

AZ IDEGSEJT ELEKTROMOS AKTIVITÁSA

SALÁNKI JÁNOS

MTA Biológiai Kutatóintézete, Tihany

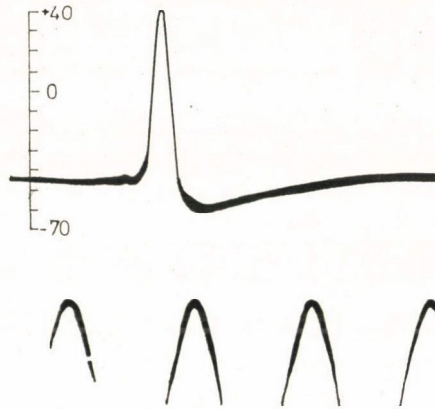
Az idegrendszer alkotó funkcionális egységek legjellegzetesebb, és az aktuális működés szempontjából legfontosabb elemei az idegsejtek, melyek egymás közötti bonyolult kapcsolata hozza létre a neuronhálózatot. A szabályozás — egyszerű és kivételes esetektől eltekintve — nem egy-egy neuron, hanem e neuronrendszerek, hálózatok tulajdonsága, mégis az egyes sejt működése és e működést meghatározó sajátosságok döntőek az egész idegi folyamat szempontjából. A korábbi felfogással szemben, mely valemannyi neuron működési mechanizmusát nagyjából azonosnak vélte, az utóbbi két évtizedben vált nyilvánvalóvá, hogy még a morfológiailag azonosnak tetsző idegsejtek ingerületi tulajdonságai között is alapvető különbségek lehetnek. Tisztázódott, hogy az idegi szabályozás nemcsak a neuroncsoportok rendezettségétől, a kapcsolatok milyenségétől, a szummáció, serkentés és gátlás folyamatától, hanem az egyes elemek ennél specifikusabb tulajdonságaitól is függ, és általánossá vált az a felfogás, hogy az ingerületi mechanizmus jellegzetességeit meghatározó tulajdonságok a neuronok membránjához kötöttek.

A neuronműködés biofizikai megközelítése abból indul ki, hogy az idegsejt alapvető funkcionális szerepe annak elektromos aktivitásával, nevezetesen idegimpulzusok keltésével, felvételével és továbbításával kapcsolatos, következőképpen az idegsejtek specifikumait az ingerületgenerálás intim folyamatainak tisztázásával lehet leírni.

Az ingerületi folyamatokkal nem foglalkozó biológusok előtt is jól ismert a működési áram HODGKIN és munkatársai által 30 évvel ezelőtt kidolgozott és azóta sokoldalúan alátámasztott ion-elmélete. Ennek lényege az, hogy az idegsejt elektromos aktivitása egyfelől az ingerlékeny sejten belüli és membránján kívüli ionkoncentráció különbségen, azaz elektrokémiai gradiensen, másrészt a neuronmembrán időleges és helyreállítódó (regeneratív) permeabilitásváltozásán alapszik és nem más, mint töltéssel rendelkező ionok időhöz kötött áramlása a sejtmembrán e célra szolgáló csatornáin keresztül. Az idegsejtbe vitt mikroelektrodák lehetővé teszik a sejtmembrán két oldalán lejátszódó potenciálváltozások regisztrálását és e klasszikussá vált ábra (1. ábra) mutatja a nyugalmi potenciál megszűnését, megfordulását, majd helyreállítódását, vagyis a működési áram lezajlását. Ez az az ingerületi jel, mely nem-csökkenő

módon végigfut az idegsejt nyúlványain és az idegi információ hordozójának szerepét tölti be.

A membránfeszültség rögzítésével, voltage-clamp technika alkalmazásával, a membránon átfolyó ionáramok közvetlenül mérhetők és megállapítható volt, hogy az összáram (2. ábra a) két komponensből tevődik össze, nevezetesen az ingerlés után majdnem azonnal induló, befelé irányuló, gyorsan inaktiválódó Na-áramból (2. ábra c) és egy némi késéssel induló, az ingerlés alatt nem inaktiválódó, kifelé irányuló K-áramból (2. ábra b). Ezek a mérések lehetővé tették a membrán számos fizikai paraméterének meghatározását is.

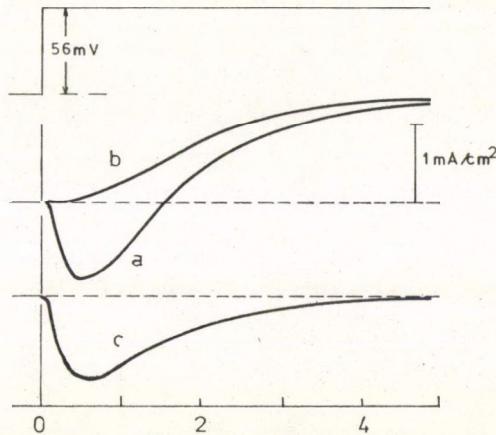


1. ábra. Izolált idegrostról intracelluláris elektródával elvezetett akciós potenciál. Ordináta: mV; időjel: 500 Hz. [2]

A kutatásoknak a klasszikus objektumról, a Loligo óriás axonjáról más preparátumokra történt kiterjesztése az ingerületgenerálás alapvető elvét, az ion-teóriát igazolta. Ugyanakkor azonban a vizsgálatok azt is feltárták, hogy a különböző idegsejtek ugyanazon faj idegrendszerén belül is nagyban eltérnek egymástól, mind a potenciálgenerálásban résztvevő ionokat, mind a membrán kémiai összetétele és felépítése által meghatározott állandókat, mind a felületi receptor struktúrákat és az intracelluláris mechanizmusokat illetően.

Az intimebb jelenségek megközelítésére és a potenciálképzés mechanizmusának tisztázására egyre bonyolultabb módszereket, vagy ötletes megoldásokat dolgoztak ki. Így egyebek mellett általánossá vált raffinált elektromos és kémiai ingerlési módok alkalmazása, a kapott jelek gépi úton történő programozott feldolgozása, továbbá működőképes neuronok izolálása membránjuk sajátosságainak tanulmányozására, valamint hegyezett elektródákkal viszonylag kicsiny, 15–30 μm -es sejtek penetrálása, anyagok dozírozott intracelluláris bevitele, intracelluláris ionkoncentrációk, enzimaktivitás, fluoreszcencia és emisszió mérése. Mindez számos új részismeret feltárását eredményezte.

A különböző neuronokon leírt, gyakorta szűk érvényességi körű membrán biofizikai felismerések neurobiológiába való integrálódásának legnagyobb akadálya jelenleg az, hogy gyakran nem tudjuk pontosan meghatározni az agy különböző területein elektrofiziológiailag vizsgált, különösen pedig az izolálásra került sejt idegrendszeren belüli helyét, kapcsolatait, funkcióját. Az egyidejű elektrofiziológiai, morfológiai, neurokémiai és farmakológiai identifikálás iránti igény világszerte előtérben áll és az utóbbi években egyre több eredmény született is néhány jólismert sejtípuson és különböző gerinctelen állatok ilyen



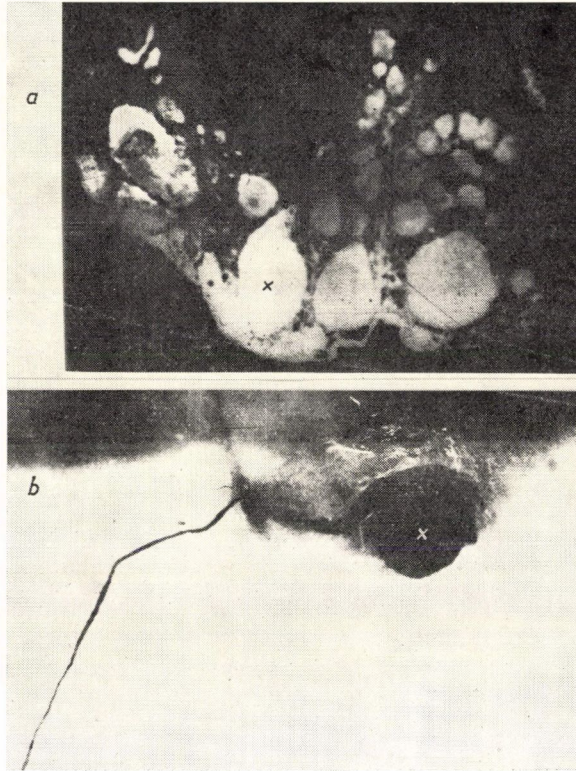
2. ábra. Ionáramok analízise feszültséggróztítási (voltage clamp) technikával. Ingerként 50 mV-os depolarizációt alkalmaztak. a — tengervízben tartott izolált idegrost ionárama ($I_{Na} + I_K$); b — ionáram Na-hiányos közegben (I_K); c — az a és b különbsége, ami a Na-áramnak (I_{Na}) felel meg. Idő: msec. [3]

vizsgálatra különösen alkalmas óriássejtjein. Saját kutatásaink az utóbbiak körébe tartoznak és a most említésre kerülő, Vadász Istvánnal és Vehovszky Ágnessel kapott adataink a *Helix pomatia* (éti csiga) központi idegrendszerében identifikált RPal elnevezésű neuronra vonatkoznak. Ez morfológiailag és fiziológiailag pontosan azonosított neuroszekretoros sejt, melynek lokalizációja és axonális lefutása is ismert (3. ábra).

A neuronok elektromos aktivitásának generálásában az esetek többségében a Loligo-axonhoz hasonlóan a Na^+ sejtbe való belépése játssza a döntő szerepet. Az elmúlt évtized kutatásai azonban sok példát szolgáltatott arra, hogy az akciós potenciál felszálló szárának kialakításához a Ca^{2+} is hozzájárul, ill. vannak sejtek, amelyeken a működési áram kizárólag Ca-belépés eredménye. Az előbb említett, általunk vizsgált óriás neuron is kevert ionáramú, úgy azonban, hogy azon a Na-megvonás teljesen blokkolja a potenciálképzést, míg a Ca-megvonás a spontán képződő akciós potenciálok kb. 20%-os amplitúdó csökkenéséhez vezet. Ezt a mechanizmust KOSTYUK és munkatár-

sai számos nem identifikált, de izolált csiga neuronon részletesen is tanulmányozták és specifikus csatornagátlók alkalmazásával is bizonyították.

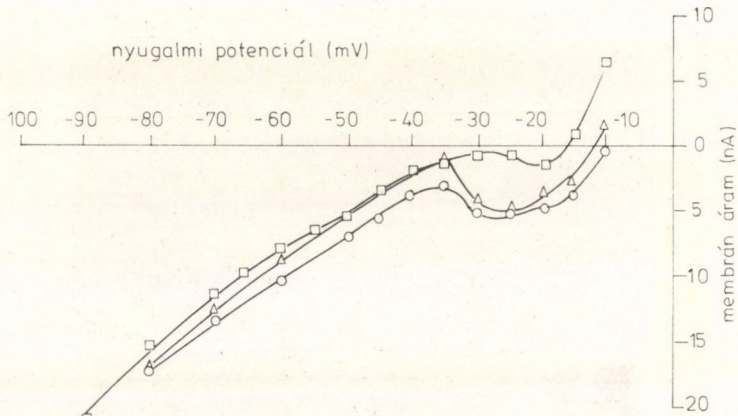
A Na és Ca-áram ugyanazon neuronon való együttes jelenléte nem jelenti azt, hogy ugyanazon feszültségtartományban és időlefutással zajlanak le. Bizonyítást nyert, hogy az ingerületi folyamat valamely diszkrét szakaszán az egyik, másik szakaszán a másik dominál, vagyis a Na és Ca-áram feszültség-



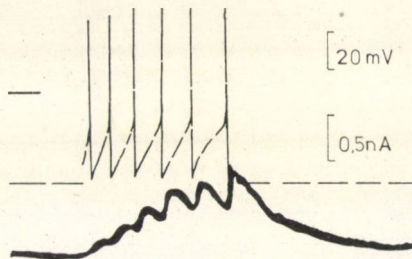
3. ábra. *Helix pomatia* L. bimodális pacemaker (RPal) sejtjének lokalizációja a jobb parietális ganglionban. a — fluorescens festék intracelluláris beviteli utáni metszet; b — CoCl_2 intracelluláris beviteli utáni átnézeti kép. [11]

függése nem azonos. Ily módon az ingerület kialakulását két független komponens határozza meg, ami részben dinamikusabb folyamatot tesz lehetővé, részben pedig, minthogy a Ca-áram a Na-énál később indul és lassabban inaktiválódik, szelektíven biztosítja a membránpolaritástól függő potenciálforma létrejövetelét. A feszültség-áram görbén (4. ábra) jól látható ez a Ca-függő, Ca-hiányában erősen lecsökkenő, úgynevezett negatív ellenállású szakasz, mely a 10–35 mV-os nyugalmi potenciál tartományba esik. Ezen a szakaszon a membránpotenciál csökkenésével nem nő, hanem csökken a membrán vezető-

képessége, ami az akcióspotenciál kialakulásának feltételeit rontja. A Ca-áram létét, nevezetesen a Ca sejtbe való belépését STINNAKRE és TAUC közvetlenül is kimutatták. Na-mentes közegben is működő neuronba fotoproteint (aequorin) vittek, ami a szabad Ca-szint emelkedésekor fényt emittál, s azt találták, hogy az akciós potenciálok alatt szabad Ca-szint növekedés jön létre a sejtben (5. ábra). Na-mal működő neuron esetén ez a jelenség nem volt megfigyelhető. A



4. ábra. Aplysia szakaszosan működő L3 neuronjának feszültség-áram görbéje tengervízben o-o-o; Ca^{2+} -mentes, 10 mMol/l Mn^{2+} tartalmú oldatban □-□-□; fiziológias oldathoz való visszatérés után △-△-△. [4]

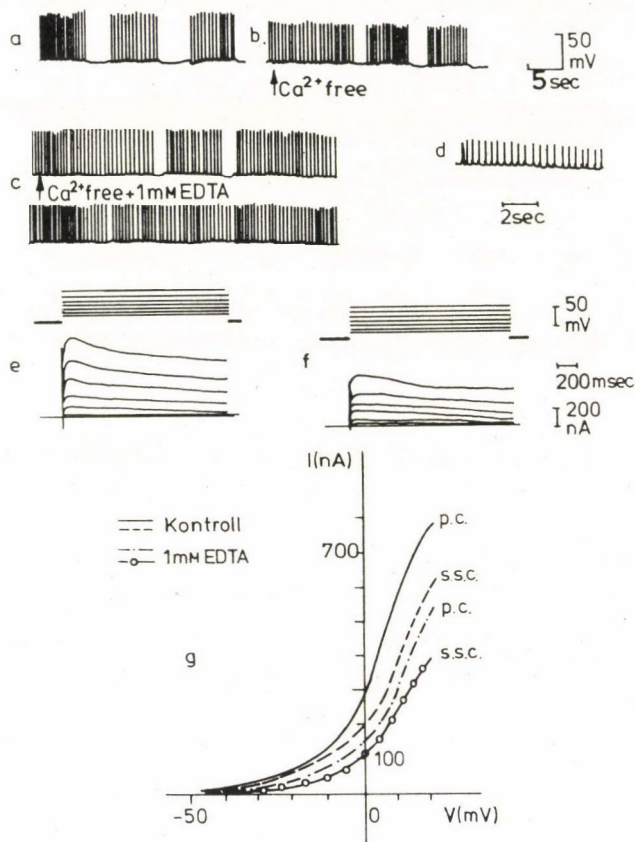


5. ábra. Ca-belépés közvetlen kimutatása Aplysia Na-hiányban is működő neuronján. Fent — akciós potenciál sorozat; lent — az intracellulárisan bevitt aequorin fényemissziója, ami az akciós potenciálokkal egybeeső intracelluláris szabad Ca-szint megnövekedését jelzi. [4]

Ca-áram jelenlétét és fontosságát leírták egyes transzmitterek, főleg szerotonin hatásának megvalósulásában is: egyes óriás neuronokon a Ca-tartalmú oldatban észlelt serkentő hatás nem alakult ki Ca-hiányban.

Helix korábban bemutatott bimodális pacemaker neuronján mi azt tapasztaltuk, hogy nemcsak az amplitúdó nagyságának meghatározásában van szerepe a Ca-nak, de a nyugalmi potenciálnak a bimodalitást meghatározó lassú hullámszámában is. Ca-mentes EDTA tartalmú közegben ugyanis teljesen eltűnnek az akciós potenciálsorok közötti hiperpolarizációs szakaszok, jöllehet,

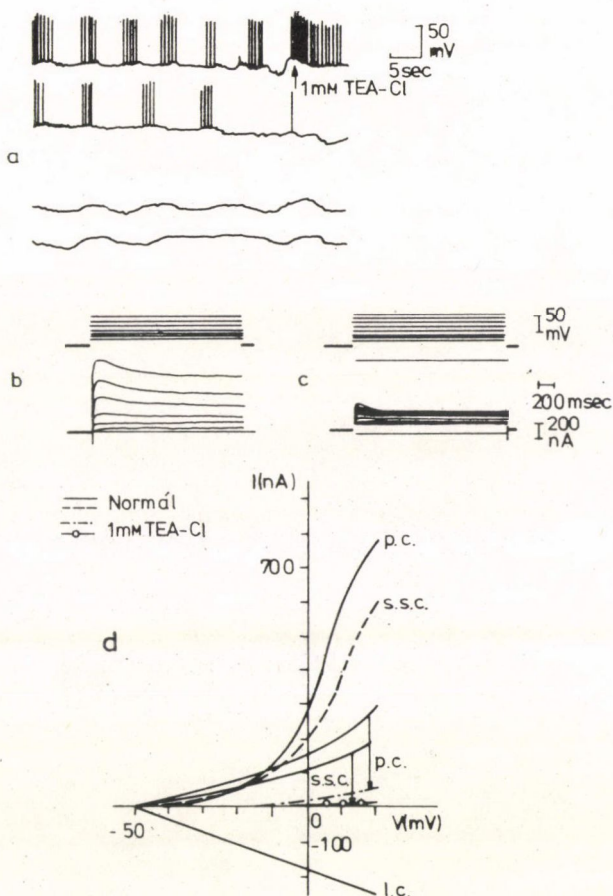
az ezt valószínűleg létrehozó K-vezetőképesség csak mintegy 30%-kal csökken (6. ábra). Ugyanakkor a K-csatornát blokkoló TEA alkalmazásakor a lassú hullámváz megmarad, míg a kifelé irányuló K-áram majdnem teljesen eltűnik (7. ábra). Mindez azt mutatja, hogy a Ca jelenléte szükséges a lassú hullám-



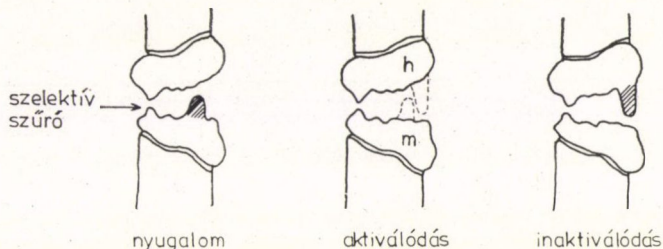
6. ábra. Helix RPal neuronjának működése fiziológiai sóoldatban (a); Ca-mentes oldatban (b); Ca-mentes, 1 mM EDTA tartalmú oldatban (c, 10 perc múlva — d). A neuron ionáramai különböző depolarizációs szinteknél fiziológiai sóoldatban (e) és EDTA tartalmú oldatban (f). A kifelő (outward) áram nagysága a feszültség függvényében (g). p. c. — kezdeti (csúcs) áram, s. s. c. — állandósult áram. [15]

záshoz, de a TEA-val blokkolható K-csatorna nem azonos azzal, ami a lassú hullámváz hiperpolarizációs fázisáért felelős.

A membrán szelektív permeabilitását, az egyes ionok gradiens irányába történő áramlását az ionelmélet szerint szelektív ioncsatornák teszik lehetővé. Ezek a csatornák a membrán preformáltak, de csak időlegesen átjárható pórusai, melyek megnyílása, vagy záródása a membrán molekuláris szerkezetében vég-



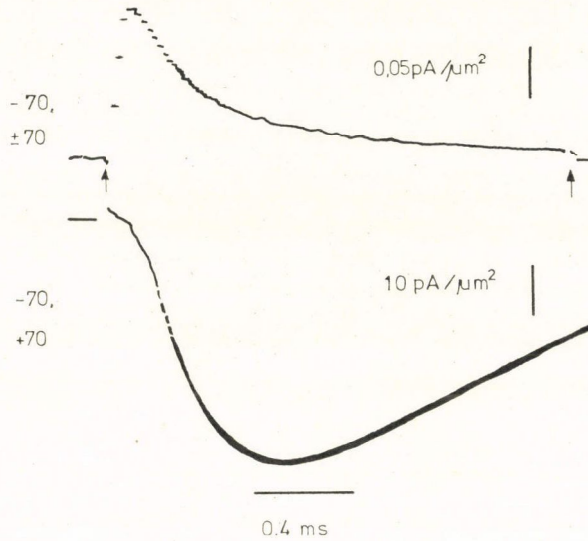
7. ábra. Tetraetilammónium hatása *Helix* RPal neuronjának működésére (a) (folyamatos regisztrálás). A neuron ionáramai különböző depolarizációs szinteknél fiziológias oldatban (b) és 1 mMol/l TEA jelenlétében (c). A neuron feszültség-áram karakterisztikája (d), p. c. — kezdeti (csúcs) áram, s. s. c. — állandósult áram, l. c. — kicsurgási (leak) áram. [15]



8. ábra. Szelektív ionszűrő működési modellje

bemenő konformáció változások eredménye. HODCKIN és HUXLEY elképzelése szerint a csatorna (8. ábra) akkor lép működésbe (aktiválódik), ha olyan töltés átrendeződés következik be, ami az „m” részecskéket eltávolítja a csatornából, és ezzel a szelektív szűrő által meghatározott tulajdonságú, ill. méretű ionok

áramlására az út szabaddá válik, s az ionáramlás akkor szűnik meg, amikor a „h” részecskék zárják a csatornát, — ez az inaktiválódás. Az „m” és „h” kapuelemek töltéssel rendelkeznek, ezért mozgásuk kapuáram (gating current) formájában mérhető. A legutóbbi években sikerült mérni ezeket az igen gyors és kicsi kapuáramokat, mind a Na-, Ca- és K-csatornára vonatkozólag. A Na-csatorna kapuárama pl. *Loligo*-axonon 300-szor kisebb, mint az akciós potenciál felszálló szárát létrehozó Na-áram, azzal ellentétes irányú és kialakulása megelőzi a Na-áramot (9. ábra). A kísérletek igazolták a kapuáram membrán-



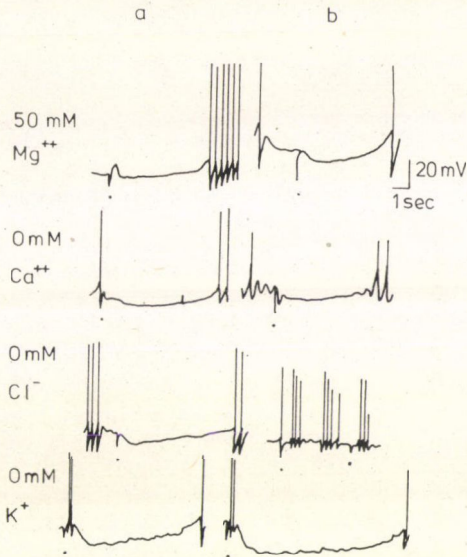
9. ábra. A Na-csatorna kapu árama (fent) és az egyidejűleg regisztrált Na-áram (lent). [1]

polaritástól való függését is, ami a korábbi elméleti megfontolások helyességét támasztotta alá.

A kapuáramok kimutatása az ioncsatornák működésbe lépését és inaktiválódását magyarázza, mi indítja be azonban a kapuelemek elmozdulását? Erre a kérdésre eltérő válasz adható aszerint, hogy szinaptikusan, illetve elektromosan vezérelt, vagy pacemaker sejtről van-e szó. Előbbi esetben a transzmitter-receptor kötődés, illetve a neuront ért elektromos impulzus eredményez olyan töltéseloszlás változást a membránban, ami a csatorna nyílást kiváltja, és pedig kémiai struktúrájától és a receptor sajátosságaitól függően minden transzmitter meghatározott csatornákat aktivál. Ugyanazon transzmitter több csatornát is aktiválhat, de az aktiválás membránpolaritástól való függése, valamint az aktiválódás — inaktiválódás időviszonyai nagymértékben eltérőek lehetnek. Ha ehhez még hozzávesszük azt, hogy egyetlen neuron a szómán, axondombon, axonon és a szinaptikus kapcsolóhelyeken eltérő transzmitter-kötő struktúrákkal (receptorokkal) rendelkezhet, nyilvánvaló, hogy maga a

neuron is sok bemenettel rendelkező integrációs elem és elektromos aktivitásának kialakulása bonyolult kölcsönhatások függvénye. Az ioncsatornák és e kölcsönhatások sajátosságainak tisztázása magában rejti olyan farmakológiai lehetőségek feltárását is, amelyek kiaknázása a jövő feladata, amire azonban most nincs idő kitérni.

A már említett identifikált pacemaker neuronunkon kiváltható szinaptikus potenciálok sajátosságait hozom fel példának a fentebb elmondottak demonstrálására. A palliális idegek ingerlésével két, illetve három komponensű

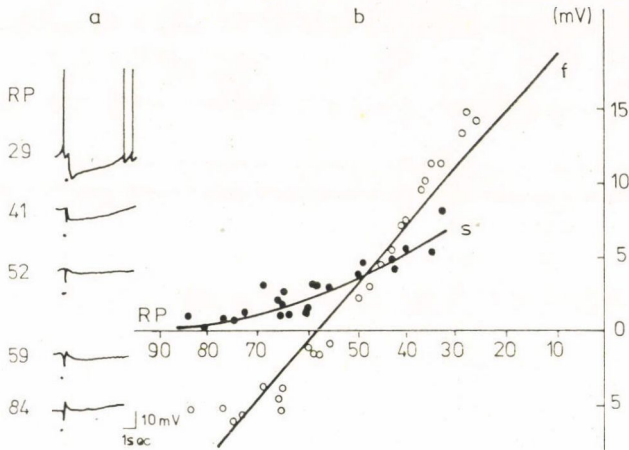


10. ábra. A jobb palliális ideg ingerlésével kiváltott szinaptikus potenciálok a *Helix* RPal neuronján és azok megváltozása különböző összetételű oldatokban. a — kontroll, b — Mg-felesleg, Ca-hiány, Cl-hiány, ill. K-hiány hatása

szinaptikus potenciál váltható ki a neuronon, egy gyors serkentő, azt követő gyors gátló és egy lassú gátló PSP (10. ábra). Mg-hiány, ami a szinaptikus struktúrákat általában szétkapcsolja, nem károsítja a lassú gátló komponenszt, Ca-hiányában a gyors komponensek maradnak meg, illetve felerősödnek, Cl-hiányában minden komponens eltűnik, K-hiányban pedig a gátló potenciál megnő. A membránpolaritás változtatása során kiderült (11. ábra), hogy a gyors komponensek a nyugalmi potenciál növelésekor megfordulnak, a lassú komponens azonban legfeljebb eltűnik, meg nem fordul. A kiváltott szinaptikus potenciálok nagyságát és irányát a feszültség függvényében ábrázolva is kitűnik, hogy a gyors komponensek polaritásfüggése lineáris és megfordulási pontja -58 mV-nek adódik. A lassú komponens polaritásérzékenysége ettől eltér és csak $70-80$ mV-nál kisebb nyugalmi potenciáltartományban van jelen.

Mindez egyértelműen bizonyítja a sejten kiváltott 3-féle PSP eltérő feszültségfüggését és különböző ionmechanizmusát, ami eltérő transzmitter-receptor kölcsönhatást is jelent.

A spontán akciós potenciált generáló, ún. pacemaker neuronok esetében az ionszatorna többnyire ritmikus aktiválódását nem lehet a neuronon kívüli komponensekkel magyarázni. Legkézenfekvőbbnek a szívizomsejtekre leírt mechanizmus tűnik, miszerint a membrán nagy nyugalmi Na-permeabilitása hozza létre azt a lassú depolarizációt, ami kritikus szintet elérve aktiválja a Na-, majd a Ca-csatornát, és ez a K-csatorna működésbe léptetésével, a repolari-

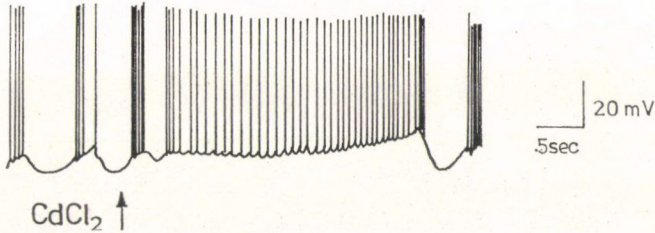


11. ábra. A nyugalmi potenciál (RP) csökkentésének, ill. növelésének hatása az idegingerléssel kiváltott szinaptikus válasz nagyságára és irányára *Helix RPal* neuronján (a); a szinaptikus potenciál gyors (f) és lassú (s) komponensének amplitudója a polaritás függvényében (b)

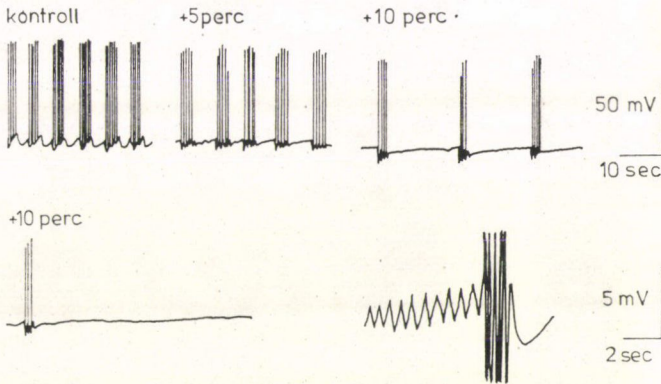
zációval befejezi az akciós potenciál teljes ciklusát. E folyamatokhoz egyes esetekben kiegészítőként társul az elektrogén Na-pumpa is. Ez a mechanizmus azonban nem érvényes például a bimodális pacemaker sejtek lassú hullámszámára. Itt az akciós potenciál alatt belépő Ca-nak tulajdonítanak jelentőséget, s úgy vélik, hogy a potenciálsor alatt megnövekvő intracelluláris Ca-koncentráció növeli meg a K-vezetést, ami a hiperpolarizációs hullámot eredményezi. Korábban már demonstrált kísérleteink (7. ábra) azonban egyértelműen igazolták, hogy a lassú hullámszám fennmaradhat akciós potenciálok hiányában is, a Ca-belépés tehát nem lehet indítója a membrán K-permeabilitása megváltozásának. Ezért mi úgy véljük, hogy a bimodális pacemakerok membránpotenciáljának lassú hullámszámára, amire a sorozat aktivitás a konvencionális elvek alapján ráépül, nem megelőző „inward” folyamatok, hanem a sejten belüli oszcillációs, metabolikus folyamatok eredménye.

Ezt támasztja alá az, hogy 0,1–0,2 nl 100 mmol/l-es CdCl_2 intracelluláris bevitelével a lassú hullámszám reverzibilisen felfüggeszthető anélkül, hogy az

akciós potenciálképzés kezdetben károsodna (12. ábra), néhány perc elteltével azonban paroxizmális potenciálképzés áll elő. Intracellulárisan bevitt 2,4-DNP (13. ábra) ugyancsak kioltja a lassú hullámzást, de a nyugalmi potenciál és az akciós potenciálképzés mechanizmusa tartósan intakt marad. A ritkán megjelenő sorozat aktivitást ez esetben egy oszcillációs depolarizálódó fázis előzi meg.



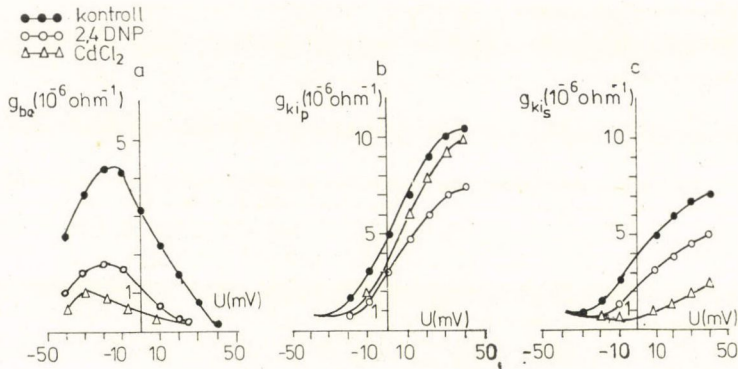
12. ábra. Intracellulárisan bevitt CdCl_2 hatása Helix RPal neuronjának aktivitására [13]



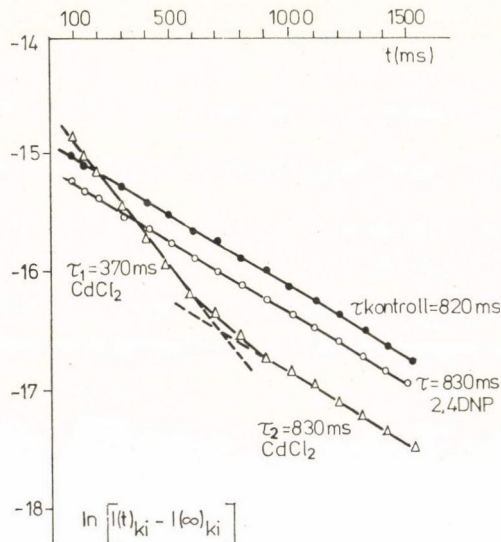
13. ábra. Intracellulárisan bevitt 2,4-DNP hatása Helix RPal neuronjának aktivitására

A vezetőképesség (g) változásai jól mutatják, hogy az intracellulárisan bevitt 2,4-DNP és CdCl_2 a kontrollhoz képest jelentősen csökkentik a belépő áramot, kevésbé befolyásolják a kilépő áram kezdeti értékét, az állandósult értéket azonban különösen a Cd erősen redukálja (14. ábra). Ez azt mutatja, hogy az említett anyagok intracelluláris bevitel nemcsak a sejten belüli folyamatokat befolyásolja, hanem a membránpermeabilitást is, és e tekintetben figyelemreméltó a CdCl_2 -nak a K-csatornát gyorsan inaktiváló hatása.

A kifelé irányuló áram időfüggésének vizsgálata (15. ábra) is azt mutatta, hogy eltérés van a 2,4-DNP és a CdCl_2 hatása között. A kontroll és a 2,4-DNP esetén az outward áram kinetikája egyetlen, lényegében ugyanazon időállandó értékkel jellemezhető. Ezzel szemben a CdCl_2 intracelluláris bevitel utáni áramgörbék két exponenciálisan csökkenő komponenst tartalmaznak, melyek



14. ábra. 2,4-DNP és CdCl₂ hatása a membrán vezetőképességére a belépő (inward) áram (a), a kilépő (outward) áram kezdeti (b) és állandósult szakaszán (c), *Helix pomatia* L RPal. neuronján, intracelluláris bevitelkor



15. ábra. A kifelé irányuló áram kinetikája 2,4-DNP és CdCl₂ intracelluláris bevitel után, *Helix* RPal neuronján

közül az első jelentősen eltér a kontrolltól. Ez az a szakasz, mely a kilépő áram gyors inaktíválódását jelzi, és a CdCl₂ membránhatására utal.

Feltételezésünk szerint, e pacemaker sejt membránpotenciáljának lassú oszcillációját intracelluláris metabolikus ciklus szabályozza, mely szoros kapcsolatban lehet a sejt funkciójával, esetleg neuroszekréciós természetével. Ezt támasztja alá az, hogy más állatok neuroszekréciós sejtjein is kimutattak hasonló sorozat aktivitást. Nem lehetetlen, hogy a neuroszekréciós termék, vagy felszabadulás mechanizmusával áll összefüggésben e sajátos aktivitási

mintázat, ennek taglalására azonban elegendő adat, a spekulációra pedig jelenleg idő nem áll rendelkezésre. Hipotézisünkben nem zárhatjuk ki azt a lehetőséget, melyet MEECH, valamint HEYER és LUX leírtak, hogy az oszcilláció a membránon Ca-szabályozta K-permeabilitás változási folyamat. Az intracelluláris szabad Ca-szint változást azonban tőlük eltérően mi a sejten belüli reservekból, pl. mitokondriumokból való ritmikus felszabadulással és újrakötődéssel véljük magyarázni, s jelen vizsgálataink arra irányulnak, hogy ezt a lehetőséget bizonyítsuk, vagy ha nem, úgy kizárjuk.

Ilyen rövid idő alatt az idegsejt elektromos aktivitásáról, az ingerlékeny membránok biofizikájáról hozzávetőleges képet sem lehet adni, s az elmondottak legfeljebb egy-két problémát villantottak fel. Azt azonban szerettem volna érzékeltetni, hogy az idegsejtek élettani működésének, az aktivitás-generálás mechanizmusának megértése, és a szóbajóhető mechanizmusok ismert neuronhálózati elemekre bontott tisztázása hihetetlenül nehéz és bonyolult feladat. El kell azt is ismerni, hogy a mai mikroelektróda technika, mely csak arra alkalmas, hogy a szóma szintjén megjelenő elektromos jelenségeket regisztrálja és mérje, csak részinformációt nyújthat a neuron teljes élettani működéséről és egyáltalán nem ad képet a neuron nem impulzusokkal megvalósuló szabályozó tevékenységéről. E kutatás megítélésem szerint jelentős fejlődés előtt áll világszerte. Ezért csak sajnálni lehet, hogy hazánkban, ahol a neurobiológia más ágai, mint a neuromorfológia, hisztokémia, neurofarmakológia, viszonylag jelentősebb bázisokkal rendelkeznek, az elemi ingerületi és membránfolyamatok kutatása csak szűk térre korlátozott. Ennek az irányzatnak a fejlesztését azért is szorgalmazni kellene, mert olyan kooperatív munka feltételei lennének megteremthetők, ami jelentős sikereket hozhatna a ma is nemzetközi hírű hazai neurobiológiának és egyben jelentősen megnövelhetné a hazai gyógyszerkutatás elméleti alapjait és módszertani eszköztárát is.

IRODALOM

1. ARMSTRONG, C. M., F. BEZANILLA: Currents related to movement of the gating particles of the sodium channels. *Nature* **242**, 459–461 (1973).
2. HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY: Resting and action potentials in single nerve fibres. *J. Physiol., Lond.* **104**, 176 (1945).
3. HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY: Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol., Lond.* **116**, 449–472 (1952).
4. JOHNSTON, D.: Voltage clamp reveals basis for calcium regulation of bursting pacemaker potentials in *Aplysia* neurons. *Brain Research* **107**, 418–423 (1976).
5. HEYER, C. B., H. D. LUX: Control of the delayed outward potassium currents in bursting pace-maker neurones of the snail, *Helix pomatia*. *J. Physiol.* **262**, 349–382 (1976).
6. KOSTYUK P. G., O. A. KRISHTAL: Separation of sodium and calcium currents in the somatic membrane of mollusc neurones. *J. Physiol.* **270**, 545–568 (1977).
7. KOSTYUK P. G., O. A. KRISHTAL: Effects of calcium and calcium-chelating agents on the inward and outward current in the membrane of mollusc neurones. *J. Physiol.* **270**, 569–580 (1977).
8. MEECH W.: The sensitivity of *Helix aspersa* neurones to injected calcium ions. *J. Physiol.* **237**, 259–277 (1974).

9. SALÁNKI J.: Function of molluscan neurones as revealed in isolated and in intact preparations. *Neuron Concept Today, Symposium, Tihany 1976* (Eds. J. Szentágothai, J. Hámosri and E. S. Vizi), Akadémiai Kiadó: Budapest 119–131 (1976).
10. SALÁNKI J.: Elemi neuronális mechanizmusok az idegi szabályozásban. *MTA Biol. Oszt. Közl.* **21**, 37–60 (1978).
11. SALÁNKI J., I. VADÁSZ, K. ELEKES: Physiological and morphological characteristics of Br-type neuron in the central nervous system of the snail *Helix pomatia* L. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **42**, 243–254 (1972).
12. SALÁNKI J., I. VADÁSZ, M. VÉRŐ, I. S. MAGURA: Role of Na and Ca ions in spike activity generation in the Br-type neurone of *Helix pomatia* L. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **46**, 355–363 (1975).
13. SALÁNKI J., KATALIN S.—RÓZSA, I. VADÁSZ: Synaptic and metabolic modulation of the bimodal pacemaker activity in the RPal neuron of *Helix pomatia* L. *Comp. Biochem. Physiol.* **64A**, 265–271 (1979).
14. STINNAKRE, J., L. TAUC: Calcium influx in active *Aplysia* neurones detected by injected aequorin. *Nature New Biology* **242**, 113–115 (1973).
15. VADÁSZ I., J. SALÁNKI: Mechanisms of spike and burst generation in the bimodal pacemaker RPal neuron of *Helix pomatia* L. In: *Neurobiology of Invertebrates. Gastropoda Brain* (Ed. J. Salánki) Budapest: Akadémiai Kiadó 371–380 (1976).