

INTERNEURONÁLIS ÁTTEVŐDÉS FIZIOLÓGIÁJA

SALÁNKI JÁNOS

MTA Biológiai Kutatóintézete, Tihany

Az elektrofiziológiai vizsgálómódszerek fejlődésének eredményeképpen az utóbbi két évtizedben sejtszinten vált elterjedtté az interneuronális áttevődés, a szinapszis működésének kutatása mind gerinces, mind gerinctelen állatokon. Ennek eredményeként az ingerületáttevődés alatt lezajló ingerületi folyamatokról a pre- és posztzinaptikus membrán állapotáról, a transzmitterek hatásáról, a membrán ellenállás, illetve permeabilitás változásáról és egyes ionok szerepéről meglehetősen sok és pontos információnk van, s ezen ismeretek napjainkban tovább halmozódnak. A kísérleti adatok gyakran nem esnek egybe ugyanazon transzmitterre, különböző állatok hasonlóan tartott rendszerére, egy-egy állat morfológiailag azonosnak vélt szinapszisaira nézve. Ugyanakkor egyre több adat szól amellett, hogy ezek az eltérések az esetek nagy többségében nem eltérő metodikai megközelítésből, vagy a módszerek bizonytalan voltából adódnak, hanem azzal függnek össze, hogy az alapvető princípiumok különböző, az adott helyre specifikus részmechanizmusok útján s eltérő végeredménnyel realizálódnak, sőt a működés során, a pillanatnyi állapottól függően, ugyanazon szinapszisban is eltérő lehet ugyanazon transzmitter hatása.

Ennek figyelembevételével jelen előadásban nem a különböző állatfajokban és struktúrákban leírt interneuronális áttevődési formák ismertetésére, hanem az interneuronális kapcsolatok kutatása során feltárt elemi, fiziológiai mechanizmusok vázolására, és a jelenleg kutatott főbb problémák ismertetésére kívánok szorítkozni.

Kémiai és elektromos áttevődés

A membránnal határolt és egymástól ily módon szeparált neuronok között (illetve neuronok és effektor sejtek között) kapcsolatot biztosító speciális struktúra, a szinapszis, mai ismereteink szerint elvileg két különböző főbb mechanizmus szerint működhet. Egyik lehetőség, hogy valamely neuron ingerülete, mely elektromos potenciálváltozás formájában realizálódik, elektrotonusosan terjed rá a hozzá kapcsolódó neuronra. Ez a működési mód az elektromos áttevődésű szinapszis sajátja. Másik, ettől elvileg eltérő lehetőség a

kémiai áttevődésű szinapszis, melynél a szinapszis előtti neuron ingerülete elektromos jelből kémiai jellé transzformálódik, majd a kémiai jel a szinapszis utáni struktúrán elektromos jellé, potenciálváltozássá alakul vissza, s a neuron ez terjed tova. A kémiai jellé transzformálódás az ingerületátvivő anyag (mediátor, transzmitter) inger hatására való felszabadulása a preszinaptikus membránból.

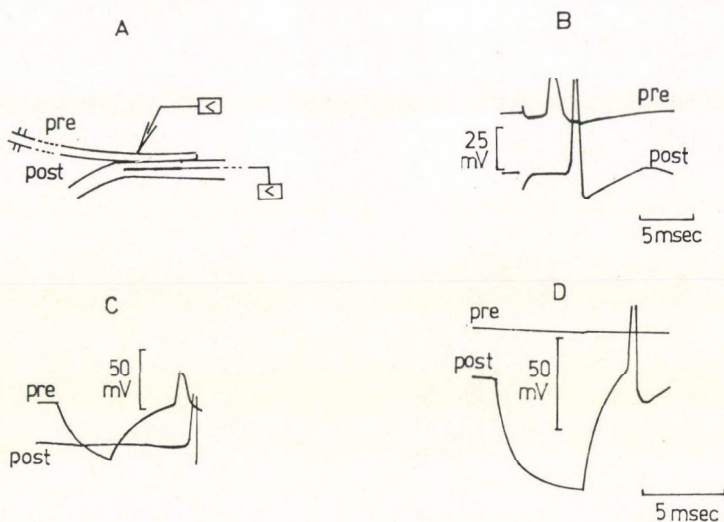
A kétféle áttevődési mód között több, a működés szempontjából lényeges eltérés van. A kémiai áttevődés szigorúan egyenirányított, míg az elektromos szinapszis elvileg mindkét irányban átjárható, ami a szinapszis integrációs lehetőségeit korlátozza. Továbbá, a kémiai szinapszisok többféle transzmitter anyaggal rendelkezhetnek, s ily módon többféle szinapszistípust és rendszert képezhetnek, ami a komplex működések realizálásában nagy jelentőségű. Ezzel szemben az elektromos szinapszisok ilyen differenciáltsága nem lehetséges, legfeljebb a posztszinaptikus sejt ingerlékenységének vagy a szinaptikus rés elektromos ellenállásának változása jelenthet bizonyos diszkrimináló tényezőt. Ugyanakkor az elektromos szinapszis késés nélkül működik, míg a kémiai szinapszisokban az ingerület áttevődése 0,02–10 msec-os késéssel következik be, ami többszörös áttevődés esetén jelentős időeltolódást eredményezhet.

Mai ismereteink szerint az ingerület áttevődése az esetek többségében kémiai anyag közbeiktatásával megy végbe. Gerinctelen állatokon ugyan leírtak elektromos, ún. ephatikus szinapszisokat is (ARVANITAKI és CHALAZONITIS 1949), így homár szívganglionjában (HAGIWARA, WATANABE és SAITO 1959), Annelidák és Crustaceák óriás-axonjainak szeptumainál (WATANABE és GRUNDFEST 1961), továbbá Gastropodákon, egyes halaknál és csirkeembrióknál is. Rák hasi idegkötegének oldalsó óriás axonja s a motoros axon közötti elektromos szinapszisoról FURSHPAN és POTTER (1959) kimutatták, hogy az a kémiai szinapszishoz hasonlóan egyenirányított, vagyis a depolarizáció csak az óriás axonról terjed át a motoros idegre, ellenkező irányban nem. Az elektromos szinapszis tulajdonságairól mindemellett viszonylag keveset tudunk, maga az áttevődés mechanizmusa azonban valószínűleg nem sokban különbözik attól, mint amikor elektromos úton keltünk ingerületet. Valószínűleg feltétele az ilyen szinapszisnak, hogy a pre- és posztszinaptikus membrán eléggé közel legyen egymáshoz, ill. hogy a posztszinaptikus struktúra ne legyen nagyobb a preszinaptikusnál, mert ez biztosíthatja az ingerület kiváltásához szükséges áramsűrűséget.

A kémiai áttevődésű szinapszis első és klasszikus példája, amikor intracelluláris elektródával a pre- és posztszinaptikus rostból egyidejűleg sikerült a potenciálváltozást regisztrálni, a *Loligo* ganglion stellátumának óriás szinapszisa. BULLOCK és HAGIWARA (1957), majd HAGIWARA és TASAKI (1958) világosan kimutatták, hogy a preszinaptikus ingerület posztszinaptikus aktivitást vált ki, a posztszinaptikus neuron ingerülete azonban nincs hatással a preszinaptikus rostra. Ugyancsak hatástalan a preszinaptikus rost hiperpolari-

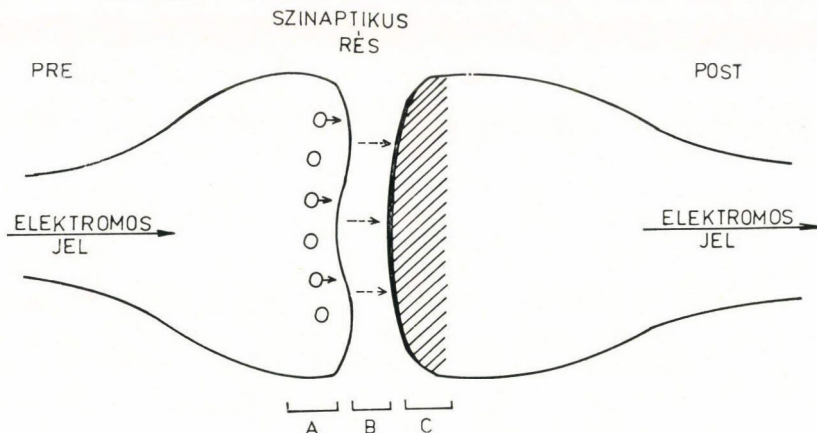
zációja a posztszinaptikus membránra, a hiperpolarizáció megszüntetése azonban, mint relatív depolarizáció, szinaptikus potenciált kelt és a posztszinaptikus rost kisülését eredményezi (1. ábra). A pre- és posztszinaptikus jel közötti közel msec. nagyságrendű késés, valamint a hiperpolarizáció áttevődésének elmaradása már farmakológiai vizsgálatok nélkül is bizonyította az áttevődés nem elektromos természetét, amit elleneznek azok a megfontolások is, melyeket a szinaptikus rés tágassága, a szemben levő membránok ellenállása és a szóba jöhető áramok nagyságának összevetése alapján tettek (bővebben lásd: ECCLES 1964).

Az ingerület elektromos folyamatból kémiaiá, majd annak ismét elektromos jellé való transzformálódásának három kritikus folyamata van: (1) a transzmitter felszabadulása, (2) annak diffúziója a szinaptikus résen át és (3) a transzmitter hatására a posztszinaptikus membránon ingerületi folyamat létrejövétele serkentő vagy gátló posztszinaptikus potenciál (EPSP, ill. IPSP)



1. ábra. A — Loligo óriás szinapszisa vizsgálatának vázlata. A pre- és posztszinaptikus végződésben is mikroelektroda helyezkedik el. B — egyidejű elvezetés a pre- és posztszinaptikus rostból, mialatt a preszinaptikus rost ingerlésével szinaptikus potenciált váltottak ki. Látható a preszinaptikus potenciál áttevődése a posztszinaptikus végződésre. C — a preszinaptikus végződés hiperpolarizációjának hatása nem okoz változást a posztszinaptikus rostban, a hiperpolarizációs impulzus végén azonban a relatív depolarizáció preszinaptikus potenciált és áttevődést eredményez. D — a posztszinaptikus membrán hiperpolarizációja, ill. a hiperpolarizáció megszüntetésekor fellépő tüpotenciál nem okoz változást a preszinaptikus végződésben

formájában (2. ábra). A transzmitterhatásban e harmadik folyamatnak van legfontosabb szerepe abból a szempontból, hogy a szinapszis aktiválásának milyen további következménye van. Az eltérő mediátorok különböző hatása a posztszinaptikus membránon realizálódik, sőt ugyanazon anyag eltérő hatása is posztszinaptikus differenciálás, mely elsősorban a posztszinaptikus membrán,



2. ábra. A kémiai ingerületáttevődés fő fázisai

A — transzmitter felszabadulása

B — transzmitter diffúziója

C — transzmitter hatása a posztoszínaptikus membránon

a membránban levő receptorok tulajdonságaitól, valamint az aktuálisan fennálló ionviszonyoktól, polarizáltsági szinttől és egyéb helyi folyamatoktól függ.

Éppen ezért a szinaptikus áttevődésnek ezen harmadik, a transzmitter-hatás megvalósulása szempontjából legdöntőbb szakaszát tárgyaljuk a továbbiakban azon elképzelések figyelembevételével, melyet a HODGKIN és HUXLEY (1952) által megalapozott ionelmélet, a membrán ion-permeabilitási viszonyait alapul vevő teória nyújt számunkra.

A posztoszínaptikus potenciál keletkezési mechanizmusa

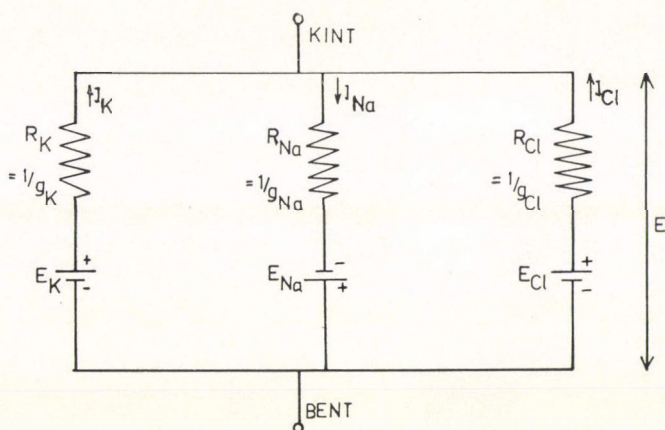
A nyugalmi és akciós potenciál ionelmélete pontosan definiálja azokat a viszonyokat, ill. változásokat, melyek nyugalomban, ill. működés alatt az ingerlékeny sejteket jellemzik. A Goldman-egyenlet alkalmazásával, az ionkoncentrációk és a membrán egyes ionokra vonatkozó permeabilitásának figyelembevételével a nyugalmi potenciál meghatározható:

$$E = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K(K)_k + P_{Na}(Na)_k + P_{Cl}(Cl)_b}{P_K(K)_b + P_{Na}(Na)_b + P_{Cl}(Cl)_k}, \text{ ahol}$$

E — nyugalmi potenciál, R — gázállandó, T — abszolút hőmérséklet, F — Faraday konstans, P_K , P_{Na} , P_{Cl} — az illető ionokra vonatkozó permeabilitási koefficiens, a k és b az extracelluláris (külső), ill. intracelluláris (belső) térre utaló jel. Ebben az egyenletben azok a membránon keresztül diffúzióra képes

ionok szerepelnek, melyek a sejten belül, ill. a sejt közötti közegben legjelentősebb koncentrációban foglalnak helyet, s a tapasztalat szerint is leginkább felelősek az ingerület keletkezéséért. Hasonlóan fontos szerepet lehet tulajdonítani egyes struktúrákban a Ca^{++} -ionoknak is — azokon a helyeken a Ca^{++} hasonló elvek alapján vehet részt a potenciál generálásában, mint ami a K, Na és Cl számára feltételezett. A Ca^{++} -nak azonban más szerepe is van, de funkciójának részletes tárgyalásától jelenleg eltekintünk.

Az egyenlet értelmezése egy elvi modell elemzése révén legkézenfekvőbb. Ebben az elméleti áramkörben az ionkoncentráció-különbségek mint áramforrások (E_K , E_{Na} , E_{Cl}) szerepelnek, a membrán permeabilitása pedig ellenállásként (R), mint a vezetőképesség reciproka ($1/g$) vesz részt (3. ábra).



3. ábra. Ingerlékeny membrán elvi modellje (HODGKIN és HUXLEY 1952. alapján)

A külső és belső koncentrációk nagysági, ill. töltés viszonyai miatt a K- és Cl-áram (I_K és I_{Cl}) kifelé, a Na-áram (I_{Na}) pedig befelé mutat, vagyis a K- és Cl-telepek a sejt belsejének negativitását biztosítják az extracelluláris térhez képest, míg a Na-telep hatása ezzel ellentétes.

Hogy valójában mekkora a nyugalmi potenciál, azt az ionkoncentrációk mellett a g értékek, a membrán K-ra, Na-ra, ill. Cl-ra való vezetőképessége határozza meg. Mint ismeretes, nyugalomban K-ra és Cl-ra a membrán permeabilitása nagy, Na-ra kicsiny, vagyis a nyugalmi potenciál kialakításában a K^+ és Cl^- koncentrációkülönbség játszik döntő szerepet, aminek csak kis mértékben hat ellene az ezekkel ellentétes irányú Na-permeabilitás és áram.

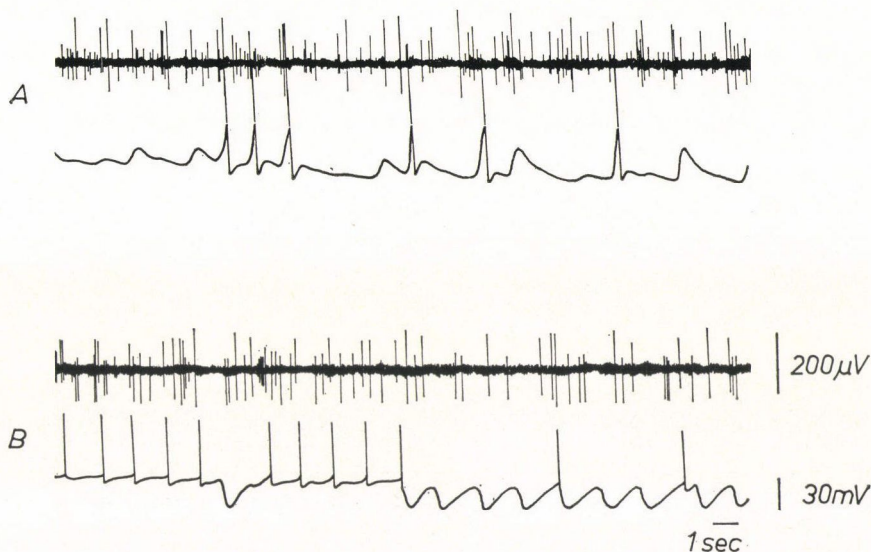
Az ionkoncentrációkat a sejteken belül és kívül különböző mechanizmusok tartják állandó szinten, így azok gyors változásaival az ingerület keletkezésekor nem számolunk (megemlítendő, hogy bizonyos fokú koncentráció változás esetenként nem hagyható figyelmen kívül, nevezetesen, sok egymás utáni gyors potenciál alatt megnövekedhet a sejt belsejében a Na-koncentráció,

továbbá különböző okok miatt változhat a sejt belsejében más szabad ion koncentrációja is).

Ami az ingerület során változik, az a membrán permeabilitása, vagyis egyes ionokra való vezetőképessége. Könnyen belátható, hogy a vezetőképesség változása bármely ionra nézve, megváltoztatja az illető tag által generált áram nagyságát, ami a membránpotenciál eltolódásában realizálódik. Az ingerület alatt gyors, de csak átmeneti vezetőképesség-változás következik be, melyet ugyancsak gyors helyreállítódás követ, s a nyugalmi potenciálnak ez a kibillenése a működési áram, az akciós potenciál. Amint azt feszültség-rögzítéses (voltage-clamp) mérésekkel kimutatták, a Na-permeabilitás megnövekedése hozza létre az esetek többségében a túpotenciál felszálló szárát, majd némi késéssel a K-permeabilitás nő meg, s ez a leszálló szárát eredményezi. Ezt követően mind a Na-, mind a K-áram inaktiválódik, vagyis a korábbi nyugalmi permeabilitás áll helyre.

Ezzel elvileg teljesen analóg folyamat zajlik le a posztszinaptikus membránon a transzmitter hatására. A szinaptikus résen átdiffundáló kémiai anyag a posztszinaptikus membrán receptoraival kölcsönhatásba lép, s e kölcsönhatás eredményeképpen olyan konformációváltozás következik be, ami a membrán permeabilitását megváltoztatja. A permeabilitás megváltozása nem általános, az összes ionokra nézve érvényes vezetőképesség-növekedés, hanem igen specifikus, meghatározott ionra vagy ionokra bekövetkező átmeneti folyamat, s éppen ez a szelektivitás az, ami a szinapszis karakterisztikáját megadja. Ebben a transzmitter-receptor kapcsolatnak, a transzmitterre jellemző egyensúlypotenciálnak, valamint az aktuális nyugalmi potenciál értéknek van elsődleges szerepe.

A posztszinaptikus membránon bekövetkező potenciálváltozás nagysága és időtartama részben a transzmitter természetétől és mennyiségétől, részben magának a membránnak a tulajdonságaitól, részben a transzmittert elimináló mechanizmusoktól függ. A bekövetkező potenciálváltozás rendszerint 10–20 mV körüli nagyságrendű, ami serkentő posztszinaptikus potenciál esetén a sejt kritikus depolarizációs szintjétől függően önmagában is alkalmas lehet arra, hogy tovaterjedő túpotenciált generáljon, de szummálódva a sejt ingerületét mindenképpen kiváltja (4. ábra, A). Gátló posztszinaptikus potenciál pedig — akár hiperpolarizáló, akár depolarizáló irányú — ellensúlyozhatja a sejt ingerületét, vagy serkentő szinapszisok hatását (4. ábra, B). Gyakori azonban az, hogy az EPSP nem vált ki akciós potenciált, mert a depolarizáció mértéke nem éri el a kritikus depolarizációs szintet, s ilyenkor a serkentő PSP-k is jól regisztrálhatók, „zavaró” utópotenciál nélkül, amint ez a 4. A ábrán is látható. Ezekben az esetekben, ill. megfelelő kísérleti elrendezés mellett a szinaptikus potenciálok keletkezésének finomabb mechanizmusa, az ion és permeabilitási, valamint farmakológiai sajátosságok is jól tanulmányozhatók.



4. ábra. Serkentő A és gátló B posztiszinaptikus potenciálok csiga óriás neuronból, a szív ingerlésekor. Fent: szívidegről extracellulárisan elvezetett elektromos aktivitás; Lent: a viscerális ganglion egy-egy óriássejtjéből intracelluláris elektróddal elvezetett aktivitás. (S.-RÓZSA és SALÁNKI 1973)

A transzmitterek membrán-hatása

Ha közelebbről kívánjuk megvizsgálni azokat a permeabilitási és potenciál változásokat, melyeket a transzmitterek kiváltanak, az előbbi modellből kiindulva, részenként kell elemezni az egyes komponenseket, s a különböző transzmittereket.

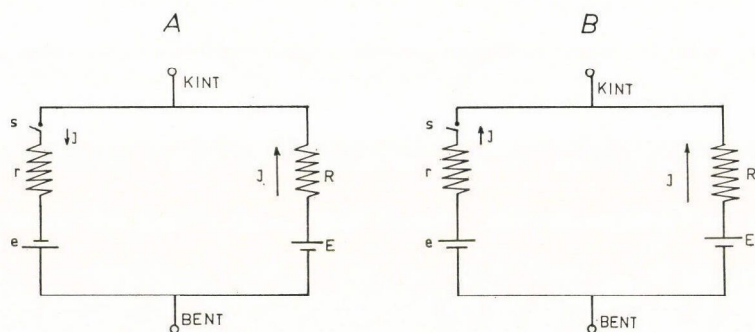
Mindegyik ionra nézve meghatározható — a Nernst-egyenlet alapján — az egyensúlyi potenciál, vagyis az a feszültségérték, melyet az illető ion sejten belüli és kívüli koncentrációja alapján képvisel, mely azonban csak akkor jut érvényre, ha az illető ionra nézve a membrán permeábilis:

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{K_k}{K_b}; \quad E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{Na_k}{Na_b}; \quad E_{Cl} = \frac{RT}{F} \log \frac{Cl_b}{Cl_k}$$

A különböző neuronokon ez az érték némileg eltérő, mindamellett az E_K a membránpotenciál körül vagy afölött (-80 és -100 mV között) helyezkedik el, az $E_{Na} + 40-60$ mV, az E_{Cl} pedig ugyanannyi vagy valamivel kisebb, mint a nyugalmi potenciál. A nyugalmi potenciál úgy alakul ki, hogy a különböző ionok a membrán permeabilitásától függően eltérő mértékben vonzzák egyensúlypotenciáljuk irányába a membrán polaritását, s a nyugalmi potenciál nem más, mint ezek összegződéséből előálló egyensúlyi állapot.

Mi történik akkor, ha valamely transzmitter a membránra hat? Tételezzük fel, hogy a transzmitter hatására megváltozik a membrán vezetőképessége a Na^+ -ra nézve. Az 5. A ábrán a jobboldali elem (E, R) képviseli a nyugalmi potenciált, a sejt nyugalmi állapotában. Ha a transzmitter hatására (az áramkör zárása s-nél) a Na-belépése a sejtbe megnő, akkor egy, a nyugalmi potenciállal ellentétes irányú, az áramkör bal oldali eleme által képviselt (e, r) áram jelenik meg. Ez a nyugalmi potenciált csökkenteni fogja, minthogy a Na-permeabilitás megnövekedése Na^+ belépést, a potenciálkülönbségnek a Na-egyensúlypotenciál felé, vagyis pozitív irányba való eltolódását eredményezi, és a membrán depolarizálódása jön létre.

Ha transzmitter hatására nem a Na, hanem a K-permeabilitás fokozódik, (5. B ábra, s), akkor a megnövekedő és kifelé irányuló K-áram a nyugalmi



5. ábra. A transzmitterhatás áramköri modellje. A — a Na-permeabilitás növelésekor. B — a K-permeabilitás növelése esetén.

potenciált a K-egyensúlypotenciálja irányába tolja el, vagyis a nyugalmihoz képest megnövekedett potenciálkülönbség, a membrán hiperpolarizációja jön létre. Ez a két modell képviseli a serkentő, ill. gátló posztszinaptikus potenciál keletkezési mechanizmusának elvi sémáját abban az esetben, ha a transzmitter a permeabilitást fokozza. Ugyanakkor azonban — és erre kísérleti adatok utalnak — a mediátor nemcsak fokozhatja, de csökkentheti is a posztszinaptikus membrán ionvezetőképességét. Ez esetben a K-permeabilitás változtatása, nevezetesen annak csökkentése depolarizációhoz vezet, minthogy a nyugalmihoz képest csökkenő K-vezetés a K-ekvilíbrio potenciáltól pozitív irányba való eltolódással, azaz depolarizációval ekvivalens. Ezzel szemben a Na-permeabilitás csökkentése hiperpolarizációt eredményez, minthogy a Na-gradiens a K-éval ellentétes. A Cl-ionokra való vezetőképesség-növekedést a Cl-egyensúly potenciál irányába való eltolódást okoz, míg a Cl-vezetés csökkenése ettől való távolodást vált ki. Hogy ez depolarizációs vagy hiperpolarizációs irányú-e, attól függ, hogy a Cl-egyensúly potenciál a nyugalmi potenciálhoz képest adott esetben hol helyezkedik el. Ismert pl., hogy az ACh ellentétes,

depolarizáló, ill. hiperpolarizáló hatását csiga D és H óriás neuronjain Kerkut és Meech (1966) azzal hozza összefüggésbe, hogy a két sejttípus intracelluláris Cl^- koncentrációja jelentősen eltér egymástól, és ezért eltérő a Cl^- egyensúlypotenciáljuk is. A Cl^- vezetés növelése ACh hatására ezért a D-sejten megnövekedett Cl^- kilépést, depolarizációt, a H sejten viszont fokozódó Cl^- belépést, hiperpolarizációt eredményez.

A modellekben s-sel jelzett transzmitter-felszabadulás tehát a nyugalmi potenciált új szintre állítja be, mely szint a kiindulási értékre ugrik vissza, mihelyst a transzmitterhatás véget ér, vagyis az „s” kapcsoló nyitott állásba kerül. Ez a modell nem számol a transzmitterhatás időlefutásával, ami részben a transzmitter-koncentráció kezdeti növekedésével, majd csökkenésével, részben a membrán kapacitív tulajdonságaival függ össze. Ugyancsak eltérnek fenti modellek a valóságtól abban, hogy a transzmitterek hatására rendszerint nem egyetlen ionra változik meg a membrán permeabilitása, továbbá, magának az ingerlékeny membránnak tulajdonsága, hogy egyik ionra megváltozó permeabilitás maga után vonja más ionokra való permeabilitás változását is. Ezt a transzmitterhatások konkrét elemzésénél figyelembe kell venni.

A transzmitter a membrán permeabilitására való hatását úgy fejt ki, hogy bizonyos szerkezeti változást okoz a membránban, ezáltal meghatározott minőségű és mennyiségű ioncsatornát nyit meg, melyen ionáramok folynak. Ilyen változás az adott transzmitterre és membránra jellegzetes, minthogy a folyamat az ott meglevő receptorral való kölcsönhatás eredménye.

Azt a szintet, amelyre a transzmitter a membránpotenciált eltolja, a transzmitterhatás egyensúlypotenciáljának, ekvilibrium potenciáljának nevezzük, minthogy annak az új egyensúlyi állapotnak felel meg, ami a membrán permeabilitásban a transzmitter-receptor kölcsönhatás eredményeként létrejött. Az analóg áramkörben (5. ábra) ez azt az állapotot jelenti, amikor az „s” kapcsoló zár. Ha más oldalról közelítjük a kérdést, akkor az is feltehető, hogy külső polarizáló árammal a nyugalmi potenciál beállítható a transzmitter egyensúlyi potenciáljára. Ily módon kísérletesen, polarizáló árammal, olyan helyzetet lehet teremteni, mintha az „s” kapcsoló zárva lenne, s ez esetben a transzmitter hatására további potenciálváltozás már nem történik. Továbbmenve, ha a membrán polarizálásával az egyensúlypotenciált meghaladó változást hozunk létre, akkor a transzmitter hatása megfordul, depolarizálóból hiperpolarizálóvá válik, és viszont. A kísérletek ezen megfontolás helyességét, s az egyensúlypotenciálról alkotott elképzelések realitását bizonyították, és ezen elv felhasználásával a membrán mesterséges polarizálása alkalmas módszernek bizonyult nemcsak a transzmitterhatások vizsgálatában, de rejtett szinaptikus potenciálok felismerésében és a depolarizációval való gátlás jelenségének tisztázásában is.

A transzmitter egyensúlyi potenciál jelentősége

COOMBS, ECCLES és FATT (1955) és mások is (lásd: GINSBORG 1967) különböző neuronokon kimutatták, hogy a sejt polarizálásával a posztszinaptikus potenciál (PSP) megfordítható: a serkentő, depolarizációs irányú EPSP a nyugalmi potenciál fokozatos csökkenése során egy kritikus pontnál eltűnik, majd további polarizálás esetén hiperpolarizációs irányúvá válik. Ezzel szemben a gátló, hiperpolarizációs irányú IPSP a nyugalmi potenciál növelésekor lesz egyre kisebb, majd válik depolarizációs irányúvá. Iontoforetikusan applikált transzmitterek hatásának vizsgálatakor ezek a jelenségek analóg módon jelentkeztek, s ezzel a módszerrel mind a serkentő, mind a gátló hatású transzmitterek egyensúlypotenciálja meghatározható volt.

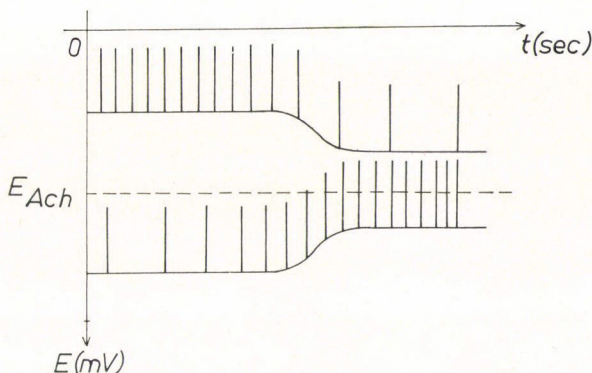
Serkentő posztszinaptikus potenciálok esetén direkt úton csak ritkán határozható meg az ekvilibrum potenciál, minthogy olyan fokú depolarizáció, melynél az EPSP megfordulna, már rendszerint igen intenzív tüzelést vált ki a sejtből. Minthogy azonban az EPSP amplitúdója lineárisan változik a membránpotenciál nagyságával, extrapolálással az egyensúlypotenciál számítható, s ez rendszerint 0 és -20 mV közöttinek adódik. A gátló szinaptikus potenciál esetén ilyen metodikai akadály nincs, az egyensúlypotenciál általában a nyugalmi potenciálnál $10-20$ mV-tal nagyobb.

Fentiekből az is következik, hogy az EPSP növekszik hiperpolarizáláskor, az IPSP pedig depolarizáláskor, hiszen ilyenkor a polarizáltsági szint távolabb kerül a PSP ekvilibrum potenciáljától. A kísérletek ezt is igazolták, e tekintetben azonban adódtak eltérések is. KANDEL és TAUC (1966) írták le Aplysián, hogy egyes sejteken az ACh adással kiváltott depolarizációs, serkentő PSP nem nő, hanem csökken hiperpolarizáláskor. Azt is kimutatták azonban, hogy ez a jelenség nem a transzmitterhatásra és egyensúlypotenciálra való elképzelést teszi kétségessé, hanem e szokatlan viselkedésre a membránellenállásnak a membránpolarizáltsággal való anomális változása ad magyarázatot. Ezeken a sejteken ugyanis, eltérően más sejtektől, bizonyos átmeneti szakaszon a membrán ellenállás nem nő, hanem csökken a nyugalmi potenciál növelésekor, s ez az „anomális rectificatio”-nak nevezett jelenség a transzmitterhatásban is tükröződik.

Saját vizsgálataink során csiga identifikált óriássejtjein elemeztük az ACh esetenkénti eltérő hatását, s e jelenség magyarázatát is az ACh egyensúlypotenciál adja meg (KISS, SALÁNKI és VÉRÓ, 1972). Nevezetesen azt találtuk, hogy az ACh egy bizonyos sejten egyszer serkentő, máskor gátló a különböző preparátumokon. A nyugalmi potenciálszint eltolásával sikerült megállapítani, hogy az ACh hatása potenciálfüggő, olyan értelemben, hogy ha a sejt nyugalmi potenciálja nagy, akkor serkentést, ha kicsiny, gátlást eredményez (6. ábra). Amint az ábrán látható, a hatás attól függ, hogy a kiindulási szint az ACh egyensúlypotenciálja alatt vagy felett van-e, s hogy az ACh adásakor depol-

rizáció, vagy hiperpolarizáció eredményezi-e ezen egyensúlypotenciál elérését.

Mikroelektrodás vizsgálatok során nemegyszer előfordul, hogy a spontán aktivitás regisztrálásakor szinaptikus potenciálokat nem kapunk, ha azonban a neuront hiperpolarizáljuk, EPSP-k, vagy ha depolarizáljuk, IPSP-k jelennek meg, vagyis a PSP-k a membránpotenciál eltolásakor válnak láthatóvá.



6. ábra. Az ACh-ra adott válasz függése az ACh egyensúlypotenciáljától, ill. az aktuális nyugalmi potenciál szinttől. (SALÁNKI és VÉRÓ 1972)

Hasonló, csak a membránpotenciál eltolásakor észlelhető hatást egyes transzmitterekre is leírtak. Így FATT és KATZ (1953) Crustacea izmon a gátló ideg ingerlésekor nem tudott PSP-t regisztrálni, ha azonban a membránpotenciált a nyugalmi szintről eltolták, akkor a gátló axonok aktiválásakor a nyugalmi potenciál szint irányába való potenciálváltozást észleltek. Az a tény, hogy rákizmon mind a gátló ideg ingerlésének, mind a GABA adásának hatása csak ilyen feltételek mellett volt potenciálváltozás formájában észlelhető, egyrészt azt bizonyította, hogy a gátló transzmitter egyensúlypotenciálja a nyugalmi potenciálszinttel egyezik meg, másrészt arra utal, hogy a gátló transzmitter itt azonos a GABA-val (HAGIWARA, KUSANO és SAITO 1960).

Szorosan kapcsolódik ehhez a problémához az, hogy a gátló transzmitter feltétlenül hiperpolarizációt kell-e hogy létrehozzon, vagy pedig a nyugalmi potenciálszinten, sőt, esetleg depolarizációval is eredményezhet gátlást. Az előzőekből következik, hogy a transzmitter fő hatása a membrán nyugalmi potenciáljának egy meghatározott ekvilibrum potenciál felé való eltolása. Ha ez az egyensúlypotenciál a nyugalmi potenciállal azonos, vagy attól kissé mértékben depolarizációs irányban helyezkedik el, a mediátor még kifejtethet gátló hatást azáltal, hogy a membránpotenciált ezen a szinten stabilizálja, és a serkentő szinaptikus hatást vagy spontán depolarizációt ellensúlyozza. A transzmitter-felszabadulás a membránpotenciál stabilizálása révén tehát gátlást eredményez mindazon esetben, amikor a transzmitter egyensúlypotenciálja a külső szűkséges kritikus depolarizációs szintet nem éri el.

Néhány transzmitter hatásának ionmechanizmusa

Az ingerületáttevődésben szerepet játszó transzmitterek ismertetésére, azok előfordulására és bizonyított vagy feltételezett szerepére nem kívánok itt kitérni, annál is inkább, mert az utóbbi évben egy-egy kitűnő összefoglaló jelent meg gerinctelen állatok és gerincesek vonatkozásában is GERSCHENFELD (1973), ill. KRNJEVIC (1974) tollából. Mindössze a nem nagy számú bizonyított transzmitter főbb hatásának ionmechanizmusára térünk ki.

Az ACh leginkább tisztázott, vázizmot serkentő és szívizmot gátló neuromuszkuláris mediátor szerepe mellett bizonyítottan transzmitter központi idegrendszeri neuronokon éppen úgy, mint egyes perifériás ganglionokban. Hatására, a preszinaptikus ingerléssel analóg módon, posztoszínaptikus potenciálok válthatók ki, melyek azonban esetenként egymástól eltérőek. Egyik hatástípus a Renshaw-sejteken jellegzetes: viszonylag gyors potenciálváltozás, melyhez hasonló nikotin is kivált, s mely hexamethoniummal és TEA-val blokkolható. Hasonló nikotinszerű hatást szimpatikus ganglionokban és kérgi sejtek szinapszisaiban is előidézi az ACh. Jóllehet, ma még elég kevés a bizonyíték, de úgy tűnik, hogy az ACh nikotinszerű hatásának alapja a kation, főleg Na-permeabilitás növelése és a membránellenállás csökkentése. A hatás ekvilibriumpotenciálja 0 és -20 mV között található.

Az ACh másik serkentő hatása muszkarinszerű EPSP generálása, ami az előbbiekhöz képest lassú lefolyású, és atropinnal blokkolható. Perifériás ganglionokban és központi neuronokon egyaránt leírták ezt a hatástípust, gyakran a nikotinszerű hatás mellett, annak blokkolása esetén. E hatás jellegzetessége az, hogy nem jár együtt a membránellenállás csökkenésével, továbbá, hogy hiperpolarizációval csökkenthető, depolarizációval növelhető. E muszkarinszerű serkentő, lassú PSP-ről béka szimpatikus ganglionban KOBAYASHI és LIBET (1970) kimutatták, hogy lefolyása alatt a membránellenállás nő, és a hatás egyensúlypotenciálja erősen negatív. Hasonló eredményeket kaptak kérgi neuronokon is. Mindezek alapján az a feltételezés látszik legkézenfekvőbbnek, hogy az ACh muszkarinszerű serkentő hatásának alapja a K-vezetés csökkentése (WEIGHT és VOTAVA 1971).

Az ACh nemcsak serkentő, hanem gátló transzmitter is lehet inter-neuronális szinten is, amint ezt elsősorban az ACh iontoforézissel végzett kísérletek igazolták (PHILLIS és YORK 1967). E hatás pontosabb mechanizmusa még további tisztázásra vár, azonban úgy tűnik, hogy az ACh gátló hatása muszkarinszerű, minthogy atropinnal és más muszkarin antagonistával blokkolható. A hatás ion-bázisa nem tisztázott. Az egyensúlypotenciál erősen negatív és az feltételezhető, hogy a szíven leírt gátló hatáshoz hasonlóan itt is a K-vezetés növeléséről van szó.

Az ACh gátló hatásának egy másféle ionmechanizmusát Gastropodákon írták le, nevezetesen egyes H választ (hiperpolarizációt) adó sejteken. Mint

fentebb már említettük, a Cl-permeabilitás fokozásával jön létre ez a gátlás, ha azonban a belső és külső Cl⁻ koncentrációk aránya miatt a Cl-egyensúlypotenciál a nyugalmi potenciálnál kisebb, akkor a Cl-permeabilitás fokozása depolarizációhoz vezet, vagyis a sejt D-típusú. Más H-sejteken csigán is K-permeabilitás növelés révén jön létre ACh hatására lassú hiperpolarizációval járó gátlás (GERSCHENFELD 1973).

A másik jelentős transzmittercsoport a monoaminoké, amin belül első sorban a noradrenalin, dopamin és szerotonin érdemel figyelmet. Az első kettőt, a katekolaminokat rég ismerjük, mint interneuronális transzmittert, mégis, hatásmechanizmusukról sokkal kevesebbet tudunk, mint az ACh-ról. A noradrenalin és dopamin serkentő és gátló hatást egyaránt kifejt központi neuronokon. A gátlás ionmechanizmusa valószínűleg a Na-permeabilitás csökkentése, ami hiperpolarizációt eredményez. Másik lehetőség a Ca-permeabilitás fokozása, mely az intracelluláris szabad Ca-koncentrációt fokozná, s ez másodlagosan vezetne a K-permeabilitás növelése révén hiperpolarizációhoz (MEECH 1974). Harmadik lehetőségként az elektrogén Na-pumpa serkentése jön szóba (KRNJEVIĆ 1974). A depolarizáló hatás ionmechanizmusáról keveset tudunk, e vonatkozásban figyelemre méltók azon megfontolások, melyek a katekolaminok ciklikus 3-5-AMP-rendszer stimulálásában játszott szerepére vonatkoznak, melyre nézve azonban ma még elegendő bizonyítékkal nem rendelkezünk.

Molluskákon a dopamin gátló hatása a K-vezetés, depolarizáló hatása a Na-permeabilitás növelése révén valósul meg. Utóbbi hatásban azonban egyes, Ca-potenciált generáló neuronokon, a Ca-vezetés növelése is feltételezhető.

A szerotonin interneuronális transzmitter szerepe számos gerinctelen és gerinces állatban kimutatott vagy feltételezett. Serkentő és gátló hatását egyaránt leírták, a hatás pontos mechanizmusa azonban az esetek többségében nem világos. A serkentő hatás lezajlása feltehetően a Na-, esetleg Ca-permeabilitás növelésével kapcsolatos, míg a gátló hatásban a Na-vezetés csökkentését, a K-, ill. Cl-vezetés növelését feltételezik, továbbá van olyan elképzelés is, hogy a serkentő transzmitter felszabadulásának gátlásával hat. Molluskákon két, eltérő típusú hiperpolarizációt képes előidézni, egyiket a K-, másikat a Cl-permeabilitás növelése révén, e mellett azonban még három más receptor-típussal való reakcióját és így ötféle specifikus hatását feltételezik Aplysián.

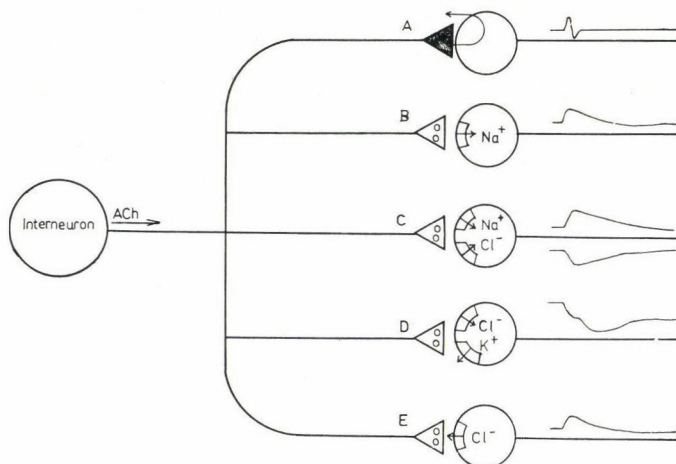
A GABA gátló hatásának alapja, amint a vizsgálatok nagy száma bizonyítja, a Cl-permeabilitás növelése, míg az egyes struktúrákban serkentő transzmitternek tartott glutamát a Na-vezetés fokozása révén hat.

A többi transzmitterként feltételezett anyag, mint a glicin, aszparaginsav, hisztamin és egyes peptidek szerepéről, hatásmechanizmusáról kevés biztos adattal rendelkezünk ahhoz, hogy azok ionmozgásokra kifejtett hatását elemezhessük.

Az elemi jelenségek és az idegi integráció kapcsolata

A felsorolt példák mutatják, hogy ugyanazon transzmitter a hatáshely sajátosságától függően eltérő válaszokat eredményezhet, ill. különböző transzmitterek eredményezhetnek azonos reakciót. A posztzinaptikus membránon kapott effektus tehát nem egyedül a transzmittertől, hanem a transzmitter-receptor kölcsönhatástól függ, s itt is elsődlegesen a transzmitterhatás egyensúly potenciáljától. Mai ismereteink szerint minden neuron csak egyféle transzmittert termel, fentiek szerint azonban ezzel az egyetlen mediátorral többféle szinaptikus választ aktiválhat. (Meg kell azonban említeni, hogy némely preszinaptikus végződésben két vezikulatípust is kimutattak, ami felveti annak lehetőségét, hogy adott helyen két transzmitter egyidejűleg van jelen.) Szép példáját írta le TAUC és GERSCHENFELD (1961) *Aplysia* ganglionban annak, hogy egy kolinerg sejt ACh felszabadítása révén egyik neuront serkenti, a másikat gátolja, minthogy az egyik posztzinaptikus membrán D, a másik H választ ad. Ilyen alapon szerveződhet egy divergáló neuronpopuláció, amikor a vezérlő, vagy interneuron egyetlen transzmitter anyag, de többféle transzmitter-receptor interakció révén különböző hatásokat eredményezhet a csatlakozó neuronokban (7. ábra) (KANDEL és GARDNER 1972).

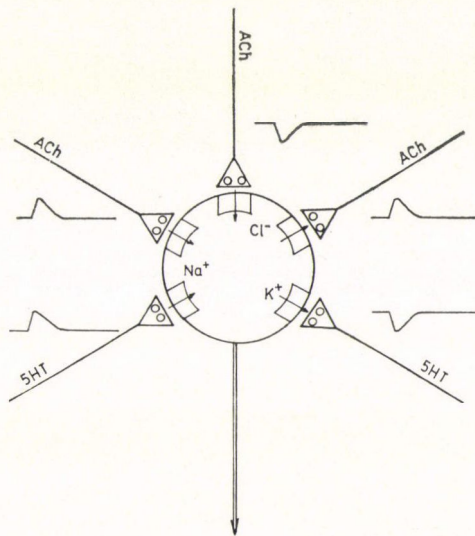
Az ábra azt is mutatja, hogy a preszinaptikus rost ugyanazon sejttel két, eltérő típusú szinapszis révén is kapcsolatba léphet, mely lehetőség reális voltát farmakológiai úton ki is mutatták. Hogy a kétféle válaszlehetőség közül melyik jut ténylegesen érvényre, az nem egyetlen szinapszistól, hanem a sejt pillanatnyi ingerlékenységétől és a szinapszisok összhatásától függ. Egy-egy



7. ábra. Kolinerg interneuronon lehetséges szinaptikus kapcsolódása követő sejtekhez, axon-elágazódások révén. A — elektromos áttevődés; B — Na-vezetés növelésével serkentő transzmitterhatás; C — Na-vezetés növelésével serkentő és Cl-vezetés növelésével gátló, kettős szinaptikus hatás; D — Cl- és K-vezetés növelésével gátló, kettős gátló hatás; E — Cl-vezetés növelésével serkentő hatás olyan esetben, amikor a Cl-egyensúly potenciál kisebb, mint a nyugalmi potenciál („D”-sejt)

neuronon ugyanis számos preszinaptikus rost tapad. Ezek működhetnek ugyanazon transzmitterrel, de működhetnek különböző mediátorokkal is. A szinapszisok hatásának felerősítése vagy gyengítése az időbeli tényező mellett elsősorban az előidézett permeabilitásváltozás összegződésén, összeadódásán, vagy egymást kioltó hatásán múlik. Az előbbiekből kitűnik, hogy ugyanazon transzmitterrel működő több preszinaptikus aktiválás nem szükségszerűen vezet erősítéshez, mert ha például egyik szinapszisban a felszabaduló anyag a Na-permeabilitást, másikban a Cl-permeabilitást fokozza, a két hatás közömbösítheti egymást. Ezzel szemben, ugyanazon posztzinaptikus elem különböző szinapszisaiban felszabaduló különböző mediátorok, ha a nyugalmi potenciált azonos irányba változtatják meg, szummálódhatnak, jóllehet egyik preszinaptikus rost pl. kolinerg, a másik szerotoninerg neuronból ered (8. ábra). A konvergenciának ilyenfajta típusát *Aplysia* ganglionokban írták le (KANDEL és GARDNER 1972), melyhez hasonlóval interneuronokban, gerinces és gerinctelen állatok esetében egyaránt általánosan számolni kell. Másokhoz hasonlóan, saját vizsgálataink is azt mutatják, hogy *Gastropoda* neuronok többsége több transzmitterre is érzékeny, s feltehetően többfajta szinapszissal is rendelkezik (KISS és SÁLÁNKI 1971). Ugyanakkor nem sikerült törvényszerű összefüggést találni a különböző transzmitterekre adott válaszreakciók között, ami azt mutatja, hogy a receptorok egymástól függetlenek, és a különböző transzmitter-receptor interakciónak a feltételei megvannak.

Ezeknek az adatoknak a figyelembevételével az is nyilvánvaló, hogy a szinapszis fiziológiájának kutatása során az összegzett válaszok elemzése csak



8. ábra. Elterő hatástípusú kolinerg és szerotoninerg bemenetek néhány lehetséges variációja interneuronon. Az interakció kimeneti eredménye az idő- és térbeli összegződéstől, valamint a neuron ingerületi állapotától és az egyes hatások intenzitásától függ

korlátozott igénnyel alkalmazható eljárás. Ugyancsak óvatosan kell eljárni az általános receptorbiokémiai és farmakológiai vizsgálatokban is, a „tisza” neuronstruktúrák hiánya miatt. A sejtszintű, ill. szinapszisszintű vizsgálatok azok, melyek a szinapszisok elemi működésére, a specifikumok feltárására alkalmasak, s itt is csak a modern elektrofiziológiai és farmakológiai módszerek együttes alkalmazása hozhat eredményt. Viszonylag egyszerűbbnek tűnhet a kutatás homogén szinapszispopulációval rendelkező struktúrákban, azonban még itt is számolni kell azzal, hogy az egyetlen transzmitter hatása is eredményezhet eltérő válaszreakciókat. Bizonyos, hogy a gerinctelen állatok sokkal heterogénebb szerkezetű és funkciójú idegközpontjaiban a problémák bonyolultabban jelentkeznek, de talán éppen ezért, továbbá számos metodikai megfontolás miatt, a preparátumok jó szolgálatokat tehetnek az interneuronális áttevődés fiziológiájának további kutatásában is.

IRODALOM

- ARVANITAKI, A., N. CHALAZONITIS: Prototypes d'interactions neuroniques et transmission. synaptiques. Données bioélectriques de préparations cellulaires. — *Arch. Sci. Physiol.* **3**, 547–565 (1949).
- BULLOCK, T. H., S. HAGIWARA: Further study of the giant synapse in the stellate ganglion of squid. — *Biol. Bull.* **109**, 341–342 (1955).
- COOMBS, J. S., J. C. ECCLES, P. FATT: The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. — *J. Physiol. (Lond.)* **130**, 326–373 (1955).
- ECCLES, J. C.: The physiology of synapses. — Springer-Verlag, Berlin–Göttingen–Heidelberg (1964).
- FATT, P., B. KATZ: The effect of inhibitory nerve impulses on a crustacean muscle fibre. — *J. Physiol. (Lond.)*, **121**, 374–389 (1953).
- FURSHPAN, E. J., D. D. POTTER: Transmission at the giant synapses of the crayfish. — *J. Physiol. (Lond.)*, **145**, 289–325 (1959).
- GERSCHENFELD, H. M.: Chemical transmission in invertebrate central nervous systems and neuromuscular junctions. — *Physiol. Rev.* **53**, 1–40 (1973).
- GINSBORG, B. L.: Ion movements in junctional transmission. — *Pharmacol. Rev.* **19**, 289–316 (1967).
- HAGIWARA, S., I. TASAKI: A study of the mechanisms of impulse transmission across the giant synapse of the squid. — *J. Physiol. (Lond.)*, **143**, 114–137 (1958).
- HAGIWARA, S., A. WATANABE, N. SAITO: Potential changes in syncytial neurons of lobster cardiac ganglion. — *J. Neurophysiol.* **22**, 554–572 (1959).
- HAGIWARA, S., K. KUSANO, S. SAITO: Membrane-changes in crayfish stretch receptor neuron during synaptic inhibition and under action of gamma-amino butyric acid. — *J. Neurophysiol.* **23**, 505–515 (1960).
- HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY: Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. — *J. Physiol. (Lond.)*, **116**, 449–472 (1952).
- KANDEL, E. R., L. TAUC: Anomalous rectification in the metacerebral giant cells and its consequences for synaptic transmission. — *J. Physiol. (Lond.)*, **183**, 287–304 (1966).
- KANDEL, E. R., D. GARDNER: The synaptic actions mediated by the different branches of a single neuron. In: *Neurotransmitters*, Res. Publ. A. R. N. M. D. **50**, 91–146 (1972).
- KERKUT, G. A., R. W. MEECH: The internal chloride concentration of H and D cells in the snail brain. — *Comp. Biochem. Physiol.* **19**, 819–832 (1966).
- KISS, I., J. SALÁNKI: The heterogenic chemical sensitivity of the central neurones of *Lymnaea stagnalis* L. — *Annal. Biol. Tihany* **38**, 38–52 (1971).
- KISS, I., J. SALÁNKI, M. VÉRÓ: Dependence of reaction to ACh on the membrane potential of neurones of *Lymnaea stagnalis*. — *Annal. Biol. Tihany* **39**, 21–27 (1972).
- KOBAYASHI, A., B. LIBET: Actions of noradrenaline and acetylcholine on sympathetic ganglion cells. — *J. Physiol. (Lond.)*, **208**, 353–372 (1970).

- KRNJEVIČ, K.: Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. — *Physiol. Rev.* **54**, 418–540 (1974).
- MEECH, R. W.: Calcium influx induces a post-tetanic hyperpolarization in *Aplysia* neurones. — *Comp. Biochem. Physiol.* **48A**, 387–295 (1974).
- PHILLIS, J. W., D. H. YORK: Cholinergic inhibition in the cerebral cortex. — *Brain. Res.* **5**, 517–520 (1967).
- S.-RÓZSA K., J. SALÁNKI: Responses of central neurones to the stimulation of heart chemoreceptors in the snail, *Helix pomatia* L. — *Annal. Biol. Tihany* **40**, 95–108 (1973).
- TAUC, L., H. M. GERSCHENFELD: Cholinergic transmission mechanisms for both excitation and inhibition in molluscan central synapses. — *Nature* **192**, 366–367 (1961).
- WATANABE, A., H. GRUNDFEST: Impulse propagation at the septal and commissural junctions of crayfish lateral giant axons. — *J. gen. Physiol.* **45**, 267–308 (1961).
- WEIGHT, F. F., J. VOTAVA: Inactivation of potassium conductance in slow postsynaptic excitation. — *Science* **172**, 504 (1971).