

AZ IDEGSEJTEK KÖZTI SZINAPTIKUS KOMMUNIKÁCIÓ

Hájos Norbert

Összefoglaló

Az idegsejtek közt az ingerületátvitel döntően kémiai természetű, míg az idegsejten belül az elektromos jelterjedés a jellemző. A feszültségváltozásokat a sejtmembránban található csatornafehérjéken keresztül mozgó ionok áramlása hozza létre az elektrokémiai gradienseknek megfelelően. Két fő típusa van az idegsejtekben megfigyelhető feszültségváltozásoknak: az akciós potenciál, ill. a szinaptikus ingerületátvitel során keletkező posztszinaptikus potenciálok. Az akciós potenciál indítja az axonvégződésekben található neurotranszmitter molekulákat tartalmazó hólyagocskák kiürülését a szinaptikus részbe. A felszabadult neurotranszmitter molekulák hozzákötődnek a másik idegsejt specializált membránrészében található jelfelfogó csatornafehérjékhez, amelyeken keresztüli ionáramlás hozza létre a posztszinaptikus potenciálokot. Az idegsejtek közti ingerületátvitel fontos tulajdonsága, hogy időben változó, azaz plasztikus. A sejt szintű tanulási folyamatok során a szinaptikus ingerületátvitel erőssége fokozódhat vagy gyengülhet, amely idegéletteni folyamatok mögött a csatornafehérjék számának a változása húzódik meg.

Az akciós potenciál

Az idegsejtek közti kommunikáció egyik alapjelensége egy nagy amplitúdójú (80-100 mV) feszültségváltozás, az akciós potenciál. Az akciós potenciál felszálló részét a feszültségfüggő¹ Na⁺ csatornákon keresztül beáramló Na⁺ ionok mozgása adja (depolarizáció). Az akciós potenciálok leszálló részét az időben (0.5- 1 msec) késleltetve kinyíló feszültségfüggő K⁺ csatornákon keresztül kiáramló K⁺ ionok szabályozzák (repolarizáció). Mivel mind a feszültségfüggő Na⁺ csatornák, mind a feszültségfüggő K⁺ csatornák legnagyobb sűrűségben az idegsejtek axon eredési dombján, az axon iniciális szegmentumon találhatóak, ezért ezen a helyen keletkeznek az akciós potenciálok. Ha az idegsejt membránpotenciálja eléri a feszültségfüggő Na⁺ csatornák nyitási küszöbértékét (-40 - -45 mV), az ioncsatornák kinyílnak, és az idegsejtbe betóduló Na⁺ ionok következtében generálódik az akciós potenciál.

A szinaptikus ingerületátvitel

Az akciós potenciál leterjed az axonfán elérve minden egyes axonvégződést. Az akciós potenciál okozta feszültségváltozás kinyitja az axonvégződéseken található feszültségfüggő Ca^{2+} csatornákat. Az axonvégződésbe beáramló Ca^{2+} indítja azokat a molekuláris folyamatokat, amelyek a vezikulumokba (hólyagocskákba) csomagolt neurotransmitter molekulák felszabadulását eredményezi. A szinaptikus hólyagocskák a plazma membránnal való fúziója után a hírvivő (neurotransmitter) molekulák bediffundálnak a szinaptikus térbe, ahol hozzákötődnek egy másik idegsejt membránjában található jelfelfogó fehérjékhez, az. ún. neurotransmitter receptorokhoz. A kötődést követően a neurotransmitter receptorok térbeli szerkezete megváltozik, és ionokra áteresztő lesz. Az így kialakuló ionáram hozza létre a posztszinaptikus idegsejtben a feszültségváltozást. Ez a kémiai jelátvitel két idegsejt közt a szinaptikus ingerületátvitel vagy szinaptikus neurotranszmisszió.

A szinaptikus ingerületátvitel típusai

A szinaptikus jelátvitelnek két típusa létezik. Ha a jelátvitel segíti az akciós potenciálok képződését, akkor serkentő neurotranszmisszióról beszélünk. Ezzel szemben áll a gátló neurotranszmisszió, amikor az akciós potenciál generálásának az esélyét csökkentjük. A szinaptikus serkentés esetében az idegsejt nyugalmi membránpotenciálja, ami kb. -65 és -75 mV közt van, a pozitívabb irányba tolódik el az akciós potenciál keletkezésének küszöbe felé (-40 - -45 mV). Ezzel szemben a szinaptikus gátlás a membránpotenciál értékeket a küszöbtől negatívabban tartja, mintegy megvétőzza az akciós potenciálok generálását. A serkentő szinaptikus ingerületátvitelnél serkentő posztszinaptikus potenciálok mérhetünk, amelyek nagysága néhány tized mV-tól akár pár mV amplitúdóig is terjedhet. Ekkor a posztszinaptikus membránokban található neurotransmitter receptorokon keresztül Na^+ és Ca^{2+} ionok áramolnak be az idegsejtbe. Ez az ionáramlás okozza a membránpotenciál pozitív irányba történő eltolódását. A gátló szinaptikus ingerületátvitel során az idegsejt membránja vagy Cl^- , vagy K^+ ionokra lesz áteresztő a posztszinaptikus membránban található receptorcsatornákon keresztül. Ekkor a membránpotenciál negatívabb irányba fog eltolódni. Egy idegsejtek több ezer (sokszor pár tízezer) szinaptikus bemenetet kap. A serkentő és gátló szinaptikus jelek igen bonyolult kölcsönhatások eredményeképp, összegződnek, és alakítják ki az idegsejt kimenetét: az akciós potenciált vagy egy akciós potenciál sorozatot. Az idegsejtek az akciós

potenciálok keletkezésének az időzítésével, sorozataik hosszával alakíthatják ki, ill. előhívhatják a memórianyomokat, amely fontosak az egyed túlélése szempontjából.

A visszaterjedő akciós potenciál

Az axon kezdeti szakaszán keletkezett akciós potenciálok nemcsak az axonon terjednek, hanem visszaterjednek az idegsejt dendritfájára is. Hasonlóan az axonvégződésben feltárt folyamatokhoz, a dendritfára visszaterjedő akciós potenciál szintén az idegsejt membránjában elhelyezkedő feszültségfüggő Ca^{2+} csatornákat nyit ki. A dendritfába beáramló Ca^{2+} ionoknak legalább két sejtélettani hatásuk lehet. Egyrészt az így megnövekedett Ca^{2+} mennyisége elősegíti a sejt dendritfájára más idegsejtektől érkező szinaptikus kapcsolatok megerősödését vagy gyengülését az időzítéstől függően, azaz az idegi kapcsolatok plaszticitását szabályozza (lásd később). Másrészt a beáramló Ca^{2+} hatására a dendritből is felszabadulhatnak kémiai jelátvivő anyagok (pl. endokannabinoidok, endogén opioidok, nitrogén monoxid). A dendritből ürülő anyagok a szinaptikus ingerületátvitel irányával szemben, retrográd módon szabályozzák a sejtre érkező szinapszisokból történő neurotranszmitterek felszabadulását. Kevesebb akciós potenciálra (kisebb Ca^{2+} jelre) kevesebb retrográd módon felszabaduló jelátvivő anyag keletkezik, míg több akciós potenciálra (nagyobb Ca^{2+} jelre) több ürül a sejtek közötti térbe. Így az idegsejt az akciós potenciáljai számának a függvényében, azaz aktivitás függő módon, képes módosítani a ráérkező szinapszisok hatékonyságát. Tehát a dendritfában az akciós potenciál visszaterjedésének következtében megnövekedő Ca^{2+} mennyisége mind a posztzinaptikusan keletkező feszültségjelek nagyságát, mind a preszinaptikus axonvégződésből felszabaduló neurotranszmitter molekulák mennyiségét képes szabályozni.

Az idegsejtek közti ingerületátvitel időbeni változása

Az idegsejtek közti kapcsolatok nem állandóak. Nemcsak az egyedfejlődés alatt, hanem a felnőtt idegrendszerben is változhat a kapcsolatok erőssége. A változás lehet rövid-, közép- és hosszútávú. A rövidtávú változás vagy szakszóval rövidtávú plaszticitás időtartama pár msecundumtól egy secundumig terjedhet. Ezt a folyamatot az axonvégződésbe belépő Ca^{2+} ionok dinamikája szabályozza. A rövidtávú szinaptikus plaszticitás elsősorban a gyors információterjedés útját egyengeti a neuronhálózat különböző idegsejtípusai közt.

A középtávú szinaptikus plaszticitás egy másodperctől több tíz másodpercig szabályozhatja a jelátvitel hatékonyságát két idegsejt közt. Erre a folyamatra talán a legjobb példa, amikor a posztszinaptikus idegsejtből aktivitásfüggő módon zsírsavszármazékok, az ún. endokannabinoidok szabadulnak fel. Ezek a molekulák bekerülnek a sejtközötti térbe, és hozzá kötődnek a jelfelfogó molekuláikhoz, a receptoraikhoz, amelyek az axonvégződéseken találhatóak. Ha az endokannabinoidok aktiválják a receptoraikat, akkor azok az axonvégződéseken található feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák gátlásával több tíz másodpercig csökkentik, vagy akár teljesen meg is tudják akadályozni a neurotranszmitterek ürülését, azaz a szinaptikus neurotranszmissziót. Ezen a retrográd útvonalon keresztül a posztszinaptikus idegsejtek eredményesen tudják csökkenteni a rájuk érkező szinaptikus bemenetek hatását.

A hosszútávú szinaptikus plaszticitás több órán, napokon, és akár éveken keresztül tart. A szinaptikus jelátvitel hatékonysága hosszútávon megerősödhet (hosszú idejű potenciáció vagy long-term potentiation, LTP) vagy gyengülhet (hosszú idejű depresszió vagy long-term depression, LTD). Molekulák szintjén ezeket a változásokat számos folyamat eredményezheti, de a legelfogadottabb elmélet szerint végső soron a posztszinaptikus oldalon a neurotranszmitter receptorok számának a növekedése (potenciáció) vagy csökkenése (depresszió) áll. A szinapszisok hosszú idejű plaszticitása asszociatív jellegű. Ez azt jelenti, hogy ha két idegsejt időben együttesen aktív, akkor a kapcsolatok köztük megerősödnek. Ezzel szemben, ha két idegsejt gyakran különböző időben aktív, akkor a szinaptikus kapcsolatok meggyengülnek köztük. Mivel ezek az ideglettani folyamatok erős párhuzamot mutatnak a tanulás során tapasztaltakkal, ezért a szinapszisok ilyen típusú változásait tekintik a tanulás sejtszintű megfelelőjének.

Egy példa a tanulásra

A tanulás talán leginkább feltárt folyamata a Pavlovi kondicionális tanulás. A kondicionálás alatt az élőlény összekapcsol egy feltétlen ingert (pl. fájdalmat) egy feltételes ingerrel (pl. hangjellel). A társítás után önmagában a feltételes hanginger is félelmi reakciót tud kiváltani, olyat, amelyet a fájdalom előzőleg önmagában is kiváltott. Tehát az élőlény „megjegyezte”, hogy az adott hanghoz fájdalom is társul. Az amygdala (vagy mandulamag) nevű agyterületben, amely felelős e tanulási folyamatokért, megfigyelték, hogy a társítás után a hangjelre adott szinaptikus válasz tartósan, napokig erősebb lett a tanulás előtti válaszhoz képest. A szinapszisok működésének megerősödése a posztszinaptikus receptorok számának a növekedésével járt együtt. Ha a hangjel napokon keresztül ismételve nem kapcsolódik a

fájdalom kiváltásához, akkor az élőlény „elfelejti” a korábban tanultakat. Ebben a tanulási paradigmában a „felejtés” során azonban nem az előzőleg megerősödött szinaptikus válaszok csökkenése történik az amygdala ideghálózatban, hanem egy új tanulási folyamat. Ekkor egy más, a hang és fájdalom társításában résztvevő idegsejtektől eltérő, velük akár részben átfedő idegsejtekből álló hálózatban erősödik meg szinapszisok jelátviteli hatékonysága. Ez az újabb, a „felejtés” során összeállt idegsejthálózat működései gátolja az eredeti fájdalom-hang asszociációt kialakító idegsejthálózat aktivitását. Tehát az ilyen típusú „felejtés” aktív folyamat.

A „felejtés” egy másik formája akkor következhet be, ha pl. a tanult, sokszor gyakorolt cselekvéssorozatok, vagy memoriterek tartósan nem használjuk, gyakoroljuk. Ilyen esetekben a tanulás során megerősödött szinaptikus kapcsolatok erősege fokozatosan gyengül. Ezt az ideglettani folyamatot hívjuk de-potenciációnak.

SZÓSZEDET

Csatornafehérje: olyan fehérjemolekula, amely a neurotranszmitter molekula megkötése után megváltoztatja a térbeli szerkezetét, és az így kialakult póruson keresztül az ionok át tudnak haladni a membrán egyik oldaláról a másik oldalára

endogén opioidok: olyan kis peptidmolekulák, amelyet az idegsejtek termelnek pl. fájdalom hatására

elektrokémiai gradiens: a sejtmembrán két oldal között az ionok által létrehozott elektromos töltésbeli és koncentrációbeli különbség, ami adott ionok mozgását meghatározza.

endokannabinoidok: olyan zsírsavszármazékok, amelyek az idegsejtek termelnek és képesek az agy kannabinoid receptorait aktiválni

feszültségfüggő csatorna: olyan fehérjemolekula a sejt membránjában, amely csatorna nyitását és zárását a membrán két oldal közötti feszültségkülönbség szabályozza. Amíg a csatornafehérje nyugalmi membránpotenciálon (-65 - -70 mV-on) zárva van, nem engedi át az ionokat, a csatornára jellemző magasabb membránpotenciálon (pl. -50 mV-on) kinyílik, és átengedi az ionokat.

neurotranszmitter: olyan molekula, amely két idegsejt között a jelátadást közvetíti

preszinaptikus rész: a szinapszist formáló axonvégződés

posztzinaptikus rész: a jelfelfogó idegsejt szinapszist formáló specializált membránrésze, ahol a receptor molekulák találhatóak

receptor: olyan fehérje, amely a neurotranszmitter molekulákat megköti, és ennek a hatására aktiválódik (pl. ionáteresztő lesz)

szinapszis: a kémiai ingerületátvitel specializált helye két idegsejt között

szinaptikus hólyagocskák: olyan membránnal határolt kis képletek, amelyekben a neurotranszmitter molekulák tárolódnak