

IDEGROST AKCIÓS POTENCIÁLJÁNAK HODGKIN–HUXLEY MODELLJE

Hodgkin és Huxley a tintahal 10 cm hosszú, 0.5 mm vastag idegrostját vizsgálták, amelyet henger alakú vékony hártya/membrán borít. A membrán belső oldalán $V = V_{membrane}(t, x)$, külső, "földelt" oldalán pedig $V = 0$ a membrán-feszültség. Az idegrost/axon belsejében hosszirányú, $I_{axon}(t, x)$ elektromos áram halad, melyet Ohm törvénye szerint a

$$\frac{\partial}{\partial x} V(t, x) = -R I_{axon}(t, x) \quad (1)$$

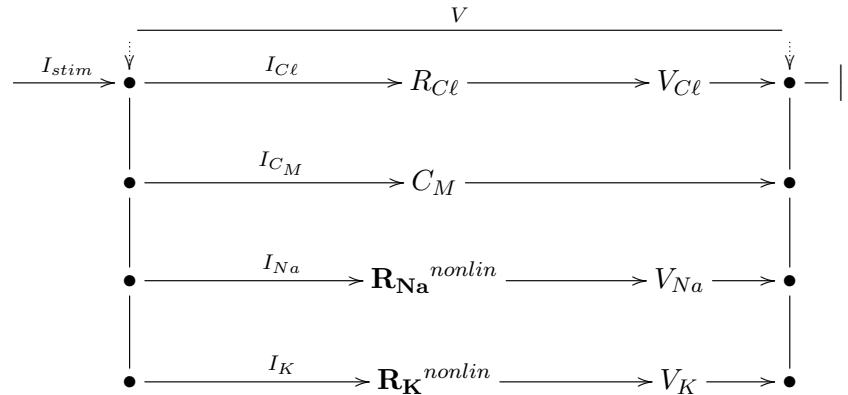
differenciálegyenlet ír le. Erre az áramra transzverzálisan, a membránon át $I_{membrane}(t, x)$ elektromos áram folyik, amelyet a

$$I_{membrane}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x} I_{axon}(t, x) \quad (2)$$

képlet határozz meg.

A membránon át az axon hossztengelyére merőleges ionáramlás van, amelyet a feszültség-különbség, valamint a membrán külső és belső oldalán lévő oldatok ion koncentráció-különbsége tart fenn. Hodgkin és Huxley a Cl^- klór, a Na^+ nátrium, és a K^+ kálium ionokon kívül minden más iont elhanyagolhatónak találtak, ezekről az ionokról pedig feltételezték, hogy ki-be vándorlásuk során a membrán különböző (ugyancsak feltételezett, hiszen látni nem láthatták őket) Cl , Na , K csatornáit/kapuit használják. (A Cl^- az összes szivárgó/leaky iont reprezentálja, a Cl csatorna/kapu sem nem záródik, sem nem csukódik.)

A membránt helyettesítő áramkörti modellt Hodgkin és Huxley négyes soros kapcsolásként határozták meg:



A soros kapcsolás második ágán a membrán mint kondenzátor C_M kapacitása ül, a többi ágon pedig az egyes ionáramokra vonatkozó specifikus R_{Cl} , $\mathbf{R}_{Na}^{nonlin} = \mathbf{R}_{Na}(V)$, $\mathbf{R}_K^{nonlin} = \mathbf{R}_K(V)$ ellenállások. Utóbbiak reciprocai rendre a g_{Cl} , \mathbf{g}_{Na} , \mathbf{g}_K vezetőképesség. A membrán-feszültségtől való nemlineáris függésre tehát mostantól kezdve csak a vastag betűk utalnak.

A háromfajta ion egyensúlyi potenciálja rendre $V_{Cl} = -68mV$, $V_{Na} = 56mV$, $V_K = -77mV$. Őket a soros kapcsolás megfelelő ion-ágán mint elemet(battery) veszünk figyelembe. A négyféleképpen indexelt I betűk az egyes ágakon átfolyó áramerősségeket jelentik. Magától értetődik, hogy

$$V - V_{Cl} = R_{Cl}I_{Cl}, \dot{V} = \frac{1}{C_M}I_{C_M}, V - V_{Na} = \mathbf{R}_{Na}I_{Na}, V - V_K = \mathbf{R}_K I_K,$$

azaz

$$I_{Cl} = g_{Cl}(V - V_{Cl}), I_{C_M} = C_M \dot{V}, I_{Na} = \mathbf{g}_{Na}(V - V_{Na}), I_K = \mathbf{g}_K(V - V_K).$$

Az is világos, hogy $I_{stim} = I_{Cl} + I_{C_M} + I_{Na} + I_K$ ahol I_{stim} a membrán belső oldalára ható gerjesztő áramot jelöli (valamint $I_{stim} = I_{membrane}$). Így a membránot pontszerűként, tehát az I_{axon} nélkül felfogva, a

$$C_M \dot{V} = -g_{Cl}(V - V_{Cl}) - \mathbf{g}_{Na}(V - V_{Na}) - \mathbf{g}_K(V - V_K) + I_{stim} \quad (3)$$

közönséges differenciálegyenletet kapjuk.

A membránt helyettesítő áramköri modell és annak matematikai kezelése Hodgkin és Huxley többéves munkájának utolsó fázisa volt. Az elektrofiziológiai méréseknek — amelyeket a Jane Cronin könyvéből vett matematikusi tárgyalás a $V \rightarrow \mathbf{g}_{Na}(V)$ és a $V \rightarrow \mathbf{g}_K(V)$ függvények meghatározására redukál — sok-sok buktatója volt. Az 1950 körüli mérési technológiák az egyes hatások és jelenségek (azt sem lehetett pontosan tudni, hogy egyáltalán melyek ezek) széjjelválasztására, egyenkénti meghatározására nem voltak alkalmasak. Az akciós potenciál ionáramlásokkal történő kvalitatív és kvantitatív magyarázatához Hodgkin és Huxley rengeteg labormunkával, az addigi mérési módszerek roppant ötletes felturbóztatásával valamint új módszerek kifejlesztésével jutottak el. Az axon teljes hosszában elhelyezett ezüstdrót nem az ő ötletük volt. A membrán teljes külső oldalát azonban ők tudták először ekvipotenciális felületté tenni, éspedig az által, hogy arra — többszöri visszacsatolással — áramot vezettek. Az ezüstdrót az axon hosszában gyakorlatilag nullává tette az ohmikus ellenállást, így először nekik sikerült az $I_{membrane}$ áramot az I_{axon} áramról teljesen leválasztani. Azt is észrevették,

hogy az ezüstdrót felületét kezelniük kell, hogy azon semmiféle kémiai reakció se jöhessen létre. Azt is fel kellett deríteniük, hogy a korábbi mérések¹ egy jelentős része artefact-okhoz vezetett².

A matematikai előkészítés után a stratégia egyértelműnek tűnik. A (1)–(2) egyenleteket is figyelembe véve, reakció–diffúzió egyenletrendszer adódik, amelynek utazó hulláma maga az idegroston végighaladó akciós potenciál. A hullámsebesség értékét egyrészt a matematikai modell alapján, számítógéppel határozzuk meg. Másrészt magát az axont ingerelve, közvetlen biológiai kísérlettel is megmérjük. Ha a két adat numerikusan közel van egymáshoz, akkor megnyugodhatunk. Hodgkin és Huxley a $18.8 \frac{m}{sec}$ értéket számolták, illetve a $21.0 \frac{m}{sec}$ értéket mérték. Ez a csaknem-egyezés azt mutatja, hogy gondolatmenetük, biofizikai kísérleteik, és numerikus számításaik egyaránt helyesnek bizonyultak. Az odavezető úton azonban volt még egy matematikai csavar.

A $V \rightarrow \mathfrak{g}_{Na}(V)$ és a $V \rightarrow \mathfrak{g}_K(V)$ függvények meghatározására a természetes útnak a mérések által meghatározott függvényértékek interpolációja tűnik. Hodgkin és Huxley azonban nem ezt az utat választották, hanem olyan közönséges differenciálegyenlet-rendszert írtak fel, amelyben a Na^+ és K^+ ionáramlások általuk megismert és a friss axon-preparátumokon külön-

¹A tintahal óriás axonjával akkor már legalább tizenöt éve komoly ideglettani kísérletek folytak. A kutatók részére kapóra jöttek az óriás axon méretei. Az óriás axon vastagsága szokatlanul gyors ingerületvezetést tesz lehetővé. A tintahal ebből úgy "profitál", hogy izomtömlőjét, amelyből a menekülésre használt erős vízszugarat lövelli ki, a ragadozó észlelésével gyakorlatilag egy időben tudja hirtelen összehúzódnásra készíteni.

²Artefact-okkal a számítógépes matematikában Magyarországon Roska Tamás villamos-és Hegedűs István héjszerkezetes mérnökök találkoztak először, még a hatvanas évek végén. Ezek hihető, formás számolási-szimulációs eredmények voltak ... és ugyanakkor teljesen hamisak. Ha a numerikus zaj a kapott eredményeket teljesen elborítja, akkor mindenki tudja, hogy a szimuláció valami okból nem sikerült. De a számítógépes eredmények nemcsak úgy lehetnek hibásak, hogy teljes összeviesszagságot és rendezetlenséget mutatnak. Kaphatunk szemet gyönyörködtető struktúrákat, önmagukban logikus(nak tűnő) szabályszerűségeket, amelyek mögött egyáltalán nincsenek műszaki vagy természettudományos tények. Az artefact kifejezést ezekre szokás használni. Strukturálisan szennyezett anyagokkal való munka könnyen vezethet erős, de strukturált zajokhoz, amelyeket nem könnyű a valódi effektusoktól megkülönböztetni. Az artefact tehát minden szakmában megjelenhet, és ezen a szokásos okosság nemigen tud segíteni. Az artefact oka különböző, egymástól nem szétszalazott hatások groteszk keveredése is lehet. Hogy egy példát mondjak, óriás-mátrixok amúgy teljesen "szabályszerű" numerikus sajátértékszámítása sajnos gyakran vezet jellegzetes, markáns hibákhoz. Ezt az artefact jelenséget először Lloyd Nicholas Trefethen oxfordi matematikus volt képes megmagyarázni. A magyarázat egy teljes könyvet tesz ki.

külön mért adatai közvetlenül — elsődlegesen a

$$\mathbf{g}_{Na}(V) = \overline{g_{Na}} m^3(V) h(V) \quad \text{és} \quad \mathbf{g}_K(V) = \overline{g_K} n^4(V)$$

formulákban szereplő $m = m(V)$, $h = h(V)$, $n = n(V)$ függvények (és $\overline{g_{Na}}$, $\overline{g_K}$ konstansok) megválasztása révén — megjelennek.

Az m, h, n kapuváltozók, pontosabban az m^3h szorzat és az n^4 hatvány azt a valószínűséget szeretné modellezni, hogy a Na illetve a K kapuk mennyire vannak nyitva (ahol is m és h a K kapuk nyitására illetve zárására szolgálnak). Az Na és a K kapuk nyitottsága a rajtuk átáramlani tudó ionáramnak felel meg. A membrán nyugalmi potenciálja (a hártya belső oldalán) $V_{rest} = -71mV$, a külső oldala úgymond "földelve" van. Az akciós potenciált hirtelen felívelését egy, a membrán belső oldalára ható feszültség-lökés éri. A membrán nyugalmi potenciálja Ez a feszültség-lökés növeli a membrán aktuális potenciálját, ami nyitja a Na kapukat. Kívülről befelé Na^+ ionok indulnak be, amelyek az akciós potenciált tovább növelik mintegy $40mV$ értékig. Közben a K kapuk nyílnak, és K^+ ionok áramlása indul el bentről kifelé. (Amikor a kétféle ionáramlás egyensúlyt tart, akkor éri el az akciós potenciál a maximális, $40mV$ körüli értéket.) Ettől kezdve a K^+ ionok kifelé áramlása lesz a meghatározó, ami gyorsan csökkenti akciós potenciál értékét és így mindkét kapu lassú záródásához vezet. A lefelé tartó folyamat vége az akciós potenciál minimális, $-80mV$ körüli értéke. Mindez nagyjából $5msec$ ideig tart. Ezután egy lényegesen lassabb, a nyugalmi potenciál $V_{rest} = -71mV$ értékét helyreállító folyamat kezdődik, amely háromszor-négyszer annyi időt vesz igénybe.

Az akciós potenciál tulajdonképpen a membrán aktuális potenciáljának hirtelen fel-le majd lassan fel, vissza a nyugalmi potenciálig tartó változása. Kétféle időskála jelenik meg benne, V és m a gyors, h és n a lassú változók, amelyek a matematika nézőpontjából a gyors illetve a lassú változásokért felelősek. A Na kapuk nyílása pozitív, a K kapuké negatív visszacsatolás. Az egész folyamatot az élő membrán bio-és elektrokémiája vezérli. Az akciós potenciál természetesen végighalad az axon teljes hosszában, egészen a következő szinopszisig, ezért tarthatjuk utazó hullámnak is.

Egy szó mint száz, Hodgkin és Huxley a (3) differenciálegyenlet után a

$$\left. \begin{aligned} C_M \dot{V} &= -\overline{g_{Cl}}(V - V_{Cl}) - \overline{g_{Na}}m^3h(V - V_{Na}) - \overline{g_K}n^4(V - V_K) + I_{stim} \\ \tau_m(V) \cdot \dot{m} &= m_\infty(V) - m \\ \tau_h(V) \cdot \dot{h} &= h_\infty(V) - h \\ \tau_n(V) \cdot \dot{n} &= n_\infty(V) - n \end{aligned} \right\} (4)$$

differenciálegyenlet-rendszerhez jutottak, ahol is a $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$, $n_\infty(V)$ konstansokat kimérték, a $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$, $\tau_n(V)$ függvényekre pedig konkrét képleteket adtak (ez utóbbiakat pedig a mérési eredményekből paraméter-illesztéssel határozták meg).

A (4) rendszer utolsó három egyenlete rögzített V esetén a Newton féle exponenciális csökkenés (itt $\tau_u > 0$ az úgynevezett időkonstans)

$$\dot{u} = \frac{1}{\tau_u}(u_\infty - u) \quad \Leftrightarrow \quad u(t) = u_\infty + \mathcal{C} \exp\left(-\frac{1}{\tau_u} t\right) \cdot (u_\infty - u)$$

törvényének felel meg, amelyet az m, h, n kapuváltozók nyelvén jobban interpretálható

$$\dot{u} = \alpha_u(V) \cdot (1 - u) - \beta_u(V) \cdot u, \quad u = m, h, n$$

equivalens alakban is ki lehet fejezni.

A (4) rendszer első egyenlete $I_{stim} = I_{membrane}$ és (1)–(2) alapján a

$$C_M \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \overline{g_{Cl}}(V - V_{Cl}) - \overline{g_{Na}} m^3 h (V - V_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V - V_K)$$

parabolikus parciális egyenletbe megy át, amelyhez az

$$\left. \begin{aligned} \dot{m} &= \alpha_m(V) \cdot (1 - m) - \beta_m(V) \cdot m \\ \dot{h} &= \alpha_h(V) \cdot (1 - h) - \beta_h(V) \cdot h \\ \dot{n} &= \alpha_n(V) \cdot (1 - n) - \beta_n(V) \cdot n \end{aligned} \right\}$$

közönséges differenciálegyenletek társulnak. Utazó hullámhoz az

$$V(t, x) = \mathcal{V}(x-ct), \quad m(t, x) = \mathcal{M}(x-ct), \quad h(t, x) = \mathcal{H}(x-ct), \quad n(t, x) = \mathcal{N}(x-ct)$$

helyettesítések tartoznak. Numerikus szempontból a Fisher féle parciális egyenltre bemutatott diszkretizációs módszert kell követni.

Mindezt persze sokezer tintahal élete bánta.

IDÁIG JUTOTTAM KEDD ESTIG.

ÉRDEMES OLVASNI A PÁRHUZAMOSAN KÜLDÖTT MEMOKAT.

AD: NUMERIKA

A (??) parciális differenciálegyenlet $p_t = D p_{xx} + p(1-p)$ változatának a gyakorlaton is szerepelt, kézenfekvő numerikus megoldási módszere

$$\frac{p_{i+1,j} - p_{i,j}}{\tau} = D \frac{p_{i,j+1} - 2p_{i,j} + p_{i,j-1}}{h^2} + p_{i,j}(1 - p_{i,j})$$

$$\Leftrightarrow p_{i+1,j} = \mu p_{i,j+1} + (1 - 2\mu)p_{i,j} + \mu p_{i,j-1} + \tau p_{i,j}(1 - p_{i,j}), \quad (5)$$

ahol $0 < \mu = D \frac{\tau}{h^2} \leq \frac{1}{2}$ paraméter. Az átrendezett egyenletrendszer explicit módon, időrétegenként oldható meg, kiindulva a nulladik időréteg rácspontjaiban ismert $p_{0,j} = g(jh)$ ($j = 0, 1, 2, \dots, N \gg 1$) numerikus kezdeti értékekekből. Itt $g : [0, L] \rightarrow [0, 1]$ szokás szerint folytonos és csökkenő függvény, a $g(0) > 0$, $g(L) = 0$ tulajdonságokkal. Gyakori a $p_{0,0} = p_{0,1} = \varepsilon > 0$, $p_{0,j} = 0$ ($j = 2, 3, \dots, N-2 \gg 1$) választás is, amely szintén az utazó hullám alakjának minél gyorsabban történő stabilizálódását készíti elő. A numerikus peremfeltételek legyenek $p_{i,0} = p_{i,1}$, $p_{i,N} = p_{i,N-1}$, ahol $i = 0, 1, \dots$

A numerikus megoldás a Fisher féle parciális differenciálegyenletet a $t \geq 0$ időben oldja meg, ahol az $x \geq 0$ félegyenest a $[0, L]$ szakasszal pótoljuk, és annak végpontjaiban a "zero-flux" homogén Neumann peremfeltételt követeljük meg. Világos, hogy $h = L/N$ a térbeli, τ pedig az időbeli lépésköz. A számítógép ténylegesen a (5) explicit rekurzió egymásba skatulyázott ciklusait hajtja végre, az $i = 0, 1, \dots, j = 0, 1, \dots, N$ sorrendben. A $\tau p_{i,j}(1 - p_{i,j})$ összeadandó nélküli lineáris rekurzió pontosan ugyanaz, mint amit a $p_t = p_{xx}$ (betűcserével az $u_t = u_{xx}$ hővezetési) diffúzió-egyenlet numerikus megoldásakor használtunk. Neumann János $0 < \mu = D \frac{\tau}{h^2} \leq \frac{1}{2}$ stabilitási feltételét is onnan vettük át. A $p(1-p)$ reakció-tag figyelembevétele azonban a lépésközök megválasztása szempontjából újabb, erősebb korlátozó feltételt fog előírni.

Megköveteljük, hogy a $0 \leq p(t, x) \leq 1$ "bezártsági" tulajdonság nemcsak a pontos, hanem a közelítő megoldásokra is teljesüljön. Ez esetben is arról van szó, hogy a pontos megoldás — emlékszünk rá, $p(t, x)$ tulajdonképpen valószínűség — egy fontos kvalitatív tulajdonsága átöröklődjék a numerikus megoldásra.

Tegyük fel tehát, hogy $p_{0,j} \geq 0$ minden $j = 0, 1, 2, \dots, N$ esetén igaz. A "zero-flux" peremfeltételekre is ügyelve, a (5) rekurzió alakjából azonnal látszik, hogy mindvégig nem-negatív számokat kell összeadnunk — itt használjuk ki a $0 < \mu \leq \frac{1}{2}$ feltételt. A $p_{i,j} \geq 0$ egyenlőtlenségek tehát minden további nélkül rendben vannak.

Most tekintsük a (5) rekurzió általános lépését. Ha $p_{i+1,j} \leq 1$ a célunk, akkor a $\tau p_{i,j}(1 - p_{i,j})$ összeadandó, bizony, problematikus. A rövidség kedvéért legyen $p_{i,j} = r \leq 1$ és legyenek $p_{i,j-1} \leq 1$, $p_{i,j+1} \leq 1$. Ekkor

$$\begin{aligned} p_{i+1,j} &= \mu p_{i,j+1} + (1 - 2\mu)r + \mu p_{i,j-1} + \tau r(1 - r) \leq \\ &\mu + (1 - 2\mu)r + \mu + \tau r(1 - r) = 1 + (1 - r)(2\mu - 1 + r\tau), \end{aligned}$$

amiből az látszik, hogy a $2\mu + \tau \leq 1$ egyenlőtlenség mint elégséges feltétel mellett $p_{i+1,j} \leq 1$, valamennyi rácspontban. A fenti számolás azt is mutatja, hogy a $2\mu + \tau \leq 1$ egyenlőtlenség megsértése először a $p = 1$ maximális érték közelében okoz kicsiny, mindenáron elkerülendő oszcillációkat. A τ paraméter értékét csökkentve ezek az oszcillációk — amelyek a $[0, 1]$ intervallum középső és alsó részén egyáltalán nem lépnek fel — szépen, fokozatosan megszűnnek.