

Az idegsejtek biofizikája

Ujfalussy Balázs
MTA KFKI RMKI,
Elméleti Idegtudomány Csoport

Bevezetés

A legyek vagy a madarak sebesen repülnek, navigálnak a három-dimenziós környezetben, majd finoman landolnak a kiszemelt helyen. Hangyák, méhek, patkányok ismeretlen terepen, hosszú bolyongás után a legrövidebb úton találnak vissza a kiindulási helyükre. A kisgyerek óvodás korára folyékonyan beszél, míg a gimnazisták éveket kínlódnak egy-egy idegen nyelv elsajátításával. Húsz éve nem látott általános iskolai osztálytársunkat pillanatok alatt felismerjük. Meglepően hatékonyan tudunk focizni vagy teniszezni. Ilyen problémák megoldása mérnöki szempontból egyáltalán nem triviális. Mérnökök csapata évtizedek kitartó munkájával jelentős eredményeket képes elérni, mégis algoritmusaink, robotjaink teljesítménye messze elmarad az állati idegrendszer hatékonysága mögött. Nem csoda, szokták mondani, az evolúciónak évmilliárdok álltak a rendelkezésére, nekünk pedig csak pár évtized. Valóban, az évmilliók alatt idegrendszerünk számos trükköt fejlesztett ki az egyre hatékonyabb és gyorsabb működés érdekében. Egyes trükköket már ismerünk, másokat még csak nem is gyanítunk, de az biztos, hogy képességeink mögött idegsejtek milliárdjainak pontosan összehangolt működése áll. A trükkök kereséséhez, megértéséhez ezért nélkülözhetetlen, hogy az idegsejteket világát közelebről is megismerjük.

Ha egy élő sejtbe – akár idegsejtbe – vékony drótot, elektródot szúrunk, akkor a membrán két oldala között elektromos feszültséget, potenciálkülönbséget mérhetünk: ez a *membránpotenciál*, V_m . Amikor a sejt nyugalomban van, a membránpotenciál értéke jellemzően negatív, az idegsejtek esetében -70 mV körüli érték. A negatív előjel azt jelenti, hogy a membrán belső felülete a külsőhöz képest negatív polaritású. Ezt az adott sejt típusra jellemző, külső hatásoktól mentes körülmények között mérhető feszültségértéket nevezzük *nyugalmi potenciálnak* (V_{nyug}). Az ideg- és izomsejtek működésének alapját azok az elektromos jelenségek képezik, melyek a membránpotenciál gyors, de rövid ideig tartó megváltozásával járnak. Ezek megértéséhez vizsgáljuk most meg egy kicsit közelebről, hogy hogyan is alakul ki a nyugalmi potenciál! Mivel minden további fogalmat, jelenséget ebből tudunk levezetni, a nyugalmi membránpotenciál megértése

központi szerepet játszik az idegi alapjelenségek megismerésében! A nyugalmi potenciál előtt azonban még meg kell ismerkednünk az egyensúlyi potenciál fogalmával.

1. Az egyensúlyi potenciál

Az idegsejt belseje és a sejtek között tér töltött részecskék (ionok) híg vizes oldata, így az elektromos áramot jól vezeti. A külső és a belső teret elválasztó sejtmembrán egy kettős foszfolipid réteg, mely elektromos szempontból szigetelő: Ellenállása (*membránellenállás*, R_m) igen magas. A membrán sokféle fehérjét is tartalmaz, ezek között vannak olyanok is, melyek a membránon átvezető csatornákat alkotnak. A csatornák többsége szelektív: a Na^+ ioncsatorna csak Na^+ iont ereszt át, míg a K^+ csatorna csak K^+ iont. Az egyes ionok a membránon át csak ezeken az ioncsatornákon keresztül tudnak közlekedni.

Az ionok mozgását a membrán két oldala között két különböző természetű hatás befolyásolja: Az adott ion kémiai koncentrációkülönbsége (C) és az elektromos feszültség (V). Az oldott anyagok (így az ionok is) egyrészt a nagyobb koncentrációjú oldal felől az alacsonyabb koncentráció felé áramlanak (diffúzió), másrészt az ionok az elektromos térben a töltésüknek megfelelően mozdulnak el: A kationok (pl. Na^+ , K^+) az alacsonyabb potenciálú (negatív töltéstöbblettel rendelkező), míg az anionok (pl. Cl^-) a magasabb potenciálú hely felé tartanak.

A két hatás közötti kapcsolatot a Nernst egyenlet¹ írja le. A Nernst egyenletet akkor lehet használni, ha a membrán csak egyetlen fajta iont ereszt át, mi most a kálium ionok példáján mutatjuk be. A Nernst egyenlet azt az elektromos feszültséget (V_K) adja meg, amely mellett adott koncentrációviszonyok esetén a membrán két oldala között egyensúly van, azaz a töltésáramlás összességében nulla. Az egyenlet szerint ilyenkor a membrán két oldala közötti elektromos feszültség a külső és a belső koncentráció arányának nagyságrendjével (logaritmusával) arányos. Matematikai alakban:

$$V_K = -0.06154 \cdot \log_{10} \frac{[K^+]_{\text{benn}}}{[K^+]_{\text{kinn}}}, \quad (1)$$

ahol a $[K^+]_{\text{benn}}$ az ion koncentrációja (mol/dm^3) a sejtben belüli, $[K^+]_{\text{kinn}}$ a sejtben kívüli térben, V_K -t pedig a K^+ ion *egyensúlyi potenciáljának* is nevezzük (1/A ábra). Ha ennél kisebb feszültség esik a membrán két oldala között, az ionok a koncentrációkülönbségnek megfelelően mozdulnak el, míg ha a feszültség ennél nagyobb, az elektromos térerősség határozza meg az ionok áramlását.

¹A Nernst egyenlet egy speciális, csak egyensúlyban érvényes kapcsolatot ír le, és a Nernst-Planck egyenletből vezethető le (Johnston és Miao-Sin Wu, 1995).

A Nernst egyenlet csak egyensúlyban, és csak egyetlen ionfajta esetén pontos, a valós biológiai rendszerben csak közelítő eredményt ad. Az létrejövő egyensúly dinamikus: ionáramlás természetesen ilyenkor is van, de kifelé és befelé egyforma mértékben, így a külső és belső ionkoncentráció nem változik meg.

1.1. Kísérlet: az egyensúlyi potenciál

Az *egyensúlyi potenciál* szemléltetése véget végezzünk el egy egyszerű gondolatkísérletet (Fonyó, 1999)²: Vegyünk egy olyan sejtet, melynek (1) sejt plazmája csak káliumionokat (K^+) és nagyméretű fehérje anionokat tartalmaz. A sejtet kívüli térben legyen (2) a tengervíznek megfelelő koncentrációjú kálium, nátrium és klorid ion. Tegyük fel továbbá, hogy (3) a sejtmembránban csak káliumcsatornák vannak, így azon csak a káliumionok juthatnak át, valamint azt, hogy (4) a kísérlet kezdetén a membrán két oldala között nincsen elektromos feszültség.

A kísérlettel azt szemléltetjük, hogy elektromos térerősség és a kémiai koncentrációkülönbség egymással ellentétes hatása hogyan vezet egy dinamikus egyensúlyi állapothoz. A kísérlet során a membránpotenciált valamint a K^+ ion koncentrációjának megváltozását követjük nyomon (1. ábra). A kísérlet kezdetén a K^+ ionok a koncentrációkülönbségnek megfelelően kifelé mozognak a sejtéből, csökkentve ezáltal a membrán két oldala között mérhető koncentrációkülönbséget. Ezzel szemben a membrán belseje a kiáramló pozitív töltések miatt mind negatívabbá, a külseje pedig pozitívabbá válik: A folyamat kémiai hajtóereje csökken, az elektromos pedig nő. Mindaddig így megy, amíg az elektromos potenciálkülönbség a membrán két oldala között el nem éri a Nernst egyenletben meghatározott értéket³. A membránpotenciál azonban sokkal gyorsabban változik, mint a kémiai koncentrációk: amíg a membránpotenciál eléri a kálium egyensúlyi potenciálját azalatt az ionok kevesebb mint ezredrésze jut át a membránon.

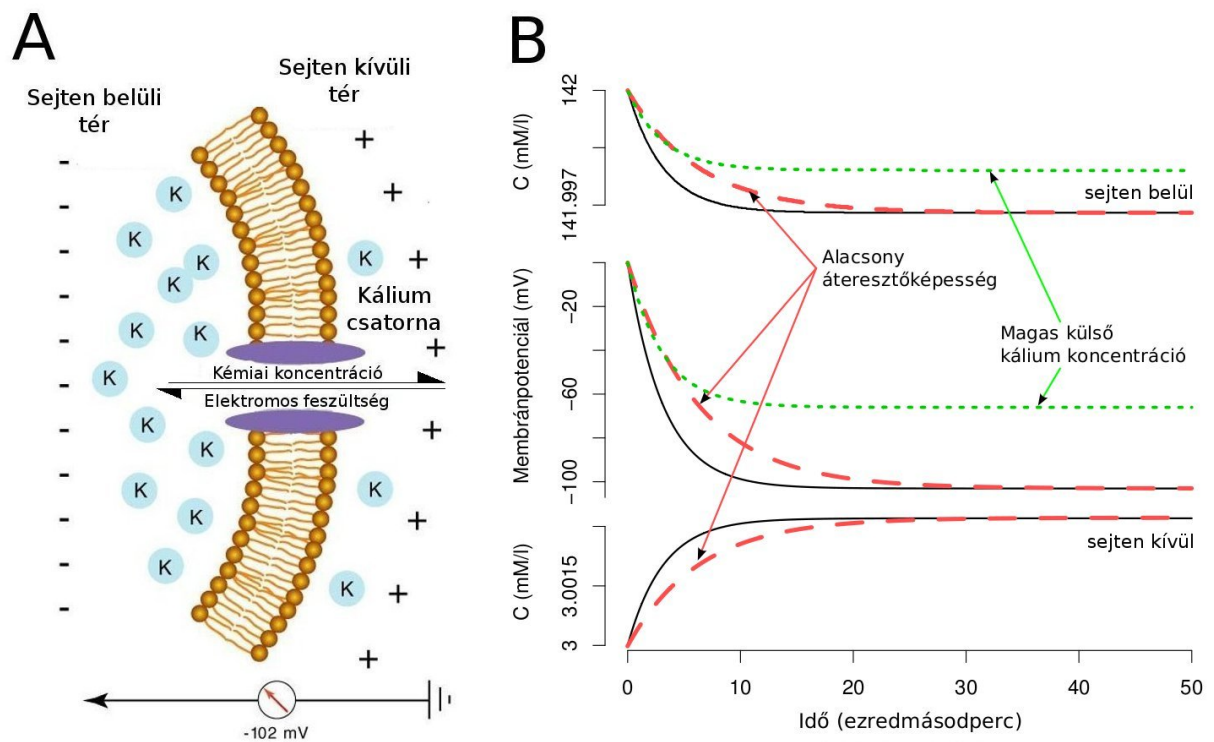
A gondolatkísérlet eredményét bemutató ábrát (1/B ábra) megfigyelve az olvasónak bizonyára nem okoz nehézséget következő kérdések megválaszolása. A helyes válaszokat az újság

²A gondolatkísérlet a megfelelő felszereléssel természetesen meg is valósítható, ám a jelen esetben megelégszünk azzal, hogy a kísérletet matematikai eszközökkel, differenciálegyenletekkel modellezzük. Így az adott közelítéseket figyelembe véve, pontosan leírjuk az idegsejt membránjának működését. A modellek részletes leírása és a futtatásukhoz szükséges információk megtalálhatók a cikk online kiegészítésében.

³Az egyensúlyi koncentrációarány, és ennek megfelelően a nyugalmi potenciál értéke ebben a gondolatkísérletben a kezdeti koncentrációviszonyoktól is függ.

címére beküldők között jutalomkönyvet sorsolunk ki.

- 1.1. Hogyan változik a membránpotenciál értéke az idő függvényében?
- 1.2. Mennyi idő után áll be a membránpotenciál az egyensúlyi értékre? A Nernst egyenletbe (1. egyenlet) visszahelyettesítve ellenőrizzék, hogy valóban elérte-e membránpotenciál a K^+ ion egyensúlyi potenciálját! (Vigyázat, az ábrán a membránpotenciál millivoltban van!)
- 1.3. Mennyivel változott meg a K^+ koncentráció a sejt belsejében illetve a sejtet kívüli térben?
- 1.4. Függ-e a kialakuló egyensúly a membrán K^+ ion áteresztőképességétől? Mivel magyarázható?
- 1.5. Függ-e a kialakuló egyensúly a kezdeti koncentrációértékektől? Mivel magyarázható?



1. ábra. Az egyensúlyi potenciál. A) Egyetlen ion esetén a membránpotenciál arra a feszültségértékre áll be, amelyen az elektromos tér éppen egyensúlyt tart a kémiai koncentrációkülönbséggel. Squire et al. (2003) alapján, átrajzolva. B) A 1.1. kísérlet eredménye. A sejt belüli K^+ koncentráció (felső ábra), a membránpotenciál (V_m , középső ábra) és a sejt kívüli K^+ koncentráció (alsó ábra) az idő (ezredmásodpercben mérve!) függvényében. Szaggatott, piros vonal: a membrán átteresztőképessége K^+ ionokra nézve (g_K) a felére lett csökkentve. Pontozott, zöld vonal: a kezdeti K^+ koncentráció a sejt kívül négyszeresre növelve.

2. A Nyugalmi potenciál

A sorozat előző cikkében nekiláttunk megfejteni az idegrendszer alapjelenségeit. Az motivált bennünket, hogy ugyan a számítógépeink sokkal gyorsabban megoldják a számtanfeladatokat, az állati idegrendszer mégis messze jobban teljesít komplex ingerek (pl. látvány) gyors feldolgozását igénylő feladatokban. Kell lennie valami trükknek, amit az idegsejtek tudnak, de mi még nem ismerünk.

Legutóbb megtudtuk, hogy a sejtmembrán két oldalán ionok találhatóak, amelyek a megfelelő ioncsatornákon keresztül juthatnak át a membrán egyik oldaláról a másikra. Az ionok mozgását a kémiai koncentrációkülönbség és az elektromos térerősség befolyásolja. Egy gondolkísérlet során megfigyeltük, hogy a membránpotenciál (V_m) hogyan közelíti a K^+ ion egyensúlyi potenciálját, amit a Nernst egyenlet segítségével számoltunk ki.

Ha egyensúly lenne, és ha a membrán csak a K^+ ionokat eresztene át, akkor a membránpotenciál a K^+ ion egyensúlyi potenciáljára állna be. Az idegsejtek membránjában azonban a K^+ csatornákon kívül a Na^+ és a Cl^- ionoknak is vannak külön csatornáik. Ezek a csatornák is szelektívek, mindegyiken csak a megfelelő ion juthat át. Az egyes ionok egyensúlyi potenciálját a K^+ -hoz hasonlóan a Nernst egyenlet segítségével számolhatjuk. Nyugalmi állapotban a membrán áteresztőképessége⁴ az egyes ionokra különböző: Leginkább a K^+ ionokat engedi át, legkevésbé pedig a Na^+ ionokat (1 táblázat).

Másrészt az élő sejtek membránja nem egy passzív szappanbuborék, hanem rajta keresztül a sejt különféle molekulákat és ionokat pumpál át, melyek a sejt életéhez szükségesek. A sejt tehát állandóan energiát fektet be azért, hogy a sejten belüli és a sejten kívüli tér különböző összetételét fenntartsa. A mi szempontunkból a legfontosabb szerepet a Na^+/K^+ pumpa játssza, amely egy membránon átérő fehérjemolekula. A sejtől nátrium ionokat távolít el, miközben a külső térből K^+ ionokat szállít a sejt belsejébe. Az energiát mindehhez ATP bontásából nyeri. A pumpa működése révén kialakult koncentrációviszonyokat és az egyes ionok egyensúlyi potenciálját mutatja a 2/A ábra és az 1. táblázat. Érdekes, hogy a Na^+/K^+ pumpa nem csak idegsejtekre, hanem minden állati sejtre jellemző, de megtalálható bizonyos egysejtűekben is. Eredendően az a feladata, hogy a sejten belüli térben a kisméretű, fehérjék számára veszélyes Na^+ ionokat ártalmatlanabb K^+ ionokra cserélje ki. Hozzájárul még a sejt térfogatának és ozmotikus koncentrációjának szabályozásához is.

Ha a membrán egyszerre több iont is átereszt, az

⁴A membrán áteresztőképessége alatt természetesen a membránban lévő csatornák összesített áteresztőképességét értjük.

egyensúly akkor áll be, amikor minden egyes ion dinamikus egyensúlyi állapotban van: Időegység alatt ugyanannyi Na^+ ion hagyja el a sejtet, mint amennyi belép oda. A Na^+/K^+ pumpa energiabefektetés mellett a koncentrációkülönbség ellenében Na^+ ionokat távolít el a sejt belsejéből. Ezzel szemben a Na^+ csatornákon keresztül egyensúlyban ugyanannyi Na^+ ion áramlik vissza passzívan a sejtbe. A Na^+ ionok beáramlása (I_{Na}) arányos a membrán áteresztőképességével, és minél jobban különbözik a membránpotenciál a Na^+ egyensúlyi potenciáljától annál nagyobb. Képlettel ezt, az Ohm törvénynek megfelelően, így írhatjuk fel⁵:

$$I_{Na} = g_{Na}(V_{Na} - V_m), \quad (2)$$

ahol V_m a membránpotenciál, g_{Na} az áteresztőképesség (az áteresztőképesség, vezetőképesség vagy *konduktancia* az ellenállás reciproka, $g = 1/R$), a $(V_{Na} - V_m)$ tagot pedig az adott ion *hajtóerejének* nevezzük. A Na^+/K^+ pumpa áramát (I_{Na}^P) állandónak feltételezzük, továbbá egyensúlyban igaz, hogy ugyanannyi Na^+ hagyja el aktívan a sejtet (I_{Na}^P), mint amennyi passzívan belép oda (I_{Na}), azaz $I_{Na}^P + I_{Na} = 0$. Ahhoz, hogy a passzív Na^+ beáramlás egyensúlyt tartson a pumpa Na^+ áramával a kis áteresztőképesség mellett nagy hajtóerő szükséges. Ahhoz, hogy a passzív K^+ kiáramlás egyensúlyt tartson a pumpa K^+ áramával a nagy áteresztőképesség mellett kis hajtóerő is elegendő (2/B ábra). Ennek megfelelően, ha egy ionra az áteresztőképesség kicsi, akkor a nyugalmi membránpotenciál távolabb esik az adott ion egyensúlyi potenciáljától, míg ha az áteresztőképesség nagy, akkor a V_{nyug} közelít az ion egyensúlyi potenciáljához. A *nyugalmi membránpotenciál az áteresztőképességek arányának megfelelően áll be:*

$$V_{nyug} = \frac{2g_{Na}V_{Na} + 3g_KV_K}{2g_{Na} + 3g_K}. \quad (3)$$

Másként mondva a membránpotenciál értéke mindig az egyes ionok egyensúlyi potenciáljai közé esik, és annak az ionnak az egyensúlyi potenciáljához közelít jobban, amelyikre a membrán áteresztőképessége nagyobb. A képletben a kettes és a hármas szorzó a Na^+/K^+ pumpa jellegéből adódik: 1 ATP bomlásából származó energiával 3 nátriumiont és 2 káliumiont pumpál át a membránon. A membránpotenciál kialakulását ismét egy gondolkísérlet segítségével fogjuk szemléltetni.

⁵Itt megint teszünk egy közelítést: Az ioncsatornákon át folyó áram *nem* egyenesen arányos a feszültséggel, a pontos összefüggést a már említett Nernst-Planck egyenlet írja le (Johnston és Miao-Sin Wu, 1995), közelítésként pedig szokták a Goldman-Hodgkin-Katz egyenletet is használni. Az itt bemutatott közelítés előnye, hogy egyszerű, következetes, és jól szemlélteti az alapvető jelenségeket.

ion	koncentráció sejten belül $[ion]_{benn}$ (mmol/dm ³)	koncentráció sejten kívül $[ion]_{kinn}$ (mmol/dm ³)	egyensúlyi potenciál V_{ion} (mV)	nyugalmi áteresztőképesség g_{ion} (relatív)
K ⁺	135	3	-102	1
Na ⁺	18	150	+56	0.04
Cl ⁻	7	120	-76	0.45
fehérje ⁻	nagy	kicsi	+	0

1. táblázat. A membránpotenciál kialakításában részt vevő ionok

2.1. Kísérlet: a nyugalmi potenciál kialakulása

A nyugalmi membránpotenciál kialakulását fogjuk modellezni ebben a kísérletben. Kiindulásnak egy olyan sejtet veszünk, amelynek (1) belső terében és a sejtek közötti térben egyforma az ioneloszlás; (2) membránjában működik a Na⁺/K⁺ pumpa; (3) membrán mind Na⁺, mind a K⁺ ionokat átereszt, de (4) eltérő mértékben: a K⁺ ionra a membrán áteresztőképessége 25x nagyobb, mint a Na⁺ ionra.

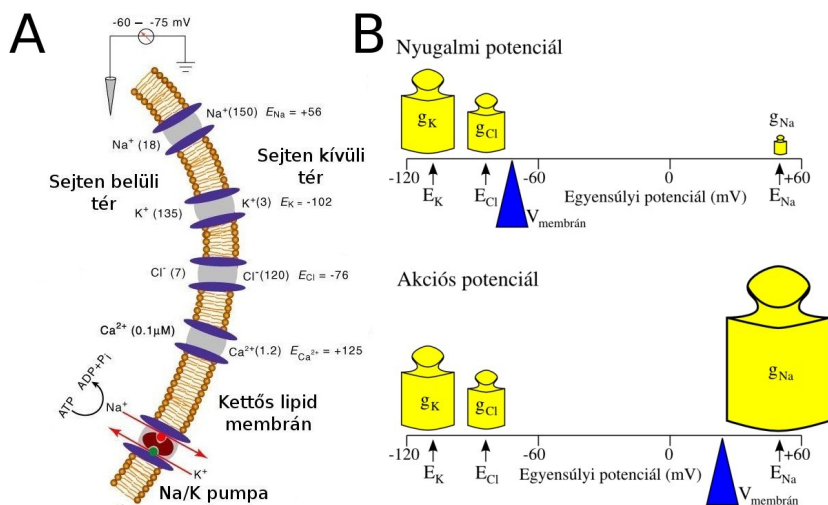
Hasonlóan az előző kísérlethez itt is a membránpotenciált, valamint a külső és a belső ionkoncentrációkat fogjuk kiszámolni az idő függvényében, de most a K⁺ ionok mellett Na⁺ ionok is jelen vannak. Az ionok aktív és passzív mozgása a membránon keresztül megváltoztatja mind a membránpotenciált, mind pedig az egyes ionok koncentrációját, és ennek következtében az egyensúlyi potenciálját is.

A kísérlet kezdetén a Na⁺/K⁺ pumpa ionokat mozgat a membrán egyik oldaláról a másikra. Ennek hatására megváltoznak a koncentrációviszonyok, de változik a membránpotenciál is. A kísérlet elején sem a koncentrációkülönbség, sem az elektromos feszültség nem jelentős a membrán két oldala között. Ilyenkor az ionok túlnyomórészt aktívan mozognak. Később azonban a membrán két oldala között a különbség egyre jelentősebb lesz, és ennek megfelelően egyre nagyobb arányt képvisel az ionok passzív áramlása is. A dinamikus egyensúly akkor áll be, amikor az aktív és a passzív áramok kiegyenlítik egymást. A kísérlet eredményét mutatja a 3. ábra. Ezt felhasználva válaszoljanak a következő kérdésekre:

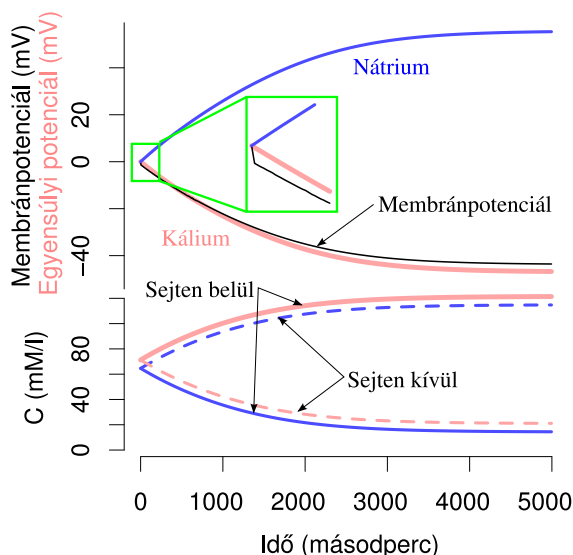
- 2.1. Hogyan változik a membránpotenciál értéke az idő függvényében?
- 2.2. Mennyi idő után áll be a membránpotenciál az egyensúlyi értékre? Vessük össze az egyensúlyi potenciál kialakulásához szükséges idővel! Mi okozza a különbséget?
- 2.3. A 3. egyenletbe visszahelyettesítve ellenőrizzük, hogy membránpotenciál valóban a Na⁺ és K⁺ ion áteresztőképességének megfelelően alakult-e?

- 2.4. Miért lehet, hogy a membránpotenciál az első 500 másodpercben negatívabb, mint a K⁺ egyensúlyi potenciálja?
- 2.5. Hogyan változna a membránpotenciál, ha hirtelen megnőne a membrán áteresztőképessége a Na⁺ ionokra nézve?
- 2.6. Hogyan változna a membránpotenciál, ha a sejten kívüli térben hirtelen megnövelnénk a K⁺ koncentrációt? És ha lecsökkentenénk a Na⁺ ionok koncentrációját?
- 2.7. Hogyan változna meg a membránpotenciál, ha a sejtben a Na⁺/K⁺ pumpa teljesítményét - mondjuk hűtés segítségével - csökkentenénk?
- 2.8. Az eddigiek alapján hogyan lehetne levezetni a 3. egyenletet?

Az itt tárgyalt folyamatok csak a membránpotenciál kialakulásának legfontosabb lépéseit szemléltették. A valóságban azonban a belső, negatív membránpotenciál kialakításában a sejt belsejében nagy mennyiségben előforduló, negatív töltésű fehérjeionok is részt vesznek. A fehérjék azonban nem juthatnak át a membránon, ezért a membránpotenciál gyors megváltozásával járó elektromos jelenségekben nem is játszanak szerepet. A membrán nagy mennyiségben tartalmaz még Cl⁻ csatornákat is, ám mivel a klorid ion egyensúlyi potenciálja közel esik a nyugalmi potenciálhoz ez csak kis mértékben befolyásolja a nyugalmi membránpotenciál értékét. A Na⁺/K⁺ pumpa közvetlenül is hozzájárul néhány millivolttal a membránpotenciál kialakításához: Mialatt 3 darab pozitív töltésű Na⁺ iont távolít el a sejtől, csak 2 másik K⁺ iont pumpál be helyette. Ezt a hatást közvetlenül megfigyelhetjük, ha a pumpát rövid időre kikapcsoljuk. Végül az egyes ionokra a membrán áteresztőképessége nem állandó: Megváltozhat magának a membránpotenciál változásának a hatására vagy különböző külső ingerek hatására. A következőkben ezekkel fogunk foglalkozni.



2. ábra. A) A nyugalmi potenciál értékét a különböző ioncsatornák átteresztőképessége, a koncentrációviszonyok és a Na^+/K^+ pumpa befolyásolja. Squire et al. (2003) alapján, átrajzolva. B) A nyugalmi és az akciós membránpotenciál szemléltetése több ion jelenléte esetén. Minden egyes ion akkora erővel húzza a membránpotenciál értékét a saját egyensúlyi potenciálja irányába, amekkora a membrán átteresztőképessége az adott ionra nézve. Olyan ez, mint ha egy pálcát szeretnénk kiegyensúlyozni, amelyen különböző távolságban különböző méretű súlyok vannak: A súlyok pozíciója az egyes ionok egyensúlyi potenciáljának felel meg, míg a súlyok nagysága az átteresztőképességgel arányos. Ha az átteresztőképesség megváltozik, például akciós potenciál során, megváltozik a membránpotenciál is. Izhikevich (2007) alapján újrarajzolva.



3. ábra. A 2.1. feladat eredménye. Felső ábra: A membránpotenciál valamint a K^+ (piros, vastag vonal) és Na^+ (kék, vékony vonal) ion egyensúlyi potenciáljának alakulása az idő függvényében. Nagyítás: Az első néhány 100 másodpercben a membránpotenciál negatívabb, mint a K^+ egyensúlyi potenciálja. Alsó ábra: A sejten kívüli (szaggatott) és a sejten belüli ionkoncentrációk alakulása az idő függvényében.

3. Az idegi ingerlékenység

Idegrendszerünk rengeteg apró, soknyúlványú sejtből, idegsejtek milliárdjaiból épül fel. Ezek a sejtek a beérkező ingerületeket egymással szorosan együttműködve, párhuzamosan dolgozzák fel. A rendszer működését többek között éppen ez a munkamegosztás teszi különösen gyorsá, hatékonyá: a tömérdek idegsejt összehangoltan, egyszerre dolgozik ugyanannak a feladatnak különböző részletein. Azt már megtudtuk, hogy a membránpotenciál különlegesen fontos szerepet játszik a sejtek működésében. Ebben a részben arról lesz szó, hogy a sejtek miként dolgozzák fel az ingereket, és hogyan kommunikálnak a membránpotenciál segítségével.

Milyen tulajdonságai vannak a membránpotenciálnak, ami alkalmassá teszi erre a központi szerepre? Nagyon gyorsan (< 1 ms) képes jelentős (> 100 mV) változásra viszonylag kis energiabefektetés mellett; egyes sejtekben a különböző fehérjemolekulákon keresztül a fizikai ingerek (fény, hang, illat) hatással lehetne rá; végül a membránpotenciál maga is befolyásolja sokféle fehérjemolekula működését, melyek szintén módosíthatják a membránpotenciált. Az idegsejtek tehát *ingerlékeny* sejtek: Amikor a sejt az őt ért ingereket feldolgozza legtöbbször a membránpotenciál megváltozásán keresztül teszi; a sejten az inger potenciálhullám formájában terjed; végül a sejtek közötti kommunikáció során egymás membránpotenciálját (esetleg ingerlékenységét) változtatják meg.

3.1. A kémiai szinapszis

Az idegrendszert alkotó milliárdnyi idegsejt szoros kapcsolatban áll egymással. Átlagosan minden sejt 10 000 másik sejtől vehet, és ugyanennyi sejtnek adhat tovább közvetlenül ingerületet. Ezeket az összeköttetéseket nevezzük *szinapszissnak*⁶

A kémiai szinapszisban (4. ábra) az idegsejtek között irányított kommunikáció zajlik: az adó (*preszinaptikus sejt*) ingerülete hatással van a vevő (*posztzinaptikus sejt*) állapotára. A preszinaptikus sejt axonja tehát közel kerül a posztzinaptikus sejt membránjához, és létrehozhat egy speciális szerkezetet, ez lesz maga a szinapszis. Az axonból kémiai *ingerületátvivő anyagok* ürülnek a sejten kívüli térbe, a *szinaptikus résbe*. A posztzinaptikus sejt membránjában speciális fehérjemolekulák, *receptorok* találhatóak, melyek megkötik az ingerületátvivő molekulákat (*ligandumokat*), majd ennek hatására módosítják a poszt-

⁶A továbbiakban az egyszerűség kedvéért csak a kémiai szinapszissról lesz szó. A kapcsolat másik fajtája, az elektromos szinapszis, amikor a két idegsejt membránja olyan közel kerül egymáshoz, hogy az elektromos ingerület közvetlenül az egyik sejtről a másikra kerülhet át, bármelyik irányban.

szinaptikus membrán elektromos tulajdonságait. Legegyszerűbb esetben a receptorok maguk is ioncsatornáknak (*ligandum függő ioncsatornáknak*), melyek a kémiai inger hatására kinyílhatnak, így a posztzinaptikus membránon feszültségváltozást idéznek elő.

A receptor lehet K^+ csatorna. A K^+ egyensúlyi potenciálja ($V_K \approx -100$ mV) negatívabb, mint a nyugalmi potenciál ($V_{nyug} \approx -70$ mV), az elektromos térerősség tehát nyugalomban nem elegendő ahhoz, hogy a K^+ ionok koncentráció különbségnek megfelelő kiáramlását megakadályozza. A K^+ ionok passzívan tehát kis mértékben kifelé áramlanak a sejtől, de nyugalomban ezzel a Na^+/K^+ pumpa egyensúlyt tart. Amikor azonban a szinapszisban a külső inger (ligandum) hatására a K^+ csatornáknak kinyílnak, további K^+ ionok juthatnak ki a sejtől. A távozó pozitív töltés miatt a membrán két oldala közötti potenciálkülönbség tovább nő, a membránpotenciál még negatívabb lesz, a membrán *hiperpolarizálódik*. A membránpotenciál ilyenkor távolabb kerül az ingerküszöbötől (lásd alább) ezért az ilyen szinapszist *gátló szinapszissnak* nevezzük.

A receptor lehet Na^+ csatorna is. Ilyenkor a kémiai koncentráció különbség és az elektromos térerősség együttes hatására Na^+ ionok jutnak a sejtbe. A bejutó pozitív töltés hatására csökken a membrán két oldala között a potenciálkülönbség, membrán negatívítása csökken, a membrán *depolarizálódik*, a szinapszist *serkentőnek* nevezzük. A beáramló töltés mind a serkentő, mind a gátló szinapszisokban elegendő ahhoz, hogy a membránpotenciált néhány (1-20) millivolttal megváltoztassa, de az ionok koncentrációja, és így egyensúlyi potenciáljuk sem változik. A szinaptikus ingerlésre létrejövő posztzinaptikus potenciálváltozást nevezzük *szinaptikus potenciálnak*.

3.2. Az Akciós Potenciál (AP)

A dendritfára érkező szinaptikus bemenetek az idegsejt sejttestjén összegződnek. Ha a szinaptikus potenciálok hatására kialakuló posztzinaptikus válasz eléri az ingerküszöböt, akkor a membránban működésbe lépnek a *feszültség függő ioncsatornáknak* is. Ezek olyan ioncsatornáknak, melyek áteresztőképessége a membránpotenciál függvényében változik. Az *akciós potenciál* a membránpotenciál gyors, nagy amplitúdójú és jellemző alakú megváltozása, mely csillapítás nélkül terjed végig sejttesttől az axonvégződéséig (4. ábra).

Az akciós potenciál első szakaszában egy pozitív visszacsatolás eredményeképpen feszültségfüggő Na^+ csatornáknak nyílnak ki, rajtuk keresztül Na^+ ionok áramlanak a sejtbe, és a membránpotenciál -70 mV-ról $0.1-0.5$ ms alatt $+20$ mV-ra fordul (*depolarizációs szakasz*).

Az akciós potenciál második szakaszában egy negatív visszacsatolás eredményeképpen a Na^+ csatornák inaktiválódnak, és a pozitív membránpotenciál hatására K^+ csatornák nyitnak ki. Ezeknek köszönhetően egyrészt a membránpotenciál gyorsan visszatér a nyugalmi értékre (*repolarizációs szakasz*), másrészt az ingerküszöb egy rövid időre megemelkedik. Ilyenkor nem alakul ki újabb AP, ha a sejtet újabb, az előzőhöz hasonló nagyságú inger éri. Az egész AP nem tart tovább 1 ms-nál, így alatta sem a Na^+ , sem a K^+ koncentráció nem változik jelentős mértékben. Az AP általában a sejttesten kezdődik és csillapítás nélkül terjed végig az axonon. Az axon többször elágazik, átlagosan 10 000 szinaptikus kapcsolatot létesít különböző posztszinaptikus sejtekkel, akár egymástól távoli agyterületeken. A sejttest felől mindegyik szinapszisba ugyanaz az akciós potenciál sorozat érkezik, melynek hatására ugyanaz az ingerületátvivő anyag ürül a szinaptikus részbe.

3.3. Kísérlet: Szinaptikus és akciós potenciál egyszerűsítve

Hogy közelebbről megismerjük a szinaptikus és az akciós potenciál alatt lezajló folyamatokat, ismét egy gondolat-kísérletet hívunk segítségül. Ebben a kísérletben a szinaptikus és az akciós potenciál kialakulását vizsgáljuk, valamint azt, hogy az ionok áramlása miként befolyásolja a sejt belsejében a koncentrációviszonyokat.

Most az egyes ioncsatornák kinyílását az áteresztőképesség rövid megnövekedéseként írjuk le, a csatornák feszültség- és ligandfüggését nem modellezzük. A vizsgált rendszer – két apró különbséggel – megegyezik a 2.1. kísérletben ismertetettel: (1) A kísérletet most az ott elért egyensúlyi helyzetből indítjuk. (2) Az egyes ionokra az áteresztőképesség nem állandó, hanem rövid időkre megnöveljük, és mérjük az ennek hatására kialakuló membránpotenciált és ionkoncentrációkat.

A kísérlet eredményét mutatja az 5. ábra. A kísérlet során előbb egy serkentő majd, egy gátló szinapszis, végül pedig egy akciós potenciál hatását vizsgáltuk. Ennek megfelelően először ($t = 30$ ms) a Na^+ ioncsatornák áteresztőképességét növeltük meg, majd a K^+ csatornák következtek ($t = 50$ ms). Végül, az akciós potenciál során egy rövid időre, meghatározott sorrendben mindkét csatorna kinyílik. A kísérleti eredmények alapján válaszoljunk a következő kérdésekre:

3.1. Miként változott a membránpotenciál, amikor hirtelen megnőtt a membrán áteresztőképessége a Na^+ (K^+) ionokra nézve?

3.2. Mekkora változást okozott a kémiai kon-

centrációkban az akciós potenciál kialakulása?

3.3. Figyeljük meg, hogy a Na^+ vagy a K^+ csatornák nyílnak-e ki hamarabb egy AP alatt (4. ábra)! És melyik csatorna marad tovább nyitva?

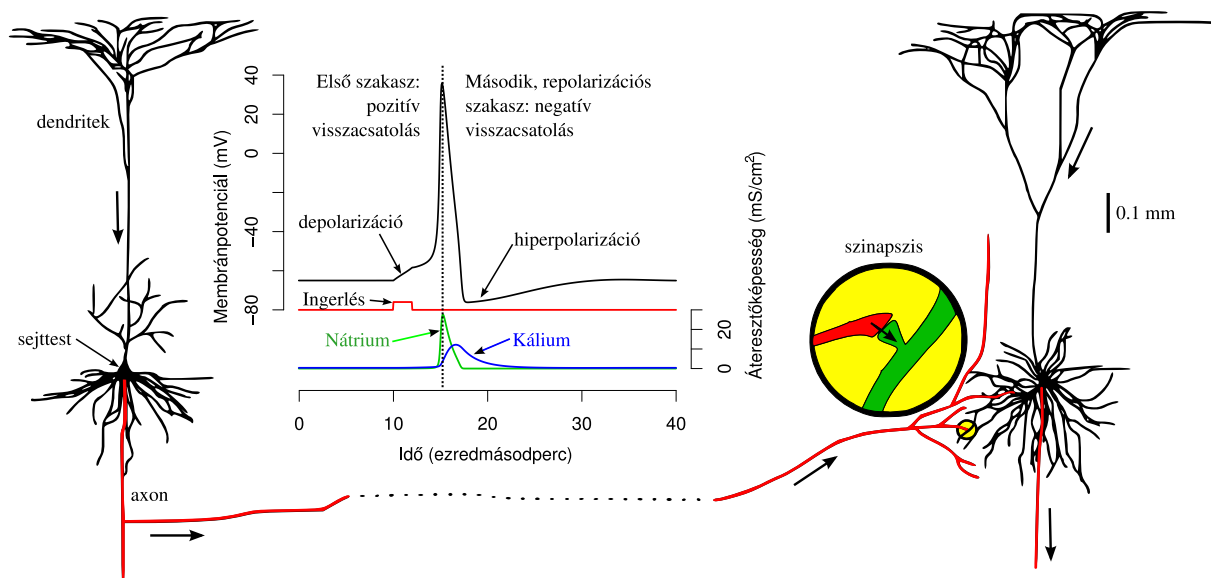
3.4. Egyes idegsejtek axonjában nincsenek feszültségfüggő K^+ csatornák. Hogyan változik meg az AP alakja, ha a második szakaszában nem nyitnának ki K^+ csatornák (a Na^+ csatornák inaktivációja továbbra is változatlan)?

3.5. Hogyan változott meg a nyugalmi membránpotenciál és az akciós potenciál amikor leállítottuk a Na^+/K^+ pumpát?

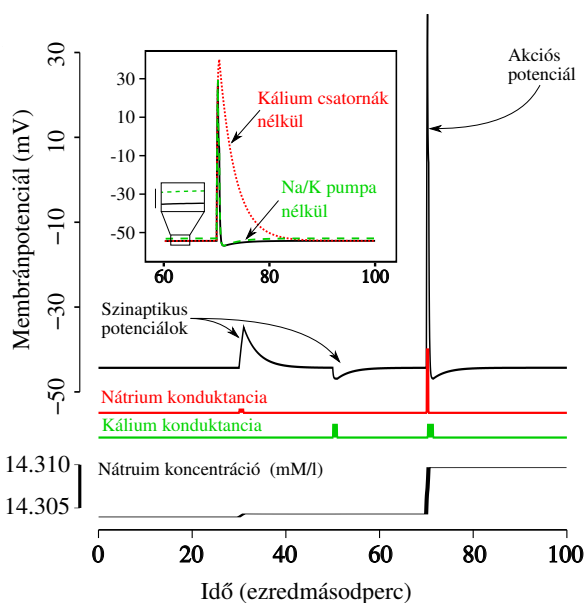
3.6. Vannak olyan ioncsatornák is, amelyek nem teljesen szelektívek: hasonló mértékben eresztenek át Na^+ és K^+ ionokat. Mi történik akkor, amikor a nyugalmi potenciálon ilyen csatornák nyitnak ki? (Érdeemes meggondolni külön-külön a Na^+ és a K^+ áram nagyságát a 2. egyenlet alapján!)

Egyes jelenségek, úgymint a nyugalmi és a szinaptikus potenciál, az idegsejt teljes nyúlványrendszerén: a dendriteken, a sejttesten és az axonon meglehetősen hasonlóan zajlanak. Az akciós potenciál azonban leginkább a sejttestre és az axonra jellemző: A legtöbb sejtben ugyanis itt található elegendően sok feszültségfüggő Na^+ csatorna ahhoz, hogy a pozitív visszacsatolási folyamat kialakulhasson. Feszültségfüggő ioncsatornák a dendritekben is előfordulnak. Ezek hatására a sejt a beérkező ingerületeket (pl. szinaptikus hatásokat) nem egyszerűen összegzi, hanem már egyetlen idegsejt is bonyolult számításokat valósíthat meg. Az sejteknek végül a számítások eredményét valamilyen módon közölniük kell a többi sejttel is: az akciós potenciálok nyelvét használják. Az átadni kívánt információt akciós potenciálok sorozata kódolja, ahol mind a tüzelések száma mind az egyes AP-ok pontos időzítése jelentéssel bír. Ennek megfelelően a posztszinaptikus sejt válasza függ az egyes ingerek időzítésétől, térbeli eloszlásától, de a sejt korábbi aktivitásától is!

És itt ismét elérkeztünk egy roppant érdekes problémához: A sejt válasza két teljesen egyforma ingerre sem azonos. Az egyes idegsejtek közötti kapcsolatok tehát dinamikusak, a hálózat az aktivitásától függően képes átalakulni. Az idegsejtek közötti kapcsolatok erősségének megváltozása módosítja a posztszinaptikus sejt válaszát, és ez hatással lehet akár az egész szervezet viselkedésére is. Ez az alapja a tanulás jelenségének, az emléknemok kialakulásának.



4. ábra. Az idegsejtek és az akciós potenciál. Az ábrán két idegsejt látható, feketével a dendritjeik és a sejttest, pirossal pedig a két axon egy-egy részlete. A sárga körrel jelölt helyen a bal oldali (preszinaptikus) sejt axonja és a jobb oldali (posztoszínaptikus) sejt dendritje között szinapszis alakul ki. Az axonon terjedő akciós potenciált mutatja a középső ábra. Külső inger (piros) hatására a membrán depolarizálódik, és ha a depolarizáció elég nagy, akkor beindul egy pozitív visszacsatolós folyamat: Na^+ csatornák kinyitnak, ezáltal Na^+ ionok áramlanak a sejtbe, a membrán gyorsan depolarizálódik. Ez az AP első szakasza. A második szakaszban kinyitnak a feszültségfüggő K^+ csatornák, és a membránpotenciál gyorsan visszaáll a nyugalmi értékre.



5. ábra. A 3.3. kísérlet eredménye. A membránpotenciál és a sejtben belüli Na^+ koncentráció alakulása az idő függvényében. A Na^+ és a K^+ áteresztőképesség (konduktancia) alakulása a membránpotenciál alatt látható. A valóságban a konduktanciák természetesen nem az itt látható négyszögjel szerint változnak! Kis ábra: az akciós potenciál görbéje Na^+/K^+ pumpa (zöld, szaggatott) valamint feszültségfüggő K^+ csatornák (piros, pontozott) hiányában. Nagyítás: Figyeljük meg, hogy a nyugalmi membránpotenciál megváltozik, ha kikapcsoljuk a Na^+/K^+ pumpát! (skála: 2 mV)

4. Akciós potenciál és a feszültségfüggő ioncsatornák

Sorozatunkban egyre messzebb merészkedünk az idegsejtek birodalmába. Először megismerkedtünk az egyensúlyi, majd a nyugalmi potenciál fogalmával, később pedig megfigyeltük, hogyan változik meg az idegsejtek membránpotenciálja különböző ingerek hatására. Az előző fejezetekben szó esett arról is, hogy az idegsejtek az ingerületeket nem egyszerűen összeadják, hanem feszültségfüggő ioncsatornák segítségével ennél jóval trükkösebb számításokat is képesek megoldani.

Ebben az utolsó fejezetben ezeknek a feszültségfüggő ioncsatornáknak a működését fogjuk közelebbről megvizsgálni az akciós potenciál példáján⁷. Ezekben az ioncsatornáknak az a különös, hogy egyrészt az áteresztőképességük a membránpotenciál függvényében változik, másrészt a rajtuk átfolyó áram megváltoztatja magát a membránpotenciált is! Az egyes ioncsatornák több, egymással összekapcsolt, de egymástól többé kevésbé függetlenül működő fehérjemolekulából állnak. Ezek a fehérjemolekulák kapukként működnek: kinyitnak és bezárnak a membránpotenciál függvényében. Az egyes kapuk nyitottságát (x) jellemezhetjük egy 0 és 1 közötti számmal: Ha $x = 1$, akkor a kapu teljesen nyitva van; ha $x = 0.2$, akkor a kapu majdnem teljesen zárva. Egy csatorna akkor engedi át a megfelelő ionokat, ha az őt alkotó összes kapu nyitott állapotban van: A csatorna áteresztőképességét a kapuk nyitottságának szorzataként kapjuk.

A feszültségfüggő K^+ csatorna 4 egyforma kapuból (n -kapukból), fehérjemolekulából épül fel. Ezek mindegyike kissé nyitva van a nyugalmi membránpotenciálon, és depolarizáció hatására tovább nyitnak. Többek között ez az alapja az AP második szakaszában kialakuló negatív visszacsatolásnak: az AP során a membrán depolarizálódik, kinyitnak a K^+ csatornák, és a kijutó K^+ ionok repolarizálják a membránt. Ezek a kapuk lassúak, a feszültségváltozásra csak lassan, 0.1-3 ezredmásodperc késéssel reagálnak (6. ábra).

A feszültségfüggő Na^+ csatorna is 4 kapuból épül fel, de ezek közül csak 3 egyforma (m -kapuk), a negyedik különbözik (h -kapu). Az m -kapuk nyugalmi membránpotenciálon zárva vannak és depolarizáció hatására gyorsan (0.01 ms alatt) kinyílnak (6. ábra). Ők felelősek az AP kezdeti, pozitív visszacsatolásos fázisáért. Ahogy a membrán depolarizálódik, nyílnak a Na^+ csatornák és a bejutó Na^+ ionok tovább depolarizálják a membránt. A h -kapu nyugalomban nyitva van, de depolarizáció hatására lassan (0.5 ms késéssel) bezáródik. Mivel mindaddig,

míg a h -kapu újra ki nem nyit, a Na^+ csatornák zárva vannak, a sejt ilyenkor nem ingerelhető, úgynevezett *refrakter* periódusban van. A rendszer részletes elemzése megtalálható számos kitűnő könyvben, többek között Bower és Beeman (1995)-öt és Koch (1999)-et ajánlom az érdeklődőknek.

Az akciós potenciál a kezdeti pozitív visszacsatolás miatt *minden vagy semmi törvény* szerint működik: ha az inger nagysága eléri az ingerküszöböt, mindig hasonló nagyságú és formájú potenciálváltozás következik be. Ugyanígy a pozitív visszacsatolás miatt az akciós potenciál az axonon csillapítás nélkül terjed végig. Ennek alapja az, hogy a AP során bekövetkező erőteljes depolarizáció ingerként hat a szomszédos membránban elhelyezkedő feszültségfüggő Na^+ csatornákra, és így ott is beindítja a pozitív visszacsatolási folyamatot.

Ismét egy gondolat kísérlettel szemléltethetjük, hogy hogyan jön létre az akciós potenciál a különböző feszültségfüggő csatornák együttes működése révén. Megvizsgáljuk azt is, hogy mit jelent az, hogy az AP egy küszöbjelenség, vagyis minden vagy semmi törvény szerint működik.

4.1. Kísérlet: Akciós potenciál részletesen

Korábban megbeszéltük, hogy minden sejt több ezer másik idegsejttől fogad bemeneteket, melyek serkentik vagy gátolják őt. Arról is szó esett, hogy ha a serkentés elegendően nagy, akkor a membránban egy pozitív visszacsatolós folyamat indul be, feszültségfüggő ioncsatornák aktiválódnak, és akciós potenciál keletkezik. Az előző kísérletekben láttuk, hogy sem a szinaptikus, sem az akciós potenciálok nem okoznak jelentős változást az ionok kémiai koncentrációjában. Ezért ebben a kísérletben a Na^+ és K^+ ion sejten belüli és sejten kívüli koncentrációját, ennek következtében az egyensúlyi potenciáljukat is állandónak tekintjük, és mint a modell paramétereit vesszük figyelembe.

Most tehát figyeljük meg, hogy mi történik, ha egy ilyen sejtnak egyre növekvő erősségű, rövid ingereket adunk! A sejt választ mutatja a 6. ábra. A sejt eleinte csak kismértékben reagál az ingerlésre, majd a nyolcadik ingertől ($t = 400$ ms) kezdve akciós potenciált látunk. Egy akciós potenciál görbéje és a kapuk nyitva tartása kinagyítva is látható a 6. ábrán. A kísérleti eredmények alapján válaszoljunk a következő kérdésekre:

- 4.1. Miben különbözik a küszöb alatti és a küszöb feletti ingerekre adott válasz? Hol található a sejtnek az ingerküszöbe?
- 4.2. Különböznek-e egymástól a küszöb alatti ingerekre adott válaszok? És a küszöb feletti?

⁷A bemutatott modellt Alan Lloyd Hodgkin és Andrew Huxley úttörő munkái nyomán Hodgkin-Huxley modellnek nevezik.

- 4.3. Mire következtethetünk abból, hogy az AP után a membrán egy darabig a nyugalmi potenciálnál negatívabb értékeket vesz fel, hiperpolarizálódik?
- 4.4. Változtatható-e az ingerküszöb? Milyen körülmények között, minek a hatására változik meg?
- 4.5. Az AP terjedésekor miért nem indul el az ingerület mindkét irányba a befűződéseknél?
- 4.6. Mire következtethetünk abból, hogy az AP csúcán a membránpotenciál határozottan pozitív értékeket vesz fel? Mekkora lehet maximálisan az AP csúcán a membránpotenciál értéke?
- 4.7. A 6. ábrán a kinagyított AP az axon egy pontján mért feszültség értékeket mutatja különböző időpontokban. Lehet azonban a görbét úgy is tekinteni, mint a membránpotenciál értékei egyetlen időpillanatban különböző pozíciókban (pl. axonon a sejttesttől mért távolság (0–40 cm) függvényében). Ez esetben melyik irányba terjed az AP?
- 4.8. A gerincesek agykérgében megmutatták, hogy a K^+ csatornák csak akkor nyitnak ki, amikor a Na^+ csatornák már teljesen bezárultak. Mi lehet ennek a jelentősége?

Az AP terjedési sebessége az axonon igen nagy, 100 m/s körüli érték is lehet. Ez teszi lehetővé, hogy a zsiráf agyától a mozgatóparancs a lábizmokig gyorsan eljusson. Az ingerületvezetés sebessége az axon vastagságától, és a membrán elektromos ellenállásától függ. A vastagságtól való függést könnyű megérteni: minél vastagabb egy drót, annál nagyobb felületen képes vezetni az áramot, annál jobb vezető. A gerinctelen állatok éppen ezért az axon vastagságát növelve próbálták a vezetési sebességet növelni. Az óriási - 0.5 mm átmérőjű (egy átlagos sejttest 0.01 mm) - tintahal axon valóban képes elérni a 10 m/s sebességet.

Ezzel szemben a gerincesek más trükköt alkalmaztak az evolúció során. Ők az axon vastagságának növelése helyett az elektromos szigetelést növelték oly módon, hogy sokszorosan körbetekerték szigetelőanyaggal: Itt támasztósejtek (gliasejtek) sejtmembránja csavarodik az axon köré. Ennek eredményeképpen az axon hossztengelye mentén folyó áram sokkal kevésbé „csorog ki” a sejtmembrán ioncsatornáin keresztül, és így távolabbi szakaszokat hatékonyan képes depolarizálni. A vezetési sebesség függ a membrán elektromos kapacitásától is. A kapacitás definíciója szerint ugyanis minél kisebb a kapacitás, annál nagyobb az egységnyi töltésbeáramlás hatására kialakuló feszültségválasz. A nagyobb

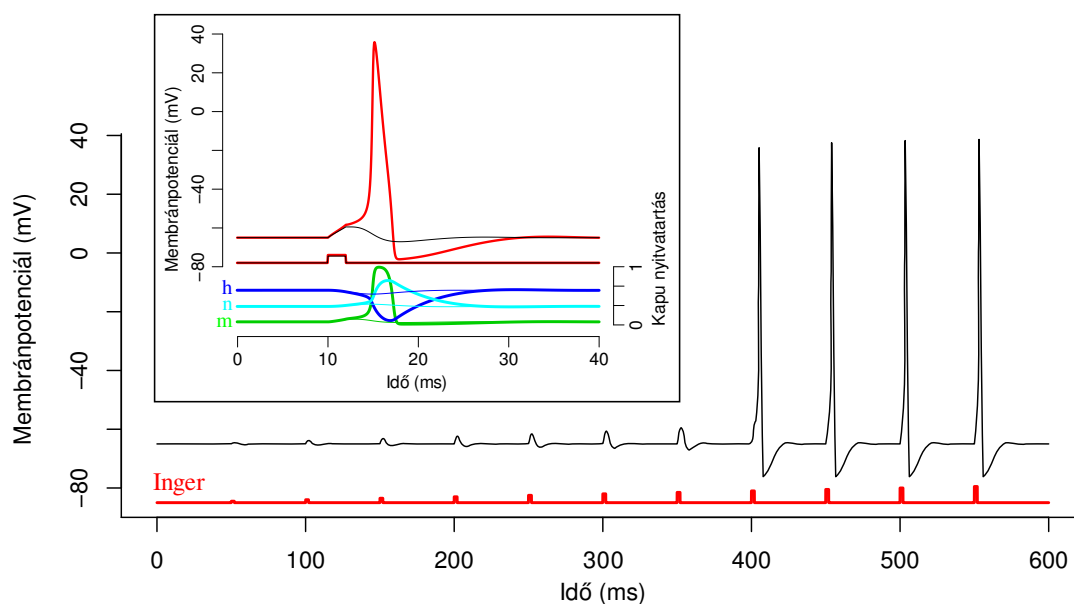
feszültségválasz pedig hatékonyabban depolarizál távoli membránszakaszokat is. A támasztósejtek felcsavarodott membránját tekinthetjük sorba kapcsolt kondenzátoroknak: így az eredő kapacitás lecsökken, a feszültségválasz pedig megnő. A szigetelés előnye tehát egyértelmű: durván 50-szer vékonyabb axonnal lehet hasonló vezetési sebességet elérni, ami lehetővé teszi, hogy több millió axon egyetlen idegrostba csomagolását pl. a látóidegben.

Mínt hogy azonban a leszigetelt szakaszokon hiányoznak az ioncsatornák, ott nem alakulhat ki a pozitív visszacsatolásos folyamat, így az akciós potenciál sem. A gerincesek erre egy újabb trükköt fejlesztettek ki: Időnként megszakítják a szigetelő réteget. Ezek a szakaszokon (befűződéseken, a szigetelő réteg „fűződik be”) nagyon sok feszültségfüggő ioncsatorna van, a membrán a depolarizációra meglehetősen érzékeny, az AP könnyen kialakul. Mínt hogy az AP során egyetlen befűződésnél elegendő töltés áramlik be ahhoz, hogy a szomszédos befűződést aktiválja, az ingerület itt befűződésről befűződésre ugrásszerűen terjed.

Az idegrendszer működése még rengeteg izgalmas kérdést tartogat, mi azonban ezen a ponton megállunk. Beismerem: a felvetett problémák többségére nem szolgáltam kielégítő válasszal. A válaszokat sokszor még nem ismerjük, de azt már látjuk, hogy azok a biológia mellett sokszor a matematika vagy a fizika nyelvén íródtak. Remélem, a kíváncsi olvasók egy része tovább indul majd az idegrendszer megismeréséhez vezető kanyargós úton!

Hivatkozások

- Bower, J. és Beeman, D. (1995). *The book of GENESIS*. (Springer-Verlag, New York).
- Fonyó, A. (1999). *Az orvosi élettan tankönyve*. (Medicina könyvkiadó, Budapest).
- Izhikevich, E. (2007). *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. (The MIT press).
- Johnston, D. és Miao-Sin Wu, S. (1995). *Foundations of Cellular Neurophysiology*. (The MIT press).
- Koch, C. (1999). *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. (Oxford University Press).
- Squire, L. R., Roberts, J. L., Spitzer, N. C., Zigmond, M. J., McConnell, S. K., és Bloom, F. E. eds. (2003). *Fundamental Neuroscience*. (Academic Press).



6. ábra. A 4. feladat eredménye. A membránpotenciál alakulása egyre növekvő erősségű áramingerlés hatására. Figyeljük meg, hogy az akciós potenciál csak elegendően erős inger hatására alakul ki! Nagyítás: Az akciós potenciál és az ioncsatornákat alkotó kapu-fehérjék nyitva tartása. A vastag vonalak a küszöb feletti inger, a vékony, szaggatott vonalak pedig a küszöb alatti inger hatását mutatják. Figyeljük meg, hogy a Na^+ csatornát alkotó m és h kapuk egyszerre csak az AP első szakaszában vannak nyitva!