

Bioelektromos jelenségek.

- Kapcsolódó gyakorlatok: Erősítő, impulzusgenerátor, EKG
- Kapcsolódó könyvfejezetek:III/4. *Tankönyv: 276-299. oldal*

Kiss Balázs

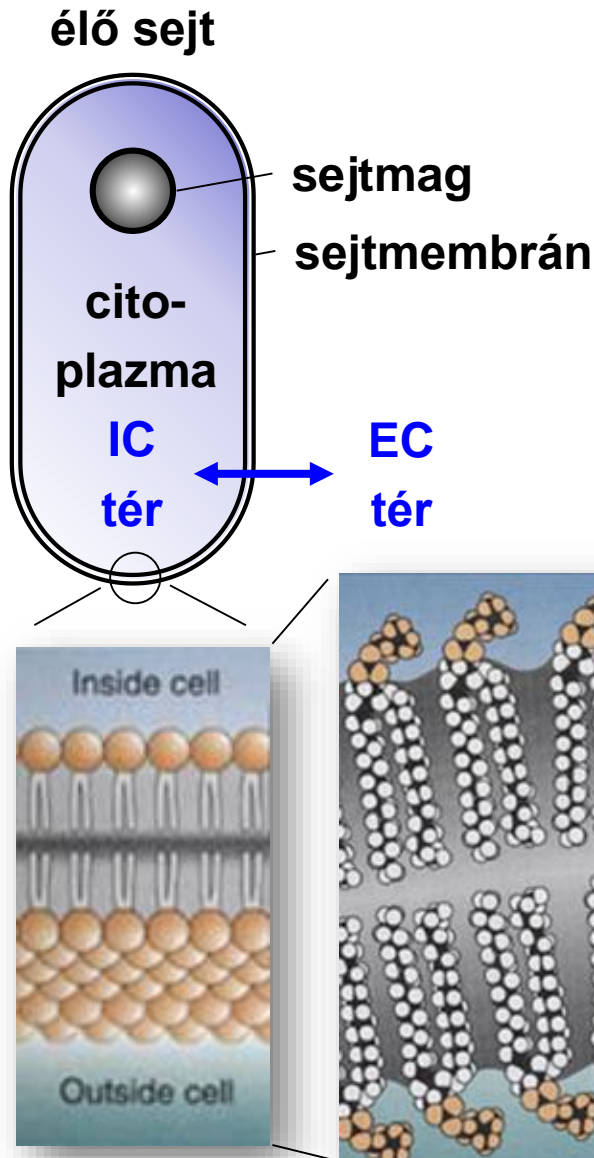
kissb3@gmail.com



**Nanobiotechnológia és Egyedi Molekula Kutatócsoport és
Izom Mechanobiofizika Laboratórium,
Semmelweis Egyetem,
Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet.**

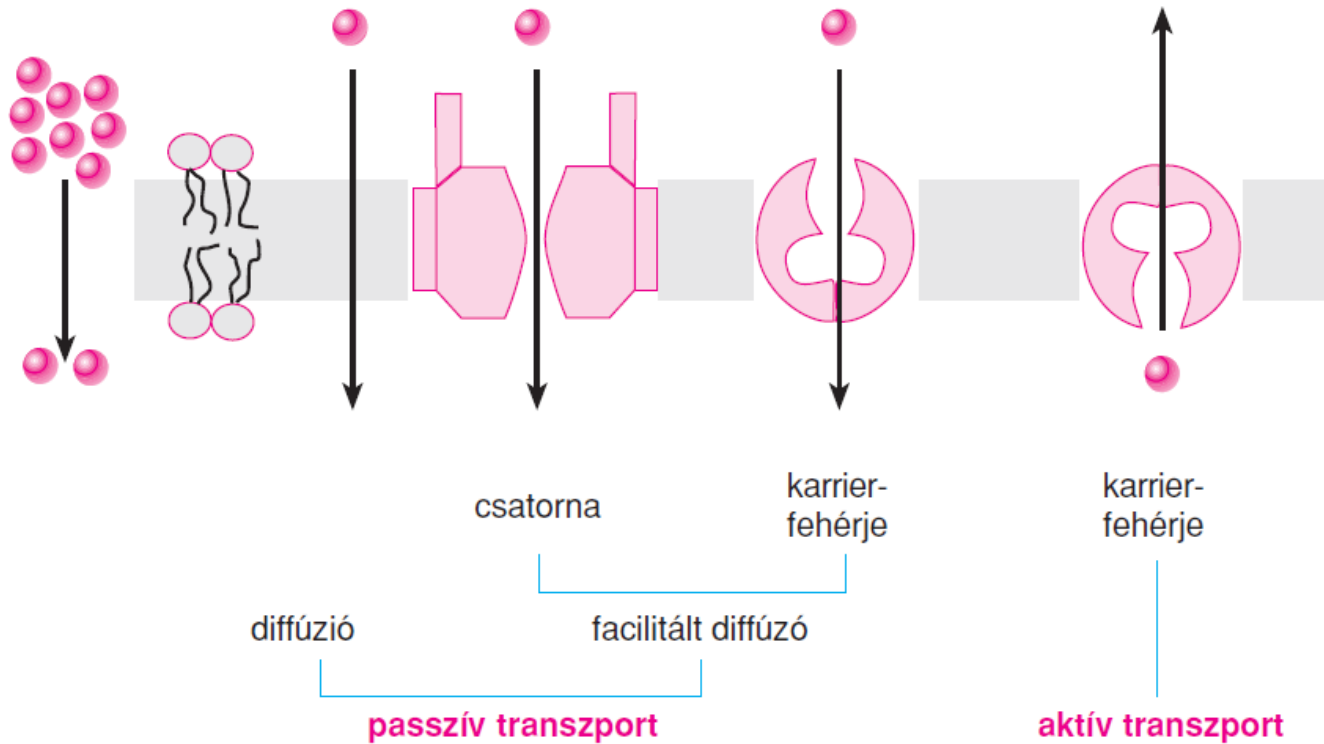
2023. március 22.

A sejtmembrán fizikai tulajdonságai



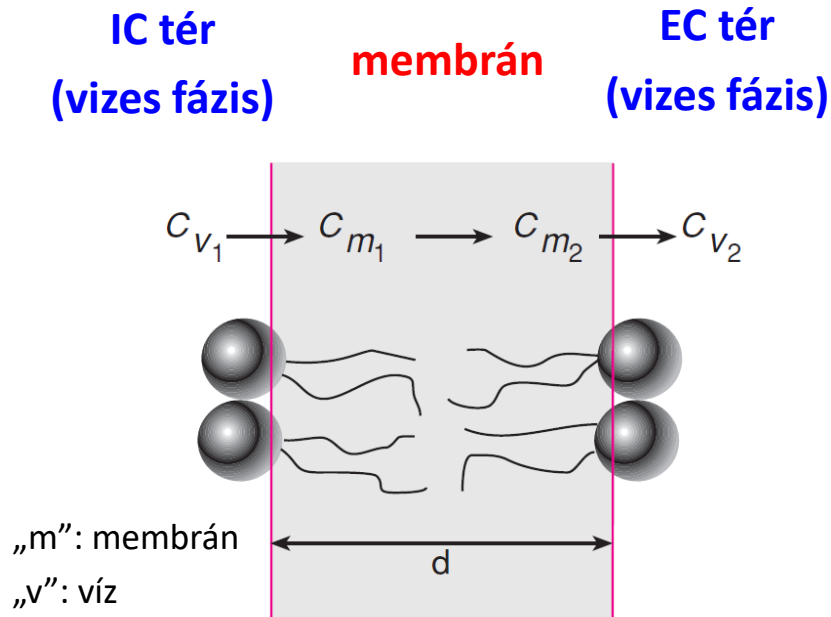
- **Nemkovalens, kooperatív szerkezet:** foszfolipid kettősréteg, vezikulák képzése, járulékos alkotók (pl. koleszterin, fehérjék)
- **Vékony, lapszerű:** **d ~ 5 nm**
- **Aszimmetrikus:** a membrán két oldala különbözik
- **Permeabilitás:** ionokra impermeábilis, vízre permeábilis
- **Fluiditás:** olvadási hőmérséklet (T_m)
- **Laterális diffúzió:** lipid-, illetve fehérjemolekulák oldalirányú elmozdulása
- **Flip-flop:** foszfolipid átfordulás a két réteg között (valószínűsége alacsony)
- **Flexibilitás, rugalmasság:** vörösvértestek alakjának torzulása a kapillárisokban

Transzportfolyamatok a sejtmembránon át



- **Passzív diffúzió:** „valódi”, klasszikus diffúzió (**Fick I. törvénye**)
- **Facilitált diffúzió:** biológiai membránoknál, fehérje(szerű) **közvetítőmolekulák által**
- **Aktív transzport:** a **gradienssel ellenkező irányba** is képes szállítani

Passzív diffúzió a membránon át



Fick I. törvénye:

$$J_m = -D \cdot \frac{\Delta c}{\Delta x} = -D_m \frac{c_{m2} - c_{m1}}{d}$$

D_m : diffúziós együttható
a membránon belül

Permeabilitási állandó: p_m , [m/s]

$$p_m = \frac{D_m}{d}$$

a membrán vastagságát többnyire
nem ismerjük pontosan

Megoszlási hányados: K

(a membrán és a vizes fázisok között)

$$\frac{c_{m1}}{c_{v1}} = \frac{c_{m2}}{c_{v2}} = \text{állandó} = K$$

stacionárius diffúzió
esetén

$$J_m = -p_m \cdot K(c_{v2} - c_{v1}) = -p(c_{v2} - c_{v1})$$

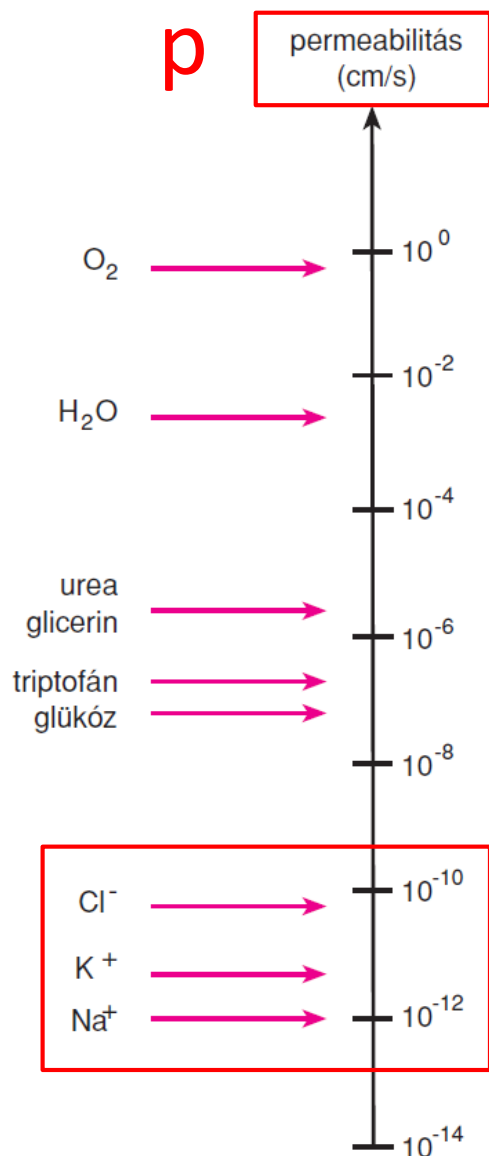
Összevont permeabilitási állandó: p , [m/s]

$$p = K \cdot p_m$$

„permeabilitás”

tartalmazza a diffúziós állandót, a membrán vastagságát
és a membránon kívüli és belüli koncentrációkat

Részecskék/anyagok passzív diffúziója



Onsanger egyenlet:

$$J = L \cdot X$$

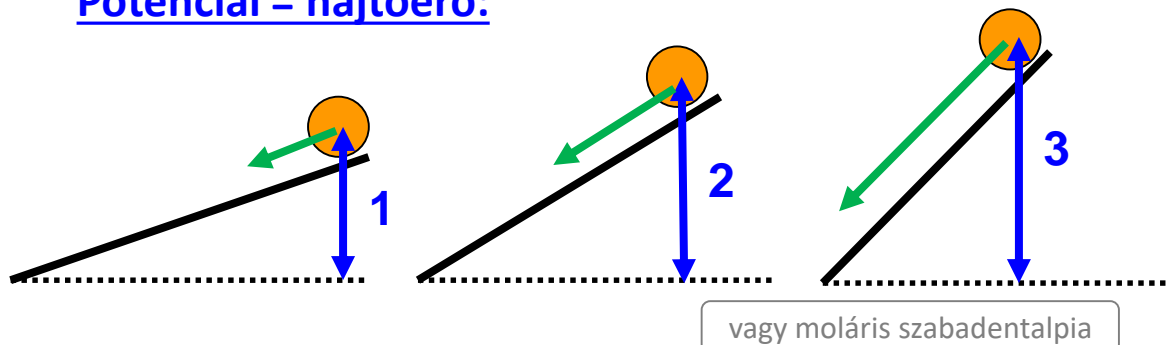
áram-
sűrűség

vezetési
együttható

intenzív paraméter
gradiense

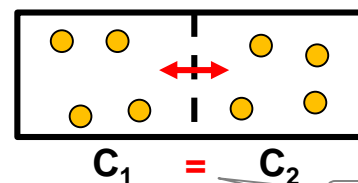
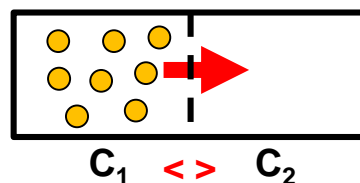
Az anyagtranszport hajtóereje a kémiai potenciál gradiense!

Potenciál = hajtóerő:



Kémiai potenciál: μ

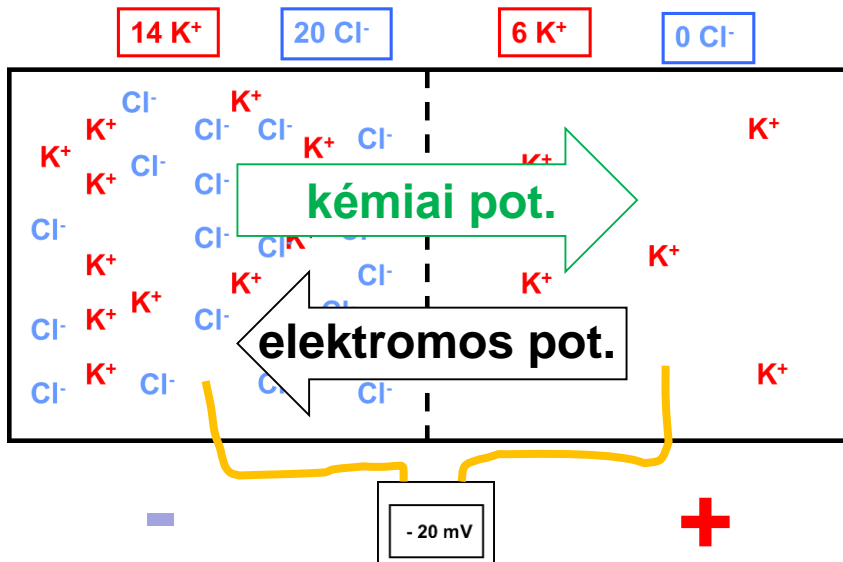
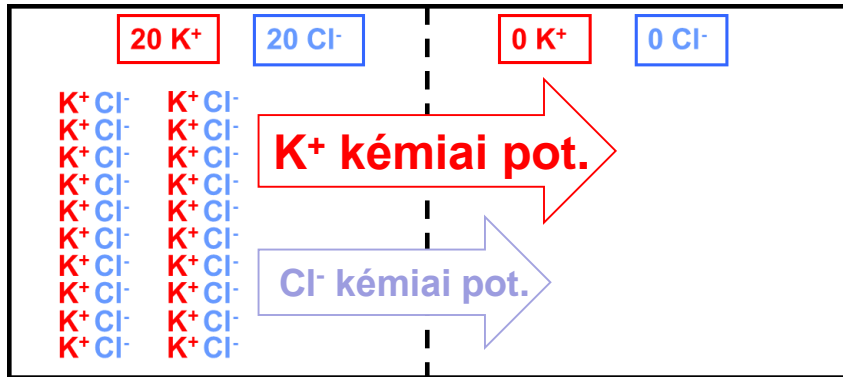
$$\mu = \mu_0 + RT \cdot \ln(c)$$



μ_0 : standard
kémiai
potenciál

hőmérsékleti egyensúlyban

Ionok passzív diffúziója: elektrokémiai potenciál



Legyen a membrán **csak a K⁺ ionokra permeábilis** ($p_{\text{Cl}^-} = 0$).

Egyensúly kialakulásakor:

- koncentrációkülönbség
- elektromos feszültség a két térrész között.
- a kémiai és elektromos potenciál egyforma nagyságú, de ellenkező irányú.

Elektrokémiai potenciál: μ_e , [J/mol]

$$\mu_e = \underbrace{\mu}_{\text{kémiai}} + \underbrace{zF\varphi}_{\text{elektromos}}$$

z : az ion töltése

F : Faraday-állandó

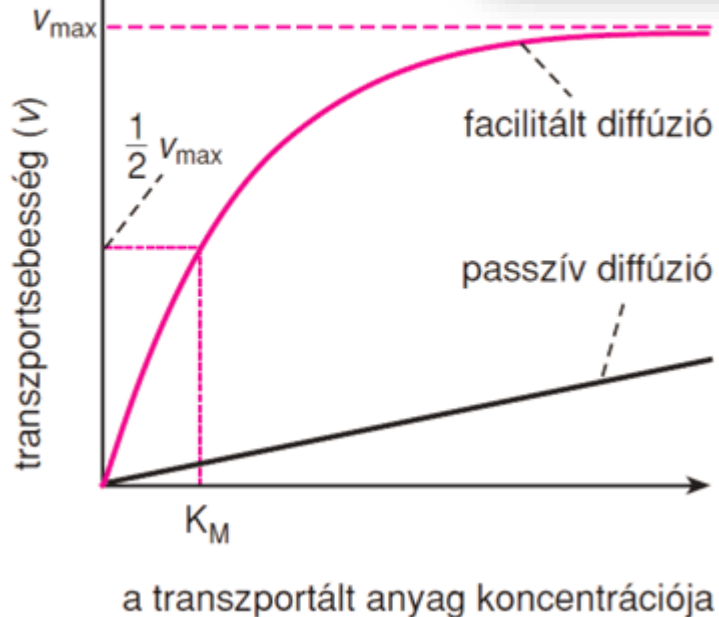
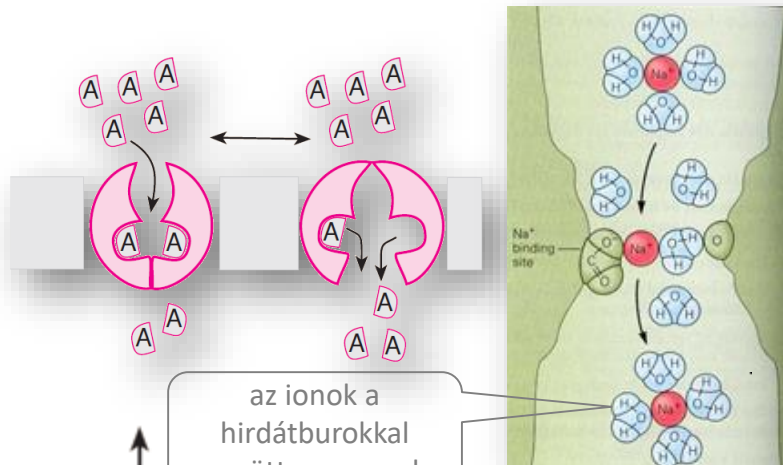
φ : elektromos potenciál

$$J_k = -D_k \left(\frac{\Delta c_k}{\Delta x} + c_k \frac{z_k F}{RT} \frac{\Delta \varphi}{\Delta x} \right)$$

Facilitált diffúzió jellemzői

karrier

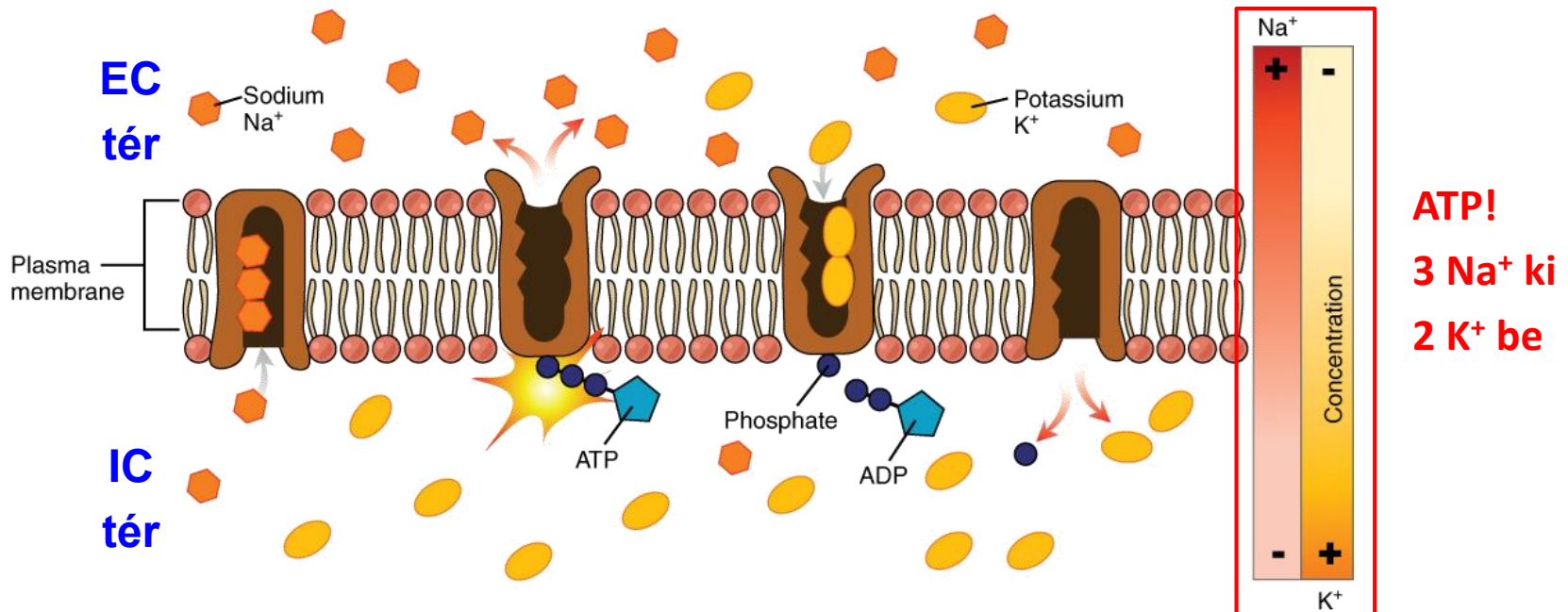
csatorna



- **Gyorsabb, mint a passzív diffúzió** (amit Fick I. alapján várnánk)
- **Szelektív:** adott részecske, szerkezetileg rokon molekulák esetén működik
- **Telíthető:** korlátozott számú közvetítő-molekulán (karrier vagy csatorna) keresztül valósul meg
- **Mindkét irányba működhet:** az irányt a transzportálandó molekula (elektro)kémiai potenciálkülönbségének előjele szabja meg
- **Szelektíven gátolható:** a közvetítő-molekulákra ható inhibitorokkal
- Ionofórok: mobilis ionkarrierek vagy csatornaképzők. Alkalmazás: antibiotikumok

Aktív transzport

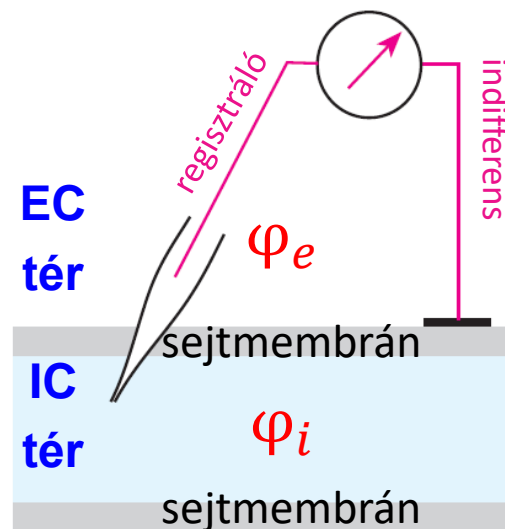
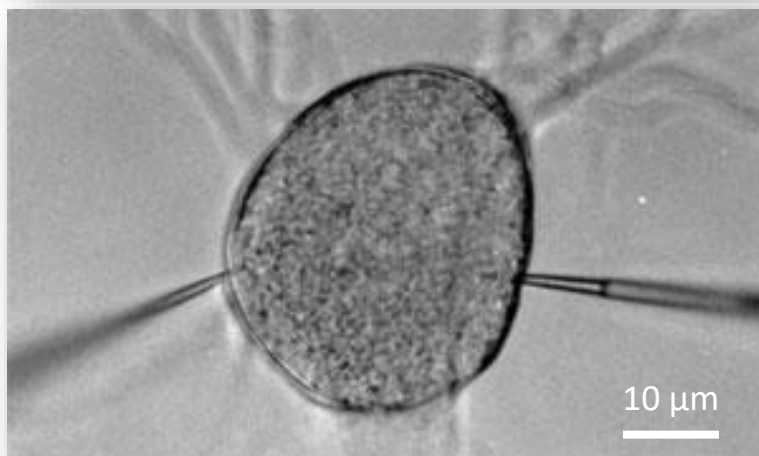
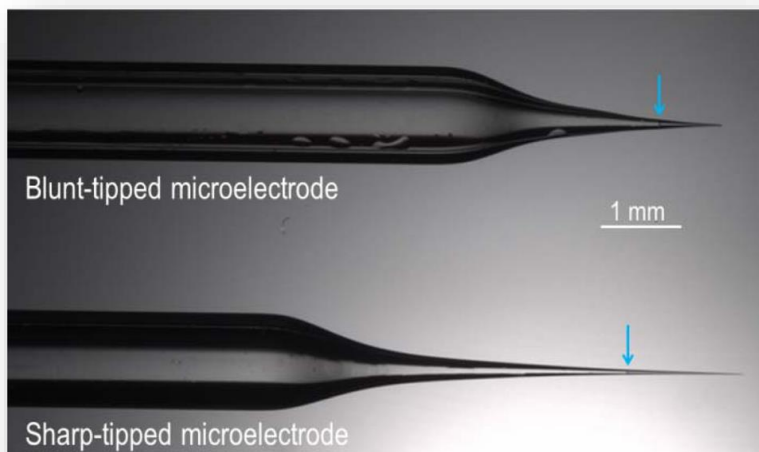
- A kémiai, ill. elektrokémiai gradienssel ellentétes irányba szállítanak, energetikailag:
 - **ATP-vel működő:** ATPáz, ATP-t hidrolizál
 - **fénnyel működő** (pl. channelrhodopsin-2: nem szelektív kationcsatorna)
 - **csatolt transzporter:** egy adott elektrokémiai gradiens irányába folyó transzport energiáját használja egy másik molekula gradiens ellenében történő szállításához
- A szállított molekulák száma/iránya szerint:
 - **uniporter:** egyetlen molekulát juttat át a membránon
 - **szimporter:** két molekulát azonos irányba szállít
 - **antiporter:** két molekulát ellenkező irányba szállít, pl. **Na⁺-K⁺ pumpa:**



A nyugalmi membránpotenciál

Mérése: mikroelektroda-párokkal

- regisztráló („aktív”)
- indifferens („referencia”)



feszültség = potenciálkülönbség = „potenciál”

Megfigyelés: $\Delta\varphi = \varphi_i - \varphi_e < 0$

Sejt	$\Delta\varphi$ (mV)
tintahal óriásaxon	-62
békaizom	-92
patkányizom	-92

Az intracelluláris tér negatívabb.

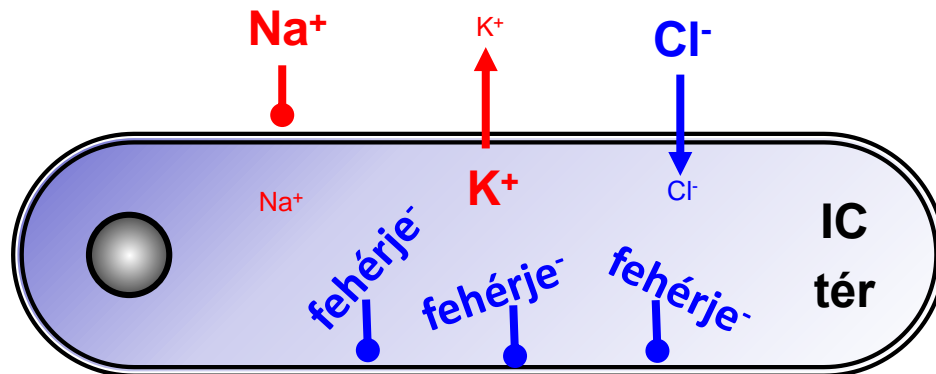
A nyugalmi membránpotenciál - 1

További megfigyelés: eltérő ionkoncentrációk a sejtmembrán két oldalán

	intracelluláris koncentráció (mmol/l)			extracelluláris koncentráció (mmol/l)		
sejt	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
tintahal óriásaxon	72	345	61	455	10	540
békaizom	20	139	3,8	120	2,5	120
patkányizom	12	180	3,8	150	4,5	110

Milyen fizikai modell magyarázza legjobban a fenti ioneloszlás ismeretében a gyakorlatban mért nyugalmi membránpotenciált?

1. Modell: Donnan-modell: egyensúlyi ioneloszlás, ill. sejten belül fehérje anionok



EC
tér

- Bizonyos ionokra nézve a sejtmembrán nem átjárható ($p_{\text{fehérje}^-} = 0$).
- Elektrokémiai egyensúlyt felételezhetünk.

A nyugalmi membránpotenciál - 2

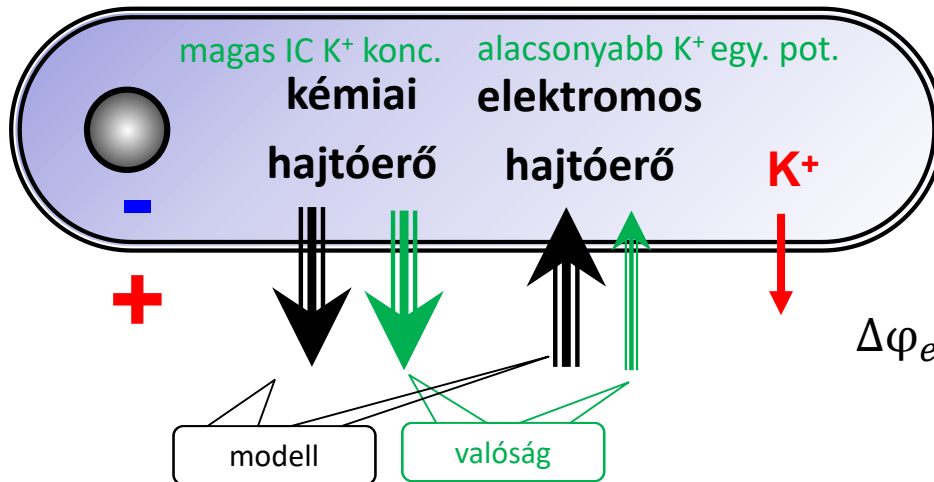
Egyensúlyi potenciál: a Donnan-modell alapján számítva...

ez a Nernst-egyenlet segítségével történik...

Nernst egyenlet: $\Delta\varphi = \varphi_2 - \varphi_1 = -\frac{RT}{F} \ln \frac{c_2}{c_1}$

felírhatjuk pl. a K⁺ ionra...

	intracelluláris koncentráció (mmol/l)			extracelluláris koncentráció (mmol/l)		
sejt	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
tintahal óriásaxon	72	345	61	455	10	540



A Nernst-egyenlet a K⁺ ionra...

$$\Delta\varphi_{eq} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{c_i}{c_e}$$

$$\Delta\varphi_{eq} = -\frac{8,31 \cdot 293}{96500} \ln \frac{345}{10} = -0,089 \text{ V} = \boxed{-89 \text{ mV}}$$

Kísérletileg mért membránpotenciál: -62 mV

-62 mV esetén K⁺ kiáramlásnak kell lennie

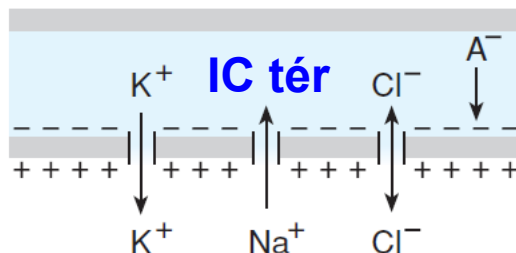
Az egyensúlyi modell nem helyes!

A Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) egyenlet

Sejt	$\Delta\varphi_{\text{egyensúlyi}}$ (mV) a Nernst-egyenletből			$\Delta\varphi_{\text{membrán}}$ (mV)
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
tintahal óriásaxon	+46	-89	-55	-62
békaizom	+45	-101	-87	-92
patkányizom	+64	-93	-85	-92

A sejt nyugalmi állapotában sincs ionegyensúly, hanem folyamatosan zajlik:

- K⁺ kiáramlás
- Na⁺ beáramlás
- kismértékű Cl⁻ kiáramlás



- **aktív transzport: energiaigényes (ATP)**

2. Transzportmodell: különböző ionok folyamatos, eltérő permeabilitású (p) diffúziója

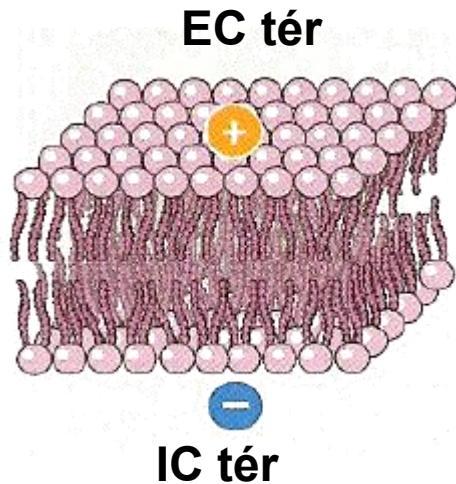
$$\Delta\varphi = \varphi_i - \varphi_e = -\frac{RT}{F} \ln \frac{p_{Na}c_{Na}^i + p_Kc_K^i + p_{Cl}c_{Cl}^e}{p_{Na}c_{Na}^e + p_Kc_K^e + p_{Cl}c_{Cl}^i} = -91 \text{ mV}$$

békaizomban

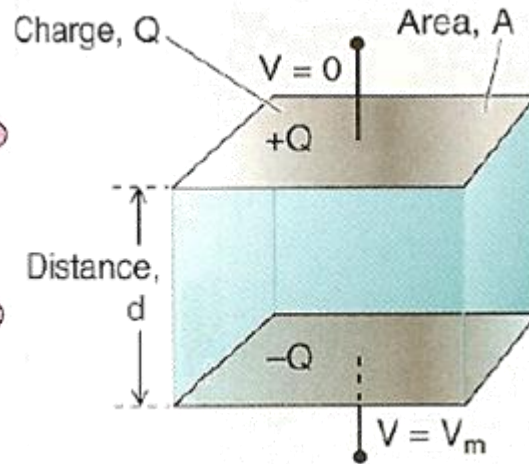
A GHK-egyenlettel végzett számolás eredménye jó egyezést mutat a mérésekkel.

A sejtmembrán elektromos modellje

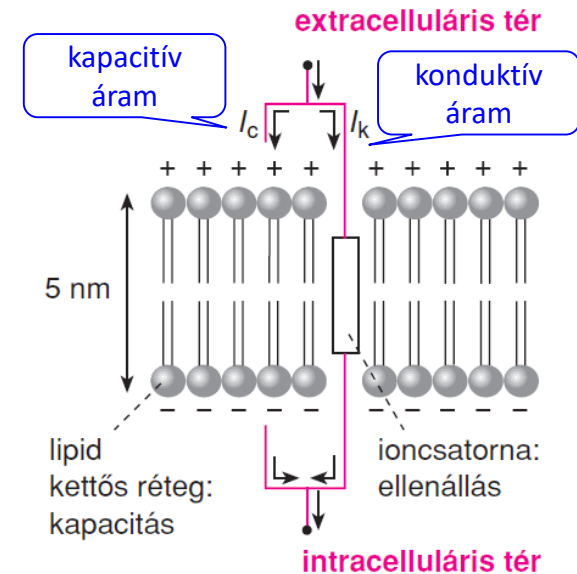
sejtmembrán



kondenzátor



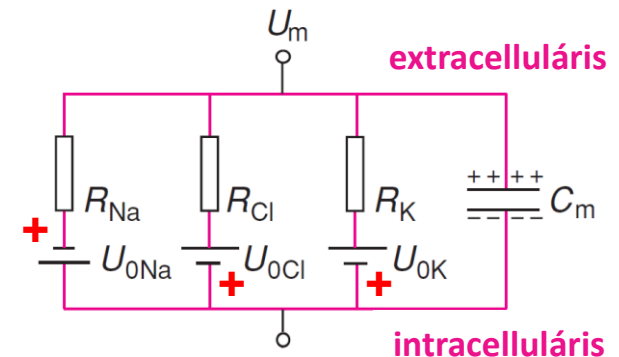
elektromos modell



- eltérő **ellenállás (R)** az egyes ioncsatornák esetében
- **elektromos vezetőképesség** (konduktivitás): **G** [Siemens]

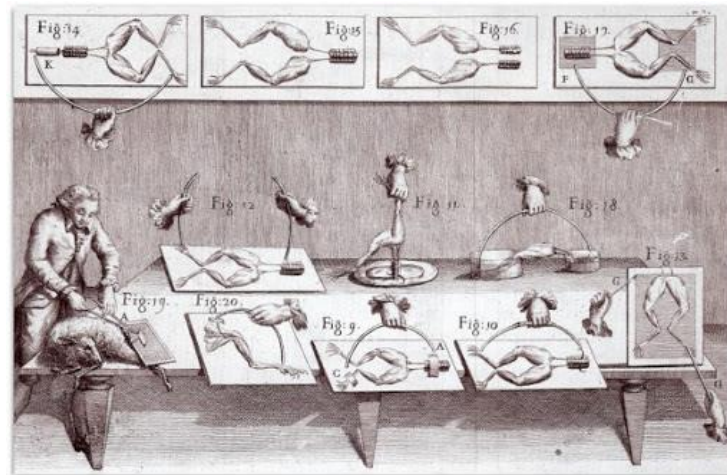
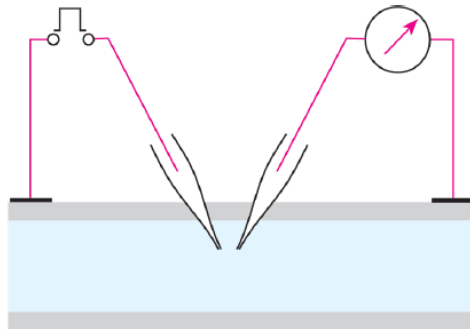
arányos a csatorna **permeabilitásával (p)** $G = \frac{1}{R}$

- **fajlagos vezetőképesség**: szigma, [$1/(\Omega \cdot m^2)$] $\sigma = \frac{1}{R \cdot A}$



A nyugalmi potenciál megváltozása időben

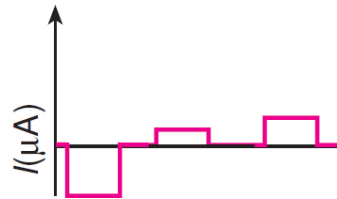
ingerlő
elektródapár regisztráló
elektródapár



Helyi (elektrotónusos) membránpotenciál-változások:

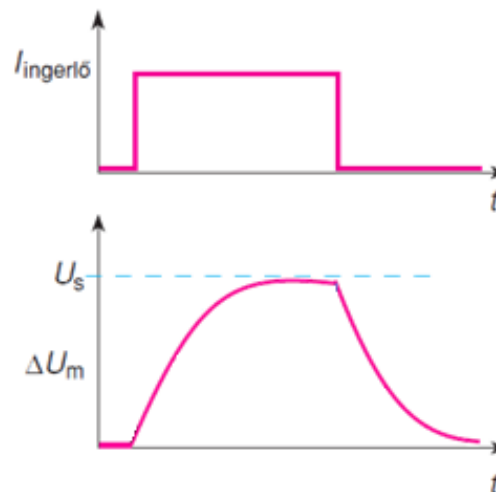
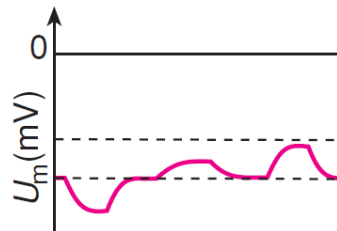
Ingerlés

I_{inger}

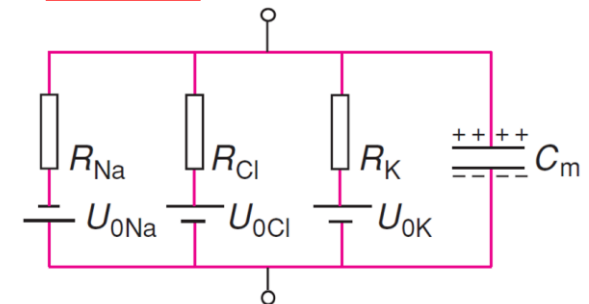


Válasz

$\Delta\varphi_m$



Modell: RC-kör

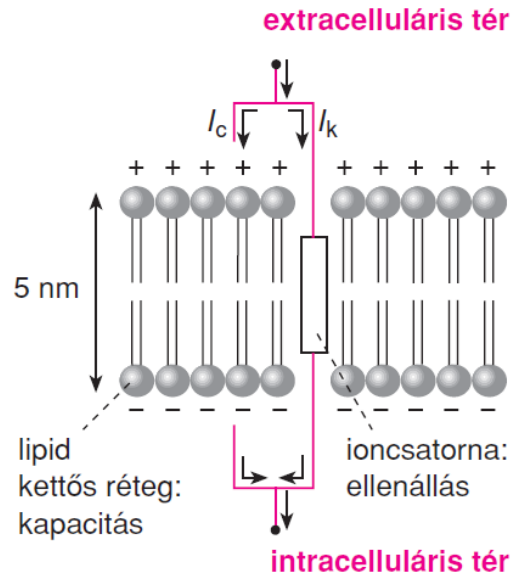


Időállandó: tau, τ [s]

$$\tau = R_m \cdot C_m$$

A válasz amplitúdója arányos az ingeráram erősségével, de időben elhúzódó.

A membrán elektromos jellegzetességei



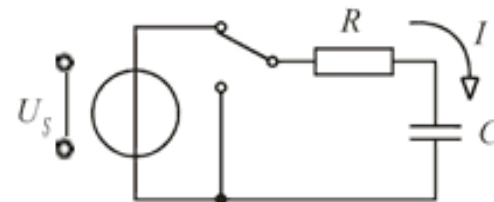
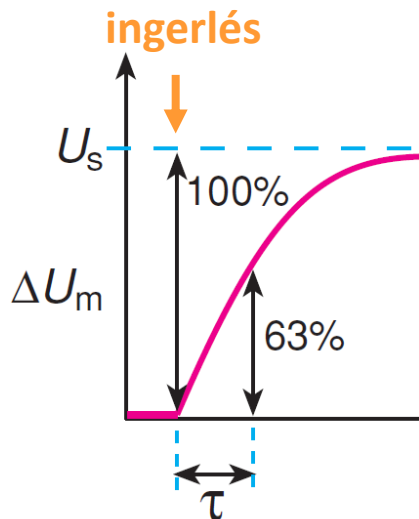
Áramok a membránon át:

- konduktív: I_k
- kapacitív: I_c
- ingerlő: I_{ing} negatív, ha pozitív töltések áramlanak a sejtbe

Nyugalmi állapotra érvényes transzportmodell alapján:

$$I_c + I_k - I_{ing} = 0$$

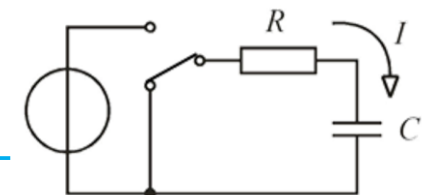
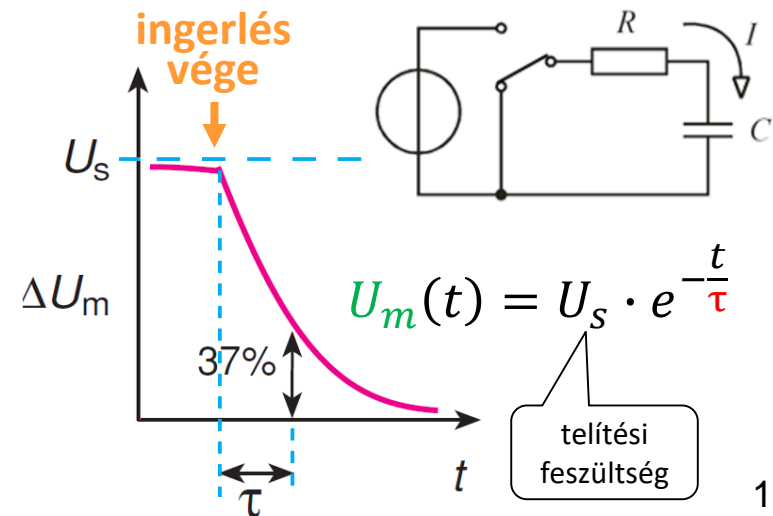
RC: „feltöltés”



$$U_m(t) = U_s (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})$$

telítési
feszültség

RC: „kisütés”

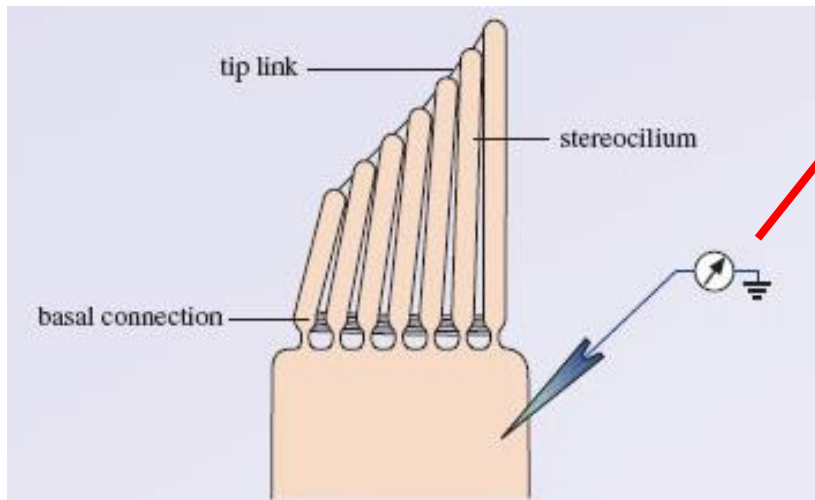
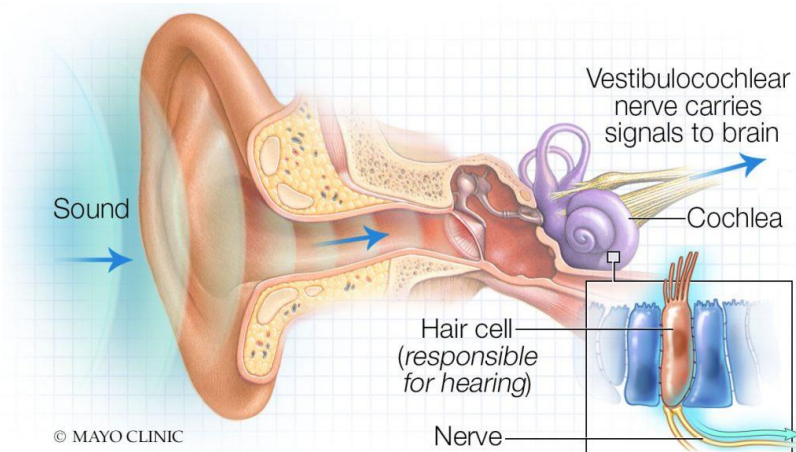


$$U_m(t) = U_s \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}$$

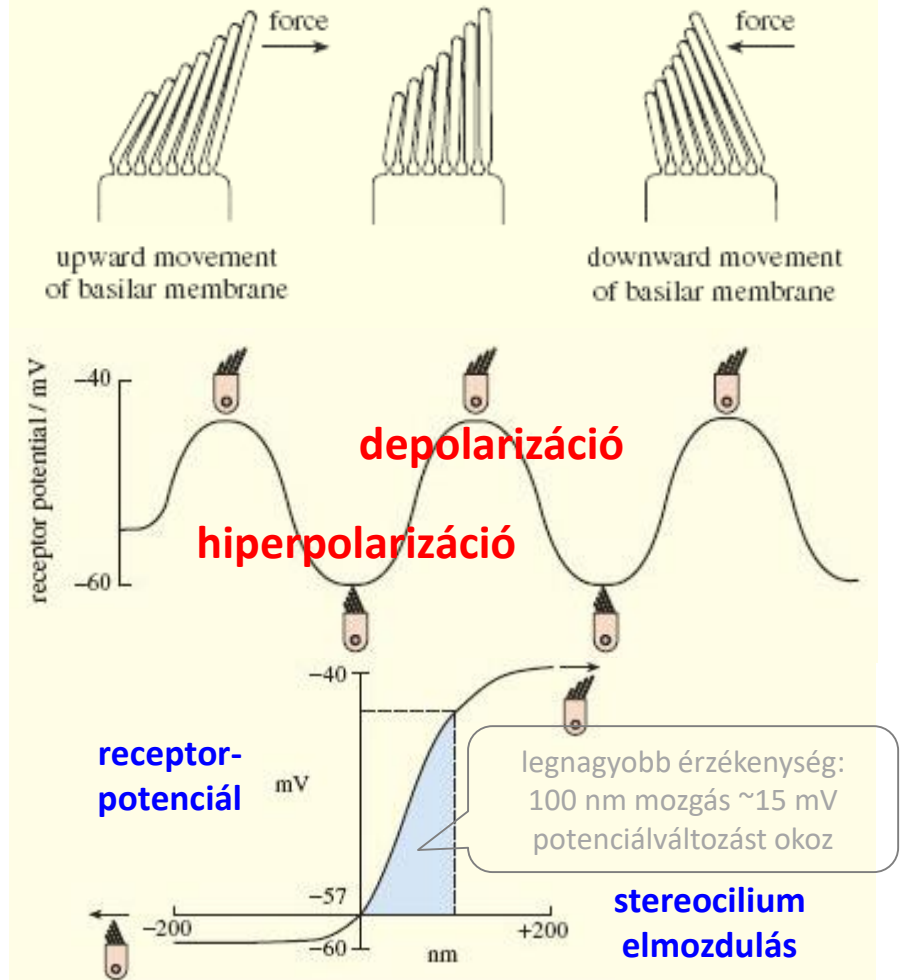
telítési
feszültség

Példa: receptorpotenciál

Példa a helyi membránpotenciál változására: szőrsejtek, mint mechanoreceptorok

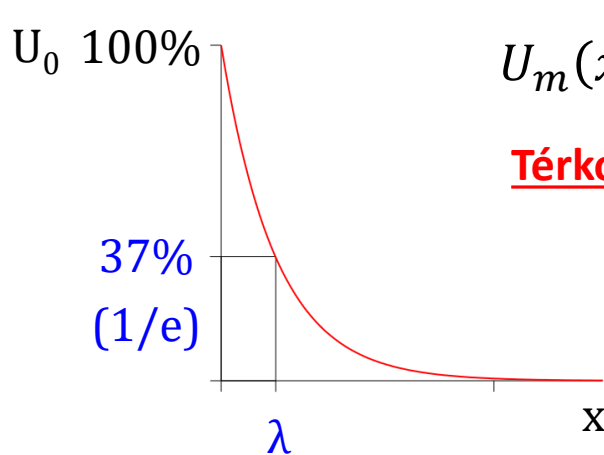
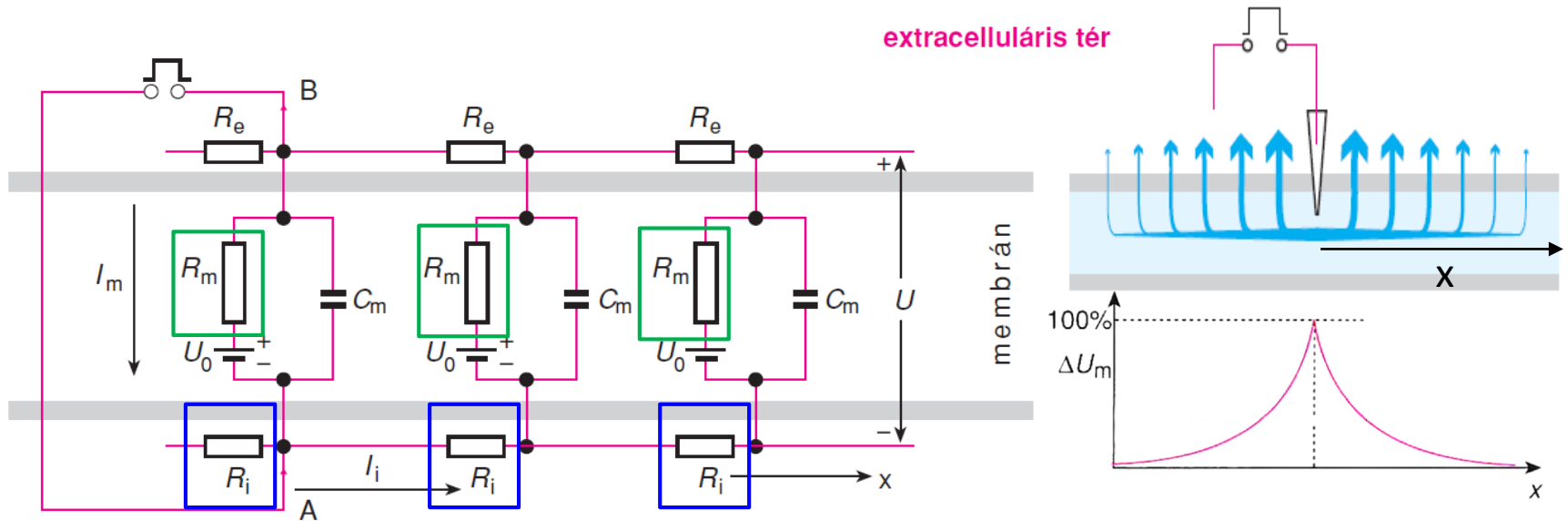


mechanoszenzitív K^+ -csatorna: K^+ beáramlás



A membránpotenciál változása térben

Egy nagyobb, hosszabb membránszakasz modellje:



$$U_m(x) = U_0 \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

Térkonstans: λ [cm]

$$\lambda \sim \sqrt{\frac{R_m}{R_i}}$$

R_m : membrán keresztirányú ellenállása

R_i : intracelluláris tér ellenállása

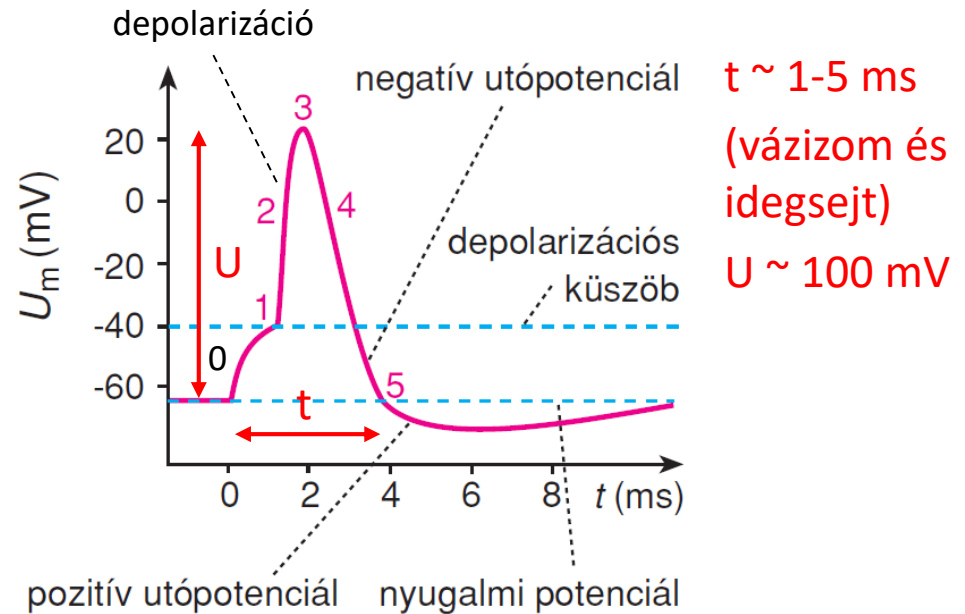
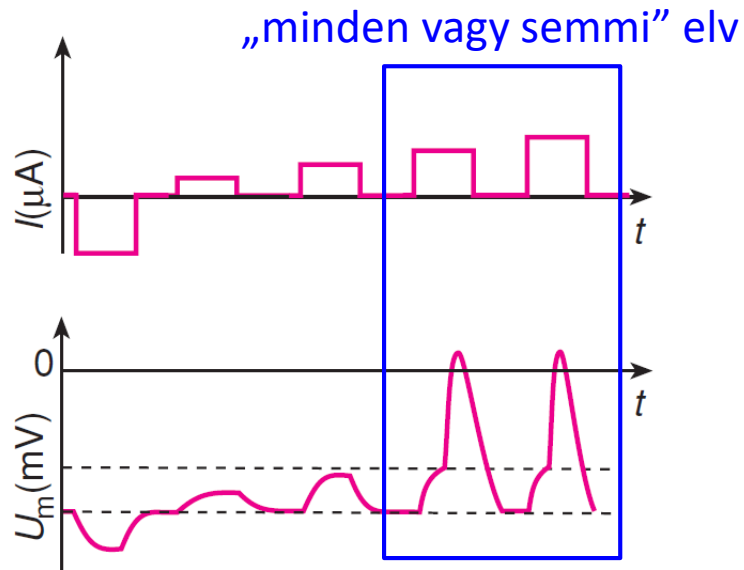
Cél: a λ térkonstans értéke legyen nagy.

Ha $R_m \uparrow$ vagy $R_i \downarrow$: javul az ingerületvezetés.

Példa: mielinhüvely vagy nagyobb sejtátmérő.

Akciós potenciál

Küszöb feletti ingerek esetén: generalizált membránpotenciál-változás



0: lokális membránpotenciál-változás

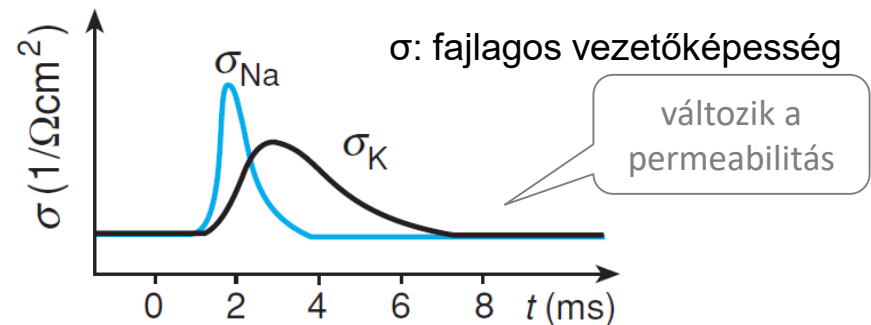
1: fesz. vezérelt Na^+ csat. nyitás (Na^+ : be)

2: fesz. vezérelt K^+ csat. nyitás (K^+ : ki)

3: Na^+ csat. inaktiváció (részleges)

4: Na^+ csat. bezáródás

5: K^+ csat. zárása (elnyújtott)

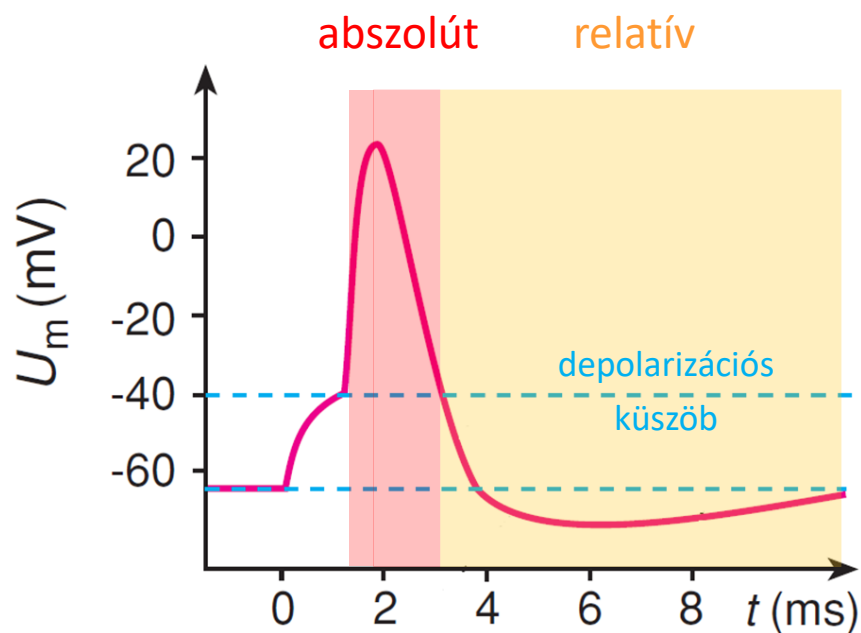


Az akciós potenciál sajátosságai

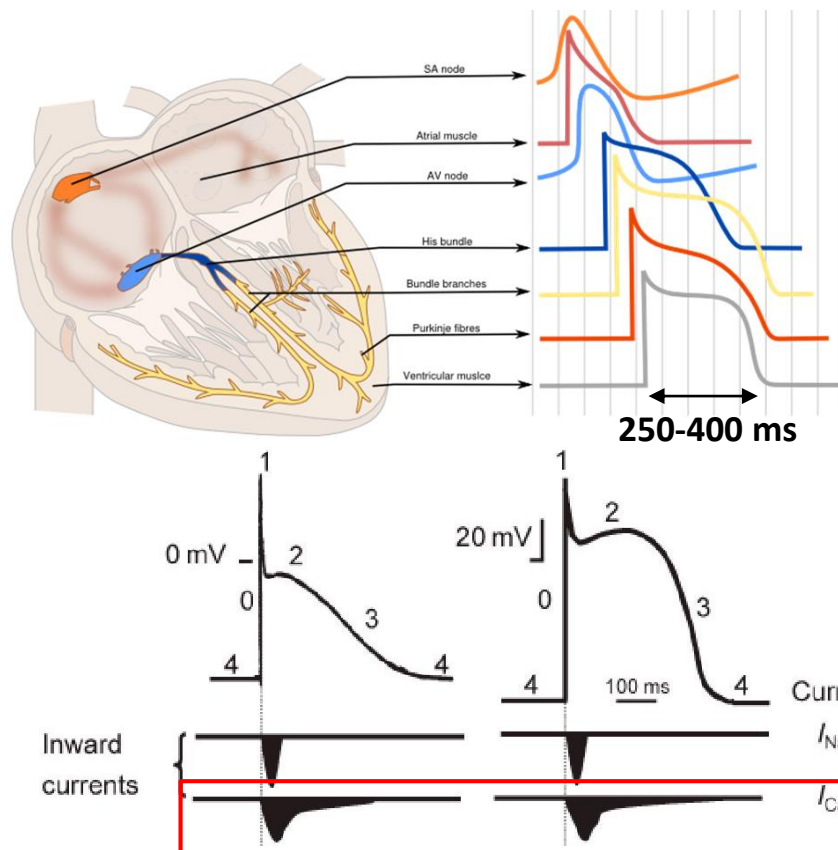
Változatlan ionkoncentráció: az átáramlott ionok gyorsan eldiffundálnak a membrán környezetéből. Az AP alatt gyakorlatilag csak az ionpermeabilitás változik (GHK).

Refrakter állapot: a sejt nem ingerelhető

Speciális AP: pl. kamrai szívizomsejtekénél



- **abszolút:** fesz. vezérelt Na^+ csatornák inaktiválódtak
- **relatív:** küszöb feletti ingerrel AP megakadályozza a visszafelé terjedést

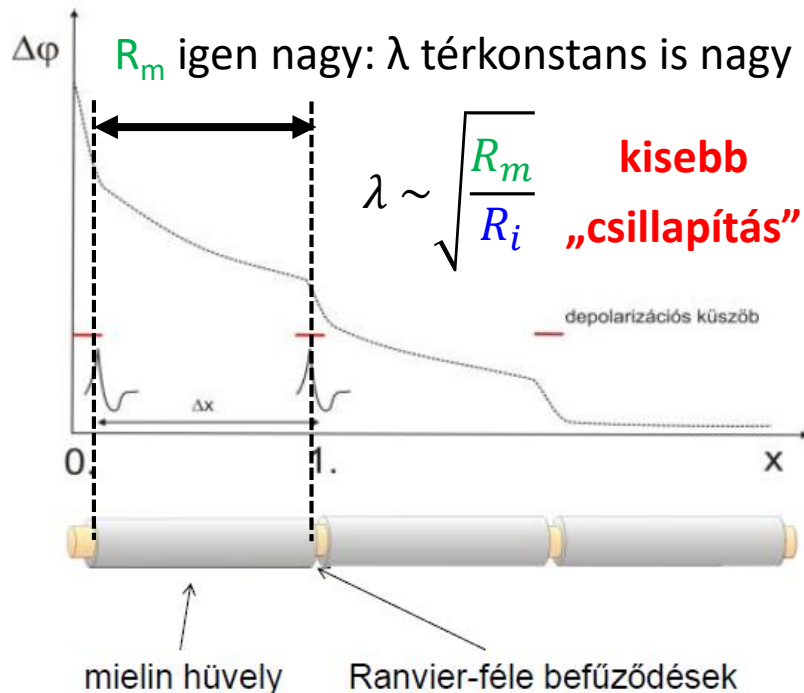
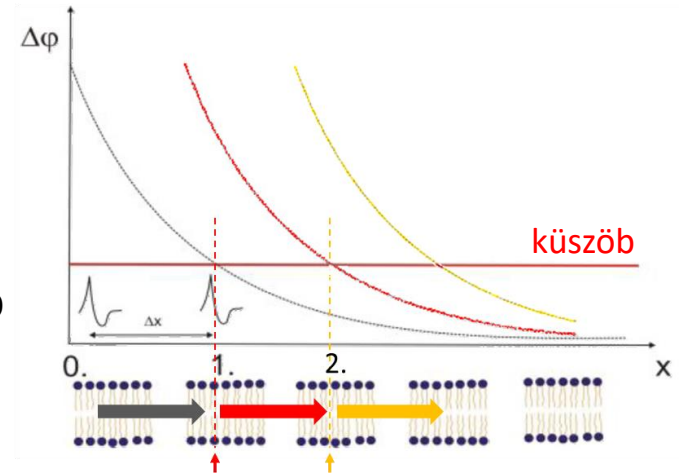


- feszültségvezérelt Ca^{2+} csatornák

Az akciós potenciál terjedése

Jellemzők:

- alakja független a kiváltó hatás nagyságától
- gyengítetlenül terjed nagy távolságokra
- hormonális hatásokhoz képest sokkal gyorsabb



rost	Átmérő (μm)	Sebesség (m/s)
α	15	70-120
β	8	30-70
γ	5	15-30
δ	<3	12-30
velőtlen	<1	0,5-2

Bioelektromos jelenségek orvosi alkalmazása

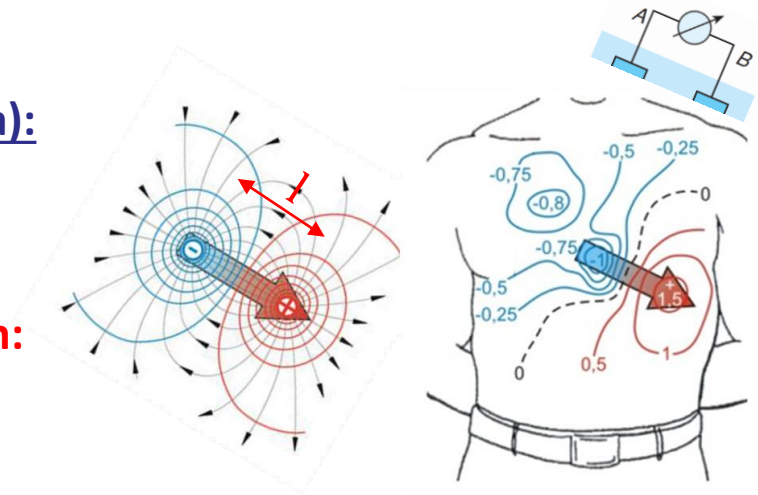
Testfelszíni elektromos jelek mérése (diagnosztika):

- Elektrokardiográfia (EKG)
- Elektroenkefalográfia (EEG)
- Elektromiográfia (EMG)
- Elektrookulográfia (EOG)
- Elektroretinográfia (ERG)

Eredet:

**dipólus-
momentum:**

$$\mathbf{d} = Q \cdot \mathbf{l}$$



Elektromos ingerlés (terápia):

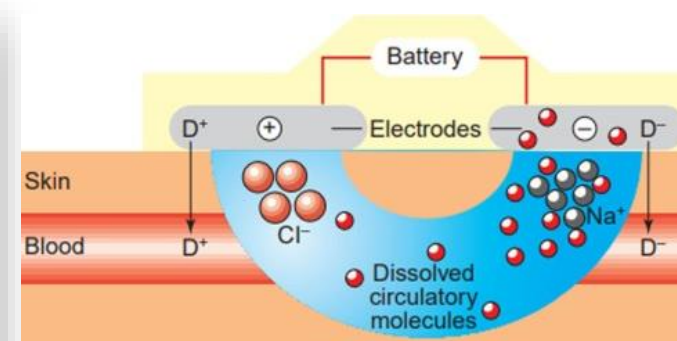
- Galvánterápia (DC)
- Iontoforézis (DC)
- Nagyfrekvenciás hőterápia (AC)
- Elektromos sebészet (AC)
- Ingeráram terápia (imp.)
- Defibrillátor (imp.)
- Pacemaker (imp.)

Galvánterápia



- $I \sim \text{mA}$, $t \sim 10$ perc
- keringésfokozás
- anyagcsere-fokozás

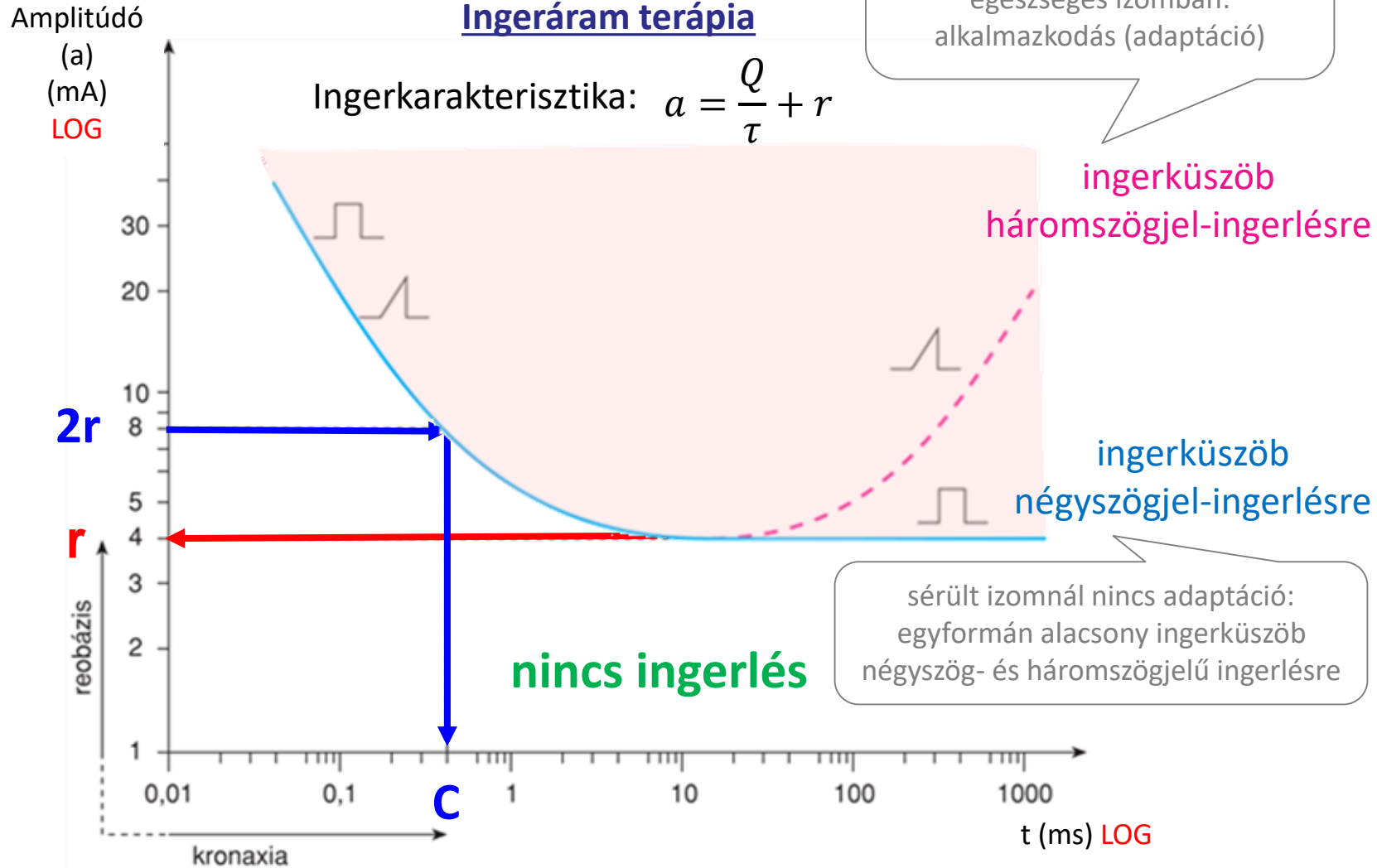
Iontoforézis



- $I \sim \text{mA}$, $t \sim 10$ perc
- ionos állapotú hatóanyag bejuttatása a bőr alá, a véráramba
- a molekulák töltése a munkaelektrodának megfelelő kell legyen
- indifferent „ellenion” (pl. Cl^-)

Impulzustherápia

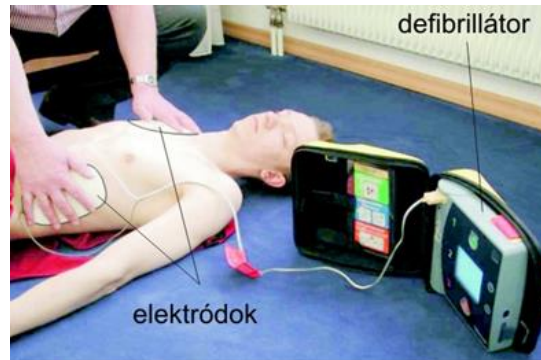
Ingeráram terápia



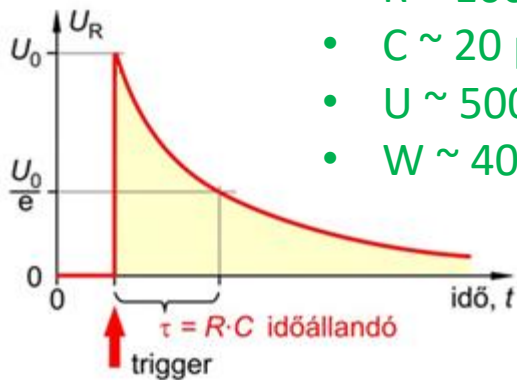
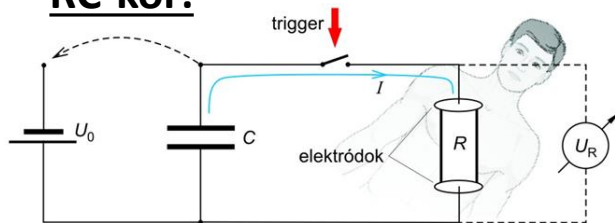
- **reobázis (r):** minimális ingeráram, mely aktivációt (ingerlést) okoz
- **kronaxia (C):** 2x reobázishoz tartozó idő

Impulzusterápia

Defibrillátor

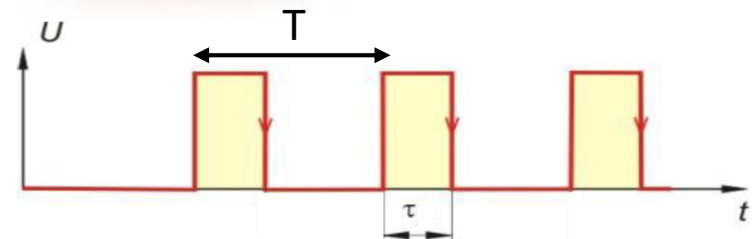
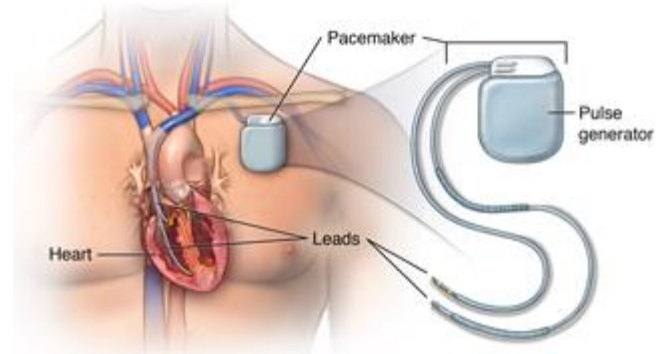


RC-kör:



- $R \sim 1000 \, \Omega$
- $C \sim 20 \, \mu\text{F}$
- $U \sim 5000 \, \text{V}$
- $W \sim 400 \, \text{J}$

Pacemaker



- $\tau \sim \text{ms}$
- $T \sim \text{s}$
- $U \sim 1 \, \text{V}$
- $R \sim 200 \, \Omega$
- $I \sim 5 \, \text{mA}$

