

A CSIGAAGY NEM BICIKLI, AVAGY: ELEMI IDEGRENSZERI FOLYAMATOK ÉS A TANULÁS EVOLÚCIÓSAN KONZERVÁLÓDOTT SEJTES-MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSAINAK VIZSGÁLATA PUHATESTŰ IDEGRENSZEREKEN*

Kemenes György

tudományos tanácsadó, MRC kutatócsoport-vezető,
Sussexi Idegtudományi Kutatóközpont, Brighton, Egyesült Királyság – g.kemenes@sussex.ac.uk

Az elmúlt mintegy ötven évben a gerinctelen és elsősorban a puhatestű állatok idegrendszerein végzett vizsgálatok döntő módon járultak hozzá az idegi ingerületképzés és -terjedés, valamint a tanulás és emlékenyom-kialakulás sejtens-molekuláris folyamatainak megértéséhez. E folyamatok közül több olyan bizonyult, amely az evolúció során kevés változáson ment keresztül, és így egyszerűbb idegrendszerekben való vizsgálatokkal fontos betekintést nyerhetünk a fejlettebb idegrendszerek elemi és komplex működésének alapvető mechanizmusába.

Sok kiténő külföldi és magyar idegtudós kollégám az emlős agy közvetlen vizsgálatával próbálja – rendkívül nagy sikerrel – annak legbonyolultabb funkcióit feltárni (lásd: *Agy és tudat*. in Magyar Tudomány. 2001. október). Ha az állati idegrendszereket autókhoz hasonlítanánk, nyilvánvaló, hogy az emlős idegrendszer és különösen az emberi agy, mondjuk, egy Rolls Royce-nak felelne meg, és ha egy ilyen luxusautó összes bonyolult funkcióját meg akarjuk ismerni, ezt valóban csakis annak közvetlen tanulmányozásával érhetjük el. Azt azonban talán könnyű

belátni, hogy ha csak a Rolls Royce mint robbanómotorral meghajtott jármű általános működési alapelveiről akarunk képet alkotni, ezt akár egy Trabant alapos vizsgálatával is megtehetjük (még akkor is, ha a Trabantot sokan nem is tekintik autónak!). Ennek az az előnye is megvan, hogy ebben az esetben a luxusautóban meglévő bonyolult, de a működés lényegét nem érintő komponensek és funkciók (fedélzeti számítógép, légkondicionálás, minibár, stb.) nem nehezítik meg az alapelvek megértését. Ezzel szemben az is világos, hogy még a legdrágább és legbonyolultabb kerékpár legalapabb vizsgálatával sem jutunk közelebb még a legegyszerűbb autó működésének megértéséhez sem. Ezt azért fontos hangsúlyoznunk, mert még az élő természettudományok iránt általában érdeklődő, de az idegtudományokban nem járatos közönség körében is elterjedt az a nézet, hogy az emlős és különösen az emberi agy az idegrendszer fejlődésének olyan magas szintjét képviseli, amelyhez képest, hogy az autó hasonlatnál maradjunk, az egyszerűbb, különösen a gerinctelen, idegrendszerek legfőljebb biciklinek tekinthetők, tehát olyan járműnek, amelynek működését hiába vizsgáljuk, tapasztalat sem jutunk közelebb az autó működésének megértéséhez.

* Ezt a tanulmányt szüleimnek, dr. Kemenes Egonnak és dr. Kemenes Egonnának, valamint feleségemnek, Dr. Kemenesné dr. Kiss Ildikónak ajánlom sok szeretettel.

Hogy a fenti nézet helytelen, azt már a zseniális, Nobel-díjas spanyol neuroanatómus, Santiago Ramón Y Cajal, az ún. neuronan és így a modern idegtudományok alapító atyja is felismerte, annak ellenére, hogy a XIX.-XX. század fordulóján, amikor korszakalkotó kutatásait végezte, a funkció vizsgálatára közvetlen alkalmas elektrofiziológiai módszerek még nem álltak a gyakorlatban rendelkezésre (bár az olasz Luigi Galvani már a XVIII. század végén fölfedezte az állati elektromosságot, és a német Emil du Bois-Reymond, Johannes Müller és Hermann von Helmholtz már a XIX. században kimutatták, hogy egy idegsejt elektromos aktivitása meghatározott módon befolyásolja a közelében lévő többi sejtet). Cajal még a legegyszerűbb féregidegrendszer és a magasan fejlett emlős agy közötti különbséget is csak olyan bonyolultságbeli különbségnek tartotta, amely mondjuk egy egyszerű zsebóra és egy csillagászati óra között van; bár az utóbbi rendkívüli pontossággal mutatja a másodperceket, perceket és órákat, sőt a Föld pozícióját és mozgását más bolygókhoz képest, az előbbi is tökéletesen ellátja az órák alapvető feladatát, amely az idő múlásának mérése. Ugyanígy, érvelt Cajal, a legegyszerűbb gerinctelen idegrendszer is tökéletesen alkalmazkodott azokhoz a környezeti feltételekhez, amelyek között az adott gerinctelen állatfaj eddigi evolúciója zajlott. Ennek funkcionális kifejeződése az, hogy még a legegyszerűbb idegrendszerek is képesek betölteni az idegrendszer legfontosabb általános feladatát – az organizmust alkotó többi szervrendszer működésének a belső és külső környezet gyakran változó követelményeinek megfelelő összehangolását.

Egy másik ezzel összefüggő fontos gondolat a darwini szelekciós elméletre vezethető vissza. A törzsfelődés során több olyan sejtes-molekuláris szabályozási mechanizmus alakult ki korán, tehát a gerinctelenek és gerincesek közös őseinek szintjén, amely

azután „kiállta az idő próbáját” (tehát ellenállt a szelekciós nyomásnak), és emiatt legfőkébb csak kis változásokon ment át mind a gerinctelen, mind a gerinces evolúció során. Jó példa erre az embrionális tesztfelődést megszabó, ún. homeobox génegyüttes, amelyet az ecetmuslicában (*Drosophila sp.*) fedeztek fel, és amelyhez felépítésben és funkcióban nagymértékben hasonló génegyütteseket találtak később az egér és az ember genomjában is. Már Cajal is felvetette azt a gondolatot, hogy az idegrendszer törzsfelődése során is számos ilyen „konzerválódott” mechanizmus alakult ki, és ezek férgek, puhatestűeken és rovarokon végzett vizsgálatával közelebb juthatunk az ilyen mechanizmusok megértéséhez az emlős agyban is.

A jelen tanulmánynak az a célja, hogy immár a Cajal óta főlhalmozódott hihetetlen nagy mennyiségű új ismeret háttérében bemutassa, hogy a puhatestű idegrendszerek (amelyeken sokfajta nagy sikerű ideglettani kutatómunka folyik szerte a világban) és a legfejlettebb emlős idegrendszerek (beleértve az emberi agy) működési alapelvei azonosak, és hogy ez az azonoság nemcsak a legalapvetőbb idegrendszeri jelenségekre, hanem a tanulás és memóriakialakulás bizonyos molekuláris folyamataira is kiterjed. Ennek azért van nagy jelentősége, mert minden idegrendszer – beleértve az emberi agyat – talán legbonyolultabb folyamatai éppen a tanulási jelenségekkel függenek össze, és ezek sejtes/molekuláris alapelveinek feltárása az egyes idegsejtek szintjén még ma is sokkal könnyebb a számban kisebb, de méretben jelentősen nagyobb idegsejtekkel rendelkező puhatestűekben, mint a rendkívül bonyolult idegrendszerrel bíró emlősökben.

A puhatestű állatok óriás idegsejtjeit már a XIX. században fölfedezték, de az ideglettani vizsgálatok szempontjából igazi jelentőséget csak a múlt század 30-as éveiben

nyertek. Miután a 20-as években az angol Lord Edgar Adrian fölmerte, hogy az idegsejtek elektromos működésének alapegysége az idegimpulzus vagy akciós potenciál, 1936-ban a szintén angol John Z. Young fölfedezte a neurofiziológiai kutatások számára a tintahal több mint 1 mm vastag és 10 cm hosszú óriás axonokkal rendelkező idegsejtjeit (amelyeket először 1909-ben az amerikai L. W. Williams írt le). Míg Williamsé volt e sejtek felfedezésének érdeme, Youngnak tulajdonítható az az alapvető felismerés, hogy az óriás axonok rendkívül alkalmas kísérleti objektumok olyan kísérletekhez, amelyeknek célja az idegrendszer működésének megértése. Ezen a nagy jelentőségű, de meglehetősen általános felismerésen kívül Young az elsők között mutatott rá arra is, hogy ha meg akarjuk ismerni az akciós potenciál keletkezésének mechanizmusát, ezt csak úgy lehet elérni, ha egy elektródával az axon *belsejéből* vezetjük el, és így mérjük a sejtmembránon keresztül föllépő elektromos változásokat.

Young felismerése után nem sokkal ezt a gyakorlatban az amerikai Kenneth Cole és Howard Curtis, valamint az angol Alan Hodgkin (aki Cole-tól és Curtistól „leste el” a tintahal axon használatát, és vezette azt be a brit laboratóriumokban), Andrew Huxley és Bernard Katz meg is valósította. Nekik tulajdoníthatók az első intracelluláris elvezetések, amelyeken az akciós potenciál alakja és a háttérében álló membránkonduktancia-változások egyaránt tisztán láthatók. Cole fejlesztette ki a feszültségzár (voltage-clamp) módszert, amelyet aztán Hodgkin, Huxley és Katz óriási sikerrel használt a nyugalmi és akciós potenciál és az ingerületterjedés ionos mechanizmusainak leírásához.

1952-ben jelent meg Hodgkin és Huxley korszakalkotó cikksorozata (az egyik cikkben Katz is szerzőtárs volt), amelyben részletesen leírták a tintahal axon használatára épülő kísérleteiket. Az idegsejt elektromos

működésének részletes megértését először lehetővé tevő eredményeikért 1963-ban Hodgkint és Huxleyt Nobel-díjjal jutalmazták. Az elektrofiziológiai kísérleti technikák további fejlődésével lehetővé vált, hogy mások gerincesek idegsejtjein is hasonló méréseket végezzenek el, és ez hamarosan világhosszá tette, hogy minden idegsejt, beleértve az emberi agy sejtjeit, lényegében azonos módon tartja fenn a nyugalmi potenciált, hozza létre és közvetíti az akciós potenciálokat. 1977-ben Hodgkin (akivel a 80-as évek vége felé a brit Élettani Társaság egyik előadójaként még nekem is volt szerencsém találkozni) a következőt jegyezte meg: „az, hogy Young 1936-ban bevezette a tintahal idegrost kísérleti használatát, nagyobb mértékben járult hozzá a neurofiziológia fejlődéséhez, mint bármilyen más felfedezés az elmúlt negyven év során”.

A tintahal kísérleti állatként való használata még további két Nobel-díjjal jutalmazott munka sikeréhez járult hozzá. Az egyik az amerikai George Wald nevéhez fűződik, akit 1967-ben tüntettek ki a látás kémiai és fiziológiai folyamatainak összehasonlító élettani szemléletű feltárásáért. Az ő munkássága azt támasztotta alá, hogy az idegrendszer alapvető működési módjai és azok kémiai és élettani háttere még az olyan specializált idegsejtek, mint a retina sejtjei szintjén is nagymértékben konzerválódtak az evolúció során. A másik Nobel-díjas (1970) az angol Sir Bernard Katz volt (ugyanő vett részt Hodgkinék eredeti kísérleteiben is), aki a tintahal ideg-izom kapcsolat vizsgálatával tisztázta a kémiai ingerületátvitel (neurotranszmisszió) alapvetően fontos kérdéseit, elsősorban a kémiai átvivőanyag-felszabadulás kvantális jellegét. A japán Hagiwara Szuszumu és az amerikai Theodore H. Bullock a tintahal idegi szinapszisének vizsgálatával írta le elsőként a kémiai áttevődésű szinapszis működését. A későbbi vizsgálatok megállapították, hogy a kémiai szinapszisok

a gerinces állatokban is ugyanilyen elevek alapján működnek, és a kémiai átvivőanyagok nagy részét (például szerotonin, dopamin, acetilkolin, glutaminsav) mind a gerinctelen, mind a gerinces állatok idegrendszerében föllelhetjük.

A múlt század 50-es éveinek vége felé már nyilvánvaló volt tehát, hogy az elemi neuronális mechanizmusok és az ingerület-áttevődés terén az egyszerűbb (köztük a puhatestű) és bonyolultabb idegrendszerek (köztük az emberi agy) is alapvető azonosságot mutatnak.

Ez a fontos felismerés nyitotta meg az utat olyan új kutatások előtt, amelyek a puhatestű idegrendszerek működésének elemzésével az elemi jelenségek vizsgálatának továbbfejlesztése mellett a magatartás idegi szabályozómechanizmusainak feltárására irányultak. Erre a célra különösen a Gastropodák központi idegrendszere bizonyult alkalmasnak, ahol gyakran találhatóunk óriás, és több fajban (*Aplysia*, *Lymnaea*) élénken pigmentált idegsejteket, amelyeket elektrofiziológiai kísérletekben a francia Angélique Arvanitaki alkalmazott először. A Gastropoda idegrendszerek vizsgálatán alapuló neurobiológiai kutatások a múlt század hatvanas éveiben indultak el több európai laboratóriumban, elsők között a Magyar Tudományos Akadémia Tihanyi Biológiai Kutatóintézetében (jómagam is itt kezdtem kutatói pályámat, és ahol, néhány hosszabb-rövidebb külföldi úttal megszakítva 1979 és 1990 között folytattam kutatásaimat). A hatvanas években létrehozott új laboratóriumokban (Amszterdam, Jan Lever; Párizs, Ladislav Tauc; Southampton, Gerald Kerkut; Moszkva, Dimitrij Szaharov; Tihany, Salánki János és S. Rózsa Katalin) megkezdett puhatestű neurobiológiai munkák korai eredményei is alátámasztották, hogy számos, a gerincesekben is föllelhető elemi és bonyolultabb idegi szabályozási mechanizmus hatékonyan vizsgálható puhatestű idegrendszerekben.

A tanulás evolúciósan konzerválódott molekuláris mechanizmusainak későbbi megértését talán legjobban elősegítő munka is igazából e laboratóriumok egyikéből indult el, bár később főleg amerikai kutatóhelyeken bontakozott ki. 1961-ben egy fiatal amerikai pszichiáter, Eric R. Kandel meglátogatta Tauc párizsi laboratóriumát, ahol közösen fedezték fel a heteroszínaptikus facilitáció jelenségét az *Aplysia* nevű tengeri meztelen csiga faj idegsejtjeit vizsgálva. Ennek az a lényege, hogy két idegsejt közötti színaptikus kapcsolat erőssége megnő, ha előzőleg az egyik (ún. preszínaptikus) sejt színaptikus végződése erős bemenetet kap egy harmadik sejt színaptikus végződésén át.

Ezt követően az Egyesült Államokban a 70-es évek elején óriási lendülettel indultak meg azok a munkák, amelyek *Aplysiában* a habituáció, szenzitizáció és klasszikus elkerülési kondicionálás sejtjes mechanizmusait először írták le az ún. „egyszerű rendszer” (simple systems), vagy más néven redukcionista megközelítési módra építve (Eric R. Kandel, Irving Kupfermann, Vincent Castellucci, Harold Pinsker, Tom Carew, Jack Byrne, Robert Hawkins, Tom Abrams, Terry Walters, Craig Bailey, Mary Chen és sokan mások). Ezzel párhuzamosan egy másik tengeri meztelen csiga fajban (*Hermisenda crassicornis*) is sikerült tisztázni egy kondicionált elkerülési válasz neurobiológiai alapjait (Daniel Alkon, Terry Crow és mások). Ez volt az az időszak, amikor emlősállatokban is nagy lendületet vettek a tanulási mechanizmusok megértésére irányuló elektrofiziológiai kísérletek (lásd például Baranyi Attila és Fehér Ottó immár klasszikusnak számító kísérleteit a macska mozgatókérgének piramissejtjein), és ezek a már említett puhatestűeken végzett kísérletekkel együtt a 80-as évek végére elvezettek ahhoz a felismeréshez, hogy mint az elemi folyamatok terén, úgy a tanulás sejtjes folyamataiban is sok közös vonás van a puhatestű és emlős idegrendszerek között.

A következő általánosnak tűnő alapelvek bontakoztak ki:

1. Az idegrendszeri plaszticitás (tanulási-képesség) már meglévő idegsejthálózatokban lezajló változásokhoz köthető.

2. A plaszticitás előfordulása nem korlátozódik egyetlen idegrendszeri területre vagy idegsejttípusra.

3. A rövid ideig tartó plasztikus változások ún. második hírvívő rendszerek működésével és ioncsatornák (főként kálium- és kalciumcsatornák) módosulásával függnek össze. A második hírvívő rendszerek megnövekedett aktivitása olyan hosszabb idejű változásokat is triggerelhet, amelyek a tartós emléknymok kialakulásában játszanak szerepet (1. ábra).

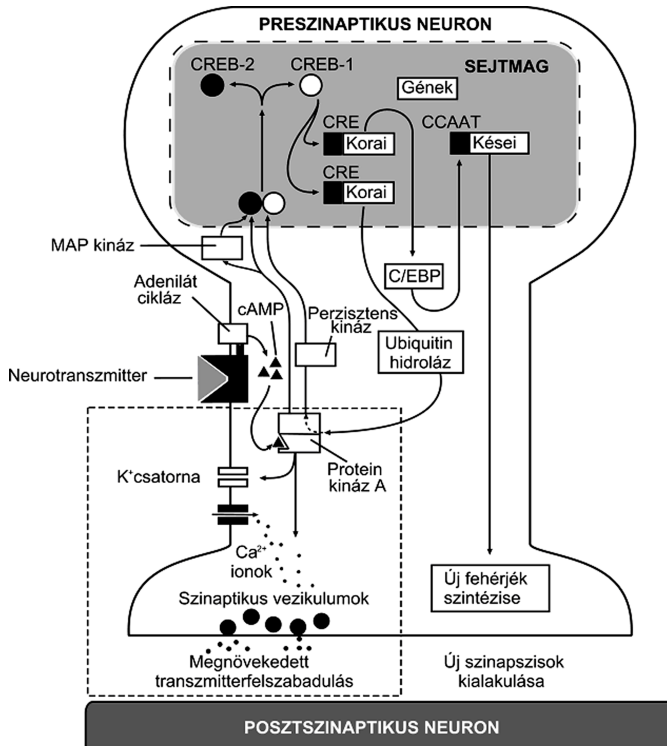
4. A plasztikus változások nem korlátozhatók egy meghatározott idegrendszeri területre vagy neuronra, és nem korlátozhatók egyetlen fajta speciális membránfolyamatra sem. A különböző típusú kifelé irányuló káliumáramok megváltozása és az ezzel összefüggésben álló, fokozódó kalciumbeáramlás hatására megnövekedett transzmitter-felszabadulás (1. ábra) azonban olyan általános mechanizmusnak tűnik, amely inkább csak részleteiben különbözik az egyes fajok között.

Bár a felsorolt közös vonások a gerinces és gerinctelen idegrendszer tanulási hátterében álló sejtes mechanizmusokban szembevetődnek, nehezen eldönthető, hogy ezek is evolúciósan erősen konzerválódtak alapvető folyamatokra épülnek-e, vagy csak hasonló funkciójú, de az evolúció során párhuzamosan kialakult jelenségek. Más a helyzet bizonyos típusú tartós emléknymok kialakulásának sejtszinten lezajló folyamatairól, amelyek minden eddig leírt esetben hasonló típusú gének aktiválásával, új mRNS- és fehérjeszintézissel járnak. A nyolcvanas évek közepe óta rohamosan fejlődő molekuláris biológiai módszerek használatával megint csak az *Aplysiában* sikerült először

feltárni azokat a molekuláris mechanizmusokat, amelyek tartós emléknym kialakulásához vezetnek, legalábbis egyes idegsejtek szintjén (Kandel 2001). Ez jelentősen hozzájárult ahhoz, hogy Eric R. Kandel munkásságát 2000-ben élettani és orvostudományi Nobel-díjjal jutalmazták, és ez a puhatestű állatok idegrendszerén folytatott vizsgálatok fontosságának rendkívül magas szintű elismerését jelzi.

A tartós emléknym kialakulása során a kulcsfontosságú lépések közé tartozik a ciklikus AMP által közvetlenül vagy közvetve aktivált kináz típusú enzimek (protein kináz A, MAP kináz) sejtmagba való belépése, ahol azok ún. transzkripció (RNS átírást beindító) faktorokat (például CREB, ciklikus AMP-re válaszoló elemet (CRE) kötő protein) képesek aktiválni (1. ábra). Ezeknek az a rendkívül fontos szerepük, hogy különböző típusú addig hallgatag gének CRE szakaszaihoz kötődve azokat aktiválják, és így beindítják azokat a többlépcsős molekuláris folyamatokat, amelyek új hírvívő RNS és fehérje szintéziséhez és végső soron a neuronok közötti szinaptikus kapcsolatok tartós megerősödéséhez vezetnek (1. ábra). Az elmúlt évtized nagy jelentőségű felfedezése volt az, hogy egyrészt a CREB proteinek kódoló gének felépítése rendkívül hasonló a csigáktól elkezdve az ecetmuslicán át az egérig és az emberig, másrészt, hogy a CREB által aktivált gének és további molekuláris mechanizmusok is rendkívül erősen konzerválódtak (Miller et al., 1998).

Az *Aplysiához* és *Drosophilához* hasonlóan a *Lymnaea stagnalis* nevű csigafaj (nagy mocsári csiga), amelyen jómagam folytatom az asszociatív tanulás sejtes-molekuláris megértését célzó vizsgálataimat, CREB proteint kódoló génje mintegy 85 % homológiát mutat az emlős CREB gén szerkezetével, és ún. foszforilációs és CRE kötő szakaszai gyakorlatilag azonosak a hasonló funkciót betöltő emlős CREB génszaka-



1. ábra • A rövid idejű és tartós szenzitizáció kialakulásához vezető molekuláris folyamatok preszinaptikus komponenseinek áttekintése az *Aplysia* idegrendszer vizsgálatával elért eredmények alapján. Az ábra egy szenzoros neuront mutat sémás változatban. A rövid idejű szenzitizáció kialakulásának folyamata (szaggatott vonallal határolt négyszögben) a preszinaptikus végződés membránjában lévő káliumcsatornák protein kináz A enzim által való átmeneti foszforilációjára épül. Ezt a szenzitizáló ingerületi pálya neurotranszmittere váltja ki az adenilát cikláz enzim aktiválásával, amely cAMP képződését eredményezi. A cAMP a protein kináz A enzim szabályozó alegységéhez kötődve aktiválja annak katalitikus alegységét, és ezzel alkalmassá teszi azt kálium ioncsatorna-fehérjék foszforilálására. A káliumcsatorna foszforilációja annak bezáródásához, így az akciós potenciál időtartamának megnövekedéséhez, és az így hosszabb ideig nyitva maradó feszültség által aktivált káliumcsatornák át fokozott kalciumbeáramláshoz vezet. Ez megnövekedett transzmitter-felszabadulást és így erősebb posztzinaptikus választ eredményez, amelynek a végeredménye fokozott

magatartási reakció lesz egy előzőleg gyenge hatású ingerre. Mindezek a folyamatok az idegsejt sejtmagon kívüli részeiben, elsősorban a szinaptikus végződésben zajlanak le. A tartós memória kialakulása ezzel szemben olyan folyamatokhoz kötött, amelyek jórészt a sejtmagban zajlanak le, és génaktiválással járnak. Ezek a folyamatok a MAP kináz és a protein kináz A enzimek sejtmagba való belépésével kezdődnek. A sejtmagba belépve ezek az enzimek aktiválják a CREB ún. aktivátor változatát (CREB-1), míg inaktíválják az ún. represszor változatot (CREB-2). Az aktivált CREB korai gének CRE szakaszához kötődve azok működését beindítja, és ez a C/EBP nevű újabb transzkripció faktoron át kései gének aktiválásához vezet, illetve más korai gének (pl. ubiquitin hidroláz) aktiválásán át azt eredményezi, hogy a protein kináz A enzim katalitikus alegysége perzisztensen aktívá válik. Mindezen folyamatok végeredménye a megnövekedett fehérjeszintézis, amely új szinapszisok kialakulásában játszik szerepet. Mind a rövid, mind a tartós memória itt bemutatott molekuláris lépései igen hasonlóan bizonyultak a gerinctelen és gerinces állatok eddig leírt sejt szintű tanulási modelljeiben.

szokkal. Ez azért is érdekes, mert a *Lymnaea* táplálkozási magatartását etológiai módszerekkel vizsgálva mi mutattuk ki először, hogy puhatestű állatok is képesek addig csak gerincesekben megfigyelt komplex asszociatív tanulásra, amely tartós emléknymó kialakulásával is jár (Kemenes – Benjamin, 1989). Ez a tanulás a táplálkozási válasz érintési és kémiai ingerekkel történő kondicionálására épül. Az ilyen ún. *appetitiv tanulásnak* az az etológiai jelentősége, hogy eredményeképpen a vízcsigák természetes környezetükben, ahol sokféle növényi anyaggal táplálkoznak, képesek például már az útjukba kerülő növényi anyag textúrája alapján eldönteni, hogy az ehető-e vagy nem, és ha igen, milyen tápanyagokban gazdag. Tudományos szempontból az ilyenfajta tanulási jelenségek vizsgálata egyszerűbb idegrendszerrel rendelkező állatokban azért rendkívül gyümölcsöző, mert szemben az Eric R. Kandel által is alkalmazott ún. redukcionista megközelítési móddal, a magatartási szintről kiindulva, sőt azzal párhuzamosan teszi lehetővé a tanulás idegi szabályozási folyamatainak vizsgálatát. Az általunk vizsgált *Lymnaea*-ban például a háromfázisú ritmikus táplálkozási mozgásokat létrehozó idegrendszeri hálózat olyan részleteiben ismert (Staras et al., 1998, 2003; Straub et al., 2002), hogy ez lehetővé teszi azonosított idegsejtekben lezajló elektrofiziológiai változások nyomon követését a tanulás során (Kemenes et al. 1997; Staras et al., 1999; Benjamin et al., 2000).

A fenti neuroetológiai megközelítési mód alkalmazásával nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak a gerinctelen állatokon eddig leggyakrabban vizsgált egyszerű nem-asszociatív (habituáció, szenzitizáció), de bonyolultabb asszociatív tanulási folyamatok általános molekuláris alapelvei is föltárhatók puhatestű állatok idegrendszerének vizsgálatával. Ezen a téren mára már jelentős új eredményeket értünk el, amelyek először igazolták, hogy a *Lymnaea* asszociatív tanu-

lási folyamataiban az emlősökben megfigyeltékhez azonos módon fontos szerepet játszik a protein kináz A és a MAP kináz, valamint a protein kináz A-val a CREB aktiválása során szinergista hatású nitrogén-oxid (NO) és ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) (Kemenes et al., 2002).

A korai, főleg *Aplysián* végzett elemzések szerint az asszociatív tanulás során lezajló szinaptikus változások ún. nem-hebbi típusúak. 1949-ben Donald Hebb kanadai pszichológus posztulálta azokat a változásokat, amelyek a szinaptikus kapcsolatok megerősödéséhez vezetnek. Ennek a folyamatnak lényege az, hogy két szinaptikusan kapcsolt sejt időben egybeeső aktivitása a szinaptikus kapcsolat megerősödéséhez vezet. Az ilyen típusú szinapszisok a szakirodalomban hebbi szinapszis néven váltak ismertté. Terje Lømo norvég tudós 1966-ban fedezte fel a tartós potenciózódás (long-term potentiation, LTP) jelenségét az emlősagyban, amelyet aztán 1973-ban angol kollégájával, Timothy Bliss-szel együtt írt le részleteiben. Hamar világhíressé vált, hogy szemben az *Aplysiában* leírt ún. aktivitás-függő preszinaptikus facilitációval, amelyről úgy vélik, hogy ez a klasztrikus kondicionálási sejtmechanizmusa, az LTP hebbi típusú asszociatív folyamat, amelynek kialakulása során mind a pre- mind a posztzinaptikus sejt működése rendkívül fontos szerepet játszik. Mivel az LTP (és LTD, tartós depresszió) eddig az egyetlen olyan ismert sejtmechanizmus az emlősagyban, amely elvileg asszociatív tanulást közvetíthet, úgy tűnt, hogy mégiscsak lényegi eltérések lehetnek a puhatestű és emlős sejtmechanizmusok között. A kilencvenes években azonban kiderült, hogy megfelelő kondicionálási paradigma alkalmazásával *Aplysiában* is fölépíthető olyan asszociatív tanulás, amely hebbi típusú változásokon alapul, sőt az emlősagyhoz hasonlóan, a glutaminsav mint pre-szinaptikus transzmitter és N-methyl-D-aszpartát

(NMDA) típusú posztszinaptikus glutaminsav receptorok működésére épül (Murphy et al., 1997).

A puhatestű állatokban, így az általunk használt *Lymnaea*-ban is, az eddig vizsgált tanulási mechanizmusok mind olyan memóriaformák kialakulásával függenek össze, amelyek az ún. nem-deklaratív vagy implicit emléknymok példái. Ezek olyan tanulási formák eredményeképpen jönnek létre, mint a habituáció, szenzitizáció, pavlovi és operáns kondicionálás vagy különböző motoros készségek elsajátítása. Attól messze vagyunk még, hogy az emlős- és különösen az emberi agyra jellemző rendkívül bonyolult, ún. epizodikus memória kialakulásának és fennmaradásának molekuláris hátterét is megértsük, és nem valószínű, hogy ebben a gerinctelen és köztük a puhatestű modellek közvetlenül hasznosak lehetnek. Valószínű azonban, hogy a legbonyolultabb memóriafunkciók is olyan alapkövekből épülnek föl, amelyeket már az evolúció során korán megjelent, a gerinctelen és gerinces állatokban

egyaránt működő tanulási folyamatok is alkalmaztak, és amelyek jó részét már eddig is puhatestű idegrendszerek vizsgálatával sikerült feltárni. Ezért remélem, hogy e tanulmány elolvasása után az olvasó elfogadja, hogy a csigaagy még az emberi agy Rolls Royce-ához képest sem csak biciklinek tekinthető, és így további vizsgálatával még több hasznos információt nyerhetünk a legbonyolultabb agyi működések sejtes-molekuláris alapmechanizmusairól is. Az, hogy az emberi aggyal összevetve aztán a csigaagy az autók közül is tényleg csak a Trabanthoz hasonlítható-e, majd remélhetőleg kiderül további kutatásaink során.

Kulcsszavak: *asszociatív tanulás, klasszikus kondicionálás, hebbi szinapszis, CREB fehérje, Lymnaea stagnalis*

Köszönetnyilvánítás

A szerző kutatásait az Orvostudományi Kutatási Tanács (MRC, Egyesült Királyság) támogatja.

IRODALOM

- Benjamin, Paul R. – Staras, Kevin – Kemenes György (2000): A Systems Approach to the Cellular Analysis of Associative Learning in the Pond Snail *Lymnaea*. *Learning and Memory*. **7**, 124-131.
- Kandel, Eric R. (2001): The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue between Genes and Synapses. *Science*. **294**, 1030-1038.
- Kemenes György – Benjamin, Paul R. (1989): Appetitive Learning in Snails Shows Characteristics of Conditioning in Vertebrates. *Brain Res.* **489**, 163-166.
- Kemenes György – Staras, Kevin – Benjamin Paul R. (1997): *In Vitro* Appetitive Classical Conditioning of the Feeding Response in the Pond Snail *Lymnaea stagnalis*. *Journal of Neurophysiology*. **78**, 2351-2362.
- Kemenes Ildikó – Kemenes Gy. – Andrew, R. J. – Benjamin, P. R. – O'Shea, M. (2002): Critical Time-Window for NO-Cgmp Dependent Long-Term Memory Formation after One-Trial Appetitive Conditioning. *Journal of Neuroscience*. **22**, 1414-1425.
- Milner, Brenda – Squire, Larry R. – Kandel, Eric R. (1998): Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron*. **20**, 445-468.
- Murphy, Geoffrey G. – Glanzman, David L. (1997): Mediation of Classical Conditioning in *Aplysia Californica* by Long-Term Potentiation of Sensorimotor Synapses. *Science*. **278**, 467-471.
- Staras, Kevin – Kemenes György – Benjamin, Paul R. (1998): Pattern-Generating Role for Motoneurons in a Rhythmically Active Neuronal Network. *Journal of Neuroscience*. **18**, 3669-3688.
- Staras, Kevin – Kemenes György – Benjamin, Paul R. (1999): Cellular Traces of Behavioral Classical Conditioning Can Be Recorded at Several Specific Sites in a Simple Nervous System. *Journal of Neuroscience*. **19**, 347-357.
- Staras, Kevin – Kemenes I. – Benjamin, P. R. – Kemenes Gy. (2003): Loss of Self-Inhibition Is a Cellular Mechanism for Episodic Rhythmic Behavior. *Current Biology*. **13**, 116-124.
- Straub, Volko A. – Staras, K. – Kemenes Gy. – Benjamin, P. R. (2002): Endogenous and Network Properties of *Lymnaea* Feeding Central Pattern Generator Interneurons. *Journal of Neurophysiology*. **88**, 1569-1583.