

# A MEMBRÁNOKON KERESZTÜLI IONTRANSZPORT FIZIKAI PROBLÉMÁI

KARVALY BÉLA

MTA Szegedi Biológiai Központja, Biofizikai Intézet, Szeged

A bioelektromos jelenségek, mint pl. az élő szövetek, sejtek elektromos ingerelhetősége, biológiai rendszerekben fellépő tartós és időleges potenciálgradiensek és azok spontán, ill. indukált változásai (tranziens jelenségek és fluktuációk) stb. már régen felkeltették a kutatók figyelmét és érdeklődését. Bár évtizedek óta a laboratóriumok százaiban foglalkoznak e jelenségeknek a megismerésével és feltárásával, megnyugtató választ mindeddig csak kevés esetben sikerült adni eredetüket és természetüket illetően. Az utóbbi években egyre határozottabban kirajzolódik

1. a bioelektromos jelenségek kielégítő elméleti tárgyalásmódjának (fizikai szempontból is kifogástalan rendező elvek, ill. érvek) hiánya, ill. szükségessége;
2. az egyes, egymással összefüggő jelenségeket értelmező — többnyire fenomenológiai — elméletek belső ellentmondásai és összeegyeztetlensége;
3. a bioelektromos jelenségek eredetének, mechanizmusának jelenlegi molekuláris szintű értelmezésének elégtelensége;
4. a (bio-) elektromos jeleknek biológiai rendszerekben való terjedési és transzformációs mechanizmusának ismeretlen volta;
5. a spontán fluktuációk („zaj”-jelenségek) és az információtovábbítás — információfeldolgozás kapcsolatának jelentősége;
6. a bioelektromos jelenségeknek a biológiai rendszerek önorganizációjában, regulációjában, kommunikációjában és szinkronizálásában betöltött valószínű szerepe stb.

Ezek a szerteágazó kérdések olyannyira különböző irányú és természetű megközelítéseket igényelnek, hogy emiatt gyakran nehézkessé válik az azonos problémák megoldásán fáradozók közötti gondolatcsere és kooperáció is. Csupán egy kérdést ragadunk ki a sok közül: az idegmembrán ingerelhetőségének problémája egészen más szinten jelentkezik a morfológus, az elektrofiziológus, a biokémikus, a teoretikus és experimentális biofizikus stb. számára. Megnehezíti a különböző nézőpontból közelítők számára egységes kép kialakítását, hogy az egyes szakterületek fogalomrendszerei kissé egymástól elkülöní-



tetten és speciálisan alakultak ki. Másrésztől, a sokéves konvenciók során az egyes fenomenológiai fogalmak (pl. ingerelhetőség, ingerlékenység, különféle pumpák, gate-k, pórusok stb.) kissé megmerevedtek, s a mélyebb megalapozás számára nehezen kezelhetővé váltak. Így a társtudományok eredményeinek szintézise érthető okok miatt késik, bár megjegyzendő, hogy az említett nehézségek ellenére egyre több integrációra való törekvésnek lehetünk tanúi.

A jelen előadásban az ion-membrán elmélet egyes fizikai aspektusait szeretnénk részletesebben taglalni azzal a céllal, hogy ráirányítsuk a figyelmet azokra a problémákra, amelyek közelítő tisztázása biológiai rendszerektől távolosó modelleken végzendő fizikai vizsgálatokkal is biztosítható. Nem titkolt célunk az sem, hogy érzékeltesük azt is, hogy egyes — és általában ionikus mechanizmussal értelmezett — membránjelenségek fizikai háttere nem zárja ki az elektronikus folyamatok döntő jelentőségét sem.

Azt a gondolatot, hogy egyes molekuláris szintű biológiai folyamatokban (pl. enzimek hatásmechanizmusában) az elektronikus\* természetű töltéshordozóknak meghatározó szerepe lehet SZENT-GYÖRGYI [25] több mint három évtizeddel ezelőtt felvetette, s azóta — de különösen az elmúlt két évtizedben — igen intenzív kutatómunka folyik az elektronbiológia területén. Közel két évtizede hívta fel ERNST [4, 5, 6, 7] a figyelmet arra, hogy nemcsak makromolekuláris szinten várható az elektronfolyamatok hangsúlyozottabb megjelenése, hanem komplexebb biológiai struktúrákban is. Az ingerelhető szövetekben megfigyelhető egyenirányító hatás, a nagyfokú és funkcionális szempontból is alapvetőnek bizonyult nyomelem-érzékenység, a kapcsoló vagy küszöb jelenségek, a frekvencia-transzformációs készség stb. mind arra utalnak, hogy az ionikus szemléletmódtól alapjaiban különböző félvezető jelenségek\*\* szoros kapcsolatban lehetnek az ingerületi állapot kialakulásával, az ingerületi folyamatok létrejöttével és propagációjával. Az elmúlt másfél évtizedben e téren kapott kísérleti eredmények kétségtelenül igazolták, hogy bizonyos makroszkopikus méretű biológiai struktúrák (pl. izomrostok, membránok stb.) egyes elektromos sajátosságai nemcsak analógiát mutatnak a félvezetőkkel, de e struktúrák ténylegesen (többnyire) amorf félvezetőként is viselkednek [1, 13–21].

A következőkben szeretnénk az ion-membrán elmélet néhány olyan mozzanatára rámutatni, amelyek a formális matematikai leírás jelenleg általában elfogadott tartalmi hátterének tisztázatlanságát és fizikai szemkontból felmerülő nehézségeit demonstrálják [36].

\* Elektronok, ill. azok hiányhelyei az ún. defektelektronok vagy lyukak.

\*\* A félvezetők, vezetőképességük alapján a fémek és a szigetelők között helyezkednek el. Vezetőképességük a hőmérséklettel exponenciálisan nő, szemben a fémek negatív temperatúra-koefficiensével és a szigetelők viszonylagos hőmérséklet-érzékenységével.



## Az ion-membrán elmélet alapösszefüggései

Noha az élő rendszerekben fellépő egyenlőtlen ioneloszlás igen régen ismert és biológiai jelentősége kiterjedt vizsgálatok tárgya volt, a biomebránok ionelmélete HODGKIN és HUXLEY [11] 1953-ben közölt alapvető eredményeit követően indult virágzásnak. Az ion-membrán elmélet lényegében két fizikai változóval, a membránpotenciállal és a membránpermeabilitással dolgozik. Az elmélet szerint a mindenkor  $\Delta\psi$  membránpotenciál az ún. GOLDMAN-egyenlettel írható le:

$$\Delta\psi = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_k[K^+]_k + P_{Na}[Na^+]_b + P_{Cl}[Cl^-]_b}{P_k[K^+]_k + P_{Na}[Na^+]_k + P_{Cl}[Cl^-]_k} \quad (1)$$

amelyben  $R$  az egyetemes gázállandó;  $T$  a hőmérséklet  $K^\circ$ -okban;  $F$  a FARADAY-féle szám;  $P_K$ ,  $P_{Na}$  és  $P_{Cl}$  az indexben jelzett ionra vonatkozó permeabilitás és a  $[ ]$ -ben levő mennyiségek a megfelelő ionkoncentrációk. A  $k$  és  $b$  indexek a membrán külső, ill. belső oldalára utalnak. Nyugalmi állapotban feltételezik, hogy

$$P_K \gg P_{Na} \text{ és } P_K \gg P_{Cl}, \quad (2)$$

ezért a  $\Delta\psi_{ny}$  nyugalmi membránpotenciálra az (1) egyenletből a

$$\Delta\psi_{ny} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_k}{[K^+]_b} \quad (3)$$

összefüggést kapjuk. Eszerint a nyugalmi membránpotenciál lényegében egyensúlyi kálium-potenciál. Ingerlés hatására a membrán permeabilitási viszonyai megváltoznak, nevezetesen

$$P_{Na} \gg P_K \text{ és } P_{Na} \gg P_{Cl}, \quad (4)$$

s az akciós potenciál  $\Delta\psi_a$  csúcserkéke (1) alapján

$$\Delta\psi_a = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_b}{[Na^+]_k}, \quad (5)$$

azaz az egyensúlyi nátrium-potenciálnak felel meg.

(3) és (5) összefüggések formailag megfelelnek a klasszikus NERNST-egyenletnek.

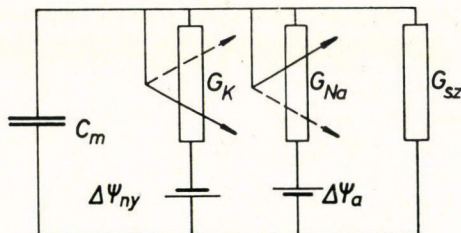
Az ion-membrán elmélet másik sarkalatos összefüggéseit az ingerlés alatt érvényesnek, ill. működőnek feltételezett

$$G_K(t) = I_K(t) [\Delta\psi(t) - \Delta\psi_{ny}]^{-1} \quad (6)$$

és

$$G_{Na}(t) = I_{Na}(t) [\Delta\psi(t) - \Delta\psi_a]^{-1} \quad (7)$$





1. ábra. Az ingerelhető membránok HODGKIN—HUXLEY-féle modelljének elektromos szempontból ekvivalens helyettesítő köre.  $G_K$  és  $G_{Na}$  a kálium- és nátriumcsatornáknak megfelelő admittanciák,  $G_{sz}$  pedig a szívárgási áramhoz rendelhető ekvivalens admittancia.  $\Delta\psi_{ny}$  a kálium-gradienshez,  $\Delta\psi_a$  pedig a nátrium-gradienshez rendelhető — nulla belső ellenállásúnak tekintett — telepek elektromotoros ereje,  $C_m$  a membránkapacitás. A fenti elrendezésben  $G_K$ -t és  $G_{Na}$ -t változó értékűnek tekintjük, amit a nyilakkal „reprezentált” eszűszákkal érzékeltetünk. A folytonos nyilak a nyugalmi állapotnak megfelelő viszonyokat tükrözik, míg a szaggatott nyilaknak megfelelő pozíciók az ingerlés alatti viszonyoknak felelnek meg.

vezetőképességi relációk szolgáltatják, amelyeknek az 1. ábrán megadott ekvivalens áramkör felel meg.  $G_K(t)$  és  $G_{Na}(t)$  az egymástól függetlennek tekintett kálium- és nátrium-csatornáknak időtől függő vezetőképességeit jelentik  $I_K(t)$  és  $I_{Na}(t)$  az akciós áram kálium-, ill. nátrium-komponense;  $\Delta\psi(t)$  a transzmembrán feszültség pillanatnyi értéke.

### Az ion-membrán elmélet a kísérletek tükrében

Kétségtelen, hogy az előbbi empirikus összefüggések igen sok jelenség kvalitatív és egyes megfigyelések kvantitatív értelmezésére sikeresen használhatók. Azonban a formális összefüggések mögött meghúzódó tényleges folyamatok természetének és mechanizmusának felderítése megkívánja mind az alapfeltevések adekvát voltának, mind a mennyiségi kapcsolatok pontosságának gondos ellenőrzését is.

Az ion-membrán elmélet érvényességének, ill. realitásának bizonyítására igen nagyszámú kísérlet található az irodalomban. E vizsgálatok célja az ion-gradiens és a nyugalmi membránpotenciál közötti tényleges számszerű összefüggés meghatározása, ill. a vezetőképességi relációk helyességének igazolása volt. Az első komoly nehézségek a 60-as évek elején merültek fel TASAKI és munkatársai perfundált axonmembránokon végzett kísérletei során [26, 29, 30, 31]. Ezt követően egyre több olyan megfigyelés látott napvilágot, amelyek egyre sürgetőbben jelezték a HODGKIN—HUXLEY-féle felfogás hiányosságait. Kimerítő áttekintés e kérdésekről LAKATOS kandidátusi értekezésében [21] található. Itt csupán azokra a tényekre szeretnénk utalni, hogy

1. már igen korai [7, 8] de újabb vizsgálatok alapján is valószínűvé vált, hogy az izmoknál az ingerlés hatására bekövetkező megnövekedett



- ioncsere nem annyira az ingerületi állapotnak, hanem az inger közvetlen hatásának tulajdonítható [23, 32];
2. az izommembrán egyenirányító sajátságokkal rendelkezik [1];
  3. az akciós potenciál kialakulásához képest a vezetőképesség-változás csak késve jelentkezik, ezért kétséges, hogy az akciós válasz létrejötte a membrán permeabilitásában bekövetkező változások közvetlen következménye [6];
  4. nyugalmi állapotban a káliumra és nátriumra vonatkozó permeabilitás-viszony közel egységnyi, szemben a feltételezett nagyságrendi különbségekkel (pl. 11, ill. 26, 29);
  5. ingerlés alatt a kálium- és nátriumpermeabilitás egyaránt nő és a növekedés mértéke közel azonos mindkét ionra nézve [29];
  6. a nyugalmi membránpotenciál nem követi a NERNST-egyenletet az ionkoncentrációk változtatása esetén, s az eltérések meghaladják a mérési bizonytalanságot [29, 30];
  7. az idegmembrán viszonylag széles koncentrációtartományban és afiziológiás feltételek mellett is megőrzi ingerelhetőségét [27, 28];
  8. nátriumhiányos külső környezetben sem veszíti el az idegmembrán ingerelhetőségét [27, 28].

Az előbbi, közlőről sem teljes felsorolásban található eredmények a legalapvetőbb feltevések valóságát (de legalábbis általános érvényességét) kérdőjelezzik meg. Újabban felvetik azt is, hogy az ingerelhető membránok elektromos viselkedésének HODGKIN és HUXLEY által javasolt leírási módja vajon nem a korábbi mérési eredmények pontatlanságából, vagy azoknak és az elmélet alapján számított értékeknek az indokolatlanul liberális illesztéséből, vagy éppen az elméleti megfontolások liberális kezeléséből fakad-e [36]. Éppen ezért jogos az a kérdés is, hogy az ion-membrán elmélet HODGKIN és HUXLEY szerinti megfogalmazása mennyiben tükrözheti a tényleges oksági viszonyokat, s hogy a használt matematikai formalizmus fizikailag mennyiben megalapozott.

Bár meglepő lehet kissé a problémák ilyen éles felvetése, célunk nem az elmélet teljes elutasítása, hiszen az ion-membrán elmélet tagadhatatlan szép sikerei is ez ellen szólnak. A nehézségek eredőjét részben abban látjuk, hogy az ion-membrán elmélet olyan makroszkopikus viszonyok között érvényes fogalmakkal dolgozik, amelyek jórészt fenomenológiai jellegű információkat tesznek csak lehetővé és amelyek teljesítőképességét — legalábbis membrán szinten — egyáltalán nem ismerjük. Másrészről, amint azt a későbbiekben részletesen is látni fogjuk, a túlzottan szemléletes alapon, analógiákra építő elmélet buktatóira szeretnénk rámutatni.

A továbbiakban figyelmünket elsősorban az utóbbi kérdéskörre, az ion-membrán elmélet általánosan használt matematikai formalizmusának fizikai hátterére koncentráljuk.



### Az ion-membrán elmélet egyes fizikai vonatkozásai

A GOLDMAN-egyenletés annak a NERNST-egyenletre redukálódott alakja egyaránt egyensúlyi termodinamikai megfontolások alapján származtatható, alkalmas peremfeltételek előírásával. Az egyszerűség kedvéért tekintsük a NERNST-egyenlet levezetését.

Termodinamikai egyensúly esetén a rendszer koncentrációiban bekövetkező infinitézimális változás esetén a rendszer szabad energiája ( $F$ ) nem változik, azaz differenciál formalizmussal kifejezve

$$dF = -SdT - pdV + \sum_i \mu_i dN_i = 0 \quad (8)$$

Itt  $S$  az entrópiát,  $p$  a nyomást  $V$  a térfogatot  $\mu_i$  pedig a

$$\mu_i = \mu_i^\circ + kT \ln a(i) + e \cdot \psi \quad (9)$$

alakban értelmezett elektrokémiai potenciált jelenti;  $e$  az elemi töltés,  $\psi$  az elektromos potenciál,  $k$  a BOLTZMANN állandó és  $N$  a részecskeszám. Ha egyetlen típusú,  $dN$  számú ion térbeli áthelyeződéséről van szó, pl. a membrán (1) oldaláról a (2) oldalára, és feltételezzük — mint az szokásos —, hogy

$$dT = 0 \quad (10)$$

és

$$dV = 0, \quad (11)$$

akkor a (8)–(11) egyenletekből kapjuk, hogy

$$dF = [\mu(1) - \mu(2)]dN = 0, \quad (12)$$

azaz

$$\mu(1) = \mu(2) \quad (13)$$

és így (9) és (12)-ből

$$\Delta\psi = \psi(1) - \psi(2) = \frac{RT}{F} \ln \frac{a(2)}{a(1)}, \quad (14)$$

a jól ismert NERNST-egyenlet következik. Hasonló megfontolásokkal, de további megszorítások tételével származtatható a GOLDMAN-összefüggés is. Mindkét reláció levezetésénél a kritikus pontok egyikét a (11) feltétel jelenti. Arról van ugyanis szó, hogy ha  $dN$  számú iont az  $a(1)$  aktivitású térrészből átviszünk az  $a(2)$  aktivitású térrészbe, akkor, egyensúly esetében, a  $dN$  számú ion által az (1) oldalon elfoglalt

$$dV(1) = \frac{dN}{a(1)} \quad (15)$$



térfogat a (2) oldalon

$$dV(2) = \frac{dN}{a(2)} \quad (16)$$

-re változik ( $dN \ll a(2) \cdot V(2)$ ) és így (15) és (16)-ból láthatóan általában

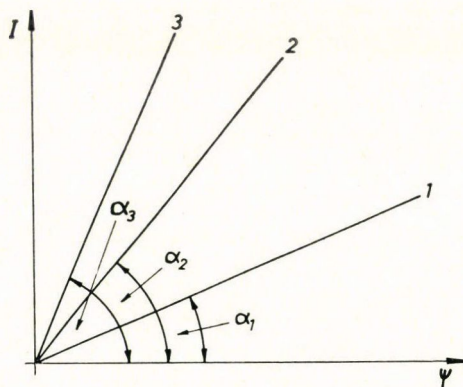
$$dV = dV(1) - dV(2) \neq 0, \quad (17)$$

szemben a (11) egyenletben megfogalmazott feltétellel. (11) teljesedése elvileg csak akkor várható, ha a membránrendszert (a membránt és a hozzá tartozó folyadékfázisokat) teljesen merev és a környezetével egyáltalán nem közlekedő fal határolja. Nyilvánvalóan, sem az *in vivo* sem az *in vitro* körülmények között tekintett axonmembrán (és más hasonló kísérleti objektum) közelítőleg sem elégíti ki ezeket a követelményeket. Következésképpen a NERNST-, ill. a GOLDMAN-egyenlet levezetésének kardinális pontját képező (13) összefüggés, azaz az ionok elektrokémiai potenciáljának egyenlősége, nem szükségképpen igaz a biomembránok esetében.

Egy további jól ismert és az előbbieknél nem kevésbé lényeges körülmény az, hogy a biomembránok — a bennük és környezetükben szakadatlan lejátszódó metabolikus folyamatok miatt — egyáltalán nem tekinthetők termodinamikai értelemben egyensúlyi rendszereknek. Ez önmagában még nem lenne túl nagy probléma, hiszen a nem-egyensúlyi termodinamika többé-kevésbé kidolgozott elmélete rendelkezésre áll [10,24]. A nehézség ott kezdődik, hogy a nem-egyensúlyi termodinamika jelenlegi formájában csak akkor használható, ha a tekintett termodinamikai paraméterek gradiense a rendszerben nem túl nagy. Így, ha figyelembe vesszük, hogy a membrán környezetében  $10^5$ – $10^6$  V/cm nagyságrendű térerősség-viszonyok uralkodnak, a nem-egyensúlyi termodinamikai leírás mód is erősen kifogásolható. A potenciálmeghatározó ionok gradiensviszonyairól nincsenek konkrét ismereteink, de különösebb okunk ennek ellenére nincs, hogy jelentős iongradiensek fellépését kizárjuk, s ez tovább komplikálja a helyzetet. Minden lehetőséget mérlegelve igen valószínűnek tűnik, hogy a jelenlegi, nem-egyensúlyi, irreverzibilis rendszerekre vonatkozó termodinamikai elmélet nemlineáris továbbfejlesztése és extrapolációs formában való megfogalmazása tudná csak az elvi nehézségeket kiküszöbölni.

Az előbbieken túlmenően problematikus — és a szerző tudomása szerint egyáltalán nem megoldott kérdés — a fenomenológiai természetű termodinamikai mennyiségeknek és a megfelelő lokális jellemzőknek az összekapcsolása, a molekuláris viszonyokat reálisan tükröző értelmezése. Egy konkrét és igen aktuális példa erre a hőmérséklet. Ennek a kérdéskörnek a diszkutálása is igen messze vezetne, egyes vonatkozásokat illetően VETŐ munkáira [33–35] utalunk. Lehetséges, hogy a fizikának oly sok nehézséget és „fejtörést” okozó hőmérséklet nem kíméli a biológiát sem és a biológiai rendszerekben betöltött szerepének tisztázása során még igen sok meglepő eredménynek lehetünk tanúi.





2. ábra. Lineáris áramkörök feszültség-áram karakterisztikái. Az egyes egyenesek, és így a hozzájuk tartozó áramkörök is, ésszerű feszültségtartományon belül egyértelműen jellemezhetők a feszültség tengellyel bezárt  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  és  $\alpha_3$  szögek tangenseivel, amelyek a (18) egyenlettel értelmezett reciprok ellenállásoknak felelnek meg. Ezekben az esetekben tehát a  $I/\psi$  hányadosok valóban fizikai tartalommal rendelkező jellemzői a rendszernek

A HODGKIN—HUXLEY-elmélet további kvantitatív összefüggéseit a (6) és (7) egyenletekbe foglalt vezetőképességi relációk szolgáltatják. Ha figyelembe vesszük, hogy definíció szerint

$$G = \frac{1}{R} \quad (18)$$

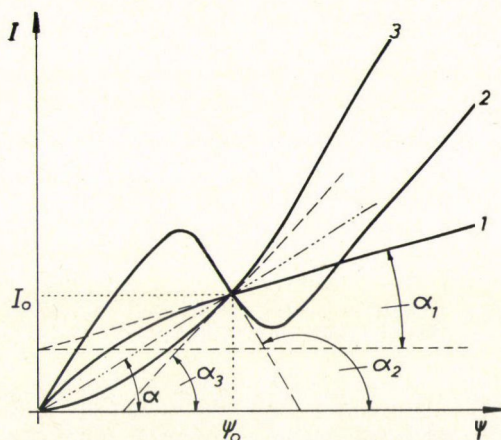
ahol  $R$  az ellenállást jelenti, akkor (6) és (7) egyaránt az elemi elektromosság-tanból ismert

$$\psi = IR \quad (19)$$

OHM-törvény átrendezett alakjának tekinthető. OHM-törvénye a fenti formában azonban egyenáramú és kvázistacionárius viszonyok között is csak lineáris hálózatok vagy lineáris áramkörök esetében alkalmazható. Ezeknél teljeseedik ugyanis az a „linearitási feltétel”, hogy olyan kapcsolási elemekből állnak, amelyek uralkodó  $\psi$  feszültség és  $I$  áramerősség közötti kapcsolat lineáris, azaz OHM törvényét követi. Ekkor a feszültség—áram karakterisztika egyenes és az egyenes hajlásszöge definiálja  $R$ -t.  $R$  a kérdéses lineáris hálózatot bármely feszültségnél egyértelműen jellemzi, ezért a rendszer egészére nézve karakterisztikus mennyiség (2. ábra).

Nemlineáris hálózatok esetében (pl. elektroncső, tranzistor stb.) a feszültség—áram karakterisztika nem egyenes. Ha egy ilyen jelleggörbe adott pontjához tartozó feszültség és áramerősség hányadosát képezzük (azaz OHM törvényét formálisan alkalmazzuk), a kapott mennyiség lényegében semmit nem mond sem a karakterisztikáról, sem a hozzá tartozó rendszerről (hálózatról v. áramköréről). Ugyanis, amíg a  $I/\psi$  hányados lineáris hálózatoknál egyértelműen jellemzi a feszültség—áram görbéket és így a hálózatot magát is,





3. ábra. Nemlineáris áramkörök feszültség-áram karakterisztikái. Az 1 görbe ún. szublineáris (a lineárisnál lassabban változó) karakterisztika; a 2 görbe az ingerelhető membránokra is jellemző negatív ellenállású karakterisztikát ábrázol; a 3 görbe ún. szupralineáris karakterisztikát ábrázol. A szemléletesség kedvéért úgy választottuk meg a három görbét, hogy legyen egy közös pontjuk. A szaggatott segédvonalak segítségével érzékeltetjük az egyes görbéknek a közös ponthoz tartozó érintőit, amelyeknek a feszültség-tengellyel képzett  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  és  $\alpha_3$  hajlásszögei a differenciális ellenállással kapcsolatos mennyiségek ( $\text{tg } \alpha_i = \frac{dI_i}{d\psi}$ ). Noha a görbék a közös pontban különböző menetet mutatnak, a formálisan képzett  $I_0/\psi_0$  hányados értéke valamennyire megegyezik. (l. a szöveget is)

nemlineáris áramköröknél ugyanazon  $\psi_0/I_0$  értékhez a legkülönbözőbb alakú és menetű görbék tartozhatnak (3. ábra). Nemlineáris rendszerek esetén OHM törvényével analóg összefüggés a feszültség, ill. áramerősség infinitézimális változásai esetén érvényes. Ekkor a feszültség-áram karakterisztikák minden egyes pontjának jellemzésére megadhatunk egy, a

$$r(\psi_0) = \left. \frac{d\psi}{dI} \right|_{\psi=\psi_0} \quad (20)$$

kifejezéssel értelmezett mennyiséget, amely egységét tekintve szintén ellenállás jellegű és szemléletesen a görbe adott pontjához húzott érintő egyenes meredekségét (a feszültség-tengellyel bezárt hajlásszög tangensét) jelenti. Láthatóan,  $r$  a görbék mentén pontról-pontra változik, tehát a görbék jellemzéséhez  $r$  elegendően sűrűn megadott értéksserege szükséges. Ezért az egyedi  $r$  értékek a hálózat egészére nézve csak igen gyér információt adnak. A 3. ábrából az is látható, hogy az adott pontban értelmezett  $r$  érték és az ugyanazon ponthoz rendelhető  $I_0/\psi_0$  hányados értéke között semmiféle kapcsolat nincs. Mivel (20) kifejezés infinitézimális mennyiségekre vonatkozólag formailag analóg (19)-cel (de nem azonos vele!), ezért (20)-at gyakran mint differenciális OHM-törvényt is emlegetik. A 2. és 3. ábra összevetése alapján nem meglepő, hogy lineáris hálózatra (19) és (20) ugyanazt az eredményt szolgáltatja. A (20) össze-



függéssel definiált differenciális ellenállás reciprok értéke a

$$g = \frac{1}{r} = \frac{dI}{d\psi} \quad (21)$$

differenciális vezetőképesség, amely szintén alkalmas a görbe egy pontjának, a rendszer egy adott állapotának (de nem a rendszer egészének!) jellemzésére.

Természetesen, ha  $r$ -t, ill.  $g$ -t elegendően széles feszültségtartományban ismerjük,  $I$  kiszámítható

$$I(\psi) = \int_0^\psi \frac{d\psi}{r(\psi)} = \int_0^\psi g(\psi) d\psi. \quad (22)$$

A feszültség és áramerősség között kapcsolatot létesítő (6) és (7) egyenletek további nehézsége a következő gondolatmenetből látható: az ion-membrán elmélet szerint

$$I(t) = I(\psi, t, P_i), \quad (23)$$

amelyből

$$dI = \frac{\partial I}{\partial \psi} d\psi + \frac{\partial I}{\partial t} dt + \frac{\partial I}{\partial P_i} dP_i \quad (24)$$

következik és így

$$\frac{dI}{d\psi} = \frac{\partial I}{\partial \psi} + \frac{\partial I}{\partial t} \left( \frac{\partial \psi}{\partial t} \right)^{-1} + \frac{\partial I}{\partial P_i} \left( \frac{\partial \psi}{\partial P_i} \right)^{-1}. \quad (25)$$

(A második és harmadik tagokban logikai okokból célszerűbb a membránpotenciál differenciálhányadosait használni a membránpotenciál szerint vett differenciálhányadosok helyett). (25) egyértelműen mutatja, hogy ha a membránpotenciál és a transzmembrán áram egyaránt az idő függvényei, a differenciális OHM-törvény sem használható. Ennek a meglepő helyzetnek abban van a kulcsa, hogy OHM törvénye nem használható az időben egyaránt változó  $I(t)$  áramerősség és  $\psi(t)$  feszültség összekapcsolására, azaz ezek (6) és (7) szerinti felírása teljesen formai és minden fizikai alapot nélkülöz. Egy kissé bonyolult matematikai transzformációs eljárással, az ún. Fourier-transzformáció segítségével áttérhetünk az idő-reprezentációból az  $\omega$  frekvencia szerinti reprezentációba, s ekkor már az azonos  $\omega$  frekvenciákhoz tartozó feszültség- és áramkomponensek között érvényes a differenciális OHM-törvény:

$$z(\omega) = \frac{d\psi(\omega)}{dI(\omega)}, \quad (26)$$

ahol  $z(\omega)$  a differenciális váltóáramú ellenállás. Ez a transzformációs eljárás szemléletesen azt eredményezi, hogy az eredetileg  $t$  idő függvényének tekintett jelet (áramerősség, feszültség) megadhatjuk, mint különböző  $\omega$  ( $\omega \in [0, \infty]$ ) frekvenciájú időben szinuszosan változó függvények összegét. A differenciális



OHM-törvény az egyes komponensekre már teljeseedik, amint az a váltóáramú hálózatok elmélete alapján várható.

Egy pillanatra térjünk még vissza (25) összefüggéshez és képezzük az akciós áram időbeli lefutásának jellemzésére szolgáló

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\partial I}{\partial \psi} \frac{d\psi}{dt} + \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial P_i} \frac{dP_i}{dt} \quad (27)$$

kifejezést. Innen nyilvánvaló, hogy  $I(t)$  menetét a transzmembrán feszültség időbeli változásának jellege  $\left(\frac{d\psi}{dt}\right)$  éppen úgy befolyásolja, mit a  $P_i$  permeabilitási tényezők  $\frac{dP_i}{dt}$  változási sebességei. Ezért az akciós áram alakjában bekövetkező változások interpretálása igen nagy körültekintést igényel és nem mentes nehézségektől. Minden további részletezés nélkül megemlítjük, hogy az előbbieken az áramerősségre mondottak természetszerűleg átvihetők a transzmembrán feszültségre is.

#### Az akciós válasz kiváltásának fizikai lehetőségeiről

Ritka kivételektől eltekintve, általánosan elfogadott gyakorlat a szakirodalomban, hogy a bioelektromos jelenségeket elsősorban és eredendően ionikus természetű folyamatoknak tulajdonítják. Így pl. a jelenleg elfogadottak vehető felfogásban — az előzőekben kimerítően vázolt nehézségek ellenére — mind a nyugalmi membránpotenciált, mind az akciós választ teljes egészében az extra- és intracelluláris tér között uralkodó koncentrációgradienseknek és a membránok ionpermeabilitásának tulajdonítják. Egy korábbi, modell-membránokkal kapcsolatos munkánkban [12] felvetettük annak lehetőségét, hogy különösen a tranzienst jellegű membránfolyamatokban nem kizárt az ionikustól különböző „triggerelő” mechanizmusok részvétele. Egyenlőtlen ioneloszlást és steady-state-t feltételezve, nem-egyensúlyi termodinamikai megfontolásokból [22], a membrán két oldala között uralkodó  $\Delta\psi$  potenciálkülönbség a

$$\Delta\psi = \Delta\psi_D + \frac{RT}{F} \sum_k \frac{t_k}{Z_k} \ln \frac{a_k^{(k)}}{a_k^{(b)}} \quad (28)$$

formális összefüggéssel adható meg, amelyben

$\Delta\psi_D$  — a membrán felületi töltéseinek köszönhető ún. DONNAN-potenciálkülönbség;

$t_k$  — a membrán ion-áteresztőképességével kapcsolatos ún. átviteli szám a  $k$  ionra vonatkozólag;

$Z_k$  — a  $k$  ion vegyértéke;

$\left. \begin{matrix} a_k^{(k)} \\ a_k^{(b)} \end{matrix} \right\}$  a  $k$  ion aktivitás-értékei a membrán külső és belső oldalán.



Ha mármost az akciós válasz ébredése a  $\Delta\psi_{ny}$  nyugalmi potenciálnak egy adott  $\Delta\psi_0$  érték (küszöb) alá való csökkenését (azaz a membrán depolarizációját) követeli meg, mint ahogyan általában feltételezik, úgy ez lényegében egy

$$\frac{1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} \delta(\Delta\psi) dt \quad (29)$$

„feszültséglökés”-nek fogható fel, ahol

$$A(\Delta\psi) = \Delta\psi_{ny} - \Delta\psi_0, \quad (30)$$

és  $\Delta t$  a hatás (a feszültséglökés felépülésének, ill. kifejlődésének) időtartama. A feszültségimpulzus az  $L$  vastagságú membránban uralkodó  $E$  átlagos térerősségben

$$dE = -\delta\left(\frac{\Delta\psi}{L}\right) \quad (31)$$

változást hoz létre. Az  $I$  transzmembrán áramban és az  $R_m$  membránellenállásban bekövetkező változással ( $\Delta\psi$ ) a

$$\delta(\Delta\psi) = \frac{\partial(\Delta\psi)}{\partial I} \delta I + \frac{\partial(\Delta\psi)}{\partial R_m} \cdot \delta R_m \quad (32)$$

kapcsolatba hozható. A legáltalánosabb esetet véve, nincs semmi okunk bármiféle megszorítást is tenni a transzmembrán áram természetére vonatkozólag. Tehát a transzmembrán áram mind ionikus ( $I_i$ ) mind elektronikus ( $I_e$ ) komponenst tartalmazhat, sőt a két áram között keresztteffektus is felléphet, azaz az ionikus és elektronikus áramkomponensek nem függetlenek egymástól. Ekkor

$$\delta I = \frac{\partial I}{\partial I_e} \delta I_e + \frac{\partial I}{\partial I_i} \delta I_i \quad (33)$$

és

$$\delta R_m = \frac{\partial R}{\partial R_e} \delta R_e + \frac{\partial R}{\partial R_i} \delta R_i, \quad (34)$$

ahol az  $e$  indexszel jelzett mennyiségek az elektronikus jellegű mennyiségeket, míg az  $i$ -vel jelzettek az ionikus megfelelőket jelentik. Következésképpen

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} \delta(\Delta\psi) dt &= -L \left\{ \frac{1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} \delta E dt \right\} = \\ &= R_m \left\{ \frac{1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} \delta I dt \right\} + I \left\{ \frac{1}{\Delta t} \int_0^{\Delta t} \delta R_m dt \right\} = \\ &= \frac{RT}{F} \sum_k \frac{1}{\Delta t} \left\{ \frac{t_k}{Z_k} \int_0^{\Delta t} \frac{\delta a_k^{(k)}}{a_k^{(k)}} dt - \frac{t_k}{Z_k} \int_0^{\Delta t} \frac{\delta a_k^{(b)}}{a_k^{(b)}} dt \right\} + \delta(\Delta\psi_D), \quad (35) \end{aligned}$$



ahol  $\delta(\Delta\psi_D)$  a DONNAN-potenciálban létrejövő, — a membrán intrinzikus tulajdonságaiban bekövetkező módosulásoknak tulajdonítható — változás.

Amint a (31)—(34), ill. a (35) egyenletekből látható, akciós potenciál kiváltására mindazon folyamatok alkalmasak, amelyek megváltoztatják

1. a membrán környezetében uralkodó ionerősséget;
2. a potenciáleloszlási viszonyokat;
3. a membránban uralkodó térerősséget;
4. a membrán elektronárammal és ionárammal szembeni ellenállását;
5. a membránban levő rögzített töltések mennyiségét stb.

Maga az a tétel, hogy az akciós válasz létrejötte a  $\Delta\psi_{ny}$  nyugalmi potenciál  $\Delta\psi_0$  küszöb alá csökkenését feltételezi, csupán a potenciálviszonyok szükséges változása irányára vonatkozólag tartalmaz kijelentést, nem pedig annak mékénjtjére. A (35) egyenlet pusztán tömör összegzése a legkülönbözőbb jellegű folyamatok felszíni megjelenési formáinak s tükrözi azt az igen kézenfekvő feltevést, hogy az akciós válasz létrejötte kooperatív folyamatok eredménye.

### Befejező megjegyzések

Az előbbieken vázoltuk az ion-membrán elmélet fizikai szempontból felmerülő nehézségeit és rámutattunk arra, hogy a jelenlegi körülmények között nincs mód a membrán-ion folyamatok korrekt elméleti leírására. Éppen ezen objektív elméleti akadályok miatt kívánatosnak látszik a membránokon keresztüli iontranszport fizikai tulajdonságainak megismerése. A biológiai membránok viszonylag kicsiny mérete és komplexitása miatt a fizikai alapok tisztázása céljából előnyösebbnek tűnik a modell-membránokon fellépő transzport-folyamatok alapos és mélyreható tanulmányozása. E vizsgálatok fényt deríthetnek a különleges fázist képező vékony membránok termodinamikai viselkedésmódjára, az iontranszport-folyamatok valószínű mechanizmusaira és hozzásegíthetnek a megfelelő kísérleti technika finomításához is. Úgy véljük, hogy a mesterséges bimolekuláris lipid membránokon végzendő modell-vizsgálatok megadják azokat a legszükségesebb alapinformációkat, amelyek a biomembránokon lejátszódó iontranszport-folyamatok és az ingerelhetőség hátterének jobb megérítését biztosíthatják. A bimolekuláris lipid membránok ionáteresztő tulajdonságainak tanulmányozása különféle módokon történhet. A legjobban mérhető paramétereket és a leglényegesebb információkat az elektromos mérések (vezetőképesség vizsgálatok, kapacitásmérés, voltage-clamp, stb.) szolgáltatják. Ezért talán nem lesz érdektelen az egyes transzportmechanizmusok modellezhetőségének kérdéseit részletesebben elemezni és az egyes folyamatok elkülöníthetőségének, ill. megkülönböztethetőségének problémáival behatóbban foglalkozni. Ezért egy későbbi közleményben a membránok ionfolyamatainak modellezhetőségét részletesebben is tárgyalni fogjuk.



## IRODALOM

1. ADRIAN, R. H.: Progr. Biophys. Mol. Biol. **19/2**, 339 (1969).
2. ERNST, E.: Wiss. Z. Humboldt-Univ. Berlin, Math.-Naturwiss. Reihe **5**, 167 (1955).
3. ERNST, E.: Biofizika **1**, 297 (1955).
4. ERNST, E.: Die Muskelstätigkeit, Akadémiai Kiadó, Budapest (1958).
5. ERNST, E.: Biophysics of the Striated Muscle, Akadémiai Kiadó, Budapest (1963).
6. ERNST, E.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **1**, 61 (1966).
7. ERNST, E. és CSUCS, L.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **223**, 663 (1929).
8. ERNST, E. és SCHEFFER, L.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **222**, 655 (1928).
9. ERNST, J.: Bevezetés a biofizikába, Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest (1947).
10. FITTS, D. D.: Nonequilibrium Thermodynamics, McGraw-Hill Co. New York (1962).
11. HODGKIN, A. L. és HUXLEY, A. F.: J. Physiol. **117**, 500 (1952).
12. KARVALY, B.: Studia Biophysica **38**, 9 (1973).
13. LAKATOS, T.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **22**, 297 (1962).
14. LAKATOS, T.: Studia Biophysica **3**, 263 (1967).
15. LAKATOS, T.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **4**, 429 (1969).
16. LAKATOS, T. és KOLLÁR-MÓRO CZ, A.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **1**, 339 (1966).
17. LAKATOS, T. és KOLLÁR-MÓRO CZ, A.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **1**, 413 (1966).
18. LAKATOS, T. és KOLLÁR-MÓRO CZ, A.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **2**, 191 (1967).
19. LAKATOS, T. és KOLLÁR-MÓRO CZ, A.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **4**, 99 (1969).
20. LAKATOS, T. és KOLLÁR-MÓRO CZ, A.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **4**, 111 (1969).
21. LAKATOS, T.: Biológiai rendszerek félvezető tulajdonságai, Kandidátusi értekezés, Pécs (1969).
22. NEUMANN, E., NACHMANSON, D. és KATCHALSKY, A.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **70**, 727 (1973).
23. NIEDETZKY, A.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **16**, 113 (1959).
24. PRIGOGINE, I.: Introduction to the Thermodynamics of Irreversible Processes, Oxford (1968).
25. SZENT-GYÖRGYI, A.: Science **93**, 609 (1941).
26. TASAKI, I.: J. Gen. Physiol. **46**, 755 (1963).
27. TASAKI, I., SINGER, I. és TAKENAKA, T.: J. Gen. Physiol. **48**, 1095 (1965).
28. TASAKI, I., SINGER, I. és WATANABE, A.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **54**, 763 (1965).
29. TASAKI, I. és TAKENAKA, T.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **50**, 619 (1963).
30. TASAKI, I. és TAKENAKA, T.: in „The Cellular Functions of Membrane Transport” (Ed. HOFFMAN, T. F.) pp. 95, Prentice-Hall, N. J. (1964).
31. TASAKI, I., WATANABE, A. és TAKENAKA, T.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA **48**, 1177 (1962).
32. TIGYI, J.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **16**, 93 (1959).
33. VETŐ, F.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **24**, 119 (1963).
34. VETŐ, F.: A víztranszport kérdése és a hőgradiens szerepe biológiai rendszerekben. Kandidátusi értekezés, Pécs (1969).
35. VETŐ, F.: Biol. Oszt. Közl. **16**, 383 (1963).
36. WEI, L. Y.: 2nd International Biophysics Congress, Vienna (1966).

*Megjegyzés a korrektúrához.* A kézirat nyomdába kerülése után hazalátogatott TISZA LÁSZLÓ (Princeton University) és ez alkalommal a szerzőnek módja volt a dolgozatban említett termodinamikai problémákról hosszabb beszélgetést folytatni. TISZA professzor véleménye szerint e — főleg a matematikai leírásból, a differenciál kalkulus használatából fakadó — nehézségek valószínűleg áthidalhatóvá válnak az általa kidolgozás alatt álló, algebrai megfogalmazású termodinamikai elmélettel.