

Ujfalussy Balázs

Idegsejtek biofizikája

Első rész

Ez a négyrészes sorozat azt a célt szolgálja, hogy az idegsejtek működéséről matematikai, fizikai modellekkel alkossunk képet – középiskolás ismeretekre építve. A nyomtatott kiadásban megjelenő szöveg megértéséhez nincs szükség komoly matematikatudásra. A honlapra felkerülő, „haladó” változat megértése is inkább bogarászást igényel. Itt a szimulációkhoz szükséges program kódja is megjelenik majd. Az egyes részek végén kérdések szerepelnek. A bonyolultabbak megoldói között könyvjutalmat sorsolunk ki.

A legyek vagy a madarak sebesen repülnek, navigálnak a háromdimenziós környezetben és finoman landolnak a kiszemelt helyen. A 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. Az ilyen „problémák” megoldása mérnöki szempontból egyáltalán nem triviális. Mérnökök csapata évtizedek kitaró munkájával jelentős eredményeket képes elérni, mégis algoritmusaink, robotjaink hatékonysága messze elmarad az állati idegrendszeré 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 idegsejtek világát közelebbről 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 $V_m \approx -70$ 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

nevezük *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 a következő fejezetekben kicsit közelebbről megvizsgáljuk, 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 meg kell ismerkednünk az egyensúlyi potenciál fogalmával.

Az egyensúlyi potenciál

Az idegsejt belseje és a sejtek közötti tér töltött részecskék (ionok) híg vizes oldata, így az elektromos áramot jól vezeti. A külső és a belső teret elválasztó sejtmembrán kettős foszfolipid-réteg, mely elektromos szempontból szigetelő: ellenállása (*membránellenállás*, R_m) igen magas. A membrán sokféle fehérjét is tartalmaz, ezek között vannak olyanok, amelyek 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 csak ezeken az ioncsatornákon keresztül tudnak áthaladni membránon.

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-egyenlet írja le. A Nernst egyenletet akkor lehet használni, ha a membrán csak egyetlen fajta iont ereszt át, mi most a káliumionok 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:

$$V_K = -0,06154 \cdot \log_{10} \frac{[\text{K}^+]_{\text{benn}}}{[\text{K}^+]_{\text{kinn}}}, \quad (1. \text{ egyenlet})$$

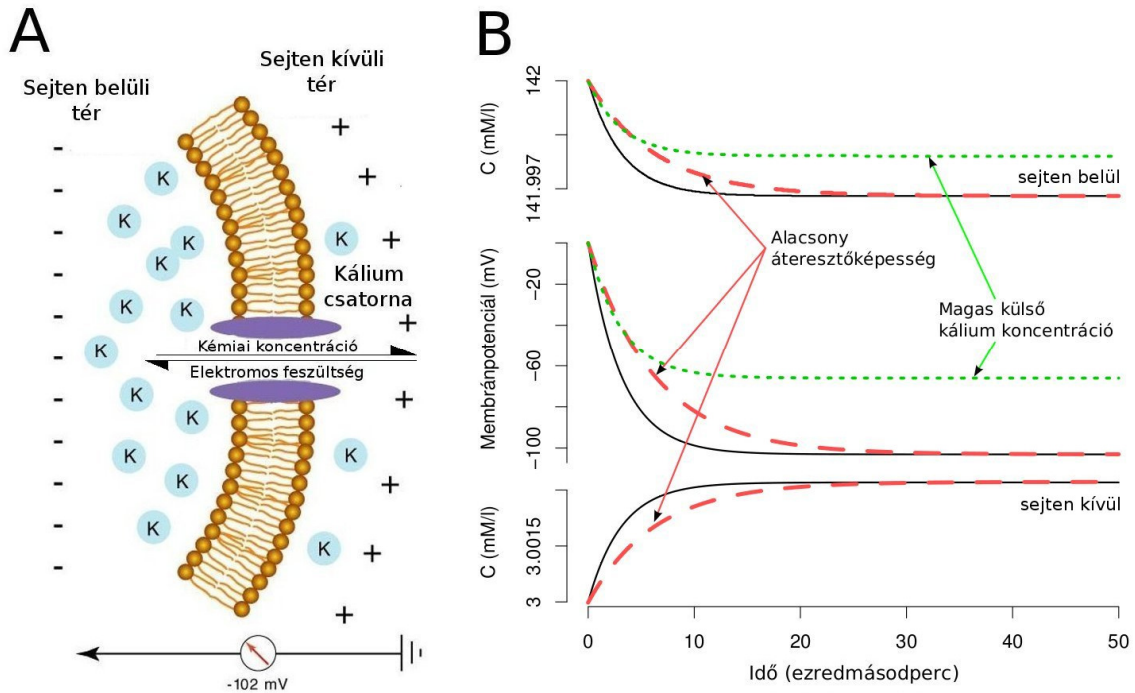
ahol a $[\text{K}^+]_{\text{benn}}$ az ion koncentrációja (mol/dm^3) a sejten belüli, $[\text{K}^+]_{\text{kinn}}$ a sejten kívüli térben,

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.

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

Kísérlet: az egyensúlyi potenciál

Az *egyensúlyi potenciál* szemléltetése érdekében végezzünk el egy egyszerű gondolat-kísérletet. (A gondolat-kísérlet a megfelelő felszereléssel természetesen meg is valósítható, ám a jelen esetben megelégszünk azzal, hogy a kísérletet matematikai eszközökkel 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.) Vegyünk egy olyan sejtet, melynek (1) sejtplazmája csak káliumionokat és nagyméretű fehérje-anionokat tartalmaz. (2) A sejt külső térben legyen a tengervíznek megfelelő koncentrációjú kálium-, nátrium- és kloridion. 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.



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 (2003) ábrája alapján). B) Az 1. kísérlet eredménye. A sejten belüli K^+ -koncentráció (fent), a membránpotenciál (V_m , középen) és a sejten kívüli K^+ -koncentráció (lent) az idő (ezredmásodpercben mérve!) függvényében. Szaggatott vonal: a membrán átteresztőképessége K^+ -ionokra nézve a felére csökkentve, így a káliumionok a membránon lassabban jutnak át. Pontozott vonal: a kezdeti K^+ -koncentráció a sejten kívüli négyszeresre növelve

A kísérlettel azt szemléltetjük, hogy elektromos térerősség és a kémiai koncentrációkülönbség egymással ellentétes hatása hogyan vezet 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 sejtől, 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 kialakuló negatív töltéstöbblet igyekszik a sejt belsejében tartani a K^+ -ionokat, illetve elősegíti a K^+ -ionok beáramlását. Összességében tehát a koncentrációkülönbség hatására bekövetkező kiáramlás kémiai hajtóereje csökken, a befelé áramlás elektromos hajtóereje

pedig nő. Mindaddig így megy, amíg az elektromos potenciálkülönbség a membrán két oldala között el nem éri a Nernst-egyenletben meghatározott értéket (az egyensúlyi koncentrációarányok – és ennek megfelelően – a nyugalmi potenciál értéke ebben a gondolat kísérletben a kezdeti koncentrációviszonyoktól is függ). A membránpotenciál azonban sokkal gyorsabban változik, mint a kémiai koncentrációk: amíg a membránpotenciál eléri a kálium egyensúlyi potenciálját, azalatt az ionoknak kevesebb mint az ezredrésze jut át a membránon!

A gondolat kísérletet eredményét bemutató ábrát (**1/B ábra**) megfigyelve az olvasónak bizonyára nem okoz nehézséget a következő kérdések megválaszolása. Az első három kérdésre adott válasz a cikk végén olvasható. A 4. és 5. kérdésre adott válaszokat szeptember 25-ig el lehet küldeni a termvil.ideg.sejt@gmail.com címre; a megoldás megjelenik a következő számban. A helyes válaszokat beküldők között jutalomkönyvet sorsolunk ki a sorozat befejezése után.

KÉRDÉSEK

1. Hogyan változik a membránpotenciál értéke az idő függvényében?
2. Az ábráról leolvasott értékeket a Nernst-egyenletbe behelyettesítve ellenőrizték, hogy a membránpotenciál valóban elérte-e a K^+ -ion egyensúlyi potenciálját! (Vigyázat, az ábrán a membránpotenciál millivoltban szerepel!)
3. Mennyivel változott meg a K^+ -ion koncentrációja a sejt belsejében, illetve a sejt külső térben?
4. Függ-e az egyensúlyban megfigyelhető membránpotenciál értéke attól, hogy a káliumionok milyen gyorsan képesek átjutni a membránon? Mivel magyarázható a válasz?
5. Függ-e az egyensúlyban kialakuló koncentrációkülönbség és membránpotenciál a koncentrációk kezdeti értékétől? Mivel magyarázható a válasz?

TOVÁBBVEZETŐ IRODALOM

- Fonyó, A. (1999). *Az orvosi élettan tankönyve*. (Medicina Könyvkiadó, Budapest)
- Johnston, D. és Miao-Sin Wu, S. (1995). *Foundations of Cellular Neurophysiology*. (The MIT 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)

VÁLASZOK (1–3)

1. A membránpotenciál folyamatosan csökken, de a csökkenés egyre lassabb.
2. Nagyon gyorsan, kb. 10–15 ezredmásodperc alatt áll be az egyensúly.
3. A K^+ -ion koncentrációja nagyon csekély mértékben változik mind belül, mind kívül. A változás kevesebb, mint egyezred része a kezdeti koncentrációknak.

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.

1. rész. Az egyensúlyi potenciál

Közelítések

Ebben a fejezetben a leglényegesebb közelítés az volt, hogy a Nernst-egyenlet csak az egyensúlyban érvényes kapcsolatot írja le az ionkoncentrációk és a membránpotenciál között. Az általános összefüggést a Nernst–Planck-egyenlet írja le, ebből lehet levezetni a Nernst-egyenletet is, felhasználva azt a feltételezést, hogy az adott ion éppen egyensúlyban van (Johnston és Miao-Sin Wu, 1995).

A modellek

A cikkben egy matematikai modell segítségével szimuláltam az idegsejtek membránján lezajló biofizikai folyamatokat. A matematikai modell egy differenciálegyenlet-rendszer volt. Az egyik egyenlet azt írja le, hogyan változik a membránpotenciál, ha egy, két, vagy valamennyi káliumion átkerül a membrán egyik oldaláról a másikra. Egy másik egyenlettel ugyanekkor a káliumionok koncentrációját követjük a sejten belüli térben. És ugyanezek az egyenletek mondják meg azt is, hogy az adott feszültség- és koncentrációértékek esetén hogyan mozognak a káliumionok a membránon keresztül.

Ha ismerjük ezeket az egyenleteket, akkor a modell segítségével bármilyen koncentrációértékek és bármilyen membránpotenciál esetén ki tudjuk számolni a rendszer viselkedését. Tehát ha adottak a változók (káliumkoncentráció és membránpotenciál) kezdeti értékei, akkor a modell megmondja, hogy ezek a változók milyen értékét vesznek majd fel

egy kis időlépéssel később. Ezt a lépést ismételve tetszőleges időpontban kiszámíthatjuk a rendszer változóinak állapotát.

A differenciálegyenlet-rendszert az XPP program (Ermentrout, 2002) segítségével szimuláltam. Ez a program meglehetősen egyszerűen kezelhető, ingyenesen letölthető és rugalmasan használható differenciálegyenletek numerikus szimulációjára. Mivel eredetileg is idegsejtek membránján lejátszódó elektromos folyamatok szimulációjára fejlesztették ki, számos tankönyvi mintafeladatot könnyen elérhető hozzá. Jelen ismeretterjesztő cikk kereteit messze szétfeszítené, ha csak rövid leírást akarnék adni az XPP szoftver telepítéséről, használatáról. A szükséges információk megtalálhatók az interneten, a <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html> címen.

A bemutatott kísérletben az egyensúlyi potenciál fogalmát jártuk körül. A feladat során tehát csak a membránpotenciált, valamint a K^+ -ion koncentrációjának megváltozását követtük nyomon. Ezek voltak a rendszer változói, ezekre a mennyiségekre írjuk fel a differenciálegyenleteket. A membránpotenciál megváltozása arányos az árammal, az arányossági tényező pedig a sejtmembrán kapacitása (C_m , részletesebben a következő részben). Az ioncsatornán folyó áram az ioncsatorna vezetőképességétől (g_K), a káliumion egyensúlyi potenciáljától, valamint a membránpotenciáltól függ:

$$C_m \dot{V}_m = I = g_K (V_K - V_m) \quad (1)$$

ahol $V_K = -0,06154 \cdot \log_{10} \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}}$, a Nernst-egyenlet szerint. A K^+ -ion koncentrációjának

megváltozását az okozza, hogy a K^+ -csatornákon keresztül ionok lépnek ki a sejtől. Az áramot anyagmennyiségre válthatjuk, ha ismerjük egy darab (vagy egy mól) ion töltését (Faraday-állandó, $F=96500$ coulomb/mól). Az anyagmennyiségből pedig koncentrációt kapunk, ha a sejt, illetve a sejten kívüli tér térfogatával leosztunk.

$$[K^+]_{benn}' = I_K / (V_{benn} F) = (g_K (V_K - V_m)) / (V_{benn} F) \quad (2)$$

$$[K^+]_{kinn}' = (-g_K (V_K - V_m)) / (V_{kinn} F), \quad (3)$$

ahol V_{benn} , V_{kinn} a sejt, illetve a sejten kívüli tér térfogata. A megfelelő kezdeti értékeket és paramétereket az **1. táblázat** tartalmazza.

Változó	Kezdeti érték
V_m	0 mV
$[K^+]_{benn}$	142 mM/l
$[K^+]_{kinn}$	3 mM/l

Paraméter	Érték
g_K	4×10^{-6} mS
C	1.25×10^{-5} mF
$V_{benn} = V_{kinn}$	4.2×10^{-6} mm ³

1. táblázat. A kísérletben szereplő változók kezdeti értékei és a paraméterek értékei

Az XPP-ben futtatható program kódja, melynek segítségével a kísérlethez kapcsolódó ábrákat

készítettem:

```
# Passzív membrane modell az egyensúlyi potencial szemléltetésére
# A paraméterek a következő egységekben vannak: uA (I), mV (U),
# uF (C, kapacitás), mS (g), ms (t), mm3 (V), nM/mm3=mM/dm3 (koncentráció)

# Egyenletek
v'=(I+gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-v))/c
# mV/ms = 1 * (uA - mS*mV) / uF
# V/s = (uA - uA) / uF
# V/s = Ce-6/s / Ce-6/V
# V/s = V/s

C_K_i'=(gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-v))/(v_i*F)
C_K_e'=(-gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-v))/(v_e*F)
# mM/(dm3 * ms) = 1 * mS * mV / (mm3 * C/M)
# Me-3 / (dm3 * se-3) = Ae-6 * M / (dm3e-6 * C)
# M / (dm3 * s) = C/s * M / (dm3 * C)
# M / (dm3 * s) = M / (dm3 * s)

#' Fuggvények
reversal(C_i,C_e)=-log10(C_i/C_e)*0.06154*1000
# Parameters
par gk=4.e-6, v_i=4.2e-6, I=0, F=96500, c=1.26e-5
!v_e=v_i
aux K_rev=reversal(C_K_i,C_K_e)
# The initial conditions
init v=0,C_K_i=142,C_K_e=3
# Peremfeltételek
@ total=50
@ dt = 1
@ xplot=t,yplot=v
@ xlo=0,ylo=-120,xhi=50,yhi=10
@ meth=qualrk,atoler=1e-2,toler=1e-2,bound=100000,MAXSTOR=5000002
done
```

Hivatkozások

Ermentrout, B. (2002). *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems: A Guide to XPPAUT for Researchers and Students.* (SIAM).

Johnston, D. és Miao-Sin Wu, S. (1995). *Foundations of Cellular Neurophysiology.* (The MIT press).