

# KOMPLEXITÁS AZ IDEGRENSZERBEN \*

Székelgy György

az MTA rendes tagja, professor emeritus, MTA Debreceni Központ – szekely@chondron.anat.dote.hu

Az agy megismerhetőségéről szóló írások kedvenc indítómondata az a paradoxon, hogy ha agyunk egy kicsit egyszerűbb lenne, akkor túl egyszerűek lennének működésének megértéséhez. A megismerés azonban talán mégsem a bonyolultság és egyszerűség viszonyán múlik, hiszen a sokkal egyszerűbb békaagyat sem értjük igazán. Egy komplex szerkezetet akkor ismerhetünk meg, ha meg tudjuk építeni, vagy legalább ismerjük keletkezési módját.

Az idegrendszer elemi szerkezetéről és működéséről kialakult általános felfogás szerint egy idegsejt ingerületet küld egy másikhoz, abban ingerületet kelt, ami eljut egy harmadikhoz, és így tovább. Érthető, hogy a sok ingerület útjának valami módon rendezetnek kell lennie, hogy ebből rendezett működés keletkezzék. Ha a rendezettség kialakulását a fejlődés oldaláról közelítjük, Sperry (1963) több mint fél évszázados elmélete jut eszünkbe. Megfigyelte, hogy a béka látóidege regenerál. A szemet 180°-kal elfordította, és regeneráció után az állat fordítva látott. Ez csak úgy volt lehetséges, hogy a szem különböző helyein lévő idegsejtek és a látóközpont idegsejtjei között valamilyen affinitás van, és ezért a szem helyzetétől függetlenül, mindig ugyanazon retina és látóközponti idegsejtek között jön létre kapcsolat. Általánosítva: a kölcsönös affinitás specifikus idegi kapcsolatok, bonyolult szerkezetek kialakulását biztosítja. Ezt a mechanizmust *neuron-specifícitásnak* nevezték el.

\* A jelen tanulmány az *An Approach to the Complexity of the Brain* (Brain Research Bulletin 2001. 55. 11–28.) című tanulmány rövidített magyar változata.

A felismerés egybeesett a sherringtoni reflexelmélet tetőzésével, és átütő erejét napjainkig megőrizte. A vizsgálati módszerek fejlődése révén a kölcsönös affinitás bizonytalanul meghatározott koncepcióját olyan receptrok és ligandok dzsungelé váltotta fel, melyek irányítják az idegrostok növekedését, „letelepítik” a végződésüket (a szinapsziszokat) a számukra „kijelölt” helyen, és ezáltal kialakulnak a „specifikus” idegi kapcsolatok. A funkcionális genomika korszakában tudjuk, hogy a rovarokéval és puhatestűkéval azonos genetikai program szerint tagolódik központi idegrendszerünk előagyra, középagyra, utóagyra és gerincvelőre (Edelman, 1998). Azt is tudjuk, hogy ezen belül a különböző izmainkat beidegző motoros sejtek fejlődését egymástól eltérő genetikai programok irányítják. A különböző programok meghatározzák a sejtek jellegzetes nyúlványrendszerét (dendritfáját), és az eltérő dendritfájú mozgó idegsejtekhez eltérő motoros működések kapcsolhatók (Briscoe et al., 2000; Lin et al., 1998). Általánosítva: készen áll az új típusú neuron-specifícitás, amit a differenciálódást irányító génszekvenciák tér- és időbeli aktivitása jellemez. Már csak gyűjteni kell az adatokat, és megismertük a bonyolult szerkezet kialakulásának a módját.

A számos belső ellentmondás ellenére is tetszetős (könnyen átlátható) elképzelés továbbfejlesztésnek egy tényező áttörhetetlenül ellenáll: az elemek sokasága. Az emberi agy idegsejtjeinek száma a megismerés szempontjából végtelen – a kísérlet szempontjából békaagyé is –, ezért megfogha-

több adatokat keresünk. Az idegsejt hosszú nyúlványrendszerével és hatalmas felületével élesen különbözik a szervezet többi sejt-típusától. Tömegéhez viszonyított felszíne 3-4 nagyságrenddel meghaladja más sejtét. Egy béka motoros idegsejtjének átlagos felszíne például  $1,5 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ . Ezen a felszínen mintegy  $5 \times 10^4$  szinapszis végződik. Ez hozzávetőlegesen huszonöt szinapszist jelent  $100 \mu\text{m}^2$ -ként (Birinyi et al., 1992). Ha a szinapszisoknak csak a század részét vesszük, akkor is ötszáz helyet kellene „specifikálnunk” a fentiek értelmében. Ha meggondoljuk, hogy az idegrostok végződésük előtt dúsan elágazódnak, vagyis sok száz, sok ezer más idegsejten végződnek, a specifikálandó rostok és végződési helyek száma teljesen összezavarodik, és a végtelen felé tart.

Ez a kép a működési oldal felől tovább bonyolódik. A szinapszisonál egy kis vegyi anyag (transzmitter) felszabadulásával jár az ingerület átadása. A transzmitter a szinapszis alatt lévő membránreceptor közvetítésével fejt ki hatását. Ez lehet a sejt serkentése vagy gátlása, azaz ezen állapotok valamilyen szintű létrehozása. Ha több szinapszis közel egyidejű hatására a serkentés elér egy adott szintet, olyankor a sejt kistül, vagyis ingerületét más sejteknek továbbítja. Hogy melyik állapot és milyen szinten jön létre, az függ a transzmitter fajtájától, a receptor tulajdonságától és az idegsejt aktuális állapotától. A transzmitterek száma ugyancsak nagy – különösen ha a nagyobb molekulájú, úgynevezett bioaktív peptideket is számítjuk –, akár több száz is lehet. A transzmitterek jó része szinapszison kívül is előfordul a sejt közötti térben, amely mintegy 20 %-a az agy térfogatának. Ezek a „szabadúszó” transzmitterek a szinapszison kívüli, extraszinaptikus receptorokra hatnak, és befolyásolják a sejt serkentési és gátlási állapotát. A sejt közötti térben van még egy cukorból és fehérjéből álló óriásmolekula család, melynek tagjai a membránreceptorokhoz kötődve, a sejtvázon ke-

resztül a sejtmagra hatnak, és így a sejt életjelenségeit befolyásolják.

Ez a kis áttekintés talán megközelítő képet ad az idegszövet elképesztő bonyolultságáról. A maga élő, dinamikus valóságában nagyon távol áll attól a statikus modelltől, melyben az impulzusok áramlásának útját kívánják meghatározni. Ötvenezer szinapszis között egy szinapszis hatása beolvad a tömegbe. Amikor szinaptikus és extraszinaptikus transzmitterek sokasága ömlik egy idegsejtre, azok specificitása összerosódik, és a roppant bonyolult komputáció eredményeként a kombinációk eredője jelenik meg (Brezina, 1997). A rendszer számára tehát egy szinapszis, egy transzmitter nem tartalmaz információt, bár kísérletben esetleg mérhető a hatása. Valamiféle összhatás lehet releváns az agy számára, a működés alapja a komponensek aggregát interakciója lehet. Ha ennyire dinamikus rendszerrel állunk szemben, tanulmányozása más típusú közelítést kíván.

### *Komplex, hierarchikus, lebontható rendszerek*

A modellt Herbert Simon alkotta meg, aki képzettsége szerint pszichológus, de a közgazdaságtanban kapott Nobel-díjat (Simon, 1962). Okfejtését a híres órásmeister-példázattal indítja. Egy utca két oldalán egy-egy órásmeister dolgozik, mindkettő órákat készít, mindkettő órája ezer darabból áll, csupán munkamódszerük különböző. Az egyik, nevezzük Tempusnak, darabokként rakja össze az óráját, egyik darabot a másik után. Hora, a másik órásmeister, először tízes blokkokat készít, majd azokból tízet összerakva százásokat, végül tíz százás blokk adja az órát. Ha vevőjük érkezik, le kell tenniük az egységet, amelyen dolgoznak, és az darabokra hullik. Tempusnak tehát darabonként kell újratekdenie az összeállítást, míg Hora kész blokkjai egyben maradnak, és így sokkal kevesebb munkát veszít. Kiszámítható, hogy ha egyforma gyakorisággal nyit be hozzájuk

vevő, Hora módszere négyezerszer termelékenyebb, mint Tempusé. Ha a természet is Hora módszerével hozza létre a komplex rendszereket, akkor azok többnyire hierarchikusak: abban az értelemben, hogy egymással kapcsolatban álló alrendszerekből állnak, mely alrendszerek ismét hierarchikus szerkezetűek – és így tovább a legegyszerűbb szerkezetű elemi alegységig. A hierarchiában az alrendszerek alá- és fölérendeltségi viszonya nem döntő.

Fizikai és biológiai komplex rendszerek – folytatja Simon – véletlenszerűen keletkeznek egyszerű alkotórészeikből. A próba-szerencse véletlenszerűségét azonban *szelekció* irányítja. A szelekció szerepére az emberi problémamegoldásból hoz példát. Ahogy a megoldás felé mutató kérdések-válaszok a barkochba játékban jelzik a helyes irányt, úgy jelzi a stabil átmeneti formák megjelenése az evolúció helyes folyamatát. Minden lépés – helyes vagy hibás – információt közvetít a következő lépés megtételéhez.

Ezen a ponton Simon okfejtése érdekes módon találkozik Eigennek a makromolekulák prebiotikus kialakulásával kapcsolatban megfogalmazott elképzelésével (Eigen, 1971). Egyensúlyi állapotól távol álló rendszerekben, meghatározott feltételek teljesülése esetén, „template” tulajdonsággal rendelkező molekulák alakulhatnak ki, melyek önreprodukció révén tovább szaporodnak. A feltételek egyik fontos pontja közbülső formák közötti szelekció lehetősége. Mindkét szerző egymástól függetlenül leszögezi, hogy nem a „szabad energia” vagy a naptól származó negentrópia, hanem számos közbülső forma megjelenése biztosítja a szelekció lehetőségét és a folyamat gyors lezajlását. Eigen úgy fogalmaz, hogy e viszonylatban „*information arises from, or gains value by, selection*”. Összefoglalásul két tétel szögezhető le:

1. Komplex formák egyszerű formákból keletkeznek *szelektív*, próba-szerencse folyamatokban.

2. A szelekció forrásai lehetnek:

- (i) *feedback* jelzések a próba-szerencse sikeréről,
- (ii) korábbi tapasztalatok, mint közti formák, csökkentik a próba-szerencse mennyiségét.

Ha hierarchikusan strukturált a rendszer, akkor szét is bontható, és pedig az alosztályok közötti interakciók erejétől függően könnyebben vagy nehezebben. Az alosztályon belül a komponensek interakciója általában erősebb, mint az alosztályok között. Mivel a különböző rendszerekben ezek a kölcsönhatások nagyon különbözőek lehetnek, az általánosítás kedvéért Simon bevezette a *csaknem lebontható* rendszer fogalmát, és az alábbi tételeket állapította meg.

3. Csaknem lebontható rendszerekben, rövid távon (térben-időben) az egyik alosztály magatartása független egy másik alosztály magatartásától.

4. Hosszú távon: az egyik alosztály magatartása csupán általánosan, aggregát módon befolyásolja egy másik alosztály magatartását.

5. Az alosztályok kölcsönhatásának a vizsgálatában a részletek elhanyagolása nem jár lényeges információvesztéssel.

Ezek a nagyon kemény tételek egy kis magyarázatot kívánnak. Vegyük példának a tüdő és a vese kölcsönhatásait, mindkettő szervezetünk egy-egy alosztályát képezi. A lebonthatóság értelmében gondolatban elválaszthatjuk őket egymástól. A tüdő feladata a széndioxid kiválasztása és az oxigén felvétele, a vese feladata az oxigenizált vér megtisztítása az anyagcsere végtermékeiktől. Leegyszerűsítve: a tüdőnek szüksége van a megtisztított vérré, a vesének az oxigenizált vérré. A két alosztály szétválasztása után azt tapasztaljuk, hogy egy rövid ideig mindkét szerv hibátlanul működik, de hosszú távon már nem nélkülözhetik egymást. A vér oxigenizálása a tüdő légólyagocskáiban történik, amiből sok millió van mindkét tüdőben.

A vér tisztítása a vesetestescskék csatorna-rendszerében történik, ezekből is sok millió van. Igencsak bajos lenne megállapítani, hogy melyik léghólyagocská melyik vesetestecske számára véroxigenizálja a vért, és melyik vesetestecske melyik léghólyagocskának tisztítja a vért. Tehát hosszú távon a két szerv – ha úgy tetszik: a két alosztály – aggregát kölcsönhatásban van. Ez mindjárt magyarázza az 5. tételt: semmi információt sem veszítettünk a két szerv kölcsönhatásának vizsgálatában azért, hogy nem határoztuk meg pontosan az egyes léghólyagocskák és vesetestescskék kapcsolatát.

A két szerv szerkezeti vizsgálata újabb tulajdonságot tár fel. Ha egy léghólyagocskát megvizsgáltunk, a következő megvizsgálása már nem ad új információt, legfeljebb annyit, hogy az is ugyanolyan. Általánosítva: a hierarchikus szerkezetű komplex rendszerek strukturálisan redundánsak. Jó példa lehet még a húsz aminosav, melyek kombinációiból elképesztő számú fehérjemolekula épül fel. Tehát az 5. tétel kiegészítésére felírhatjuk:

6. Hierarchikus, csaknem lebontható rendszerek megközelítő hűséggel leírhatók úgy is, hogy az összes lehetséges kölcsönhatásnak csupán a töredékét vesszük figyelembe.

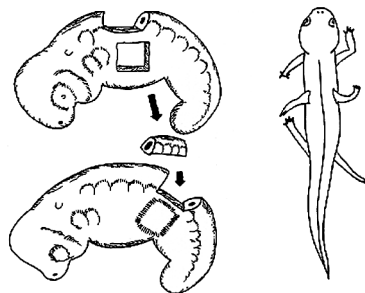
Ezek után a kérdés az, hogy vajon találunk-e az idegrendszerben olyan példákat, melyek ezeket a nagyon keményen fogalmazott és nehezen támadható tételeket teljesítik.

*A gerincvelő végtagmozgató szerkezete, mint hierarchikus, csaknem lebontható rendszer*

A góték nagyon alkalmas kísérleti állatok. Felnőtteken, embriókon egyaránt nagyon jól lehet dolgozni, a központi idegrendszer különböző részeit izolálni és működésüket megfigyelni. Ilyen kísérletekből derült ki, hogy a gerincvelőnek van egy speciális szakasza, amely képes (és csak ez képes) a végtagot koordinált módon mozgatni. Ezt a

szakaszt első leírása után (Székely, 1963) központi jel generátornak (central pattern generator, CPG) nevezték el, mely nevet azóta sok más hasonló működésű idegi központra is alkalmazzák. A kísérlet menetét az 1. ábra mutatja. Baloldalon két fiatal gőte-embrió látható, melyeken már jól felismerhetők az egyes szervtelepek. Ezek kivághatók, átvihetők egy másik embrióba, ott minden probléma nélkül megtapadnak és tovább fejlődnek. Ha egy pár „pótlábat” az embrió oldalába ültetünk, azt a gerincvelő háti szakaszából eredő idegek látják el, és az ilyen végtag mozdulatlan marad. Ha azonban a gerincvelő megfelelő (a CPG-t tartalmazó) szakaszával kicseréljük a háti szakaszt, a beültetett végtagpár a saját mellső végtagokkal szinkronban fog mozogni. A kísérlet úgy is megismételhető, hogy a hátsó végtagpár szintjében lévő gerincvelőszakaszt visszük át a háti gerincvelőszakasz helyére. Ilyenkor a harmadik végtagpár a hátsó végtagok ritmusában mozog, függetlenül a beültetett végtagok hátsó vagy mellső jellegétől.

A gerincvelőnek a CPG-t tartalmazó szakaszát teljesen izolálhatjuk oly módon, hogy azt egy idősebb embrió kifejlett hátuszonyába visszük át, és vele közös csatornába egy végtagot helyezünk. A beidegzés után a végtag szabályos lépő mozgást végez, amit



1. ábra • A velőcső és a végtagtelep embriókori átültetése és felnőtt állaton az átültetett végtagok mozgása.

az izmokból elvezetett működési áramok regisztrálásával is igazoltunk. Kontrollkísérletekben, melyekben a hát területéről vettük a gerincvelőszakaszt, csupán rendezetlen, rángó mozgásokat láttunk. Mindebből fontos következtetéseket lehet levonni. A végtagmozgató CPG-t tartalmazó gerincvelődarab az idegrendszer többi részétől elválasztva, perifériás visszajelzés nélkül is autochton módon képes a végtagot szabályos lépő mozgásba hozni. Ez mindenestre a lebonthatóság egyik formáját igazolja.

Felnőtt gőte gerincvelőjét a nyúltvelő fölött végzett harántmetszéssel elválaszthatjuk az agy többi részétől. Az állat átmenetileg megbénul, de mikor az altatásból felébred, elkezdi mozgatni a végtagjait. Ha a bőre csipkedésével kicsit megbiztatjuk, szabályosan járni kezd, bár igen nehézkesen halad. A kísérlet azt mutatja, hogy a nyúltvelő-gerincvelő tengelyben van az az idegi szerkezet (feltehetően CPG-k formájában), amely a négy végtag diagonális koordinációját a magasabb idegközpontoktól függetlenül is képes irányítani. Ennek a lebonthatóságát vizsgáltuk meg a 2. *ábrán* bemutatott, kissé bonyolult kísérletsorozatban (Brändle és Székely, 1973).

Az embrió hossz tengelye mentén, különböző helyekről különböző hosszúságú szegmentumokat vágunk ki. Ezeket a gazdaállat oldalába ültettük, ahol vérellátását megkapta, de független maradt a gazda idegrendszerétől. A végtagok kinövése után azok mozgását figyeltük. Az 1-es csoportban a transzplantátum a mellső végtagot mozgató gerincvelői szakaszt tartalmazta. A végtagpár nem a szokásos alternáló mozgást végezte, hanem evezőcsapásszerűen szinkronban mozgott. Alternáló mozgást a második csoportban láttunk, itt a transzplantátum hosszabb volt, a nyúltvelőt is tartalmazta. Mikor egy finom eszközzel átvágtuk a nyúltvelő-gerincvelő határt, az alternáló mozgás szinkronmozgásba ment át. Ha tovább rövidí-

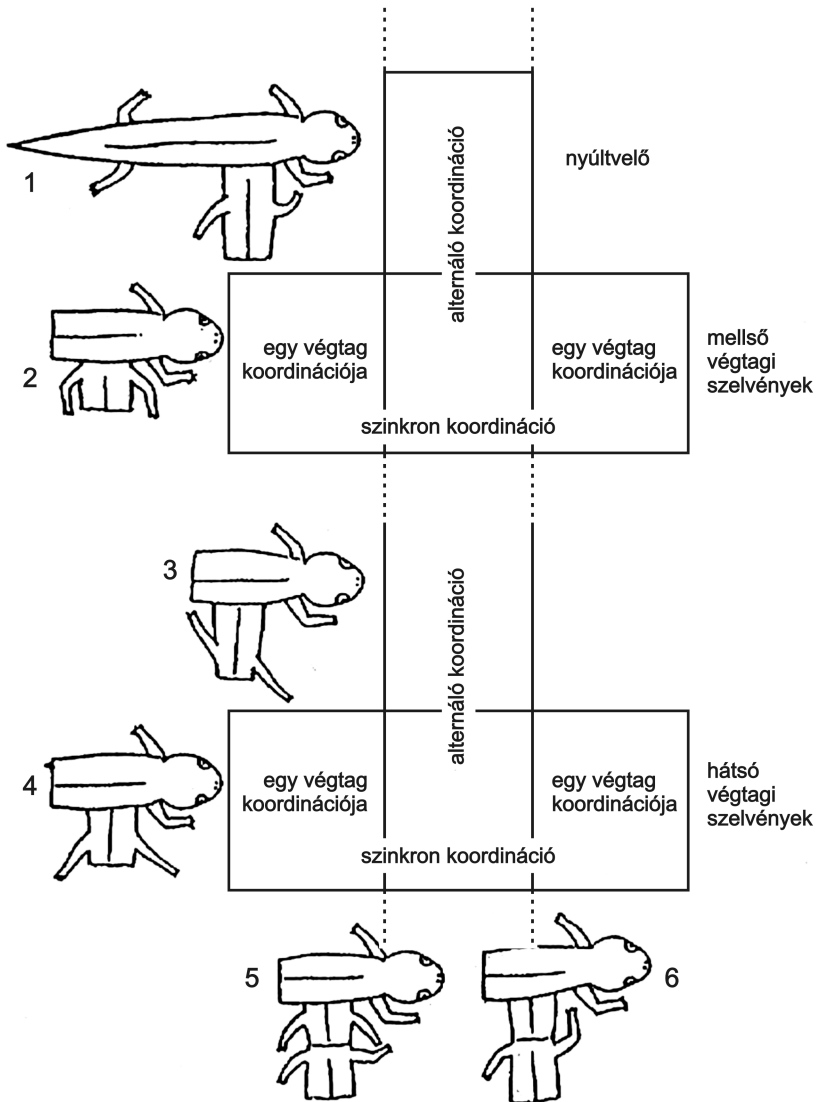
tettük a most már végtagi gerincvelőszakaszt, a szinkronmozgás összezavarodott, de az egyes végtagok koordinált mozgása megmaradt. A 3. és 4. csoportban ugyanezt kaptuk a hátsó végtaggal. Ha a háti gerincvelő egy darabja és a hátsó végagnak megfelelő szelvények voltak a transzplantátumban, akkor alternáló mozgás jelentkezett. Szinkronmozgást figyeltünk meg, ha a transzplantátum csak a végtagi gerincvelőt tartalmazta. Az 5. és 6. csoportban tandem transzplantátum van. A mellső végtagpárt tartalmazó embriódarabot összenövesztettük egy másik mellső végtagi darabbal, illetve egy háti gerincvelőt tartalmazó embriódarabbal, és így transzplantáltuk. Nem kis meglepetésre a végtag pár alternáló mozgást mutatott, illetve az 5. csoportban a gazdaállathoz közeli végtagok szinkronban, a távoliak alternálóan mozogtak. Ha a két gerincvelőszakaszt szétválasztottuk, akkor a végtagpárok szinkronban mozogtak.

Az eredményeket a 2. *ábra* segítségével magyarázhatjuk. Az a megfigyelés, hogy ha magát a végtagmozgató gerincvelő szakaszt csonkítjuk (2. csoport), akkor a szinkronmozgás megszavarodik, de az egyes végtag koordinációja megmarad, arra utal, hogy a gerincvelő két felében van egy-egy CPG, és még egy másik szerkezet, amely a szinkron működést irányítja. A nyúltvelőben is van egy szerkezet, esetleg egy CPG, melynek hatására az alternáló mozgásminta létrejön. Nagyon valószínűtlen, hogy a nyúltvelői szerkezet impulzussorozata meghatározott, „specifikus” pályákon jutna a gerincvelőbe. Akkor nem tudnánk értelmezni, hogy egy másik végtagi vagy egy háti, gerincvelői szakasz miért váltja ki ugyanazt a hatást. Ismert, hogy az úszó mozgást vezérlő jobb-bal alternáló működés halaknál és kétéltűeknél a gerincvelő teljes hosszában kimutatható. Kézenfekvő a gondolat, hogy az úszást irányító CPG-k hatására alakul ki az alternáló lépő mozgás. Minthogy az alternáló mozgás

szempontjából a nyúltvelő, a végtagi gerincvelő és a háti gerincvelő felcserélhető, ez azt jelzi, hogy az úszó CPG nem „specifikus” idegi kapcsolatok útján, hanem aggregát módon fejt ki hatását. Mindenesetre az eredmények egyértelműen mutatják, hogy a

járást irányító rendszer több alosztályból áll, melyek szétbonthatók (össze is rakhatók), és aggregát kölcsönhatásban vannak.

Aggregát kölcsönhatásokra sok példát lehet még találni az idegrendszer működésében. Ilyen például a gerincvelő átvágásával



2. ábra • A nyúltvelő-gerincvelő tengely mozgásirányító szakaszainak ábrázolása block-diagramban. A diagram egyes részei mellé illesztett rajz szemlélteti a végtagok mozgását.

megbénított göte bőringerekkel kiváltott járása. A bőringerek aggregát módon „be-kapcsolják” a CPG-eket, és az állat lépked. Ugyancsak aggregát kölcsönhatás van az agykéreg és a gerincvelő mozgó sejtjei között. A leszálló agykérgi rostok ugyanis nagy területen végződve, előbb több száz kis közti idegsejtnek adják át az ingerületet, amely így többszöri áttét után aggregát módon éri el a motoros sejteteket.

A 6. tétel példájára szolgálhatnak az idegrendszerben rendszeres szabályossággal ismétlődő szerkezetek, a modulok. A gerincvelőben korong alakú modulok vannak, a kisagyban egy-egy Purkinje-sejt nyúlvány-rendszere által meghatározott szabályos területek, az agykéregben oszlopos elrendeződésű modulok találhatóak (Szentágothai, 1974). A csikolt testnek és más agyrészeknek is megvannak a maguk jól meghatározott funkcionális és morfológiai moduljai (Gerfen, 1992). Maguk a modulok is aránylag kevés típusú (bár nagyszámú) idegsejt-ből állnak. A modulokon belüli és a modulok közötti kölcsönhatások tanulmányozása az idegrendszer kutatásának állandó napi témája, és az eredmények nagyon arrafelé hajlanak, hogy itt is aggregát hatások működnek.

*A szelekció jelentősége hierarchikus, csaknem lebontható rendszerek szerveződésében*

Az eddigiek során sikerült számot adnunk a 3-6. tételek megállapításairól, miszerint az idegrendszer szerveződése valóban hasonlít a címben megjelölt rendszerhez. Most az 1. és 2. tétel megállapításait vizsgáljuk meg, melyek szerint az ilyen rendszerek az egyszerűbb komponensekből *szelektív* próbaszerencse révén jönnek létre. Nyilvánvalóan nem arról van szó, hogy sokmillió idegsejtet összeömlesztünk, és várunk a szerencsére. Mint említettem, ismert genetikai folyamatok alakítják ki az agy részeit, és ezeken belül egyre több területen válik ismertté a részekre

jellemző sejtípusok kialakulásának genetikai irányítása. Ahhoz, hogy az agy működési és organizációs elvének megismeréséhez közelebb kerülhessünk, a szerkezeti rendezettség valamilyen szintű kialakulásának dinamikáját kell megtalálni. Ha a szerveződés próba-szerencse útján történik, alapvető fontosságú a szelekciós mechanizmusok felismerése és forrásuk felderítése. Az idegrendszer a maga dinamikájával sok forrást kínál.

1. Az idegsejtek közötti kapcsolatok irányítottasága és az idegsejtalkok genetikai meghatározottsága a szelekció fontos forrását képezi. Az előbbire a látóideg és a látóközpont közötti összeköttetések kialakulására vonatkozó adatok utalnak, melyek szerint a növekvő idegrostok végén lévő specifikus ligandok a sejtek specifikus receptoraihoz kötődnek (Drescher et al., 1997). Feltételes módot használok, mert ezeket a specifikus ligand-receptor kapcsolatokat sejt-szinten még nem sikerült kimutatni, és vannak kísérleti adatok, melyekre az elképzelés nem alkalmazható egyértelműen (Székely, 1990). Az idegrost-növekedés irányítottasága nem a szinaptikus kapcsolatok viszonyát, hanem nagyobb pályarendszerek anatómiai helyzetét jelölheti ki. Fontosabbnak tűnik a sejtalkok determinációja, amire a gerincvelő motoros sejtjeivel kapcsolatban már említettem példát. Ugyanúgy külön genetikai programjuk van az agytörzsi motoros sejteknek, de más közti sejtek differenciálódásának is. Ez abból a szempontból érdekes, hogy egyes esetekben a genetikai kontroll jellegzetes dendritfát alakít ki, és ezekhez meghatározott működést rendelhetünk. Így például a gerincvelő végtagmozgató területén olyan motoros sejtek vannak, melyek kizárólag ott találhatóak, és melyek genetikai programja eltér a többiétől. Feltételezhető, hogy a dendritelágazódás geometriai mintázatának a környező szinapszisok válogatásában szelekciós jelentősége van, és ez a működés kialakításá-

nak egyik tényezője lehet. Erre utal az a vizsgálat, melyben a béka szájjárását és -nyitását irányító motoros sejteket alakjuk harminckét morfológiai paraméterük alapján, multivariáns statisztikai módszerrel, amivel ezeket a sejteket két, funkcionálisan különböző csoportra tudjuk szétválasztani (Matesz et al., 1995). Több hasonló példát lehetne még említeni, ahol genetikailag determinált idegsejtelakhoz jellegzetes működés rendelhető, de nyilvánvaló, hogy az idegi kapcsolatok számtalan sokaságának elrendezésében epigenetikai mechanizmusoknak is szerepet kell hagynunk –, hiszen még az egyetétű ikerpárok agyveleje sem azonos.

2. A próba-szerencse mechanizmusok eredményeinek visszajelzései bármely rendszer szerkezetének a kialakításában döntő fontosságúak. Közismert, hogy a perifériás eseményekről érkező külső *feedback* jelzések milyen szerepet játszanak az idegrendszer működésében. Az idegrendszer kutatásában reneszánszát éli az 1951-ben két, egymástól független tanulmány (Sperry, 1950; (von) Holst, 1950) által leírt *belső* feedback mechanizmusok vizsgálata. Ez az agyi hierarchia különböző szintű központjai között létrejövő oda-vissza jelzésekkel áll, mintegy ellenőrzi az elindított idegi impulzussorozat irányát, intenzitását és egyéb paramétereit, ismételt lehetőséget adva mindezek módosítására. Úgy gondolják, hogy automatikusnak látszó cselekvéseink pontossága mögött ezek a mechanizmusok állnak.

3. Az idegi működés dinamizmusa mögött az idegszövet nagyfokú alakíthatósága áll. A már egyszer kialakult forma, az idegsejtek nyúlványrendszere külső behatásra változhat. Ismert, hogy a dendritek dúsabban ágazódnak el a kísérletesen megnövelt impulzusmennyiség irányába, másrészt elsorvadhatnak valamely input csatorna elzárásakor. Az idegszövet nagyon érzékenyen reagál a *use-disuse*

elvére. Nagyon sok idegsejt dendritjén apró, tüskeszerű nyúlványok vannak, melyek mind szinaptikus helyek. Ezek számbeli változása különböző használat-nemhasználat kísérletekben kimutatható.

A működésbeli plaszticitásnak a különböző gátlómechanizmusok általi manipulálás ad szinte áttekinthetetlen lehetőséget a *funkcionális* organizáció alakítására. Sok szinaptikus végződésen túl egy másik szinapszis, amely gátolhatja, vagy éppen serkentheti annak működését. Néhány gátló sejt nyúlványrendszerén keresztül más idegsejtcsoportot összehangoltan gátolhat, majd felszabadíthat a gátlás alól, ezáltal működésük ritmikus szinkronizációját idézheti elő. Ennek a működésnek a tanulásban tulajdonítanak jelentőséget (Freund, 2001). A gátlás alá kerülő gátló sejt a gátlás gátlásával hirtelen aktivitást válthat ki. Gátlások körülhatárolhatnak aktív területeket, és csak válogatott sejteket engednek működni. Ezt kollaterális gátlásnak nevezik, fontos szerepe van a látásban. Sok helyen vannak ún. alvó szinapszisok, melyek bizonyos input csatornák megszüntetésével szabadulnak gátlás alól, és váratlan hatásuk jelentkeznek. Mindezek teljes áttekinthetése külön tanulmányt igényelne.

4. A korábbi tapasztalatok csökkentik a próbálkozások számát. Ezt úgy is felfoghatjuk, mint a tanulásnak az idegi organizációra kifejtett hatását. A fejlődő idegrendszer tapasztalatokat gyűjtve mintegy programozza önmagát, és a fenti mechanizmusokat használva alakítja ki saját funkcionális organizációját. Ez a tanulási forma az agy minden szintjén lehetséges, sőt – a korábbi elképzeléstől eltérően – még a gerincvelő szintjén is (Wolpaw, 1997). Az ilyen „ontogenetikai” tanulás mellett roppant fontos a „filogenetikai” tanulás, mikor nemzedékek adják át tapasztalataikat. Ez lehetséges tanítás, utánzás révén, de elképzelhető az eredeti DNS szekvencia megváltoztatása nélküli átörökítés is. A DNS-ben tárolt információt a transz-

kriptor fehérjék meghatározott kombinációja és hatásának tér- és időbeli szekvenciája hívja le. Ezek legtöbbje nem idegszövet-specifikus. A csontszövet differenciálódását irányító faktornak például alapvető szerepe van az idegszövet organizációjában. A transzkriptor kombinációk tér- és időbeli megjelenésének alig észrevehető változásai genetikusan rögzíthetők a filogenetikai tanulást. A probléma részletes vizsgálata messze vezetne az agy evolúciójának igen fontos kérdésében.

5. Újabb vizsgálatok egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a már említett extraszinaptikus információátvitelnek (Vizi, 2000). A kísérletek nehézsége miatt ez a terület még meglehetősen felderítetlen. A sejt közötti térben szabadon található transzmitterek, bioaktív peptidek, hormonok és szénhidrát tartalmú fehérjék extraszinaptikus receptorokhoz kötődve befolyásolják az idegsejt ingerületi állapotát, anyagcseréjét és differenciálódását. Ezek a hatások a szelekciós folyamatok további számtalan forrását kínálják.

Mindezek alapján úgy tűnik, hogy az idegi impulzusok áramlási útvonalának egy része genetikailag rögzített, másik része epigenetikusan, *szelektív* próba-szerencse útján alakul ki. A két rész közötti arányt nem ismerjük, de az 5. és 6. tétel alapján a valóságot az összes részletjelenség feltárása nélkül is megismerhetjük. Biztosra vehető, hogy a szelektivitáson alapuló önorganizációs rendszerben az egyedi szinapszis helyét és hatását – az idegrendszer belső, dinamikus logikájából adódóan – sosem ismerhetjük meg. Ez ugyanis csak egy statikus rendszerben lenne lehetséges, amely alkalmatlan az életfolyamatok szabályozására. Dinamikus meghatározatlanságából eredő teljesítményét az emberi agynál csodálhatjuk, amely végül is, éppen ezen tulajdonságánál fogva, megismeri a megismerés határait.

**Kulcsszavak:** *a bonyolultság szerkezete; aggregate kölcsönhatások, szelektív próba-szerencse; sejt- és szövetdifferenciálódás; az idegszövet szerveződése*

## IRODALOM

- Birinyi András – Antal Miklós – Wolf Ervin – Székely György (1992): The Extent of the Dendritic Tree and the Number of Synapses in the Frog Motoneuron. *European Journal Neuroscience*. **4**. 1003-1012.
- Briscoe, James – Pierani, Alessandra – Jessell, Thomas M. – Ericson, Johan (2000): A Homeodomain Protein Code Specifies Progenitor Cell Identity and Neuronal Fate in the Ventral Neural Tube. *Cell*. **101**. **4**. 435-445.
- Brändle, Kurt – Székely György (1973): The Control of Alternating Coordination of Limb Pairs in the Newt (*Triturus vulgaris*). *Brain, Behavior and Evolution*. **8**. 366-385.
- Brezina, Vladimir – Weiss, Klaudiusz R. (1997): Analyzing the Functional Consequences of Transmitter Complexity. *Trends in Neurosciences*. **20**. 538-543.
- Drescher, Uwe – Bonhoeffer, Friedrich – Müller, B. K. (1997): The Eph Family in Retinal Axon Guidance. *Current Opinion in Neurobiology*. **7**. 75-80.
- Edelman, Gerald Maurice – Jones, Frederick S. (1998): Gene Regulation of Cell Adhesion: A Key Step in Neuronal Morphogenesis. *Brain Research Reviews*. **26**. 337-352.
- Eigen, Manfred (1971): Selforganization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules. *Naturwissenschaften*. **58**. 466-521.
- Freund Tamás (2001): A théta aktivitás keletkezési mechanizmusa és feltételezett funkciója. *Magyar Tudomány*. **10**. 1172-1175.
- Gerfen, Charles R. (1992): The Neostriatal Mosaic: Multiple Levels of Compartmental Organization in the Basal Ganglia. *Annual Review of Neuroscience*. **15**. 285-320.
- Lin, Jonathan H. – Saito, Tetsuichiro – Anderson, David J. – Lance-Jones, Cynthia – Jessell, Thomas M. – Arber, Silvia (1998): Functionally Related Motor Neuron Pool and Muscle Sensory Afferent Subtypes Defined by Coordinate ETS Gene Expression. *Cell*. **95**. 393-407.
- Matesz C. (Klára) – Birinyi András – Kothalawala, Dulana Saman – Székely György (1995): Investigation of the Dendritic Geometry of Brain Stem Motoneurons with Different Functions Using Multivariate Statistical Techniques in the Frog. *Neuroscience*. **65**. 1129-1144.
- Simon, Herbert A. (1962): The Architecture of Complexity. *Proceedings of the American Philosophical Society*. **106**. 467-482.

- Sperry, Roger W. (1963): Chemoaffinity in the Orderly Growth of Nerve Fiber Patterns and Connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **50**. 703-710.
- Sperry, Roger W. (1950): Neural Basis of the Spontaneous Optokinetic Response Produced by Visual Inversion. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. **43**. 482-489.
- Székely György (1963): Functional Specificity of Spinal Cord Segments in the Control of Limb Movements. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*. **11**. 431-444.
- Székely György (1990): Problems of the Neuronal Specificity Concept in the Development of Neural Organization. *Concepts in Neuroscience*. **1**. 165-97.
- Szentágothai János – Arbib, Michael A. (1974): Conceptual Models of Neural Organization. *Neurosciences Research Program Bulletin*. Vol. 12. **3**. 307-510.
- Vizi E. Szilveszter (2000): Role of High-Affinity Receptors and Membrane Transporters in Nonsynaptic Communication and Drug Action in the Central Nervous System. *Pharmacological Reviews*. **52**. 63-89.
- Holst, Erich von – Mittelstaedt, Horst (1950): Das Reafferenzprinzip. (Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie.) *Naturwissenschaften*. **37**. 464-476.
- Wolpaw, Jonathan R. (1997): The Complex Structure of a Simple Memory. *Trends in Neurosciences*. **20** 588-594.

