethet. Míg a gerinctelen állatok nagy többségében ezzel egyensúlyt tart a viszonylag nagyszámú utód és a rövid életciklus, addig a gerincesek esetében ezek a mechanizmusok nem biztosítanak megfelelő védelmet, hiszen

sokkal kevesebb utódot nemzenek és általában hosszabb ideig tart a generációváltás. Ennek eredményeképpen megjelent az immunrendszer második védelmi vonala, az adaptív immunitás, amit többen immunológiai ősrobbanásnak is neveznek. Ennek egyik legfontosabb alappillére egy olyan sejtfelszíni receptorkészlet kialakulása, amely az idegen molekulák parányi részleteinek pontos felismerését biztosítja. Ilyen különleges és változatos felismerő receptorokkal csak a limfociták két csoportja, a B- és T-sejtek rendelkeznek. E rendszer legfontosabb tulajdonsága, hogy a természetes immunválasz által el nem pusztított és a szervezetben folyamatosan változó kórokozókat egyfajta párhuzamos „mikroevolúcióval” makacsul „üldözi”, mindaddig, míg teljesen ki nem iktatja azokat. Ezt a folyamatot a szervezeten belül egyfajta „macskagégér” harcként jellemezhetjük, amelynek során a kórokozóból folyamatosan új változatok képződnek az immunválasz elkerülése



7. ábra • A patogének és a gazdaszervezet immunrendszere a koevolúciós fejlődés során hasonló mechanizmusokat használ, ám jellegzetes különbség a patogének sokkal gyorsabb életciklusa, ami a gerincesekben az adaptív immunválasz kialakulását eredményezte. (Litman et al., 2005)

érdekeiben, míg az immunrendszer folyamatosan hoz létre olyan új receptorokat és molekulákat, amelyekkel ezek az új mutánsok is felismerhetők, és azonosításukat követően elpusztíthatók. Ez a fajta immunitás – bár a behatolást követően lassabban alakul ki, sokkal hatékonyabban véd, mint a természetes immunválasz. Az immunológia történetének „hajnalán” az adaptív immunitás jelentőségét és működési elvét először a B-limfocitákból fejlődő „fehérjeüzemek”, a plazma-sejtek által termelt ellenanyagok sokfélesége és fajlagos működése kapcsán ismerték fel, majd az MHC-molekulák közvetítésével működő T-limfociták receptorai esetében is igazolták (Rajnavölgyi, 2003). A továbbiakban az ellenanyagok (immunglobulinok) termelődésének és sokféleségük kialakulásának mechanizmusait és hatását ismertetjük.

A XX. század egyik kimagasló tudományos teljesítményeként sikerült tisztázni, hogy a magasabbrendűek szervezetében milliárdos nagyságrendben jelen lévő, különböző fajlagossággal rendelkező ellenanyag-molekulát olyan fehérjéjancok (két nehéz és két könnyű) alkotják, amelyek több önálló gén- „modulból” véletlen rekombinációval jönnek létre (Tonegava Susumu [Susumu Tonegawa], 1983, Orvosi Nobel-díj 1987) (8. ábra). A folyamat a csontvelőben zajlik, ahol a B-limfociták érése során minden egyes sejt egyedi, egymástól eltérő sejtfelszíni receptort fejez ki. Ezt követően azok a sejtek, amelyek képesek a szervezet saját molekuláival kapcsolódni, elpusztulnak (így alakul ki az ún. *centrális tolerancia*), míg a többi sejt a másodlagos nyirokcsomókba (nyirokcsomó, lép, önálló nyirokcsomók) kerül. A továbbiakban ezek a sejtek receptoraik fajlagosságának megfelelő molekulával (antigén) kapcsolódhatnak, és amennyiben ehhez a jelhez egy további megerősítő

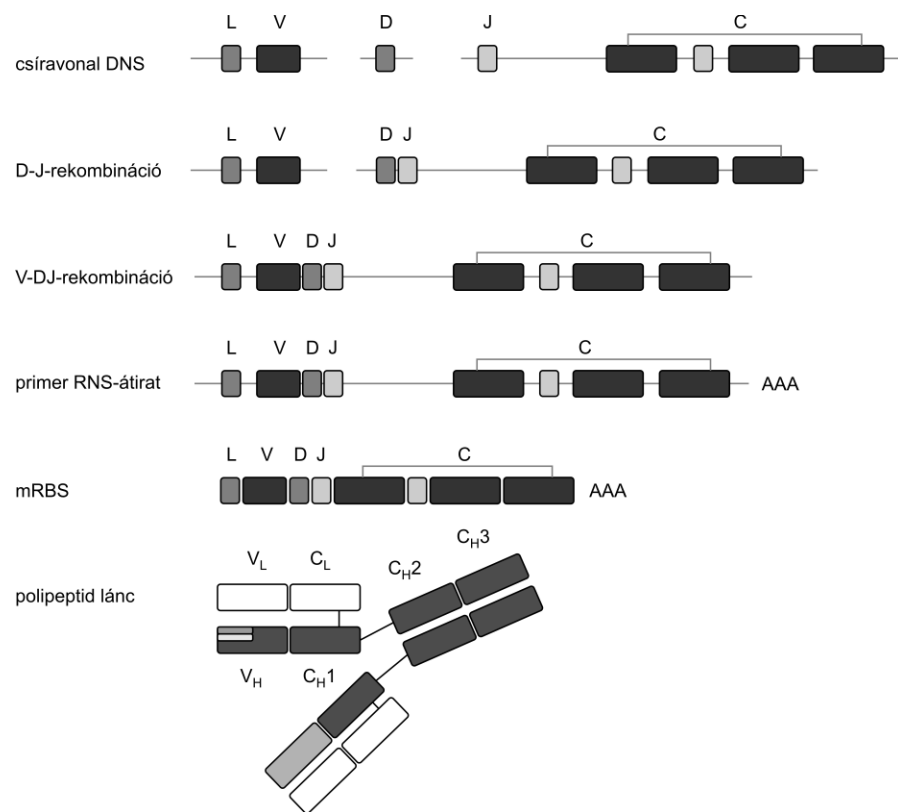
tő szignál csatlakozik, aktiválódnak. Ez a megerősítő szignál rendkívül jelentős, és ezen a ponton ismét megfigyelhetjük a veleszületett és az adaptív immunitás szerves integrációját. Ahogy a korábbiakban ismertettük, a természetes immunrendszer – benne a fagocitasejtek – sajátossága, hogy a patogéneket meg tudja különböztetni a magasabbrendű szervezetek molekuláris mintázataitól. Ha a makrofágok és a dendritikus sejtek által felvett anyagok kórokozó sajátosságúak, akkor ezek az antigén-prezentáló sejtek olyan megerősítő jeleket közvetítenek az antigént megkötő B-limfociták felé, hogy azok ellenanyag-termelő plazmasejtté alakulnak, és a korábban sejtfelszíni receptorként szolgáló immunglobulint nagy mennyiségben oldott formában termelik. Második jel hiányában azonban ez a folyamat nem, vagy csak kis intenzitással valósul meg (*perifériás tolerancia*). A természetes és az adaptív immunrendszer integrált működése megfigyelhető az *opszonizáció* során is. Ilyenkor az adaptív immunválasz során keletkező ellenanyagok befedik a patogént, melyeket lényegesen hatékonyabban kebeleznek be a fagociták, mint a „csupas” antigént.

Kiemelendő, hogy az adaptív immunrendszer biztosítja azt, hogy bár előre nem ismert a szervezetet támadó kórokozó típusa és molekuláris jellemzői, a szervezetben gyakorlatilag minden patogénnel szemben található specifikus receptorral rendelkező limfociták. A fentiek magyarázzák azt is, hogy ez a rendszer a szervezeten belül változó kórokozókat is képes felismerni és semlegesíteni. Egészséges szervezetben mindez anélkül történik, hogy az immunrendszer a szervezet saját struktúráit megtámadná.

Bár az ellenanyagokat régóta használják gyógyításra (például kígyóméreg semlegesítésére), sőt a bélfóra specifikus szabályozására

is fejlesztik azokat (Kacs Kovics, 2003), a monoklonális ellenanyag-technológia felfedezésével (Orvosi Nobel díj 1984: Niels K. Jerne, Georges J. F. Köhler és César Milstein) olyan eszköz került birtokunkba, amellyel a legkülönbözőbb terápiás célpontok ellen lehet jól jellemzett felismerő molekulát létrehozni és

a szervezetben belül célba juttatni. Ezek a molekulák önmagukban vagy bizonyos toxinnal kombinálva (ez utóbbit a szintén Nobel-díjas Paul Ehrlich „mágikus lövedéknek” nevezte el) képesek például tumorsejtekhez kötődni, és azokat elpusztítani. Más típusú ellenanyagokat például különböző autoimmun beteg-



8. ábra • Az immunglobulinok antigén megkötő variábilis régióját (könnyű lánc variábilis régiója – V_L , nehéz lánc variábilis régiója – V_H) különböző génszegmensek kódolják. Ezek a genetikai modulok – főként a V-régió, jelentős számban (ember esetén akár száz különböző V szegmens is lehet a genomban) találhatóak, és a rekombináció során véletlenszerűen kapcsolódnak a D-(diverzitás) és J-(kapcsolódás) szegmensekkel (amelyből szintén több, huszonhét, illetve hat fordul elő a humán genomban). E folyamat eredménye a nagymértékű diverzitás, ami lehetővé teszi a legkülönbözőbb antigénekkal kialakuló kapcsolatot. Az ábrán a nehéz lánc kialakulását tüntettük fel, de a könnyű lánc is hasonló folyamat eredményeképpen jön létre. (Janeway et al, 2001)

ségek kezelése során is alkalmaznak (például TNF α receptor blokkolók). Napjainkban mintegy húsz monoklonális ellenanyagot

használnak gyógyítási célra, és számuk néhány éven belül várhatóan 150-200-ra emelkedik (Carter, 2006).

Kulcsszavak: *evolúció, természetes és szerzett immunitás, saját és idegen felismerés, fagocitózis, ellenanyag-termelés*

IRODALOM

- Andó István – Laurinyecz B. – Márkus R. et al. (2004): Ósi örökségünk, a veleszületett immunitás: a *Drosophila* immunrendszere. Magyar Tudomány. **10**, 1080–1108.
- Carter, Paul J. (2006): Potent Antibody Therapeutics by Design. Nature Reviews Immunology. **6**, 343–357.
- Cosson Pierre – Soldati Thierry (2008): Eat, Kill Or Die: When Amoeba Meets Bacteria. Current Opinion in Microbiology. **11**, 271–276.
- Iwanaga, Sadaaki – Lee, Bok-Leul (2005): Recent Advances in the Innate Immunity of Invertebrate Animals. Journal of Biochemistry and Molecular Biology. **38**, 128–150.
- Janeway, Jr. Charles A. – Travers, P. – Walport, M. – Shlomchik, M. J. (2001): *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. Garland Publishing, New York, NY.
- Kacs Kovics Imre (2003): A tehéntej immunglobulinja – a jövő precíziós fegyvere a belfertőzések ellen. Magyar Tudomány. **4**, 461–469.
- Lakkis, Fadi G. – Dellaporta, S. L. – Buss, L. W. (2008): Allorecognition and Chimerism in an Invertebrate Model Organism. Organogenesis. **4**, 236–240.

- Litman, Gary W. – Cannon, J. P. – Dishaw, L. J. (2005): Reconstructing Immune Phylogeny: New Perspectives. Nature Reviews Immunology. **5**, 866–879.
- Márkus Róbert – Laurinyecz B. – Kurucz É. et al. (2009): Sessile Hemocytes As a Hematopoietic Compartment in *Drosophila melanogaster*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. **106**, 4805–4809.
- Mócsai Attila – Humphrey M. B. – Van Ziffle J. A. et al. (2004): The Immunomodulatory Adapter Proteins DAP12 and Fc Receptor γ -chain (FcR γ) Regulate Development of Functional Osteoclasts through the Syk Tyrosine Kinase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. **101**, 6158–6163.
- Petrányi Győző – Gyódi Éva (2005): A fő hisztokompatibilitási rendszer (MHC) molekuláris genetikai szerepe a „saját és idegen” felismerésben és jelentősége a fajfejlődésben. Magyar Tudomány. **6**, 659–670.
- Rajnavölgyi Éva (2003) A dendritikus sejtek és terápiás felhasználási lehetőségeik. Magyar Tudomány. **4**, 440–450.
- Tonegawa, Susumu (1983): Somatic Generation of Antibody Diversity. Nature. **302**, 575–581.

