

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM

TANÁRI KÉPZÉS SZAKDOLGOZATA

A GONDOLKODÁS BIOFIZIKÁJA

*Számítógépes szemléltetés az idegrendszer működésének
oktatásában*

Készítette:

Ujfalussy Balázs

Biológia kiegészítő szak

Konzulens:

Karkus Zsolt, tanársegéd, ELTE TTK, Embertani tanszék
ELTE TTK, Biológia Szakmódszertani Csoport

BUDAPEST, 2009

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
1.1. Témaválasztás	1
1.2. Kritikus tankönyvelemzés	2
1.3. Jelölések	4
2. A tananyag kidolgozása	5
2.1. A szükséges fizikai, kémiai, matematikai fogalmak	5
2.2. Első óra: A nyugalmi potenciál kialakulása	5
2.3. Második óra: A szinapszis és az akciós potenciál	10
2.3.1. A kémiai szinapszis	10
2.3.2. Az Akciós Potenciál (AP)	11
3. Gyakorlati lehetőségek szakkörre	13
3.1. Az egyensúlyi potenciál	15
3.2. A membránpotenciál kialakulása	17
3.3. Szinaptikus és akciós potenciál egyszerűsítve	17
3.4. Akciós potenciál feszültségfüggő kapukinetikákkal	19
Irodalomjegyzék	22
Függelék	23
A. A szimulációkhoz használt kódok és paraméterek	23
A.1. Az egyensúlyi potenciál	23
A.2. A membránpotenciál kialakulása	24
A.3. Szinaptikus és akciós potenciál egyszerűsítve	25
A.4. Akciós potenciál részletesen	26

1. fejezet

Bevezetés

1.1. Témaválasztás

A biológia természettudomány: A természetben előforduló legösszetettebb szerveződési forma, az élőlények megismerését tűzte ki céljául. Noha az élő szervezetek megfelelő leírása sokszor új fogalmak, törvények megismerését teszi szükségessé (gondolok itt pl. az öröklődés és az evolúció jelenségeire), a fizika és a kémia törvényei éppúgy vonatkoznak az élő szervezetekre is. Célszerű tehát ezeket a tárgyakat a középiskolában úgy oktatni, hogy a különböző órákon megszerzett ismeretek egymást támogassák és a tanulóknak az egységes természettudományos világkép kialakulását segítsék elő.

A különböző természettudományos tantárgyaknak egy sajátos és izgalmas sűrűlódási pontja adódik az idegrendszer működésének tárgyalásakor. Igazi kihívás ez a biológiatanár számára: Hogyan lehet ebből a komplex és gyorsan változó tudományágból izelítőt adni a középiskolásoknak, úgy, hogy mind a fogalmak telefonkönyvszerű bifláztatását mind a rendszertelen anekdotázást elkerülje? Biológusként szakdolgozatomban *Érdi Péter Computational Neuroscience*¹ csoportjában írtam, és azóta is ott dolgozom PhD hallgatóként. A különböző szintű számítógépes modelleket használva sokszor felöltött bennem, hogy ezeknek az egyszerűsített változatai a középiskolában is használhatóak lennének az idegrendszerrel kapcsolatos alapvető fogalmak szemléltetésére. Ezen túl az idegi jelenségek matematikai leírása természetszerűleg felidézi, és rendszerezi az ide vonatkozó fizikai, kémiai törvényeket is. A számítógépes modellek továbbá arra ösztönzik a tanulókat, hogy kipróbálják, megváltoztassák az adott rendszert. A diákok így közvetlen tapasztalatokat szerezhetnek arról, hogy a fizika és kémiaórán elsajátított törvények miként jelentkeznek a biológiai működésben és hogyan képezik végső soron a gondolkodás és minden fajta szellemi tevékenység alapját.

A biológia érettségi vizsga követelményei között a 4.8. pontban az alábbiak vonatkoznak az idegi alapjelenségekre: *Ismertesse az idegsejt felépítését, változatosságát és funkcióját (az ingerület keletkezését, vezetését, valamint más sejtekre való továbbadását). Ismerje, hogy az élő sejtek membránjának két oldalán az ionok koncentrációja nem azonos, és ez potenciálkülönbséget alakít ki. Tudja, hogy az idegsejt membránpotenciáljának változásai az axoneredésnél tovaterjedő csúcspotenciált válthatnak ki. Ismertesse az inger, az ingerküszöb fogalmát, példával igazolja, hogyan változhat ez meg a külső és belső környezeti hatásokra.* Ez emelt szinten a következőkkel egészül ki: *Magyarázza a kémiai és az elek-*

¹ Számítógépes agykutatásnak vagy az idegrendszer számításainak fordíthatnánk ezt a fogalmat. Egy olyan diszciplínáról van tehát szó amely matematikai modellek segítségével próbál fényt deríteni azokra a számításokra, melyet idegrendszerünk a viselkedés megfelelő irányítása érdekében végez.

tromos potenciálok összefüggését az ionmozgásokkal. Értse a helyi (lokális) és a tovaterjedő potenciál kialakulásának feltételeit. Tudja, hogy az inger erőssége a csúcspotenciál hullámsorozat szaporaságában kódolt. Dolgozatomban ezeket az ismereteket szeretném rendszerbe foglalni, hogy a diákok ne csak megtanulják a fenti kérdésekre a helyes választ, hanem megértsék a mögöttük húzódó biofizikai okokat és képesek legyenek felfedezni az összefüggéseket.

Szakedolgozatom célja kettős természetű: Az első fejezetben az idegi alapjelenségek tárgyalására szeretnék egy középiskolások számára követhető keretet adni, mely lehetővé teszi a tananyag logikus elrendezését és a természettudományos ismeretek integrálását. A második fejezetben pedig néhány egyszerű modellt mutatok be melyek alkalmasak arra, hogy az idegi alapjelenségeket tanórán vagy szakkörön szemléletesen bemutassuk, esetleg a tanulók is megvizsgálják azokat.

1.2. Kritikus tankönyvelemzés

Az általam ismert jelenleg használatos középiskolai biológia tankönyvek többsége meglehetősen mostohán kezeli az idegi alapjelenségek körét: Gyakoriak a tárgyi tévedések, pontatlanságok. Ezek többsége nem a fogalmak egyszerű, középiskolai szintű tárgyalását segíti, hanem a szerzők ezen a téren hiányos ismereteire utal. A tankönyvek többségéből ezentúl teljesen hiányzik az átfogó természettudományos szemlélet. Meg sem próbálják a biológiai tananyagot a fizika- vagy kémiaórán tanultakkal összekötni. Végül a tankönyvek a biológiai ismereteken belül sem igyekeznek egy egységes, összefüggő képet megrajzolni, melyben az alapfogalmak elsajátítása után az újabb és újabb ismeretek egymásból következhetnek, egymásra épülhetnek. A gyerekeknek meg kell elégedniük a fogalmak száraz bemagolásával, mely annyira idegen mindenfajta (természet)tudományos szemlélettől. A fogalmak monotonítását ellensúlyozandó a tankönyveket, egyébként igen helyesen, gyakran színesítik érdekességek, hasznos egészségügyi ismeretek.

Álljon itt példaként két tankönyvnek a részletesebb elemzése. Az első a MOZAIK sorozatban megjelent biológia tankönyv a gimnázium 11. osztálya számára (Gál, 2007). A jelenleg használatos könyvek közül ezt tartom a legjobbnak, tárgyi tévedések alig találhatóak benne, a tanulást gazdag képanyag és a szöveg jó tagolása is segíti. Ezzel szemben ebből a tankönyvből is hiányzik a fizikai és kémiai ismeretek integrálása mely lehetővé tenné az ismeretek értő elsajátítását. Nem világos például a szöveg és a 105.1. ábra alapján, hogy hogyan alakul ki a nyugalmi potenciál és ezért az erre épülő fogalmak (akciós potenciál, szinaptikus potenciál) megértése is sérülhet. Téves, vagy legalábbis félreérthető az az állítás, hogy az akciós potenciál utáni refrakter stádium azért volna, mert még nem állt vissza a nyugalmi ioneloszlás. Hasonlóan nehezen értelmezhető az ingerület terjedésekor (108. oldal) tett állítás, miszerint az evolúció során nem volt előnyös az axonátmérőt fokozni. Inkább úgy kellene fogalmazni, hogy a magasabb rendű gerinces állatok velőshüvelye sokkal hatékonyabbnak bizonyult ezen a téren. Az axon átmérője is hibásan van megadva: 500 μm helyett millimétert ír.

Ez a tankönyv igyekszik elkerülni a fogalmak - egyébként a biológiára oly jellemző - túlzott felsorolását, kategorizálását. Természetesen nem állítom, hogy teljesen el lehetne kerülni a szakkifejezések megtanítását, de úgy vélem, hogy csak azok a fogalmak kérhetőek számon, melyekkel a diákok kellően elmélyítettek, jelentőségükkel megismerkedhettek. Nem hiszem például, hogy a középiskolások számára hasznos információ volna, hogy a gátló szinapszisban a szinaptikus hólyagok gömbölyűek vagy oválisak. Hasonlóan, úgy vélem, hogy el kell határoznunk, hogy egy fogalmat vagy részletesen tárgyalunk, vagy

teljesen kihagyjuk. Nincs értelme például a nyugalmi potenciál kialakulását vagy az akciós potenciál ugrásszerű terjedését túlegyszerűsítve bemutatni: Vagy magyarázzuk el úgy, hogy a tanulók is megérthessék, vagy hagyjuk el teljesen a magyarázatot. Ezen a téren a Mozaik tankönyv meglehetősen ambivalens. Mindkét témát felületesen érinti csak a szövegben, míg az ábrákon kissé részletesebben szemlélteti a fogalmakat.

Fontos és követendő mintának tartom, hogy a tankönyvben elgondolkodtató feladatok vannak a tananyaggal kapcsolatban (106-107. oldal). A 106. oldal első feladata valóban hasznos, és ügyes feladat, ám a másik kettőnek a megfogalmazása sajnos meglehetősen pontatlan, nekem nem sikerül rájönnöm, hogy mire gondolt a szerző.

Másodjára egy régebben használt tankönyvet említenék: A Műszaki majd az Akadémiai kiadó négy kötetes Biológia sorozatát (Berend et al., 1997). Ebben a sorozatban az idegsejtek működéséről szóló ismeretek meglehetősen szét vannak szórva: A sejtbiológia fejezetben Dr. Kiss János írt egy szakszerű, de meglehetősen részletes fejezetet a transzmembrán elektromos jelenségek témájában. Ugyanő vezeti be később az olvasót az idegsejtek felépítésébe is a szövettani részben. Végül, harmadjára Dr. Szerényi Gábor mutatja be az idegrendszer működés közben a 4. kötet (Berend et al., 1999) önszabályozás című fejezetében. A szerzők témában való jártasságát kétségtelenül el kell ismerni: A fogalmakat mindig igen precízen használják. Kritikaként az hozható fel, hogy a tananyag túlságosan széttöredezett, a lényeges ismereteket nem emeli ki, így félő, hogy tanulók számára a sok részlet között elvesznek a fontos, a továbbhaladáshoz esetleg nélkülözhetetlen információk.

Az idegrendszer alapjelenségeit tárgyaló, magyar nyelvű könyvek közül Fonyó Attila *Az Orvosi Élettan Tankönyve* (Fonyó, 1999) című munkájának 2. és 4. fejezetét tudom ajánlani a téma iránt érdeklődőknek. Bár a könyv messze túlmutat a középiskolai szinten, megbízható és didaktikus forrása az élettani ismereteknek. Könnyen érthető megfogalmazása és jó tagolása miatt akár középiskolás diákok is haszonnal forgathatják.

1.3. Jelölések

A dolgozat 2. fejezetében normál betűvel szedem a törzsanyagot, apró betűvel pedig a kiegészítő ismereteket. A 3. fejezetben lévő ismeretek a törzsanyag szemléltetését, további kiegészítését szolgálják. A dolgozatban a következő jelöléseket használom:

jelölés	magyarázat
$[X^+]$	X^+ ion (K^+ , Na^+) kémiai koncentrációja (mol/dm^3)
C	A membrán elektromos kapacitása
Cl^-	Klorid ion
C	Kémiai koncentráció (mol/dm^3)
F	Faraday állandó (96485 Coulomb/mol)
g_X	A membrán elektromos átteresztőképessége X ionra nézve (Siemens), $g = 1/R$
I_X	Elektromos áram, melyet X ion membránon való <i>passzív áramlása</i> okoz
I_X^P	Elektromos áram, melyet X ion membránon való <i>aktív transzportja</i> okoz
K^+	Kálium ion
Na^+	Nátrium ion
Q	Elektromos töltés
\mathbb{R}	Univerzális gázállandó (8,314 J/Kmol)
R_m	A sejtmembrán elektromos ellenállása
V	Elektromos feszültség
V_m	Membránpotenciál
V_{nyug}	Nyugalmi potenciál
V_X	X ion (Na^+ , K^+ ...) egyensúlyi potenciálja
V_{kinn}, V_{benn}	A sejt illetve a sejten kívüli tér térfogata

1.1. táblázat. A dolgozatban szereplő jelölések.

2. fejezet

A tananyag kidolgozása

2.1. A szükséges fizikai, kémiai, matematikai fogalmak

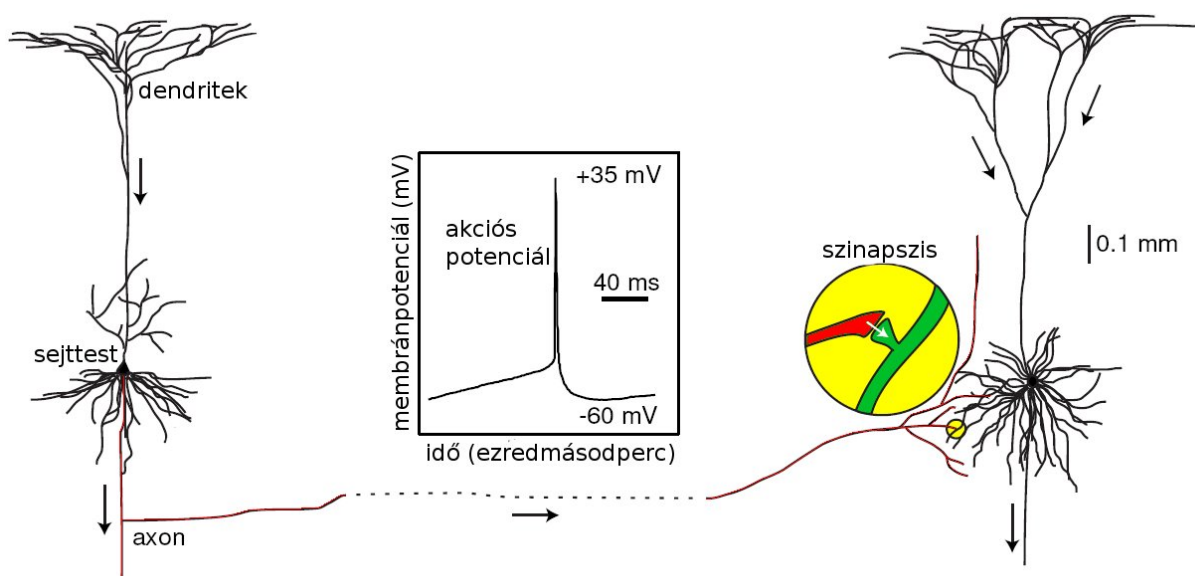
Az idegi alapjelenségek megértése a biológia tantárgyon belül szokatlanul széles természet-tudományos háttérismeretet igényel. A tanulóknak tisztába kell lenniük az elektromosság alapfogalmaival (*töltés, áram, ellenállás, feszültség, kapacitás*) és az ezek összefüggéseit leíró törvényszerűségekkel (*Ohm törvény, Kirchhoff törvény*). Szerencsére a kerettanterv szerint ezeket a 10. osztályban megtanulják a gimnazisták. Kémiából szükség lehet a 9. osztályban tanult *koncentráció* és *egyensúly* fogalmára. Matematikából a *logaritmus* fogalma jelentheti az egyetlen problémát, ezt a 11. évfolyam elején tanulják. Célszerű lehet tehát konzultálni a tananyag oktatása előtt a fizikát, kémiát esetleg matematikát oktató kollégákkal.

A szükséges háttérismeretekhez tartoznak korábban elsajátított biológiai ismeretek is. A 10. évfolyamon a szövettani stúdiumok alatt megtanulthatták az idegszövet felépítését, megismerkedtek olyan kulcsfontosságú fogalmakkal, mint az *axon*, a *dendrit*, és a *szinapszis* (2.1. ábra). Ebben a részben ezeknek a fogalmaknak az elmélyítése következik, valamint az anatómiát kiegészíti most már az élettan, a struktúrát a hozzá tartozó funkció. A 11. évfolyamon tanulták a biológiai membránok felépítését is, ezt is célszerű felidézni mielőtt az idegrendszer működésének alapjait tanítani kezdjük.

2.2. Első óra: A nyugalmi potenciál kialakulása

Ha egy élő sejtbe – akár idegsejtbe – vékony elektródot szúrunk, akkor a membrán két oldala között feszültséget, potenciálkülönbséget mérhetünk: ez a *membránpotenciál*, V_m . Amikor a sejt nyugalomban van a membránpotenciál értéke jellemzően negatív, az idegsejtek esetében $V_{nyug} \approx -70$ mV körüli érték. A negatív előjel azt jelenti, hogy a membrán belső felülete a külsőhöz képest negatív polaritású. Ezt az adott sejtípusra jellemző, külső hatásoktól mentes körülmények között mérhető feszültségértéket nevezzük *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 vizsgáljuk most meg egy kicsit közelebbről, hogy hogyan is alakul ki a nyugalmi potenciál! Mivel minden további fogalmat, jelenséget ebből tudunk levezetni, a nyugalmi potenciál megértése központi szerepet játszik az idegi alapjelenségek megismerésében!

Az idegsejt belsejében és a sejtek között térben híg elektrolit oldat van, mely az elektromos áramot jól vezeti. A külső és a belső teret elválasztó sejtmembrán egy kettős



2.1. ábra. Az idegsejtek felépítése és működése. Izhikevich (2007) alapján, átrajzolva.

foszfolipid réteg, mely elektromos szempontból szigetelő: Ellenállása (R_m) igen magas. A membránban levő fehérjék pórusokat alkothatnak melyek az egyes ionokat szelektíven átengedik (a Na^+ ioncsatorna csak Na^+ -ot, K^+ csatorna pedig csak K^+ -ot). Az egyes ionok a membránon csak ezeken az ioncsatornákon keresztül tudnak közlekedni.

A töltött részecskék (ionok) mozgását a membrán két oldala között két különböző természetű hatás befolyásolja: A kémiai koncentrációkülönbség (C) és az elektromos feszültség (V). Az oldott anyagok (így az ionok is) egyrészt a nagyobb koncentrációjú oldal felől az alacsonyabb koncentráció felé áramlanak (vesd össze az ozmózis jelenségével!). Másrészt a töltött részecskék 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 mozdulnak el.

A két hatás közötti kapcsolatot a Nernst egyenlet¹ írja le, melyet most a kálium ionok példáján mutatunk 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:

$$V_{K^+} = -0.06154 \log_{10} \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}}, \quad (2.1)$$

ahol a $[K^+]_{benn}$ az ion koncentrációja (mol/dm^3) a sejten belüli, $[K^+]_{kinn}$ a sejten kívüli térben, V_{K^+} -t pedig a K^+ ion *egyensúlyi potenciáljának* is nevezzük. Ha ennél kisebb feszültség esik a membrán két oldala között, az ionok a koncentráció-különbségnek megfelelően mozdulnak el, míg ha a feszültség ennél nagyobb, az elektromos térerősség határozza meg az ionok áramlását.

¹Ezt az egyenletet sajnos nem tanítják középiskolában, pedig igazából nem bonyolult. Leginkább talán a kémiai egyensúly fogalmánál valamint a galvánelemeknél, pontosabban a koncentrációs elemeknél lehetne tárgyalni. Hasonlóan nem tanulják az ozmotikus jelenségek kémiai leírását sem.

ion	koncentráció sejten belül $[ion]_{benn}$ (mmol/dm ³)	koncentráció sejten kívül $[ion]_{kinn}$ (mmol/dm ³)	egyensúlyi potenciál V_{ion} (mV)	nyugalmi áteresztőképesség g_{ion} (relatív)
K ⁺	135	3	-102	1
Na ⁺	18	150	+56	0.04
Cl ⁻	7	120	-76	0.45
fehérje ⁻	nagy	kicsi	+	0

2.1. táblázat. A membránpotenciál kialakításában részt vevő ionok

A Nernst egyenlet általánosabb alakban:

$$V_{K^+} = \frac{-\mathbb{R}T}{zF} \ln \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}} = -0.06154 \log_{10} \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}}. \quad (2.2)$$

A fenti képletben szereplő konstansok a következők: z az ion töltése, $F = 96485$ Coulomb/mol a Faraday állandó, $\mathbb{R} = 8.314$ J/Kmol az univerzális gázállandó, $T = 310$ K pedig a testhőmérséklet Kelvinben. A Nernst egyenlet csak termodinamikai egyensúlyban, és csak egyetlen ionfajta esetén pontos, a valós biológiai rendszerben csak közelítő eredményt ad. Az létrejövő egyensúly dinamikus: ionáramlás természetesen van, de kifelé és befelé egyforma mértékben, így ezek kiegyenlítik egymást.

A *egyensúlyi potenciáljának* szemléltetése végett végezzünk el egy egyszerű gondolat kísérletet (2.2.A. ábra). 1, Vegyünk egy olyan sejtet, melynek sejtplazmája csak káliumionokat (K⁺) és nagyméretű fehérje anionokat (Feh⁻) tartalmaz. 2, A sejten kívüli térben legyen a tengervíznek megfelelő koncentrációjú nátrium (Na⁺) és klorid (Cl⁻) ion. Tegyük fel, 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. A kísérlet során a K⁺ ionok a koncentrációgradiensnek megfelelően elkezdnek kidiffundálni a sejtből, 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 folyamat kémiai hajtóereje csökken, az elektromos pedig nő². Mindaddig így megy, amíg az elektromos potenciálkülönbég a membrán két oldala között el nem éri a Nernst egyenletben meghatározott értéket:

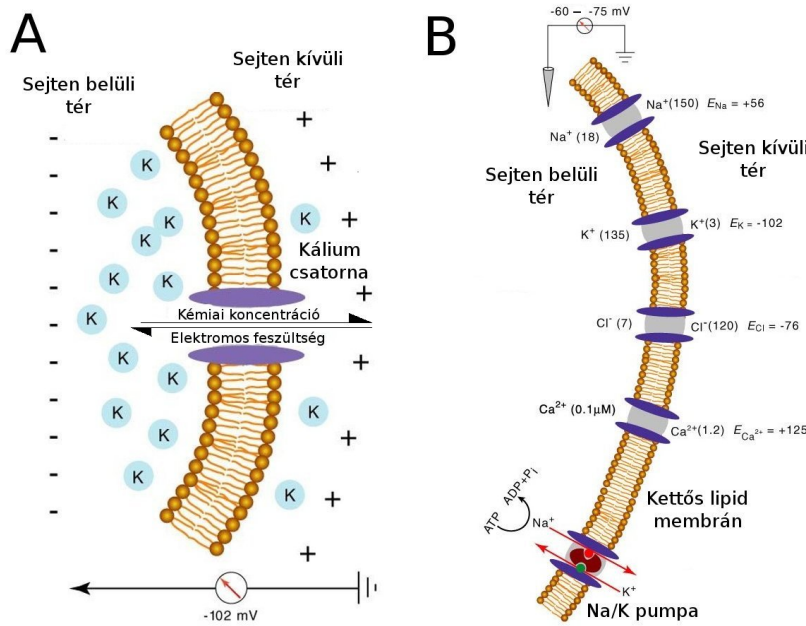
$$V_{K^+} = -0.06154 \text{ V} \log_{10} \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}}, \quad (2.3)$$

Ezt a képzeletbeli potenciálértéket nevezzük a K⁺ ion *egyensúlyi potenciáljának*. Ha termodinamikai egyensúly lenne, és a membrán csak a K⁺ ionokat eresztené át akkor a membránpotenciál a K⁺ ion egyensúlyi potenciáljára állna be (3.1 feladat).

A biológiai membránokon azonban nincsen egyensúly: A sejt állandóan energiát fektet be azért, hogy a sejten belüli és a sejten kívüli tér különböző összetételét fenntartsa. Ebben a folyamatban a legfontosabb szerepet a Na⁺/K⁺ pumpa játssza, amely egy transzmembrán fehérje. A sejtől nátrium ionokat távolít el, miközben a külső térből K⁺ ionokat szállít a sejt belsejébe. Az energiát mindehhez ATP bontásából nyeri. A pumpa működése révén kialakult koncentrációviszonyokat és az egyes ionok egyensúlyi potenciálját mutatja a 2.1 táblázat.

Az idegsejtek membránjában a K⁺ csatornákon kívül a Na⁺ és a Cl⁻ ionoknak is vannak külön csatornái. Ezek a csatornák is szelektívek, mindegyiken csak a megfelelő ion juthat át. Nyugalmi állapotban a membrán áteresztőképessége az egyes ionokra különböző: Leginkább a K⁺ ionokat engedi át, legkevésbé pedig a Na⁺ ionokat (2.1 táblázat).

²Valójában a töltések kiáramlása révén felépülő elektromos gradiens sokkal jelentősebb, mint a koncentrációk megváltozása. Az egyensúlyi koncentrációarányok, és ennek megfelelően a nyugalmi potenciál értéke ebben a gondolat kísérletben a kezdeti koncentrációviszonyoktól is függ.



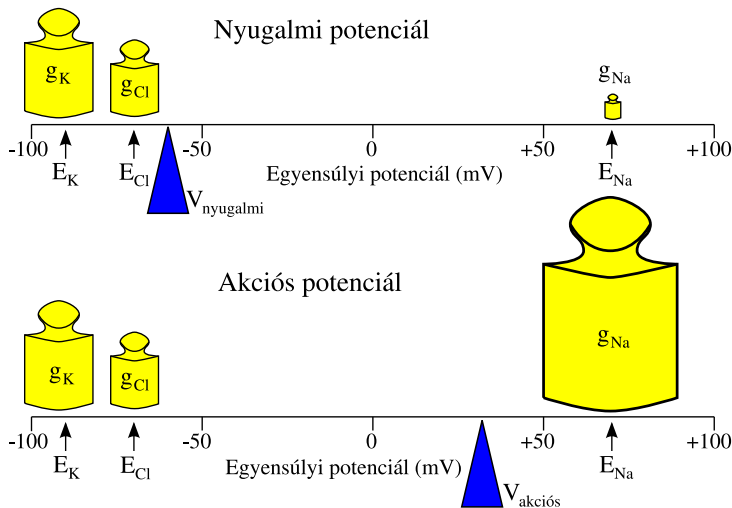
2.2. ábra. Az egyensúlyi és a nyugalmi potenciál kialakulása. A) Egyetlen ion esetén a membránpotenciál arra a feszültségértékre áll be, amelyen az elektromos tér éppen egyensúlyt tart a kémiai koncentrációkülönbséggel. B) A nyugalmi potenciál értékét a különböző ioncsatornák átteresztőképessége, a koncentrációviszonyok és a Na^+/K^+ pumpa befolyásolja. Squire et al. (2003) alapján, átrajzolva.

Ha a membrán egyszerre több ionra is áttereszt, az egyensúly akkor áll be, amikor minden egyes ion dinamikus egyensúlyi állapotban van: Időegység alatt ugyanannyi Na^+ ion hagyja el a sejtet, mint amennyi belép oda. A Na^+/K^+ pumpa energiabefektetés mellett a koncentrációkülönbség ellenében Na^+ ionokat távolít el a sejt belsejéből. Ezzel szemben a Na^+ csatornákon keresztül egyensúlyban ugyanennyi Na^+ ion áramlik vissza passzívan a sejtbe. A Na^+ ionok beáramlása arányos a membrán átteresztőképességével, és minél jobban különbözik a membránpotenciál a Na^+ egyensúlyi potenciáljától annál nagyobb. Képlettel ezt, az Ohm törvénynek megfelelően, így írhatjuk fel:

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}}(V_{\text{Na}} - V_m), \quad (2.4)$$

ahol V_m a membránpotenciál, g_{Na} az átteresztőképesség (az átteresztőképesség vagy vezetőképesség az ellenállás reciproka, $g = 1/R$), a $(V_{\text{Na}} - V_m)$ tagot pedig az adott ion *hajtóerejének* nevezzük. A Na^+/K^+ pumpa áramát (I_{Na}^P) állandónak feltételezzük, továbbá egyensúlyban igaz, hogy $I_{\text{Na}}^P = -I_{\text{Na}}$. Ahhoz, hogy a passzív Na^+ beáramlás egyensúlyt tartson a pumpa Na^+ áramával a kis átteresztőképesség mellett nagy hajtóerő szükséges. Ahhoz, hogy a passzív K^+ kiáramlás egyensúlyt tartson a pumpa K^+ áramával a nagy átteresztőképesség mellett kis hajtóerő is elegendő. Ennek megfelelően, ha egy ionra az átteresztőképesség kicsi, akkor a nyugalmi membránpotenciál távolabb esik az adott ion egyensúlyi potenciáljától, míg ha az átteresztőképesség nagy, akkor a V_{nyug} közelít az ion egyensúlyi potenciáljához. A *nyugalmi membránpotenciál az átteresztőképességek arányának megfelelően áll be* (2.3. ábra):

$$V_{\text{nyug}} = \frac{2g_{\text{Na}}V_{\text{Na}} + 3g_{\text{K}}V_{\text{K}}}{2g_{\text{Na}} + 3g_{\text{K}}}. \quad (2.5)$$



2.3. ábra. A nyugalmi és az akciós membránpotenciál szemléltetése több ion jelenléte esetén. Minden egyes ion akkora erővel húzza a membránpotenciál értékét a saját egyensúlyi potenciálja irányába, amekkora a membrán áteresztőképessége az adott ionra nézve. Olyan ez, mint ha egy pálcát szeretnénk kiegyensúlyozni, amelyen különböző távolságban különböző méretű súlyok vannak: A súlyok pozíciója az egyes ionok egyensúlyi potenciáljának felel meg, míg a súlyok nagysága az áteresztőképességgel arányos. Ha az áteresztőképesség megváltozik, például akciós potenciál során, megváltozik a membránpotenciál is. Izhikevich (2007) alapján újrarajzolva.

A kettes és a hármas szorzó a Na^+/K^+ pumpa jellegéből adódik: 1 ATP bomlásából származó energiával 3 db nátriumiont és 2 db káliumiont pumpál át a membránon. A membránpotenciál kialakulását modellezi a 2.2. feladat.

A fent tárgyalt folyamatok csak a membránpotenciál kialakulásának legfontosabb lépéseit szemléltették. A valóságban azonban a belső, negatív membránpotenciál kialakításában a sejt belsejében nagy mennyiségben előforduló, negatív töltésű fehérjeionok is részt vesznek. A fehérjék azonban nem juthatnak át a membránon, ezért a további folyamatokban nem is játszanak szerepet. A membrán nagy mennyiségben tartalmaz még Cl^- csatornákat is, ám mivel a klorid ion egyensúlyi potenciálja közel esik a nyugalmi potenciálhoz ez csak kis mértékben befolyásolja a nyugalmi membránpotenciál értékét. A Na^+/K^+ pumpa közvetlenül is hozzájárul néhány millivolttal a membránpotenciál kialakításához: Mialatt 3 darab pozitív töltésű Na^+ iont távolít el a sejtől, csak 2 másik K^+ iont pumpál be helyette. Ezt a hatást közvetlenül megfigyelhetjük, ha a pumpát farmakológiai módszerekkel kikapcsoljuk. Végül az egyes ionokra a membrán áteresztőképessége nem állandó: Megváltozhat magának a membránpotenciál megváltozásának hatására (2.3.2. fejezet) vagy különböző külső ingerek hatására (2.3.1. fejezet).

A 2.5. egyenlet a következő megfontolás után adódik: Mint ahogy fent írtuk, egyensúlyban igaz, hogy a Na^+/K^+ pumpa aktív Na^+ árama egyensúlyt tart az ioncsatornákon át passzívan beáramló Na^+ ionokkal, tehát $I_{\text{Na}}^P = -I_{\text{Na}}$. Ha ez nem volna igaz, a sejt belsejében hosszú távon megváltozna a Na^+ ion koncentrációja. Hasonló egyensúly írható fel a K^+ ionra is. A Na^+/K^+ pumpa 1 ATP bomlásából származó energiával 3 db nátriumiont és 2 db káliumiont pumpál át a membránon, ezért $I_K^P = -2I_{\text{Na}}^P/3$. Innen pedig:

$$I_{\text{Na}}^P = -g_{\text{Na}}(V_{\text{Na}} - V_{\text{nyug}}), \quad (2.6)$$

$$I_K^P = -g_K(V_K - V_{\text{nyug}}) = -2I_{\text{Na}}^P/3, \quad (2.7)$$

$$-3g_K(V_K - V_{\text{nyug}})/2 = g_{\text{Na}}(V_{\text{Na}} - V_{\text{nyug}}), \quad (2.8)$$

ahonnt V_{nyug} -ot kifejezve kapjuk a 2.5. egyenletet.

2.3. Második óra: A szinapszis és az akciós potenciál

Az idegrendszert alkotó milliárdnyi idegsejt szoros kapcsolatban áll egymással. Átlagosan minden sejt 10 000 másik sejttől vehet, és ugyanennyi sejtnak adhat tovább közvetlenül ingerületet. Ezeket az összeköttetéseket nevezzük *szinapszisnak*.

A továbbiakban az egyszerűség kedvéért csak a kémiai szinapsziszról lesz szó. A kapcsolat másik fajtája, az elektromos szinapszis, amikor a két idegsejt membránja olyan közel kerül egymáshoz, hogy az elektromos ingerület közvetlenül az egyik sejtről a másikra kerülhet át, bármelyik irányban.

2.3.1. A kémiai szinapszis

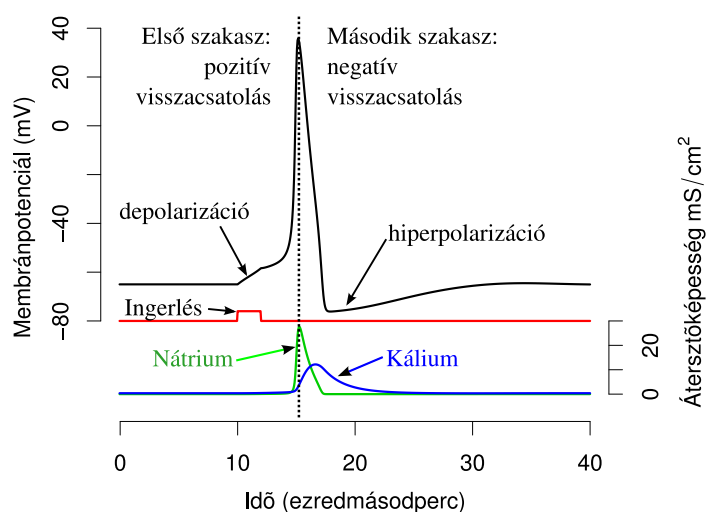
A szinapszisban a *preszinaptikus sejt* axonja közel kerül a *posztszinaptikus sejt* membránjához, és egy speciális szerkezetet hoznak létre. Az axonból kémiai *ingerületátvivő anyagok* ürülnek a sejten kívüli térbe, a *szinaptikus részbe*. A posztszinaptikus sejt membránjában speciális fehérjemolekulák, *receptorok* találhatóak, melyek megkötik az ingerületátvivő molekulákat (*ligandumokat*) majd ennek hatására módosítják a posztszinaptikus membrán elektromos tulajdonságait. Legegyszerűbb esetben a receptorok maguk is ioncsatornák (*ligandum függő ioncsatornák*), melyek a kémiai inger hatására kinyílnak, így a posztszinaptikus membránon feszültségváltozást idéznek elő.

A receptor lehet K^+ csatorna. A K^+ egyensúlyi potenciálja ($V_K \approx -100$ mV) negatívabb, mint a nyugalmi potenciál ($V_{nyug} \approx -70$ mV), az elektromos térerősség tehát nyugalomban nem elegendő ahhoz, hogy a K^+ ionok koncentráció különbségnek megfelelő kiáramlását megakadályozza. A K^+ ionok passzíven kifelé áramlanak a sejtből, de nyugalomban ezzel a Na^+/K^+ pumpa egyensúlyt tart. Amikor azonban a szinapszisban a külső inger (ligandum) hatására a K^+ csatornák kinyílnak, további K^+ ionok juthatnak ki a sejtből. Ennek megfelelően a membrán két oldala közötti potenciálkülönbség tovább nő, a membránpotenciál még negatívabb lesz, a membrán *hiperpolarizálódik* (3.3 feladat). Az ilyen szinapszist *gátló szinapszisnak* nevezzük.

A receptor lehet Na^+ csatorna is. Ilyenkor a kémiai koncentráció különbség és az elektromos térerősség együttes hatására a Na^+ ionok jutnak be a sejtbe. A bejutó pozitív töltés hatására csökken a membrán két oldala között a potenciálkülönbség, membrán negatívítása csökken, a membrán *depolarizálódik*, a szinapszist *serkentőnek* nevezzük (3.3 feladat). A beáramló töltés elegendő ahhoz, hogy a membránpotenciált néhány (1-20) millivolttal megváltoztassa, de az ionok koncentrációja, és így egyensúlyi potenciáljuk sem változik (3.3 feladat). A szinaptikus ingerlésre létrejövő posztszinaptikus potenciálváltozást nevezzük *szinaptikus potenciálnak*.

Az eddig tárgyalt idegi alapjelenségek, úgymint a nyugalmi és a szinaptikus potenciál az idegsejt teljes nyúlványrendszerén: a dendriteken, a szómán és az axonon meglehetősen hasonlóan mennek végbe.

A szinaptikus potenciál nagysága nem állandó: függ a preszinaptikus axonon érkező ingerület időbeli mintázatától de a posztszinaptikus sejt aktivitásától is. Az idegsejtek közötti kapcsolatok erősségének megváltozása a viselkedéses válasz megváltoztatását okozhatja. Ez az alapja a tanulás jelenségének és az emlékezet kialakításának.



2.4. ábra. Az akciós potenciál. Külső inger (piros) hatására a membrán depolarizálódik, és ha a depolarizáció elég nagy, akkor beindul egy pozitív visszacsatolós folyamat: Na^+ csatornák kinyitnak, ezáltal Na^+ ionok áramlanak a sejtbe, a membrán gyorsan depolarizálódik. Ez az AP első szakasza. A második szakaszban kinyitnak a feszültségfüggő K^+ csatornák, és a membránpotenciál gyorsan visszaáll a nyugalmi értékre.

2.3.2. Az Akciós Potenciál (AP)

A dendritfára érkező szinaptikus bemenetek az idegsejt sejttestjén összegződnek. Ha az inger hatására kialakuló posztzinaptikus válasz elég nagy akkor a membránban működésbe lépnek a *feszültség függő ioncsatornák* is. Ezek olyan ioncsatornák, melyek átteresztőképessége a membránpotenciál függvényében változik. Az *akciós potenciál* a membránpotenciál gyors, nagy amplitúdójú és jellemző alakú megváltozása, mely csillapítás nélkül terjed végig sejttesttől az axonvégződéséig (2.4. ábra).

Az akciós potenciál első szakaszában egy pozitív visszacsatolás eredményeképpen feszültségfüggő Na^+ csatornák nyílnak ki, rajtuk keresztül Na^+ ionok áramlanak a sejtbe és a membránpotenciál -70 mV-ról $0.1-0.5$ ms alatt $+20$ mV-ra fordul (3.3. feladat).

Az akciós potenciál második szakaszában egy negatív visszacsatolás eredményeképpen a Na^+ csatornák inaktiválódnak, és a pozitív membránpotenciálon K^+ csatornák nyitnak ki. Ezeknek köszönhetően egyrészt a membránpotenciál gyorsan visszanyer a nyugalmi értékre, másrészt az ingerküszöb egy rövid időre megemelkedik. Ilyenkor nem alakul ki újabb AP ha a sejtet újabb, az előzőhöz hasonló nagyságú inger éri. Az egész AP nem tart tovább 1 ms-nál, így alatta sem a Na^+ sem a K^+ koncentráció nem változik jelentős mértékben (3.3. feladat). Az AP általában a sejttesten kezdődik és csillapítás nélkül terjed végig az axonon. Az axon többször elágazik, átlagosan $10\,000$ szinaptikus kapcsolatot létesít különböző posztzinaptikus sejtekkel, akár egymástól távoli agyterületeken. A sejttest felől mindegyik szinapszisba ugyanaz az akciós potenciál sorozat érkezik, melynek hatására ugyanaz az ingerületátvivő anyag ürül a szinaptikus részbe.

Az akciós potenciál, a kezdeti, pozitív visszacsatolás miatt, *minden vagy semmi törvény* szerint működik: ha az inger nagysága eléri az ingerküszöböt, mindig hasonló nagyságú és formájú potenciálváltozás következik be. Ugyanígy a pozitív visszacsatolás miatt az akciós potenciál az axonon csillapítás nélkül terjed végig. Ennek alapja az, hogy a AP során bekövetkező erőteljes depolarizáció ingerként hat a szomszédos membránban elhe-

lyezkedő feszültségfüggő Na^+ csatornákra, és így ott is beindítja a pozitív visszacsatolási folyamatot.

Az akciós potenciál kialakításában részt vevő feszültségfüggő ioncsatornák működésének titkát Alan Lloyd Hodgkin, Andrew Fielding Huxley és Bernard Katz az 1950-es években fejtették meg, melyet 1963-ban Nobel díjjal honoráltak. Az ioncsatornák működésére meglehetősen összetett, részletes vizsgálatuk meghaladja a középiskolás szintet, a fenti bekezdés csak egy egyszerűsített leírását adja az akciós potenciál kialakulásának. Ennek ellenére a modell alapgondolatát a középiskolások is megérthetik. A 3.4. feladat az eredeti modellt mutatja be szemléltetve rajta néhány egyszerű jelenséget.

Az akciós potenciál azért a sejttesten kezdődik, mert jellemzően itt található elegendően sok feszültségfüggő Na^+ csatorna ahhoz, hogy a pozitív visszacsatolási folyamat kialakulhasson. Az AP alakja egy adott sejtben meglehetősen állandó, de sejtenként igen különböző lehet. A kutatók az AP alakja alapján következtetni tudnak a sejt egyéb tulajdonságaira is.

Az AP terjedési sebessége az axonon igen nagy, 100 m/s körüli érték is lehet. Ez teszi lehetővé, hogy a zsiráf agyától a mozgatóparancs a lábizmokig gyorsan eljusson. Az ingerületvezetés sebessége az axon vastagságától, és a membrán elektromos ellenállásától függ. A vastagságtól való függést könnyű megérteni: minél vastagabb egy drót, annál nagyobb felületen képes vezetni az áramot, annál jobb vezető. A gerinctelen állatok éppen ezért az axon vastagságát növelve próbálták a vezetési sebességet növelni. Az óriási - 0.5 mm átmérőjű (egy átlagos sejttest 0.01 mm) - tintahal axon valóban képes elérni a 20 mm/s sebességet.

Ezzel szemben a gerincesek más taktikát választottak az evolúció során. Ők az axon vastagságának növelése helyett az elektromos szigetelést növelték oly módon, hogy sokszorososan körbetekerték szigetelőanyaggal: Itt támasztósejtek sejtmembránja csavarodik az axon köré. Ennek eredményeképpen az axon hossz tengelye mentén folyó áram sokkal kevésbé csorog ki a sejtmembrán ioncsatornáin keresztül, és így távolabbi szakaszokat hatékonyan képes depolarizálni ³.

Míthogy azonban a leszigetelt szakaszokon hiányoznak az ioncsatornák, ott nem alakulhat ki a pozitív visszacsatolási folyamat, így az akciós potenciál sem. A gerincesek erre egy újabb trükköt fejlesztettek ki: Időnként megszakítják a szigetelő réteget. Ezekben a szakaszokon (befűződéseken, a szigetelő réteg „fűződik be”) nagyon sok feszültségfüggő ioncsatorna van, a membrán a depolarizációra meglehetősen érzékeny, az AP könnyen kialakul. Míthogy az AP során egyetlen befűződésnél elegendő töltés áramlik be ahhoz, hogy a szomszédos befűződést aktiválja, az ingerület itt befűződésről befűződésre ugrásszerűen terjed ⁴.

Az idegrendszer itt ismertető alapvető biofizikai jelenségein alapul az intelligencia képessége: A különféle helyzetekre való rugalmas reagálása, a gyors, közel optimális döntéseket meghozatala. Szinte hihetetlen, de kellően bonyolult problémák esetén a számítógépeink teljesítménye még most sem közelíti meg az emberi agy teljesítményét!

³A vezetési sebesség függ a membrán elektromos kapacitásától is. Minél kisebb a kapacitás, annál nagyobb a töltésbeáramlás hatására kialakuló feszültségválasz. A nagy feszültségválasz pedig hatékonyabban depolarizál távoli membránszakaszokat is. A támasztósejtek felcsavarodott membránját tekinthetjük sorba kapcsolt kondenzátoroknak: az eredő kapacitás lecsökken, a feszültségválasz megnő.

⁴Vajon miért nem indul el az ingerület mindkét irányba a befűződéseknél?

3. fejezet

Gyakorlati lehetőségek szakkörre

Ebben a fejezetben néhány egyszerű program bemutatásán keresztül igyekszem demonstrálni az idegsejtekben fellépő elektromos alapjelenségeket. Ezek a programok felhasználhatóak a tanórákon demonstrációs céllal; szakkörön vagy fakultáción az érdeklődőbb diákoknak lehetőséget nyújt lehetőséget a témában való elmélyedéshez; az informatikát és a természettudományokat kedvelő diákoknak pedig otthoni vizsgálatokra is alkalmasak. Nem gondolom viszont, hogy a jelenlegi oktatási gyakorlat mellett alapórán az itt tárgyalt ismeretek közül bármi is megtanítható, számonkérhető volna.

A feladatok mindegyike az idegsejteket nagyon leegyszerűsítve tárgyalja. Csak egy kis membránfolton (például a sejttestet körülvevő membránon) lejátszódó egy-egy lényeges folyamatot modellez. Sem az idegsejt bonyolult nyulványrendszerét, sem a tucatnyi különböző ioncsatornát nem veszi figyelembe. A téma részletes tárgyalására megtalálható angol nyelvű szakkönyvekben (Bower és Beeman, 1995; Johnston és Miao-Sin Wu, 1995; Koch, 1999). A programok használata nem igényel különösebb felkészültséget, sem számítástechnikai háttérrel, mindegyik program néhány másodperc alatt lefut egy 1.6 GHz-es processzoron.

Szükséges fogalmak, ismeretek

Differenciálegyenletek

Mindenek előtt a differenciálegyenletekkel kell megismerkedni, de legalábbis megbarátkozni a feladatokat megismeréséhez. Ez azért lesz kemény dió, mert a matematikai alapokat nem tanítják középiskolában, így a diákok nem ismerik a derivált fogalmát. Ezért nem is várható el, hogy matematikai szigorúsággal elemezzük az idegsejtek alapvető működését leíró egyenleteket. Nem is ez a célunk: Mindössze szemléltetni akarjuk a működést, és kipróbálhatóvá, élményszerűbbé tenni az amúgy száraz tananyagot. Másrészt ezek a fogalmak nem bonyolultak. Ha a részleteit nem is érti meg egy középiskolás diák, ő is könnyedén szerezhet egy intuitív képet az itt használt jelenségekről, összefüggésekről.

Differenciálegyenleteket akkor használunk, amikor egy mennyiség és annak megváltozása között szeretnénk kapcsolatot teremteni.

Ilyen például a rugó esete. Ha egy rugót megnyújtunk (vagy összenyomunk), a benne ébredő erő arányos lesz a megnyúlással (x), a rugó rögzítetlen végének a gyorsulása (x'') pedig - Newton II. törvénye szerint - az erővel lesz arányos. Ha tehát a megnyújtás után a rugó végét elengedjük, és a mozgását le szeretnénk írni ezt egy egyszerű differ-

enciálegyenlettel tehetjük meg:

$$mx'' = -Dx, \quad (3.1)$$

ahol m a tömeg, D pedig a rugóállandó. Itt kihasználtuk azt, hogy a gyorsulás (x'') nem más, mint a sebesség (x') időegység alatti megváltozása, valamint azt, hogy végpont sebessége (x') a végpont helyzetének (x) időegység alatti megváltozása. Valamely mennyiség (x) időegység alatti megváltozását a szóban forgó mennyiség *deriváltjának* nevezzük, és vesszővel (x') jelöljük. Mondhatjuk tehát, hogy a helyzet deriváltja a sebesség, a sebesség deriváltja pedig a gyorsulás. Az x'' azt jelenti, hogy rögtön kétszer deriválunk, hogy a pozícióból gyorsulást kapjunk.

Ezután érdemes egy kicsit megvizsgálni a membránpotenciál megváltozását leíró egyenletet. A membrán két oldalán elektromos töltések halmozódnak fel a két oldal közötti potenciálkülönbség hatására: A membrán kondenzátorént viselkedik. Fizikából ismert, hogy a töltés mennyisége és az azt létrehozó feszültség egymással arányos, az arányossági tényező a kondenzátorra jellemző kapacitás, amit C -vel jelölünk (míg a \mathbb{C} most a kémiai koncentrációnak a jele).

$$C = \frac{Q}{V_m} \quad (3.2)$$

A biológiai membránok esetében a kapacitás körülbelül $C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, tehát 1 négyzetcentiméter membrán $1 \cdot 10^{-6}$ Coulomb töltésre tesz szert 1 volt feszültség hatására. Másként írva, a membránpotenciált megkaphatjuk a membrán felületére felvitt töltés és a kapacitás hányadosaként:

$$V_m = \frac{Q}{C} \quad (3.3)$$

Ahogy változik a kondenzátor töltöttsége úgy változik a membránpotenciál is. A töltés időegység alatti megváltozását nevezzük áramnak, az áramot pedig a fizikában I -vel jelölik. Ha tehát a kondenzátoron áram folyik, változik a kondenzátor feszültsége is:

$$V'_m = \frac{Q'}{C} = \frac{I}{C} \quad (3.4)$$

A fenti egyenlet írja le tehát a membránpotenciál időbeli megváltozását annak a függvényében, hogy mekkora áram folyik a sejtmembránon keresztül. Ha tudjuk, hogy milyen értékről indult a membránpotenciál, valamint azt is, hogy mekkora áram folyik a membránon át, akkor ennek az egyenletnek a segítségével kiszámolhatjuk a membránpotenciált tetszőleges időpontban. Nem kell mást tennünk, csak kellően rövid időszakonként feljegyezni a változást, és ezzel mindig frissíteni az aktuális értéket. Az *XPP* nevű program (Ermentrout, 2002) pont ezt az unalmas számolást végzi el helyettünk.

A 3.4. egyenlet még nem differenciálegyenlet. De idézzük fel, hogy áram a membránon keresztül csak az ioncsatornákon keresztül folyhat, és azt is, hogy az ioncsatornákon keresztül passzívan folyó áram nagysága függ a membránpotenciáltól (2.4. egyenlet):

$$I_{Na} = g_{Na}(V_{Na} - V_m) \quad (3.5)$$

Ha tehát a különböző ioncsatornákon és pumpákon folyó áramot beírjuk a 3.4 egyenletbe, megkapjuk a membránpotenciál időbeli megváltozását leíró teljes egyenletünket:

$$V'_m = (I + I_{Na}^P + I_K^P + g_{Na}(V_{Na} - V_m) + g_K(V_K - V_m)) / C. \quad (3.6)$$

A rendszer leírásához hozzátartoznak még a változók kezdeti értékei (a 3.6. egyenletben a membránpotenciál a kísérlet kezdetén, $t=0$ időpontban), valamint a paraméterek (I_{Na}^P ,

$I_K^P, g_{Na}, V_{Na}, g_K, V_K, C$), melyeknek értékét a megfelelő mérések alapján az adott sejtre jellemzően állítjuk be.

Ezek után már tényleg nincs más dolgunk, mint hogy beírjuk a 3.6. egyenletet a számítógépbe, és megvárjuk, hogy kiszámolja a membránpotenciál alakulását tetszőleges feltételek mellett.

Az XPP szoftver

A dolgozatban közölt ábrákat az XPP program (Ermentrout, 2002) segítségével készítettem el. 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.

Tanári szakdolgozatom 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.

3.1. Az egyensúlyi potenciál

Ebben a fejezetben az egyensúlyi potenciál fogalmát fogjuk körüljárni. Azt szeretném szemléltetni, hogy elektromos térerősség és a kémiai koncentrációkülönbség egymással ellentétes hatása hogyan vezet egy dinamikus egyensúlyi állapothoz. A feladat háttérül szolgáló gondolat kísérletet a 2.2 fejezetben ismerttettem.

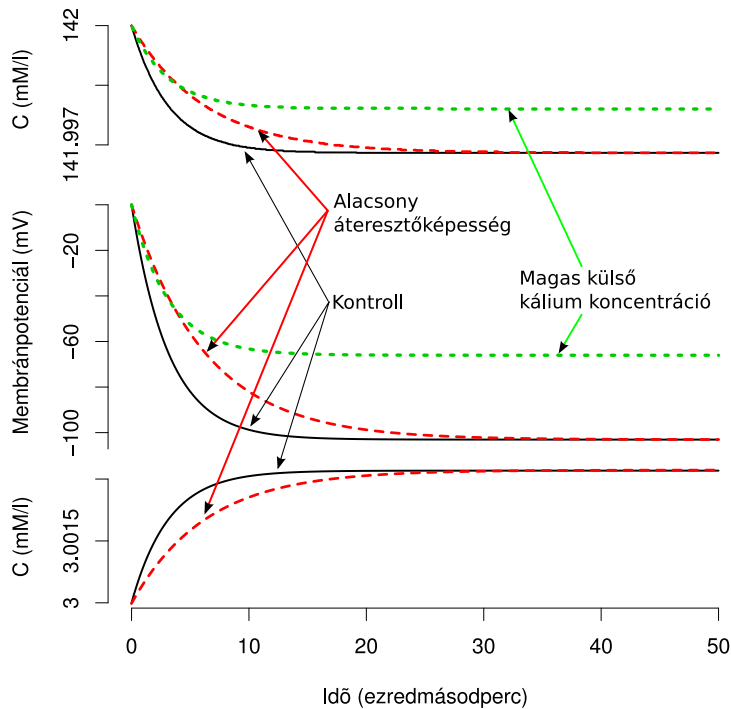
1. Vegyünk egy olyan sejtet, melynek sejt plazmája csak káliumionokat (K^+) és nagyméretű fehérje anionokat (Feh^-) tartalmaz.
2. A sejten kívüli térben legyen a tengervíznek megfelelő koncentrációjú nátrium (Na^+) és klorid (Cl^-) ion, valamint egy kevés K^+ ion.
3. A sejtmembránban csak káliumcsatornák vannak, így azon csak a káliumionok juthatnak át.
4. A kísérlet kezdetén a membrán két oldala között nincsen elektromos feszültség ($V_m = 0$).

A feladat során tehát csak a membránpotenciált valamint a K^+ ion koncentrációjának megváltozását kell nyomon követnünk. Ezekre a mennyiségekre írjuk fel a differenciálegyenleteket. A membránpotenciál megváltozását a 3.6. egyenletből vesszük. A K^+ ion koncentrációjának megváltozását az okozza, hogy a kálium csatornákon keresztül ionok lépnek ki a sejtéből. Az áramot anyagmennyiségre válthatjuk, ha ismerjük egy darab (vagy egy mol) ion töltését (Faraday állandó, $F = 96500$ Coulomb/mol). Az anyagmennyiségből pedig koncentrációk kapunk, ha a sejt illetve a sejten kívüli tér térfogatával leosztunk. Így az itt használt differenciálegyenletek következőképpen adódnak:

$$V_m' = (g_K(V_K - V_m)) / C \quad (3.7)$$

$$[K^+]_{benn}' = I_K / (\nabla_{benn} F) = (g_K(V_K - V_m)) / (\nabla_{benn} F) \quad (3.8)$$

$$[K^+]_{kinn}' = (-g_K(V_K - V_m)) / (\nabla_{kinn} F), \quad (3.9)$$



3.1. ábra. A 3.1. feladat eredménye. Felső ábra: a sejtben belüli K^+ koncentráció alakulása, középen a membránpotenciál (V_m) és alul a sejtben kívüli K^+ koncentráció az idő (ezredmásodpercben mérve!) függvényében. Szaggatott, piros vonal: a membrán átteresztőképessége K^+ ionokra nézve (g_K) a felére lett csökkentve ($2 \cdot 10^{-6}$ mS). Pontozott, zöld vonal: a kezdeti K^+ koncentráció a sejtben kívül négyszeresre (12 mM/l) növelve.

ahol $V_K = -61.54 \log_{10} \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}}$, a Nernst egyenlet szerint, és V_{benn} , V_{kinn} a sejt illetve a sejtben kívüli tér térfogata. A megfelelő kezdeti értékeket és paramétereket az A.1. táblázat tartalmazza.

Indítsuk el a szimulációt, és a kapott eredmények alapján (3.1. ábra) válaszoljunk a következő kérdésekre:

- Hogyan változik a membránpotenciál értéke az idő függvényében?
- Mennyi idő után áll be a membránpotenciál az egyensúlyi értékre? A Nernst egyenletbe (2.1. egyenlet) visszahelyettesítve ellenőrizzék, hogy valóban elérte-e a membránpotenciál a K^+ ion egyensúlyi potenciálját!
- Mennyivel változott meg a K^+ koncentráció a sejt belsejében illetve a sejtben kívüli térben?
- Függ-e a kialakuló egyensúly a membrán K^+ ion átteresztőképességétől? Mivel magyarázod?
- Függ-e a kialakuló egyensúly a kezdeti koncentrációértékektől? Mivel magyarázod?

3.2. A membránpotenciál kialakulása

A nyugalmi membránpotenciál kialakulását fogjuk szimulálni ebben a kísérletben. Kiindulásnak egy olyan sejtet veszünk,

1. Amelynek belső terében és a sejtek közötti térben egyforma az ioneloszlás;
2. Membránjában működik a Na^+/K^+ pumpa;
3. A membrán mind Na^+ , mind a K^+ ionokra átereszt, de eltérő mértékben;
4. A K^+ ionra a membrán áteresztőképessége 25x nagyobb, mint a Na^+ ionra.

Hasonlóan a 3.1. feladathoz itt is felírhatjuk a differenciálegyenleteket, most a membránpotenciált valamint a külső és a belső Na^+ és K^+ koncentrációt fogjuk követni. A membránpotenciált az aktív és passzív ionáramok változtatják meg, az egyes koncentrációkat pedig az adott ion mozgása a membránon keresztül (A.5. egyenlet).

A szimulációs eredményeket (3.2. ábra) felhasználva válaszoljatok a következő kérdésekre:

1. Hogyan változik a membránpotenciál értéke az idő függvényében?
2. Mennyi idő után áll be a membránpotenciál az egyensúlyi értékre?
3. A 2.5. egyenletbe visszahelyettesítve ellenőrizték, hogy membránpotenciál valóban a Na^+ és K^+ ion áteresztőképességének megfelelően alakult-e ki?
4. Miért lehet, hogy a membránpotenciál az első 500 másodpercben negatívabb, mint a K^+ egyensúlyi potenciálja?
5. Hogyan változna a membránpotenciál, ha hirtelen megnőne a membrán áteresztőképessége a Na^+ ionokra nézve?
6. Hogyan változna a membránpotenciál, ha a sejten kívüli térben hirtelen megnövelnénk a K^+ koncentrációt? És ha lecsökkentenénk a Na^+ ionok koncentrációját?

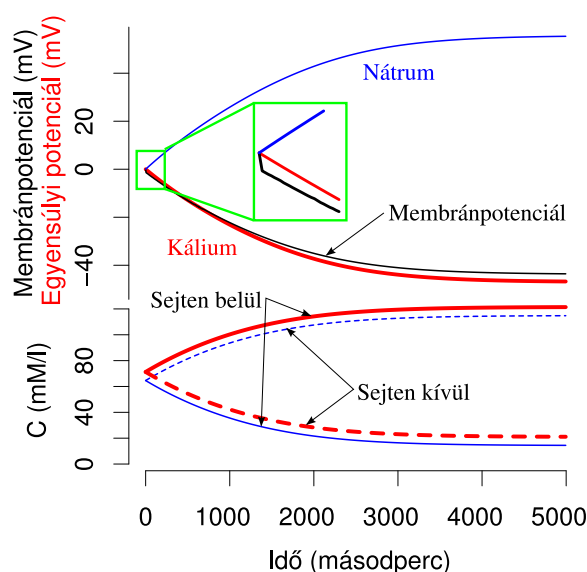
3.3. Szinaptikus és akciós potenciál egyszerűsítve

Ebben a feladatban szinaptikus és az akciós potenciál kialakulását vizsgáljuk, valamint azt, hogy az ionok áramlása miként befolyásolja a sejt belsejében a koncentrációviszonyokat.

A 2.3. fejezetben megismertük, hogy a posztszinaptikus sejt membránjában az ingerületátvivő anyagok hatására ligandum függő ioncsatornák nyitnak ki. Ezek hatására a megfelelő ionra nézve a membrán áteresztőképessége megnő, és a membránpotenciál megváltozik.

Azt is megtanultuk, hogy ha a membránpotenciál változása elegendően nagy, akkor egy pozitív visszacsatolós folyamat indul be, feszültségfüggő ioncsatornák aktiválódnak, és akciós potenciál keletkezik.

Ebben a feladatban az ioncsatornák kinyílását az áteresztőképesség rövid megnövekedéseként írjuk le, a csatornák feszültség- és ligandfüggését nem modellezzük. A vizsgált rendszer – két apró különbséggel – megegyezik a 3.2. fejezetben ismertetettel. 1, A szimulációt az ott elért egyensúlyi helyzetből indítjuk. 2, Az egyes ionokra az

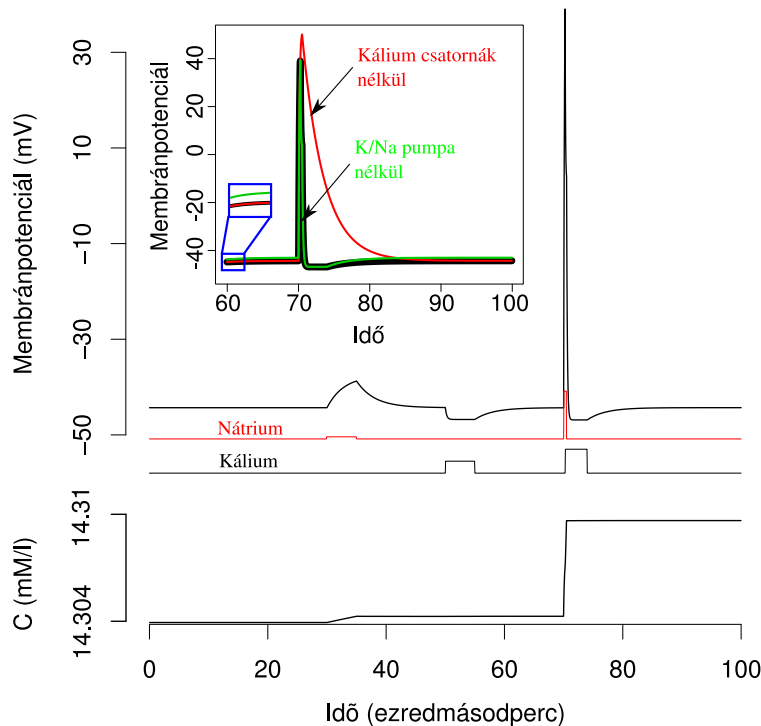


3.2. ábra. A 3.2. feladat eredménye. Felső ábra: A membránpotenciál valamint a K^+ (piros, vastag vonal) és Na^+ (kék, vékony vonal) ion egyensúlyi potenciáljának alakulása az idő függvényében. Nagyítás: Az első néhány 100 másodpercben a membránpotenciál negatívabb, mint a K^+ egyensúlyi potenciálja. Alsó ábra: A sejten kívüli (szaggatott) és a sejten belüli ionkoncentrációk alakulása az idő függvényében.

áteresztőképesség nem állandó hanem rövid időre megnöveljük, és mérjük a kialakuló potenciál és koncentrációviszonyokat.

A szimulációs eredményeket felhasználva (3.3. ábra) válaszoljatok a következő kérdésekre:

1. Miként változott a membránpotenciál, amikor hirtelen megnőtt a membrán áteresztőképessége a Na^+ ionokra nézve?
2. Miként változott a membránpotenciál, amikor hirtelen megnőtt a membrán áteresztőképessége a K^+ ionokra nézve?
3. Hasonlítsd össze a szinaptikus és az akciós potenciált!
4. Mit gondolsz, egy idegsejtre véve az akciós potenciálok vagy a szinaptikus potenciálok hatására folyik több áram a sejtmembránon át?
5. Mekkora változást okozott a kémiai koncentrációkban az akciós potenciál kialakulása?
6. Egyes idegsejtek axonjában nincsenek feszültségfüggő K^+ csatornák. Hogyan változik meg az AP alakja, ha a második szakaszában nem nyitnának ki K^+ csatornák (a Na^+ csatornák inaktivációja továbbra is változatlan)?
7. Miért változik meg a nyugalmi membránpotenciál ha néhány másodpercre leállítanánk a Na^+/K^+ pumpát?
8. Hogyan változnának meg a szinaptikus és akciós potenciálok, hogyha néhány másodpercre leállítanánk a Na^+/K^+ pumpát?



3.3. ábra. A 3.3. feladat eredménye. A membránpotenciál és a sejten belüli Na^+ koncentráció alakulása az idő függvényében. A Na^+ és a K^+ áteresztőképesség alakulása a membránpotenciál alatt látható. (A valóságban az ioncsatornák nem az itt látható négyzetjel szerint nyitnak ki - lásd a 3.4. feladat!) Kis ábra: az akciós potenciál görbéje Na^+/K^+ pumpa (zöld) valamint feszültségfüggő K^+ csatornák (piros) hiányában. Nagyítás: Figyeljük meg, hogy a nyugalmi membránpotenciál is megváltozik, ha kikapcsoljuk a Na^+/K^+ pumpát!

9. Vannak olyan ioncsatornák is, amelyek nem teljesen szelektívek: hasonló mértékben eresztenek át Na^+ és K^+ ionokat. Mi történik akkor, amikor a nyugalmi potenciálon ilyen csatornák nyitnak ki? (Érdeemes meggondolni külön-külön a Na^+ és a K^+ áram nagyságát a 2.4. egyenlet alapján!)

3.4. Akciós potenciál feszültségfüggő kapukinetikákkal

Az előző feladatokban beláttuk, hogy sem a szinaptikus, sem az akciós potenciálok nem okoznak jelentős változást az ionok kémiai koncentrációjában. Ezért a következőkben a Na^+ és K^+ ion sejten belüli és sejten kívüli koncentrációját, ennek következtében az egyensúlyi potenciáljukat is, mint a modell paramétereit vesszük figyelembe.

Ebben a fejezetben arra vagyunk kíváncsiak, hogy hogyan jön létre az akciós potenciál a különböző feszültségfüggő csatornák együttes működése révén. Megvizsgáljuk azt is, hogy mit jelent az, hogy az AP egy küszöbjelenség, vagyis minden vagy semmi törvény szerint működik.

Az egyes ioncsatornák több, egymással összekapcsolt, de egymástól többé kevésbé függetlenül működő fehérjemolekulából állnak. Ezek a fehérjemolekulák kapuként működnek: kinyitnak és bezárnak a membránpotenciál függvényében. Az egyes kapuk nyi-

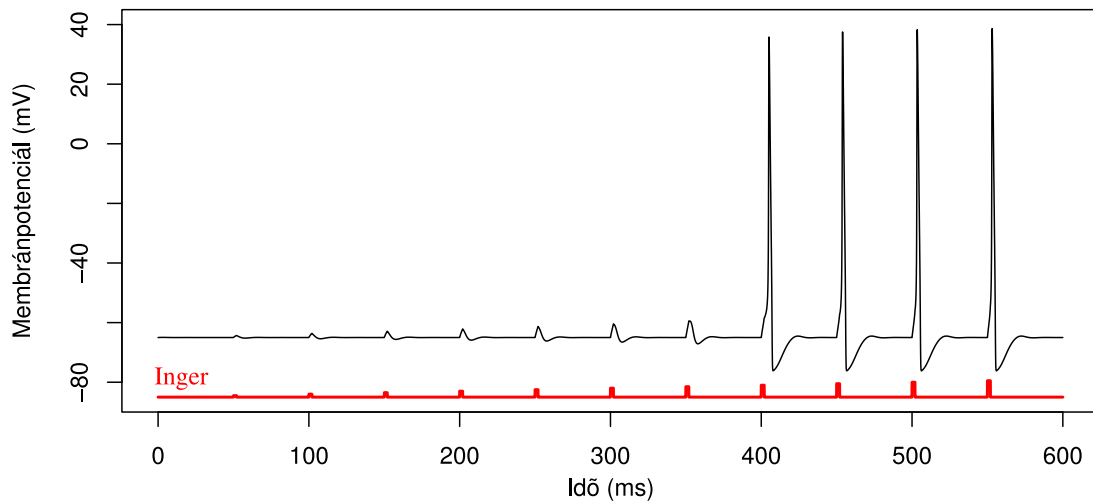
tottságát (x) jellemezhetjük egy 0 és 1 közötti számmal: Ha $x = 1$, akkor a kapu teljesen nyitva van; ha $x = 0.2$, akkor a kapu majdnem teljesen zárva. Egy csatorna akkor engedi át a megfelelő ionokat, ha az őt alkotó összes kapu nyitott állapotban van: A csatorna áteresztőképességét a kapuk nyitottságának szorzataként kapjuk.

A feszültségfüggő K^+ csatorna 4 egyforma kapuból (n -kapukból), fehérjemolekulából épül fel. Ezek mindegyike kissé nyitva van a nyugalmi membránpotenciálon, és depolarizáció hatására tovább nyitnak. Ezek a kapuk lassúak, a feszültségváltozásra csak lassan, 0.1-3 ezredmásodperc késéssel reagálnak (3.5. ábra).

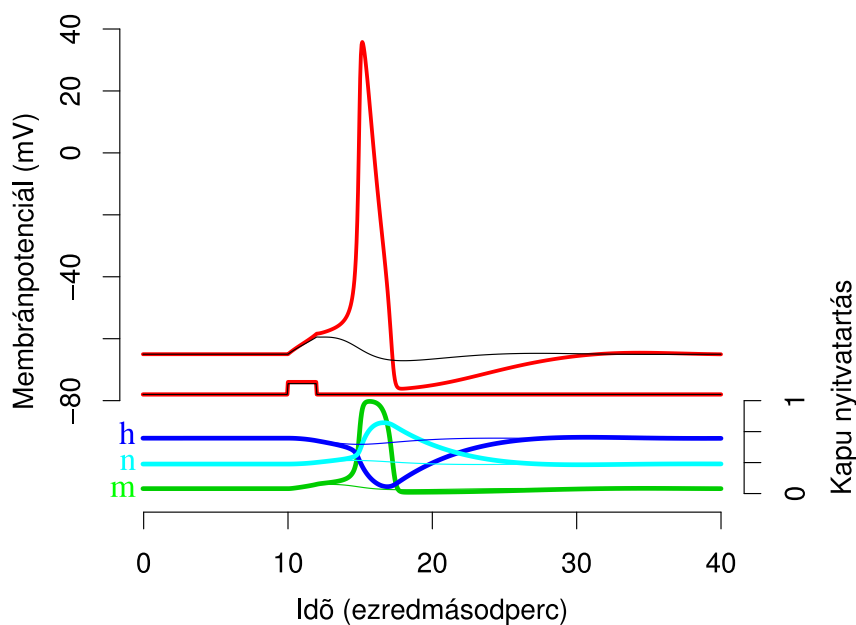
A feszültségfüggő Na^+ csatorna is 4 kapuból épül fel, de ezek közül csak 3 egyforma (m -kapuk), a negyedik különbözik (h -kapu). Az m -kapuk nyugalmi membránpotenciálon zárva vannak és depolarizáció hatására gyorsan (0.01 ms alatt) kinyílnak (3.5. ábra). Ők felelősek az AP kezdeti, pozitív visszacsatolós fázisáért. A h -kapu nyugalomban nyitva van, de depolarizáció hatására lassan (0.5 ms késéssel) bezáródik. Mivel mindaddig, míg a h -kapu újra ki nem nyit a Na^+ csatornák zárva vannak, a sejt ilyenkor nem ingerelhető. A rendszer részletes elemzése megtalálható számos kitűnő könyvben, többek között (Bower és Beeman, 1995; Koch, 1999)-et ajánlom az érdeklődőknek.

Most tehát figyeljük meg, hogy mi történik, ha egy ilyen sejtnek egyre növekvő erősségű, rövid ingereket adunk (3.4-3.5. ábrák)! A szimulációs eredményeket felhasználva válaszoljatok a következő kérdésekre:

1. Miben különbözik a küszöb alatti és a küszöb feletti ingerekre adott válasz?
2. Mutassátok meg, hogy hol található a sejtnek az ingerküszöbe?
3. Különböznek-e egymástól a küszöb alatti ingerekre adott válaszok? És a küszöb felettié?
4. Figyeljétek meg, hogy a Na^+ vagy a K^+ csatornák nyílnak-e ki hamarabb egy AP alatt (2.4. ábra)! És melyik csatorna marad tovább nyitva?
5. Mire következtethetsz abból, hogy az AP csúcsán a membránpotenciál határozottan pozitív értékeket vesz fel? Megfigyelhetnénk-e ezt akkor is, ha a - jelen esetben pozitív töltésű - ionok csak az elektromos térerősség hatására mozdulnának el?
6. Mekkora lehet maximálisan az AP csúcsán a membránpotenciál?
7. Mire következtethetsz abból, hogy az AP potenciál után a membrán egy darabig a nyugalmi potenciálnál negatívabb értékeket vesz fel, hiperpolarizálódik?
8. Változtatható-e az ingerküszöb? Milyen körülmények között, minek a hatására változik meg?



3.4. ábra. A 3.4. feladat eredménye. A membránpotenciál alakulása egyre növekvő erősségű áramingerlés hatására. Figyeljük meg, hogy az akciós potenciál csak elegendően erős inger hatására alakul ki!



3.5. ábra. A 3.4. feladat eredménye. Az akciós potenciál és az ioncsatornákat alkotó kapu-fehérjék nyitvatartása. A vastag vonalak a küszöb feletti inger, a vékonyak pedig a küszöb alatti inger hatását mutatják. Figyeljük meg, hogy a Na^+ csatornát alkotó m és h kapuk egyszerre csak az AP első szakaszában vannak nyitva!

Irodalomjegyzék

- Berend, M., Gömör, A., Kiss, J., Müllner, E., és Tóth, G. (1997). *Biológia III.* (Akadémiai Kiadó, Budapest).
- Berend, M., Gömör, A., és Szerényi, G. (1999). *Biológia IV.* (Műszaki Könyvkiadó, Budapest).
- Bower, J. és Beeman, D. (1995). *The book of GENESIS.* (Springer-Verlag, New York).
- Ermentrout, B. (2002). *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems: A Guide to XPPAUT for Researchers and Students.* (SIAM).
- Fonyó, A. (1999). *Az orvosi élettan tankönyve.* (Medicina könyvkiadó, Budapest).
- Gál, B. (2007). *Biológia 11. - A sejt és az ember biológiája.* (MOZAIK kiadó, Szeged).
- Izhikevich, E. (2007). *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting.* (The MIT press).
- Johnston, D. és Miao-Sin Wu, S. (1995). *Foundations of Cellular Neurophysiology.* (The MIT press).
- Koch, C. (1999). *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons.* (Oxford University 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).

A. Függelék

A szimulációkhoz használt kódok és paraméterek

A.1. Az egyensúlyi potenciál

A 3.7-3.9. egyenletekben szereplő paraméterek értékeit a következő táblázat tartalmazza:

változó	kezdeti érték	paraméter	érték
V_m	0 mV	g_K	$4 \cdot 10^{-6}$ mS
$[K^+]_{benn}$	142 mM/l	C	$1.25 \cdot 10^{-5}$ μ F
$[K^+]_{kinn}$	3 mM/l	$\mathbb{V}_{benn} = \mathbb{V}_{kinn}$	$4.2 \cdot 10^{-6}$ mm ³

A.1. táblázat. A 3.1. feladatban szereplő változók kezdeti értékei és a paraméterek értékei.

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

```
# Passziv membrane modell az egyensúlyi potencial szemléltetésére
# A parameterek a kovetkezo egysegekben vannak: uA (I), mV (U),
# uF (C, kapacitas), mS (g), ms (t), mm3 (V), nM/mm3=mM/dm3 (koncentracio)

# 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)

# Fuggvenyek
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
# Peremfeltetelek
@ 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

```

A.2. A membránpotenciál kialakulása

A membránpotenciál és az egyes ionok koncentrációjának megváltozását a 2.2 feladatban a következő egyenletekkel írtuk le:

$$V'_m = (I_{Na}^P + I_K^P + g_K(V_K - V_m) + g_{Na}(V_{Na} - V_m)) / C \quad (\text{A.1})$$

$$[K^+]_{benn}' = \sum I_K / (\mathbb{V}_{benn} F) = (I_K^P + g_K(V_K - V_m)) / (\mathbb{V}_{benn} F) \quad (\text{A.2})$$

$$[K^+]_{kinn}' = (-I_K^P - g_K(V_K - V_m)) / (\mathbb{V}_{kinn} F), \quad (\text{A.3})$$

$$[Na^+]_{benn}' = \sum I_{Na} / (\mathbb{V}_{benn} F) = (I_{Na}^P + g_{Na}(V_{Na} - V_m)) / (\mathbb{V}_{benn} F) \quad (\text{A.4})$$

$$[Na^+]_{kinn}' = (-I_{Na}^P - g_{Na}(V_{Na} - V_m)) / (\mathbb{V}_{kinn} F), \quad (\text{A.5})$$

ahol $V_K = -61.54 \log_{10} \frac{[K^+]_{benn}}{[K^+]_{kinn}}$, a Nernst egyenlet szerint, és \mathbb{V}_{benn} , \mathbb{V}_{kinn} a sejt illetve a sejten kívüli tér térfogata. A megfelelő kezdeti értékeket és paramétereket az A.2. táblázat tartalmazza.

változó	kezdeti érték	paraméter	érték
V_m	0 mV	$\mathbb{V}_{benn} = \mathbb{V}_{kinn}$	$4.2 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^3$
$[K^+]_{benn}$	71.25 mM/l	C	$1.25 \cdot 10^{-5} \mu\text{F}$
$[K^+]_{kinn}$	71.25 mM/l	g_K	$4 \cdot 10^{-6} \text{ mS}$
$[Na^+]_{benn}$	64.6 mM/l	g_{Na}	$1.6 \cdot 10^{-7} \text{ mS}$
$[Na^+]_{kinn}$	64.6 mM/l	I_K^P	$1.06 \cdot 10^{-2} \text{ nA}$
		I_{Na}^P	$1.6 \cdot 10^{-2} \text{ nA}$

A.2. táblázat. A 3.2. feladatban szereplő változók kezdeti értékei és a paraméterek értékei.

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

```

# Passziv membrane model a nyugalmi potencial kialakulasanak szimulaciojara
# A parameterok a kovetkezo egysegekben vannak: uA (I), mV (U), uF (C, kapacitas),
# mS (g), s (t), mm3 (V), nM/mm3=mM/dm3 (koncentracio)

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

```

```

C_K_e' = s * (-I_pump_K - gk * (reversal(C_K_i, C_K_e) - v)) / (v_e * F)

#' s* = 1000: ms - secundum skalavaltas
# Fuggvények
reversal(C_i, C_e) = -log10(C_i / C_e) * 0.06154 * 1000
# Parameterek
par gk = 4.e-6, v_i = 4.2e-6, I = 0, F = 96500, c = 1.26e-5, s = 1000
!gna = 0.04 * gk
!I_pump_Na = -gna * 100
!I_pump_K = -2 * I_pump_Na / 3
!v_e = v_i
  aux Na_rev = reversal(C_Na_i, C_Na_e)
  aux K_rev = reversal(C_K_i, C_K_e)
# The initial conditions
  init v = 0, C_Na_i = 64.6, C_Na_e = 64.6, C_K_e = 71.25, C_K_i = 71.25
#  init v = -44.31554, C_Na_i = 0.01430393, C_Na_e = 0.1148961, C_K_e = 0.02095531, C_K_i = 0.1215447

# Peremfeltetelek
@ total = 5000
@ dt = 0.1
@ xplot = t, yplot = v
@ xlo = 0, ylo = -60, xhi = 5000, yhi = 20
@ meth = qualrk, atoler = 1e-2, toler = 1e-2, bound = 100000, MAXSTOR = 5000002
done

```

A.3. Szinaptikus és akciós potenciál egyszerűsítve

Ebben a feladatban a vizsgált rendszer megegyezett a 3.2. fejezetben ismertetettel, ennek megfelelően az egyenletek is azonosak az A.2. fejezetben leírtakkal. A különbség csupán annyi, hogy az egyes ionokra az áteresztőképesség nem állandó hanem rövid időre pillanat-szerűen megnő, valamint a szimulációt a nyugalmi koncentráció- és feszültségviszonyoknak megfelelő helyzetből indítottam (A.3. táblázat).

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

A.3. táblázat. A 3.3. feladatban szereplő változók kezdeti értékei.

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

```

# Passzív membrán modell az akciós potenciál egyszerűsített szimulációjához
# A parameterek a következő egységben vannak: uA (I), mV (U),
# uF (C-kapacitás), mS (g), ms (t), mm3 (V), nM/mm3=mM/dm3 (koncentráció)

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

```

```

C_K_e'=(-I_pump_K-gk*(reversal(C_K_i,C_K_e)-v))/(v_e*F)

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

# Parameterek
par gk_0=4.e-6, v_i=4.2e-6, I=0, F=96500, c=1.26e-5, s=1
par as1=3e-7, as2=5e-5, tau1=30, tau2=50, sigma1=5, sigma2=5
par a=1e-4, tau=70, sigma=0.5
par keses=0.25, length=3.5
gna=gna_0 + gszin_1 + akcios1
gk=gk_0 + gszin_2 + akcios2
!gna_0=0.04*gk_0
!I_pump_Na=-gna_0*100
!I_pump_K=-2*I_pump_Na/3
!v_e=v_i
aux Na_rev=reversal(C_Na_i,C_Na_e)
aux K_rev=reversal(C_K_i,C_K_e)
aux Cond_na=gna
# Kezdeti ertekek
init v=-44.31554,C_Na_i=14.30393,C_Na_e=114.8961,C_K_e=20.95531,C_K_i=121.5447

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

```

A.4. Akciós potenciál részletesen

Az ebben a fejezetben szereplő szimulációkat az XPP programhoz írt tankönyvből vettem (Ermentrout, 2002). Az általam is használt egyenletek a következők voltak:

$$V' = (I + g_{Na}m^3h(V_{Na} - V_m) + g_Kn^4(V_K - V_m) + g_L(V_L - V_m))/C \quad (\text{A.6})$$

$$m' = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (\text{A.7})$$

$$h' = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (\text{A.8})$$

$$n' = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n, \quad (\text{A.9})$$

ahol g_L és V_L a membrán áteresztőképessége az egyéb (főként Cl^-) ionokra, és azok egyensúlyi potenciálja. m , h és n az ioncsatornák kapuváltozói, α és β pedig a kapu – membránpotenciáltól függő – nyitási és zárási sebessége. Az α -t tehát úgy lehet értelmezni, hogy időegység alatt a zárt kapuk ekkora hányada nyit ki, vagy úgy is, hogy egyetlen zárt kapu ekkora valószínűséggel nyit ki. A nyitási és zárási sebességek feszültségfüggése a következőképpen írható le:

$$\alpha_m(v) = 0.1(V_m + 40)/(1 - \exp\{-(V_m + 40)/10\}) \quad (\text{A.10})$$

$$\beta_m(v) = 4 \exp\{-(V_m + 65)/18\} \quad (\text{A.11})$$

$$\alpha_h(v) = 0.07 \exp\{-(V_m + 65)/20\} \quad (\text{A.12})$$

$$\beta_h(v) = 1/(1 + \exp\{-(V_m + 35)/10\}) \quad (\text{A.13})$$

$$\alpha_n(v) = 0.01(V_m + 55)/(1 - \exp\{-(V_m + 55)/10\}) \quad (\text{A.14})$$

$$\beta_n(v) = 0.125 \exp\{-(V_m + 65)/80\} \quad (\text{A.15})$$

A megfelelő kezdeti értékeket és paramétereket az A.4. táblázat tartalmazza.

változó	kezdeti érték	paraméter	érték
V_m	-65 mV	C	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
m	0.052	g_{Na}	120 mS/cm ²
h	0.596	g_K	36 mS/cm ²
n	0.317	g_L	0.3 mS/cm ²
		V_{Na}	50 mV
		V_K	-77 mV
		V_L	-54.4 mV

A.4. táblázat. A 3.4. feladatban szereplő változók kezdeti értékei és a paraméterek értékei.

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

```
# Hodgkin-Huxley egyenletek
v'=(I - gna*h*(v-vna)*m^3-gk*(v-vk)*n^4-gl*(v-vl))/c
m'= am(v)*(1-m)-bm(v)*m
h'=ah(v)*(1-h)-bh(v)*h
n'=an(v)*(1-n)-bn(v)*n
a'=0
tn'=0
#' units: mV      mV      mV      mS/cm2      uF/cm2
par vna=50,vk=-77,vl=-54.4,gna=120,gk=36,gl=.3,c=1
am(v) = .1*(v+40)/(1-exp(-(v+40)/10))
bm(v) = 4*exp(-(v+65)/18)
ah(v) = .07*exp(-(v+65)/20)
bh(v) = 1/(1+exp(-(v+35)/10))
an(v) = .01*(v+55)/(1-exp(-(v+55)/10))
bn(v) = .125*exp(-(v+65)/80)
init v=-65,m=.052,h=.596,n=.317,a=0,tn=50
global 1 t-tn {tn=tn+50;a=a+0.5}
i=if((tn-t)>48)then(a)else(0)
aux gka=gk*n^4
aux gnat=gna*h*m^3
@ total=600
@ xplot=t,yplot=v
@ xlo=0,ylo=-100,xhi=600,yhi=40
@ bound=1000000,MAXSTOR=2000002

done
```