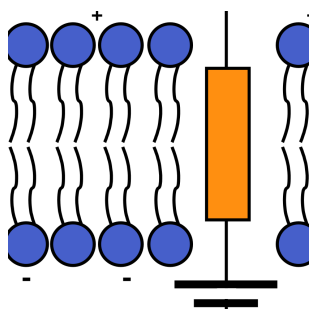




Ujfalussy Balázs
Idegsejtek biofizikája
Harmadik rész

Az idegi ingerlékenység

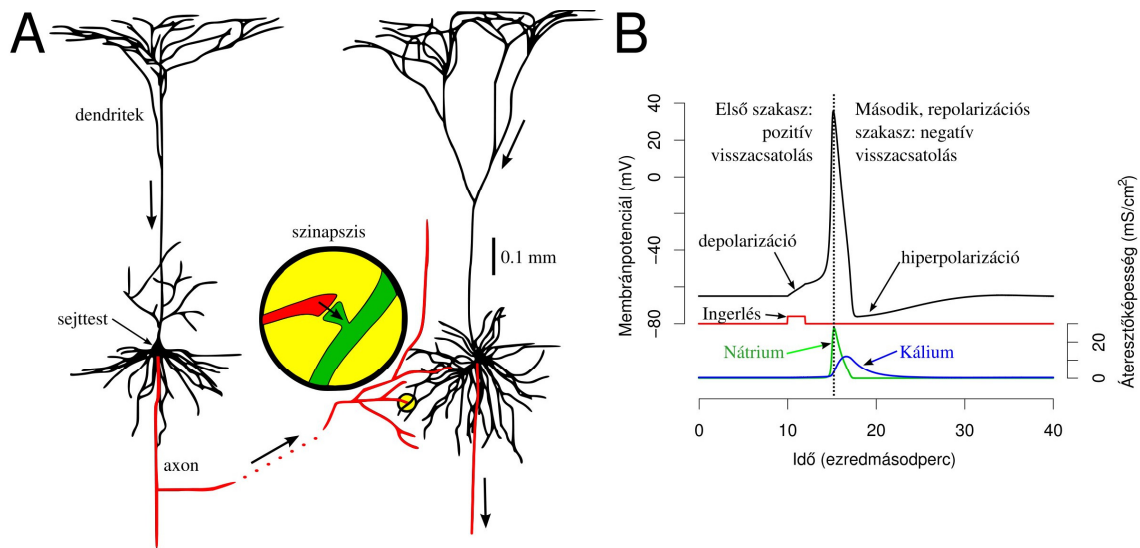
Idegrendszerünk rengeteg apró, soknyúlványú sejtből, idegsejtek milliárdjaiból épül fel. Ezek a sejtek a beérkező ingerületeket egymással szorosan együttműködve, párhuzamosan dolgozzák fel. A rendszer működését többek között éppen ez a munkamegosztás teszi különösen gyorsá, hatékonyá: a tömérdek idegsejt összehangoltan, egyszerre dolgozik ugyanannak a feladatnak a 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 lehetnek 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.

A kémiai szinapszis

Az idegrendszert alkotó idegsejtek szoros kapcsolatban állnak egymással. Átlagosan minden sejt 10 000 másik sejtől vehet, és ugyanennyi sejtnek adhat tovább közvetlenül ingerületet. Az összeköttetéseket *szinapszissnak* nevezzük. A továbbiakban az egyszerűség kedvéért csak a kémiai szinapszistról lesz szó. A kapcsolat másik fajtája az elektromos szinapszis, amelyben a két idegsejt membránja olyan közel kerül egymáshoz, hogy az elektromos ingerület az egyik

sejtről a másikra közvetlenül kerülhet át, bármelyik irányban.



1. ábra. Az idegsejtek és az akciós potenciál. A) Az ingerület terjedése. Az ábrán két idegsejt dendritfája, sejttestje és axonjaiknak egy-egy részlete látható. A körrel jelölt helyen a bal oldali (preszinaptikus) sejt axonja és a jobb oldali (posztzinaptikus) sejt dendritje között szinapszis alakul ki. Az ingerület terjedésének jellemző irányát nyilakkal jeleztük. B) Az axonon terjedő akciós potenciál. Külső inger hatására a membrán depolarizálódik, és ha a depolarizáció elég nagy, akkor beindul a pozitív visszacsatolások folyamata: a 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 (Izhikevich (2007) ábrája alapján)

A kémiai szinapszisban (1. 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 létrehozna egy speciális szerkezetet, ez lesz maga a szinapszis. Az axonból kémiai ingerületátvivő anyagok ürülnek a sejt külső térbe, a szinaptikus résbe. A posztzinaptikus sejt membránjában speciális fehérjemolekulák, receptorok találhatók, melyek megkötik az ingerületátvivő molekulákat (ligandumokat), és ennek hatására módosítják a posztzinaptikus membrán elektromos tulajdonságait. A legegyszerűbb esetben a receptorok maguk is ioncsatornák (ligandumfüggő ioncsatornák), melyek a kémiai inger hatására kinyílnak, így a posztzinaptikus membránon feszültségváltozást idéznek elő.

A receptor lehet K^+ -csatorna. A K^+ egyensúlyi potenciálja ($V_K \approx -100 \text{ mV}$) negatívabb,

mint a nyugalmi potenciál ($V_{nyug} \approx -70 \text{ mV}$), az elektromos térerősség tehát nyugalomban nem elegendő ahhoz, hogy a K^+ -ionok koncentrációkülönbségének megfelelő kiáramlását megakadályozza. Ezért a K^+ -ionok passzívan kismértékben kifelé áramlanak a sejtől, de nyugalomban ezzel a Na^+/K^+ pumpa egyensúlyt tart. Amikor azonban a szinapszisban a külső inger (ligandum) hatására a K^+ -csatornák 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 ingerküszöbtől (lásd később) ezért az ilyen szinapszist *gátló szinapszisként* nevezzük.

A receptor lehet Na^+ -csatorna is. Ilyenkor a kémiai koncentrációkülönbség és az elektromos térerősség együttes hatására Na^+ -ionok jutnak a sejtbe. A bejutó pozitív töltés hatására csökken a membrán két oldala között a potenciálkülönbség, a membrán negativitása (polaritása) 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 poszt-szinaptikus potenciálváltozást nevezzük *szinaptikus potenciálnak*.

Az akciós potenciál (AP)

A dendritfára érkező szinaptikus bemenetek az idegsejt sejttestjén összegződnek. Ha a szinaptikus potenciálok hatására kialakuló poszt-szinaptikus válasz eléri az ingerküszöböt, akkor a membránban működésbe lépnek a *feszültségfüggő ioncsatornák*, és a sejt *akciós potenciálok* - más szóval tüzelések – sorozatával jelzi ingerületi állapotát. Az *akciós potenciál* a membránpotenciál gyors, nagy amplitúdójú és jellemző alakú megváltozása (*1. ábra*). A *feszültségfüggő ioncsatornák* olyan ioncsatornák, melyek áteresztőképessége a membránpotenciál függvényében változik.

Az akciós potenciál első szakaszában egy pozitív visszacsatolás eredményeképpen feszültségfüggő Na^+ -csatornák nyílnak ki, rajtuk keresztül Na^+ -ionok áramlanak a sejtbe, és a membránpotenciál -70 mV -ról $0,1\text{--}0,5$ milliszekundum alatt $+20 \text{ mV}$ -ra fordul (*depolarizációs szakasz*).

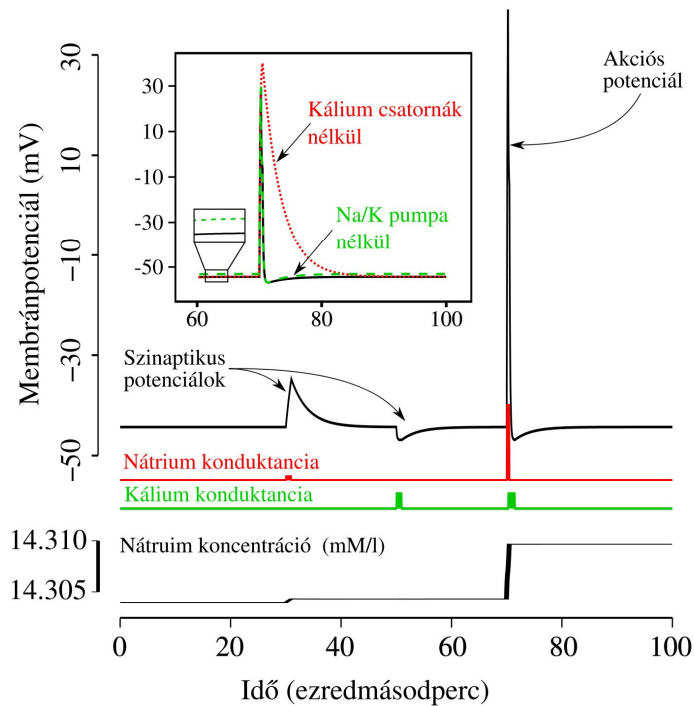
Az akciós potenciál második szakaszában egy negatív visszacsatolás eredményeképpen a Na^+ -csatornák inaktiválódnak, és a pozitív membránpotenciál hatására K^+ -csatornák nyitnak ki. Ezeknek köszönhetően egyrészt a membránpotenciál gyorsan visszatér a nyugalmi értékre

(*repolarizációs szakasz*), másrészt az ingerküszöb rövid időre megemelkedik. Ilyenkor nem alakul ki újabb aktivációs potenciál, ha a sejtet újabb, az előzőhöz hasonló nagyságú inger éri. Az egész aktivációs potenciál nem tart tovább 1 milliszekundumnál, így alatta sem a Na^+ , sem a K^+ -koncentráció nem változik jelentős mértékben. Az aktivációs potenciál általában a sejttesten kezdődik és csillapítás nélkül terjed végig az axonon. Az axon többször elágazik, átlagosan 10 000 szinaptikus kapcsolatot létesít különböző posztzinaptikus sejtekkel, akár egymástól távoli agyterületeken. A sejttest felől mindegyik szinapszisba ugyanaz az akcióspotenciál-sorozat érkezik, melynek hatására ugyanaz az ingerületátvivő anyag ürül a szinaptikus részbe. A sejt axonján végigterjedő akciós potenciál tehát az adott sejt kimenetét jelenti, melyet a szinapszisok segítségével juttat el a többi sejthez.

Kísérlet: szinaptikus és akciós potenciál egyszerűsítve

Hogy közelebbről megismerjük a szinaptikus és az akciós potenciál alatt lezajló folyamatokat, ismét gondolatkísérletet 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 ligandumfüggését nem modellezzük. A vizsgált rendszer – két apró különbséggel – megegyezik az előző rész kísérletében 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.



2. ábra. A 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! Ábrabetét: az akciós potenciál görbéje Na^+/K^+ pumpa, valamint feszültségfüggő K^+ -csatornák hiányában. Lent, kinagyítva: figyeljük meg, hogy a nyugalmi membránpotenciál néhány millivolttal pozitívabb lesz, ha kikapcsoljuk a Na^+/K^+ pumpát!

A kísérlet eredményét mutatja a **2. ábra**. A kísérlet során előbb serkentő majd, gátló szinapszis, végül pedig 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 kinyílt. A kísérleti eredmények alapján megválaszolhatók a következő kérdések. (Az 5–6. kérdésre adott válaszokat január 25-ig el lehet küldeni az termvil.ideg.sejt@gmail.com címre; a megoldás megjelenik a következő számban. A helyes válaszokat beküldők között jutalomkönyvet sorsolunk ki a sorozat befejezése után.)

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

2. Mekkora változást okozott a kémiai koncentrációkban az akciós potenciál kialakulása?
3. Figyeljük meg, hogy a Na^+ - vagy a K^+ -csatornák nyílnak-e ki hamarabb egy AP alatt (*1. ábra*)! És melyik csatorna marad tovább nyitva?
4. Egyes idegsejtek axonjában nincsenek feszültségfüggő K^+ -csatornák. Hogyan változna meg az AP alakja, ha a második szakaszában nem nyitnának ki K^+ -csatornák (a Na^+ -csatornák inaktivációja továbbra is változatlan)?
5. Hogyan változott meg a nyugalmi membránpotenciál és az akciós potenciál, amikor leállítottuk a Na^+/K^+ pumpát?
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? (Érdemes meggondolni külön-külön a Na^+ - és a K^+ -áram nagyságát az előző rész első egyenlete alapján!)

Egyes jelenségek, például 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. A sejteknek végül a számítások eredményét valamilyen módon közölniük kell a többi sejtrel is: az akciós potenciálok nyelvét használják. Az átadni kívánt információt akciós potenciálok sorozata kódolja, ahol mind a „tüzelések” száma, mind az egyes akciós potenciálok pontos időzítése jelentéssel bír. Ennek megfelelően a posztoszinaptikus sejt válasza függ az 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 posztoszinaptikus sejt válaszát, és ez hatással lehet akár az egész szervezet viselkedésére is. Ez az alapja a tanulás jelenségének, az emléknymok kialakulásának.

IRODALOM

Izhikevich, E. (2007). *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. (The MIT press)

A második rész 6. és 7. kérdésére adott válaszok

6. Hogyan változna a membránpotenciál, ha a sejten kívüli térben hirtelen megnövelnénk a K^+ -koncentrációt? És ha lecsökkentenénk a Na^+ - ionok koncentrációját?

A sejten kívüli extra K^+ -ionok a K^+ egyensúlyi potenciálját megváltoztatva befolyásolják a membránpotenciált. Ha a K^+ -koncentráció megnő a sejten kívüli térben, akkor a koncentrációkülönbség csökken és a K^+ egyensúlyi potenciálja kevésbé lesz negatív. Az egyensúly továbbra is a változatlan vezetőképességek arányában áll be, így a membránpotenciál követi a kálium egyensúlyi potenciálját, csökken a negativitás, a sejt „depolarizálódik”. Hasonlóan lehet végiggondolni, hogy ha a K^+ -koncentráció csökken a sejten kívül, akkor a sejt valamelyest „hiperpolarizálódik”.

7. Hogyan változna meg a membránpotenciál, ha a sejtben a Na^+/K^+ pumpa teljesítményét – mondjuk, hűtés segítségével – csökkentenénk?

A membránpotenciál azonnal pozitívabb lenne néhány (1-2) millivolttal. Lassabb időskálán a koncentrációk is megváltoznak, mert a pumpa kisebb árama most már nem tart egyensúlyt a passzív áramokkal: a koncentrációkülönbség a membrán két oldala között csökken, és új egyensúlyi helyzet alakul ki. Az egyensúlyi potenciálok abszolút értéke ilyenkor kisebb, tehát a nyugalmi potenciál kevésbé lenne negatív.

A harmadik rész 1–4. kérdésére adott válaszok

1. A Na^+ -áteresztőkéesség növekedésekor a membrán depolarizálódott, míg a K^+ -áteresztőkéesség növekedésekor hiperpolarizálódott.
2. Mind a szinaptikus, mind az akciós potenciál nagyon kicsi, elhanyagolható változást okozott az ionkoncentrációkban.
3. A Na^+ -csatornák nyitnak ki hamarabb, de aztán hamar be is zárnak, míg a később nyíló K^+ -csatornák viszonylag sokáig nyitva maradnak.
4. Az AP második, repolarizációs szakasza lassabb lesz, valamint elmarad a tüzelés utáni hiperpolarizációs szakasz.

Kiegészítő információk az Idegsejtek biofizikája című cikkhez Ujfalussy Balázs

MTA KFKI RMKI, Elméleti Idegtudomány Csoport

Ezekben a mellékletekben a Természet Világában nyomtatásban is megjelent cikksorozathoz fűzök néhány megjegyzést. Minden melléklet két részre tagolódik. Az első részben megemlítek néhány elhanyagolást, melyeket a cikkben az érthetőség és az egyszerűség kedvéért tettünk. A második részben mutatom be a kísérletek alapjául szolgáló matematikai modelleket.

3. rész. Az idegi ingerlékenység

Közelítések

Ebben a fejezetben nem tettünk matematikai szempontból lényeges elhanyagolást. Mindössze azt tartom érdemesnek hangsúlyozni, hogy ebben a fejezetben csak az általános elvek bemutatására törekedtem. Az egyes idegsejtek elképesztően sokfélék lehetnek: rengeteg különböző szinapszis található az idegrendszerben, és az egyes akciós potenciálok részletei is különböznek!

Modell

Ebben a kísérletben a vizsgált rendszer megegyezett a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** részben ismertetettel, ennek megfelelően az egyenletek is azonosak a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** részben leírtakkal. A különbség csupán annyi, hogy az egyes ionokra az áteresztőképesség nem állandó, hanem rövid időre pillanatszerűen megnő, valamint a szimulációt a nyugalmi koncentráció- és feszültségviszonyoknak megfelelő helyzetből indítottam (**1. táblázat**).

Változó	Kezdeti érték
V_m	-44.32 mV
$[K^+]_{benn}$	121.54 mM/l
$[K^+]_{kinn}$	20.96 mM/l
$[Na^+]_{benn}$	14.33 mM/l
$[Na^+]_{kinn}$	114.9 mM/l

1. táblázat. A 3. kísérletben szereplő változók kezdeti értékei

Az XPP-ben futtatható program kódja, melynek segítségével a feladathoz kapcsolódó ábrákat készítettem:

```
# Passzív membran modell az akciós potencial egyszerűsített szimulaciojához
# A paraméterek a következő egységben vannak: uA (I), mV (U),
# uF (C-kapacitás), mS (g), ms (t), mm3 (V), nM/mm3=mM/dm3 (koncentráció)

# Egyenletek
v'=(I_pump_Na+I_pump_K+I+gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-
v)+gna*(reversal(C_Na_i,C_Na_e)-v))/c
```

```

C_Na_i'=(I_pump_Na+gna*(reversal(C_Na_i,C_Na_e)-v))/(v_i*F)
C_Na_e'=(-I_pump_Na-gna*(reversal(C_Na_i,C_Na_e)-v))/(v_e*F)
C_K_i'=(I_pump_K+gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-v))/(v_i*F)
C_K_e'=(-I_pump_K-gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-v))/(v_e*F)

#' Fuggvények
reversal(C_i,C_e)=-log10(C_i/C_e)*0.06154*1000
gszin_1=as1*heav(t-tau1)*heav(sigma1-t+tau1)
gszin_2=as2*heav(t-tau2)*heav(sigma2-t+tau2)
akcios1=a*heav(t-tau)*heav(sigma-t+tau)
akcios2=a*heav(t-tau-keses)*heav(sigma-t+tau+length)

# Parameterek
par gk_0=4.e-6, v_i=4.2e-6, I=0, F=96500, c=1.26e-5, s=1
par as1=15e-7, as2=10e-5, tau1=30, tau2=50, sigma1=1, sigma2=1
par a=1e-4, tau=70, sigma=0.5
par keses=0.25, length=1
gna=gna_0 + gszin_1 + akcios1
gk=gk_0 + gszin_2 + akcios2
#gk=gk_0 + gszin_2
!gna_0=0.04*gk_0
!I_pump_Na=-gna_0*100
!I_pump_K=-2*I_pump_Na/3
#!I_pump_Na=0
#!I_pump_K=0
!v_e=v_i
aux Na_rev=reversal(C_Na_i,C_Na_e)
aux K_rev=reversal(C_K_i,C_K_e)
aux Cond_na=gna
aux Cond_K=gk
# Kezdeti ertekek
init v=-44.316,C_Na_i=14.304,C_Na_e=114.896,C_K_e=20.955,C_K_i=121.544

# Peremfeltetelek
@ total=100
@ dt = 0.05
@ xplot=t,yplot=v
@ xlo=0,ylo=-60,xhi=100,yhi=60
@ meth=qualrk,atoler=1e-2,toler=1e-2,bound=100000,MAXSTOR=1000002

done

```