

# Lokális membránpotenciál változások, Az érzékelés folyamatának általános törvényszerűségei

gyógyszerészhallgatóknak

Dr. Bozó Tamás

egyetemi adjunktus  
Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet  
2023. május 4.



SEMMEIWEIS  
EGYETEM 1769

## Tematika

### Témák

- Nyugalmi membránpotenciál (emlékeztető)
- Membránpotenciál változása
  - Elektrotónusos potenciál
    - Sejtmembrán elektromos modellje
    - Potenciál terjedése a membránban
  - Akciós potenciál
    - Szakaszai, ionáramok
    - Terjedése
  - Voltage clamp, patch clamp
- Érzékelés folyamata
  - Receptorok
  - Érzőideg
  - Pszichofizikai törvények

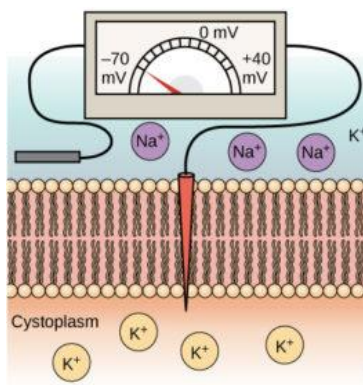
### Kapcsolódó gyakorlatok

- Diffúzió
- EKG
- Szenzor
- Audiometria

### Tankönyv fejezetei:

- III/4.3. Membránpotenciál-változások az ingerküszöb alatt
- IV/1. Az érzékelés folyamatának általános törvényszerűségei

# Membránpotenciál

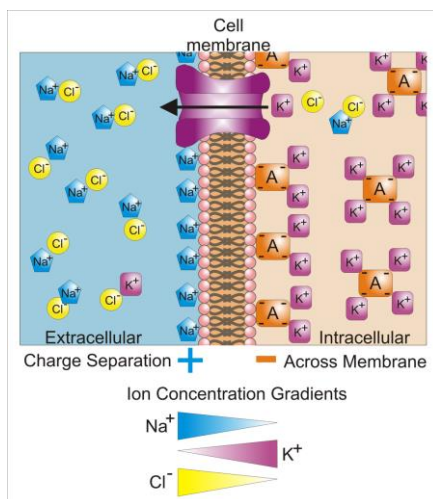


<https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/resting-membrane-potential/>

## Transzmembrán potenciál / Membránfeszültség / „Nyugalmi membránpotenciál”

- Elektromos potenciálkülönbség a sejtmembrán belső és külső *fel/színe* között
- Minden élő sejtben
- Sejttípusfüggő (-30 mV – -90 mV)
- Negatív előjel: a citoszól negatív az extracelluláris állományhoz képest
- Szerepe:
  - Energiát biztosít számos membránba ágyazott molekuláris gépezet működéséhez („a sejt mint elem”)
  - Elektromosan ingerelhető sejtekben, illetve sejtek között (pl. neuronok, izomsejtek) jeltovábbításra használható

# Membránpotenciál



By Synaptitude, CC BY 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21460910>

- A membrán két oldalán eltér az ionösszetétel

	Intracelluláris koncentráció [mM]			Extracelluláris koncentráció [mM]		
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
Sejttípus						
Óriás tintahal axon	72	345	61	455	10	540
Béka izom	20	139	3,8	120	2,5	120
Patkány izom	12	180	3,8	150	4,5	110

- Belül nagy fehérje és foszfát anionok – p ~ 0
- Hidratált ionméret: K<sup>+</sup> < Cl<sup>-</sup> < Na<sup>+</sup>
- Ionok permeabilitása különböző
- Kémiai és elektromos potenciálkülönbség a két oldal között

# Membránpotenciál kialakulása I.

## Korábbi modell – iononkénti egyensúlyok

Feltételezések:

- Zárt termodinamikai rendszer
- Membrán permeabilis az ionokra
- Belső és külső tér rész **termodinamikai egyensúlyban van - IONONKÉNT**
- Nincs nettó iontranszport
- Termodinamikai erő 0
- **Nincs elektrokémiai potenciálkülönbség**

$$\mu_{e,i}^{int} - \mu_{e,i}^{ext} = 0$$

$$\mu_0 + RT \ln c_i^{ext} + zF \phi_i^{ext} = \mu_0 + RT \ln c_i^{int} + zF \phi_i^{int}$$

$$\phi_i^{int} - \phi_i^{ext} = U_0 = \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{c_i^{ext}}{c_i^{int}}$$

**Nerst egyenlet**

*i-dik ion elektromos potenciálja egyensúlyban = egyensúlyi potenciál = az i-dik ion koncentrációs elemének elektromotoros ereje*

**Alkalmazás:** Iononként figyelembe véve a membrán két oldalán különböző koncentrációkat:

	óriás tintahal axon	béka izom
$U_{mért}$	-62 mV	-92 mV
$U_{0Na+}$	47 mV	46 mV
$U_{0K+}$	-91 mV	-103 mV
$U_{0Cl-}$	-56 mV	-88 mV

**Eredmény:** A modell nem pontos.

# Membránpotenciál kialakulása III.

## Goldman-Hodgkin-Katz egyenlet

- Passzív iondiffúzió
- Különböző permeabilitások
- Egyedi ionfluxus  $\neq 0$
- Nyugalmi membránpotenciál konstans
- Eredő elektromosáram-sűrűség = 0
- $Z=1 \rightarrow$  eredő anyagáram-sűrűség = 0
- Ionok fluxusa NEM független egymástól

### Steady state elektrodifúzió:

- Állandó elektrokémiai potenciálgrádiens  $\rightarrow$  konstans ionáramok  $\rightarrow$  kompenzálják egymást  $\rightarrow$  nincs eredő töltésváltozás
- $Na^+/K^+$  pumpa  $\rightarrow$  koncentrációgrádiens

K-dik részecske fluxusa

$$J_k = -u_k k t \left( \frac{\Delta c_k}{\Delta x} + c_k \frac{z_k F \Delta \phi}{RT \Delta x} \right)$$

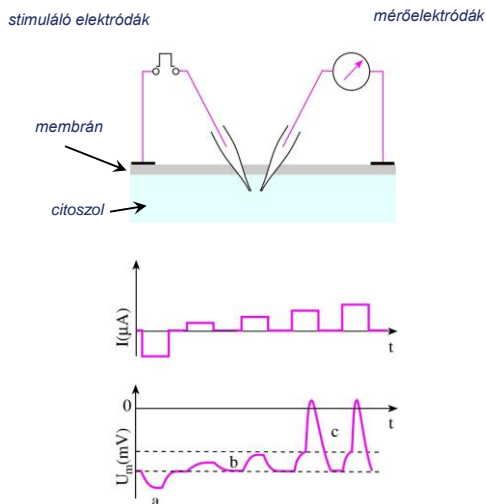
elektrokémiai potenciálgrádiens

$$\Sigma J_k = 0$$

$$U = \Delta \phi = \frac{RT}{F} \ln \frac{p_{K^+} [K^+]_{ext} + p_{Na^+} [Na^+]_{ext} + p_{Cl^-} [Cl^-]_{int}}{p_{K^+} [K^+]_{int} + p_{Na^+} [Na^+]_{int} + p_{Cl^-} [Cl^-]_{ext}}$$

	óriás tintahal axon	béka izom
$U_{mért}$	-62 mV	-92 mV
$U_{GHK}$	-61.3 mV	-89.2 mV

# Membránpotenciál megváltozása



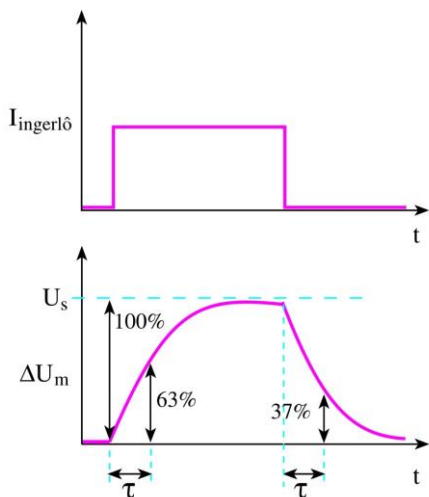
## Kísérlet

- Áramot vezetünk a sejtbe
- Négyszögjel impulzusok
- Irányuk és nagyságuk kontrollált

## Eredmény:

- **Elektrotónusos potenciál:** stimulációs küszöbérték alatt
  - Iránya: hiperpolarizáció / depolarizáció
  - Nagysága: gradált – arányos a stimulussal
  - Analóg
  - Lokalizált
- **Akciós potenciál:** stimulációs küszöbérték felett
  - Ugrásszerű, uniformis változások
  - Alak, nagyság független a stimulustól

# Elektrotónusos potenciál – I.



## Ingerlés (pozitív áram) során:

- Késleltetett,
- Lekerekített,
- Telítésbe hajló (1-exponenciális)
- Depolarizáció

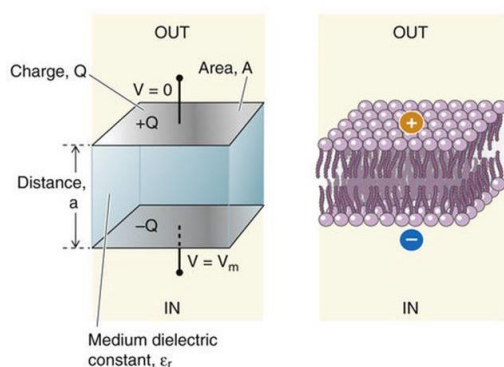
## Ingerlés megszűntével

- Lecsengés (exponenciális)

## Konklúzió:

- A sejtmembrán ingerlésre az RC kör feltöltéséhez és kisüléséhez hasonló potenciálváltozásokat mutat.

## Sejtmembrán, mint RC kör I.



$$E = \frac{U}{d} = \frac{70mV}{5nm} = 1,4 \cdot 10^7 \frac{V}{m}$$

### Lipid kettősréteg, mint kondenzátor

- Hidrofób mag: jó szigetelő
- Felületi töltésfelhalmozódás mindkét oldalon
- Fajlagos kapacitás
  - Időben állandó
  - Emlős neuronra:

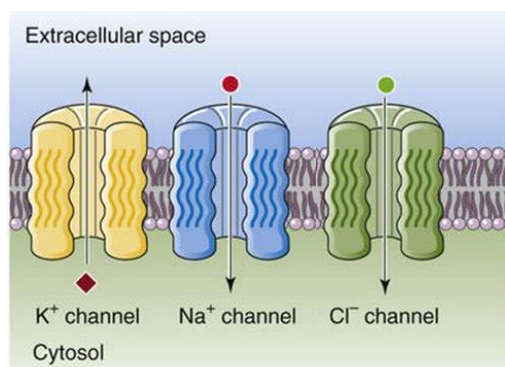
$$C_m = 10 \text{ nF/mm}^2$$

$$Q = \sim 4 \cdot 10^{11} \text{ C/cm}^2$$

$$C_m = \frac{C}{A} = \frac{Q}{UA}$$

- $A_{\text{neuron}} = 0.01\text{-}0.1 \text{ mm}^2$
- $C_{\text{neuron}} = 0.1\text{-}1 \text{ nF}$

## Sejtmembrán, mint RC kör II.



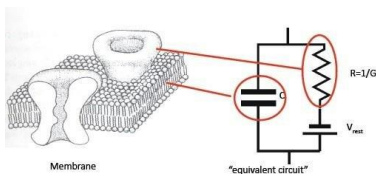
### Ioncsatornák, mint ellenállások

- Ionszelektív permeabilitás
- Vezetőképességnek megfelelő ionáramok – szivárgó áram
- Vezetőképesség
  - Nyugalmi állapotban állandó
  - $G_K / G_{Na} / G_{Cl} = 1 / 0.04 / 0.45$  (agyi idegjelek)
  - Depolarizáció hatására megváltozik
  - Kísérletesen meghatározható (clamp-technikák)

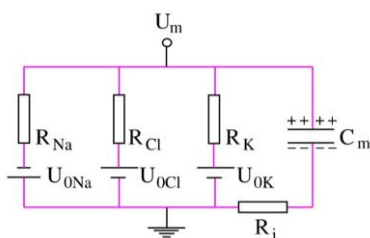
$$R_i = \frac{1}{G_i}$$

$$\frac{1}{R_{össz}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{R_i}$$

# Sejtmembrán elektromos modellje



Burke, Ryan. (2017). Investigating the role of voltage-gated ion channels in pulsed electric field effects in excitable and non-excitable cell lines.



## Párhuzamos RC-kör

- Minden releváns ionfajtára:

- permeabilitás → vezetőképesség → ellenállás
- egyensúlyi potenciál → elektromotoros erő ( $U_{0,i}$ )

$$U_{0i} = \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{c_i^{ext}}{c_i^{int}} \quad \text{Nerst egyenlet}$$

$i$ -dik ion konduktív árama

$$I_j = \frac{U_m - U_{0i}}{R_i}$$

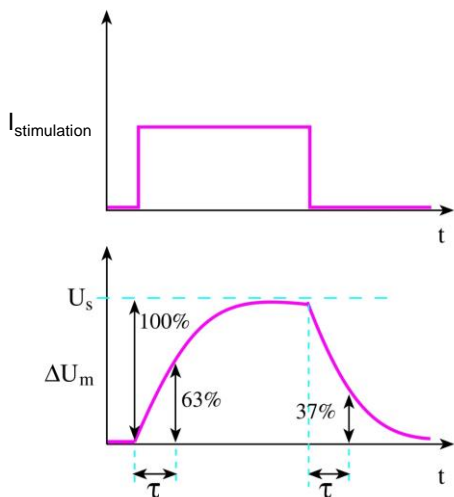
kondenzátor kapacitív árama

$$I_c = \frac{\Delta Q}{\Delta t} = C_m \frac{\Delta U_m}{\Delta t}$$

**GHK:** teljes áram = 0

$$\Sigma I = I_c + \Sigma I_j - I_{ingertlő} = 0$$

# Elektrotónusos potenciál – II.



## Gradált depolarizáció stimuláció hatására („feltöltés”)

- (1-exponenciális) időfüggés („feltöltődés”):

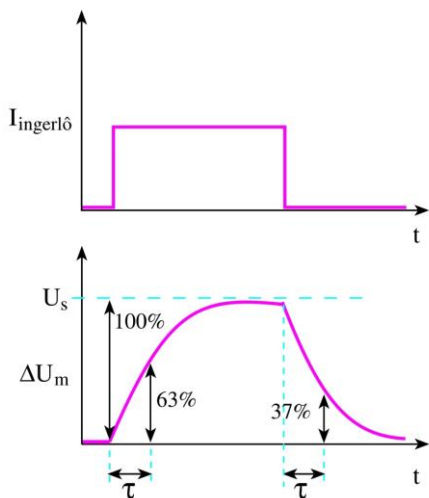
$$U_m(t) = U_t \left[ 1 - e^{-\frac{t}{R_m C_m}} \right]$$

$U_t$ : telítési MP  
 $R_m$ : membrán ellenállás  
 $C_m$ : membrán kapacitás  
 $t$ : eltelt idő

- Depolarizáció mértéke ( $\Delta U_m$ ) arányos az ingerlő áram amplitudójával
- Membrán időállandója:** ahhoz szükséges idő, hogy a membránpotenciál-változás elérje a telítési érték 63%-át (1-(1/e)-ed részét).

$$\tau = R_m C_m$$

## Elektrotónusos potenciál – III.



### Potenciálváltozás az ingerlés megszűnte után

- Exponenciális lecsengés („kisülés”):

$$U_m(t) = U_t \cdot e^{-\frac{t}{R_m C_m}}$$

$U_t$ : telítési MP

$R_m$ : membrán ellenállás

$C_m$ : membrán kapacitás

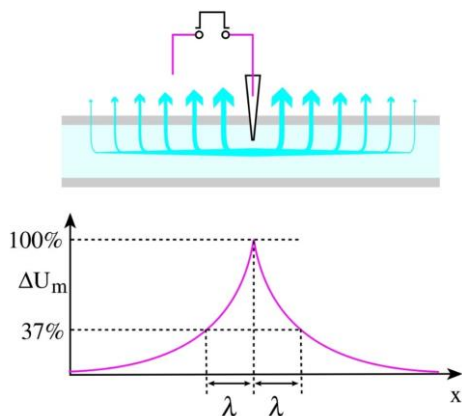
$t$ : eltelt idő

- Membrán időállandója:** A telítési potenciál 37%-nak ( $U_t/e$ ) eléréséhez szükséges idő.

$$\tau = R_m C_m$$

- A folyamat során a pillanatnyi potenciált meghatározza:
  - Időállandó ( $R_m$ ;  $C_m$ )
  - Stimuláció nagysága és időtartama.

## Membránpotenciál-változás terjedése



Az ingerlés helyétől távolodva exponenciális csökkenés

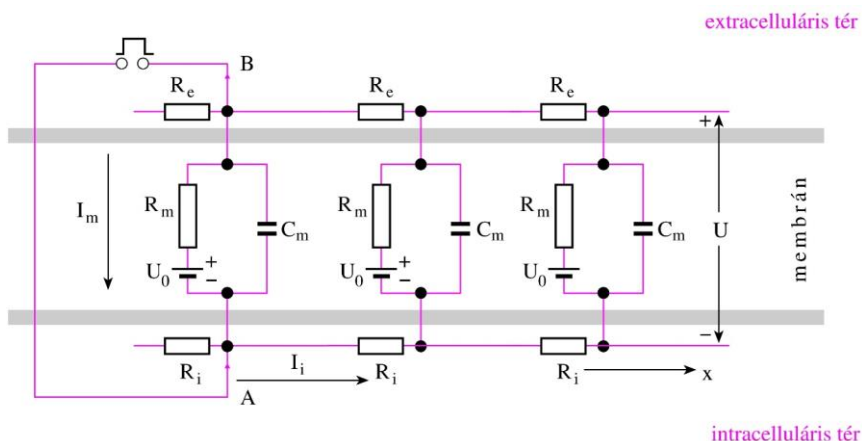
$$U_m(x) - U_m(x_0) = e^{-\frac{x}{\lambda}} \quad \leftarrow \text{térkonstans}$$

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

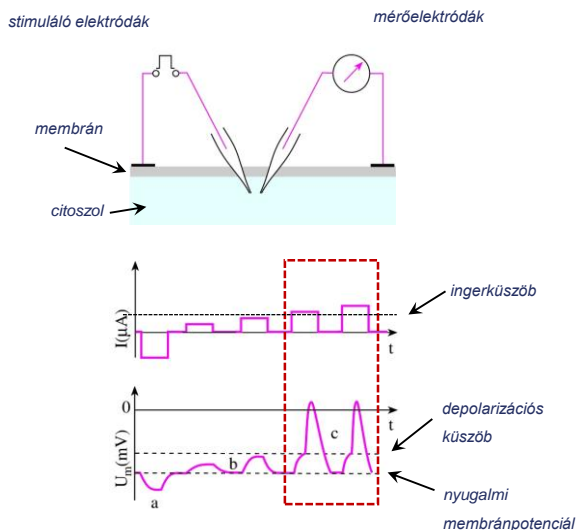
**Membrán térkonstansa:** Az a távolság amelyen az ingerléssel kiváltott maximális potenciálváltozás az e-ad részére (37%-ra) csökken.

# Membránpotenciál-változás terjedése

Nagyobb membránszakasz modellje



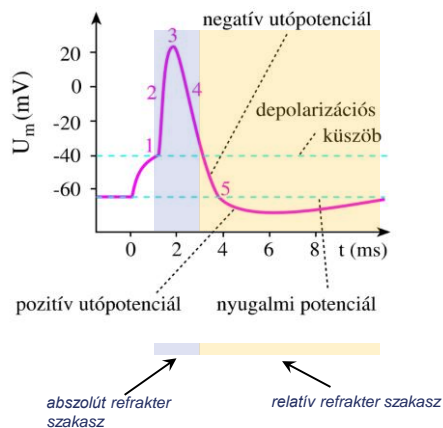
## Akciós potenciál



- A nyugalmi MP hirtelen, gyors, átmeneti és tovaterjedő megváltozása.
- Csak ingerelhető sejtekben: neuronok, izomsejtek
- Kiváltója: depolarizációs küszöbértéket meghaladó MP változás
- Digitális - „mindent vagy semmit” válasz
- Állandó amplitudó
- Jellegzetes, mindig azonos lefutású jelalak – nem függ a stimulus nagyságától vagy időtartamától
- Néhány ms időtartam, kb. 100 mV amplitudó
- Egy irányba terjed a sejt mentén.



# Akciós potenciál

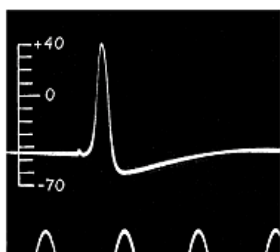


## Szakszai:

- #1 **hypopolarizáció** (elektrotónusos, lassú)
- #2 **depolarizáció** (gyors)
- #3 **csúcspotenciál**
- #4 **repolarizáció** (gyors)
- #5 **hyperpolarizáció**

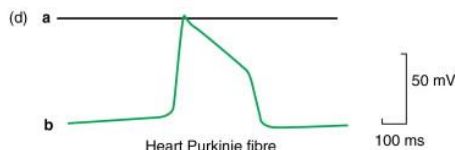
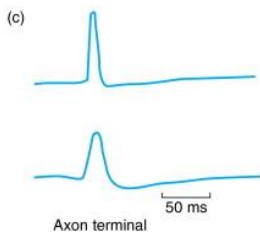
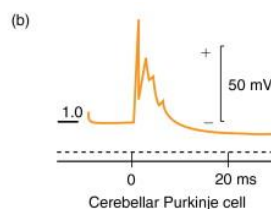
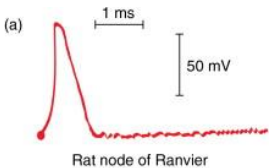
- Alak és csúcspotenciál sejttípus-függő
- Depolarizációs küszöb: sejttállapot-függő, AP alatt is változik
  - Abszolút refraktív szakasz:**  $\infty$  küszöb
  - Relative refractive period:** magasabb küszöb – folyamatosan normalizálódik

# Akciós potenciál - példák



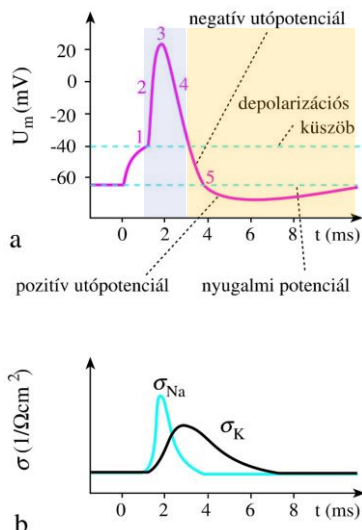
The first intracellular recording of an action potential, from squid axon. (Time calibration, 2 ms.)

Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. *Nature* 144, 710–712 (1939).



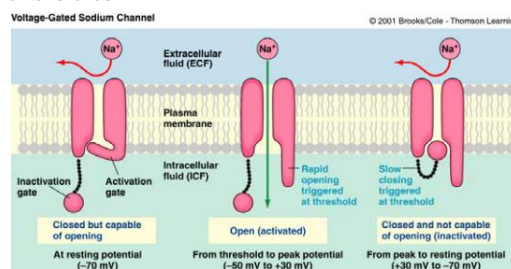
doi.org/10.1016/B978-0-12-397032-9.00004-2

## Akciós potenciál – ionáramok I.

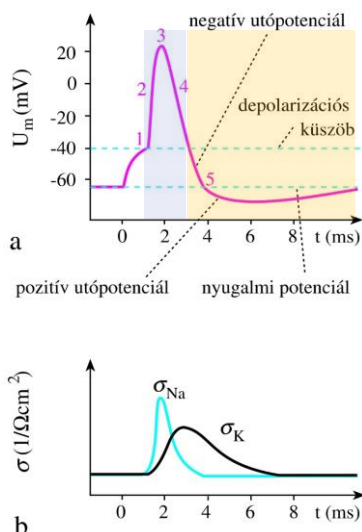


### Feszültségvezérelt $Na^+$ -csatornák állapotai

- Nyugalmi:** zárt, nyugalmi potenciálon
- Aktív:** depolarizációs küszöb felett → csatorna nyitás →  $Na^+$  beáramlás → depolarizáció → még több  $Na^+$ -csatorna nyílik → további depolarizáció (+ feedback, Hodgkin ciklus)
- Inaktív:** aktiválást spontán követi → csatorna zár → abszolút refrakter szakasz

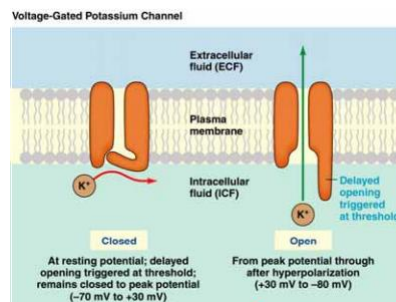


## Akciós potenciál – ionáramok II.

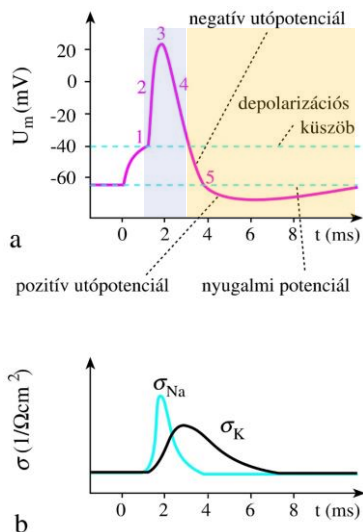


### Feszültségvezérelt $K^+$ -csatornák állapotai

- Zárt:** nyugalmi potenciálon
- Nyitott:** depolarizációs küszöböt elérve →  $K^+$ -csatornák késleltetve nyílnak →  $K^+$  kiáramlás → repolarizáció, hiperpolarizáció
- Lassan vált a két konformáció között



## Akciós potenciál – ionáramok III.

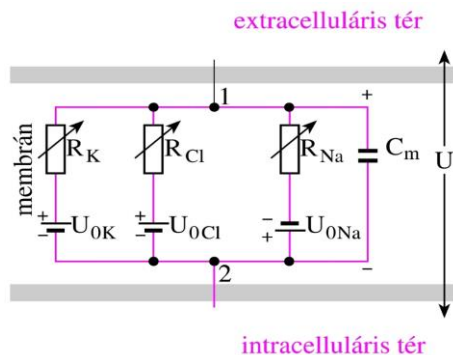


### $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ ATP-áz}$

- Helyreállítja a kationok koncentrációját a citoszólban
- $3 \text{ Na}^+ \text{ ki} / 2 \text{ K}^+ \text{ be} - 1 \text{ ATP hidrolízise}$

## Akciós potenciál modellezése

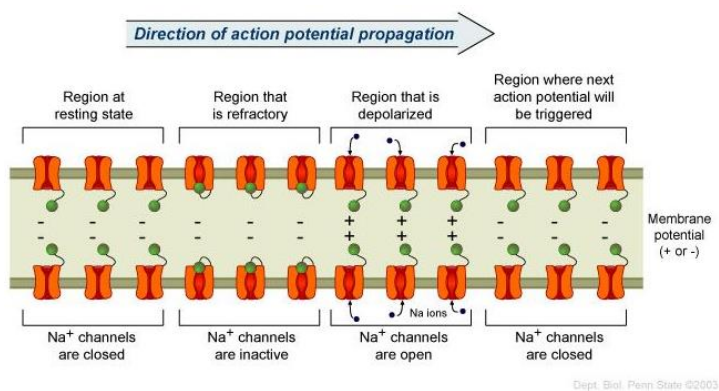
### Módosított elektromos membránmodell (Hodgkin)



- Az ionok permeabilitása (G) nem állandó
- A csatornák ellenállása MP-függő
- Vezetőképességek voltage-clamp módszerrel mérhetők
- $G(U_i)$  függvények meghatározhatók
- A modellbe helyettesítve az AP függvény kiszámolható
- Jó egyezés a kísérleti adatokkal

# Akciós potenciál – terjedése I.

## Terjedés a sejtmembrán mentén:



- A csúcspotenciál exponenciálisan csökken a távolsággal – **térkonstans** szerint.
- A csúcscsözei területeken is küszöb feletti a depolarizáció → AP keletkezik.
- A korábban aktivált területek  $\text{Na}^+$ -csatornái inaktiválódnak.
- Mire az abszolút refrakter szakasz elmúlik, a depolarizációs hullám eltávolodik → nincs reaktiváció
- **Egyirányú terjedés**
- $v \approx 1\text{--}30 \text{ m/s}$  (emlős neuronokban)

# Akciós potenciál – terjedése II.

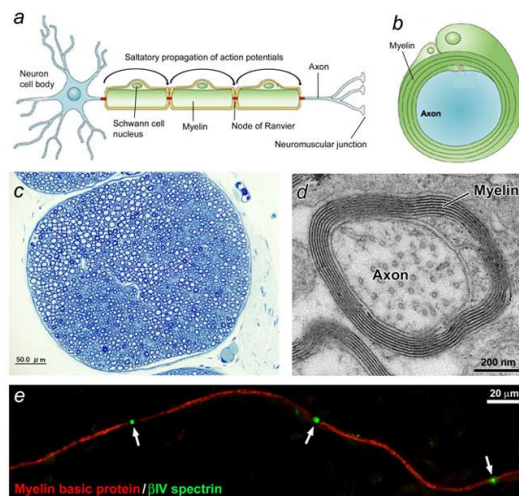
$$U_m(x) - U_m(x_0) = e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

← *térkonstans*

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

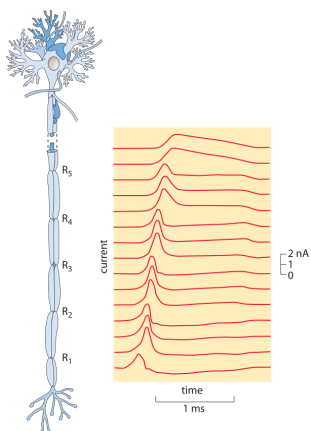
## Hogyan növelhető a terjedés sebessége?

- $R_m$  növelésével: **mielinizáció**
- $R_i$  csökkentésével: a sejt/axon átmérő növelésével – metabolikusan korlátos



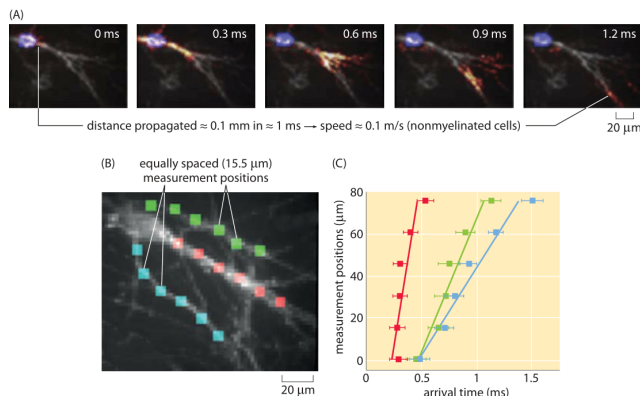
Susuki, K. (2010) Myelin: A Specialized Membrane for Cell Communication. *Nature Education* 3(9):59

## Akciós potenciál – terjedése III.



Measurement of the propagation of a nervous impulse. (Adapted from A. F. Huxley and R. Stampfli, J. Physiol. 108:315, 1949.)

<http://book.bionumbers.org/how-fast-are-electrical-signals-propagated-in-cells/>

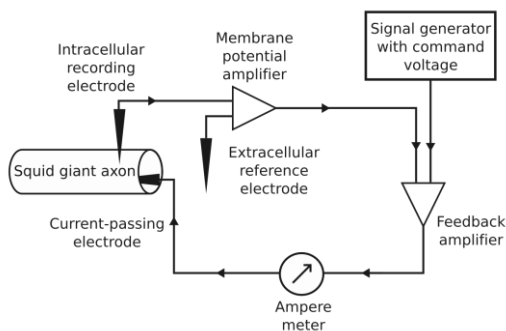


Optical measurement of action potential speed. (A) Series of images of the fluorescence in the cell as a function of time. (B) A series of equally spaced ( $15.5 \mu\text{m}$ ) measurement points along three different processes are used to measure the arrival time of a propagating action potential. (C) Arrival times for the three processes shown in part (B).

<http://book.bionumbers.org/how-fast-are-electrical-signals-propagated-in-cells/>

## Voltage clamp

### Kísérleti elrendezés



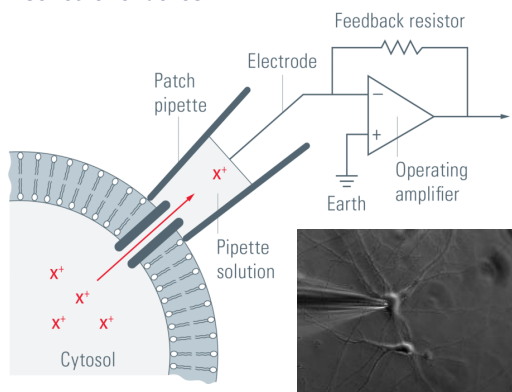
By smonsays - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=76499842>

### Alapelve

- Intracelluláris elektród #1: MP-t méri
- Intracelluláris elektród #2:
  - Áramot vezet a sejtbe, hogy a MP-t a kívánt értékre állítsa  $\rightarrow$  **MP rögzített**
  - Áramerősség egyenlő a transzmembrán ionárammal
- Csatornák szelektíven blokkolhatók ( $\text{Na}^+$ : tetrodotoxin;  $\text{K}^+$ : terta-etil ammónium)  $\rightarrow$  specifikus ionáramok
- Ionok MP-függő vezetőképessége meghatározható

# Patch clamp

## Kísérleti elrendezés



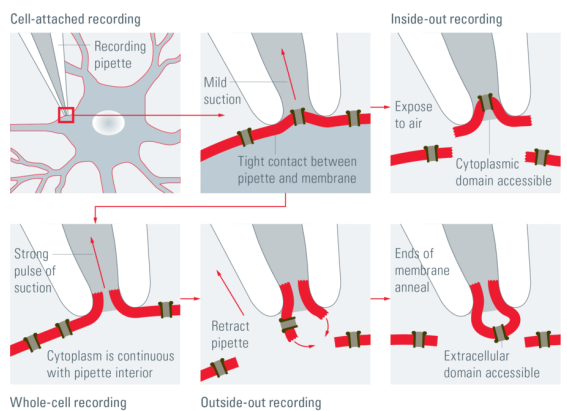
<https://www.leica-microsystems.com/science-lab/life-science/the-patch-clamp-technique/>

## Alapelve

- Üveg mikropipettát ( $d_{\text{hegy}} = 0,5-1 \mu\text{m}$ ) nyomunk a sejthez – benne mérőelektrod elektrolit-oldatban
- Nagy elektromos és mechanikai ellenállású kapcsolat alakul ki („giga-seal”)
- Sejt felszínén izolált folt (Cell Attached Patch; CAP)
- A folt 1–néhány ioncsatornát tartalmaz
- Voltage-clamp elrendezés → áramerősséget (pA) mérünk
- Egyedi csatornanyitás–egységnyi áramnövekmény
- $10^5-10^7$  ion / néhány ms; vezetőképesség:  $\sim \text{pS}$
- **Alkalmazások:**
  - Ioncsatorna-vizsgálatok (pl. gyógyszerkötődés hatása)

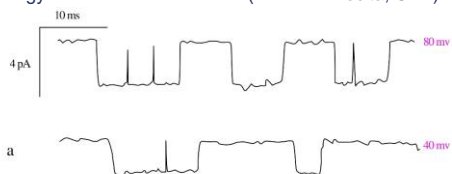
# Patch clamp

## Mérési elrendezések

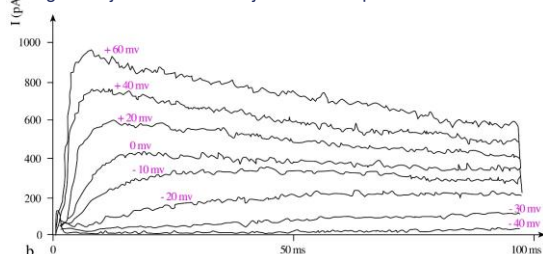


<https://www.leica-microsystems.com/science-lab/life-science/the-patch-clamp-technique/>

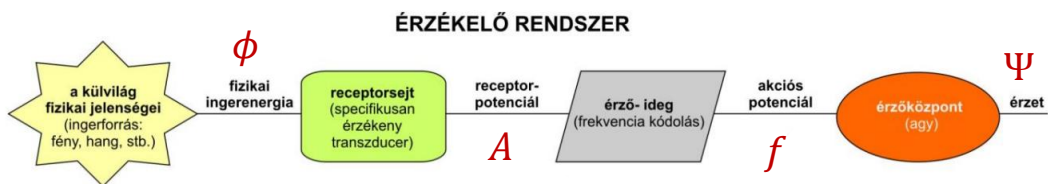
## Egyedi K<sup>+</sup> csatorna áramok (humán limfocita, CAP)



## Egész-sejt ionáramok a sejt növekvő depolarizációjánál



# Érzékelés folyamata



**Modalitás:** érzékelésmódok, pl. látás, hallás, szaglás, tapintás, ízlelés, szomjúság, fájdalom, izomfáradtság...

**Kvalitás:** pszichofizikai érzet (benyomás) pl. hangosság; hangmagasság; hangszín...

**Kvantitás:** érzet fokozatai, pl. son-hangosság

**Percepció:** érzetértelmezés, pl. zenei élmény

## Receptorok

### Receptorsejt

- Transzducer: fizikai/kémiai inger energiát receptorpotenciállá alakítja
- **Receptorpotenciál** (generátorpotenciál): lokális MP változás, amplitúdója az ingererősséggel változik – **amplitúdó kódolás**
- Specifikusan energiaszelektív
- Stimulus energiája – széles határok között változhat
- **Dinamika kompresszió/expandió:** a gyengébb stimulusok relatíve nagyobb/kisebb receptorpotenciált váltanak ki mint az erősebb stimulusok
- **Adaptáció:** állandó inger – lecsengő érzetválasz

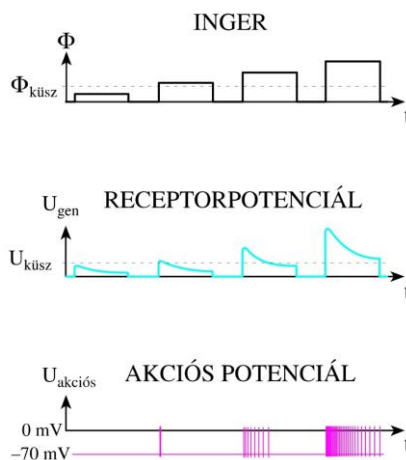
Osztályozás	Receptorsejt csoport	vagy Mit érzékel? (fizikai, kémiai mennyiségek)	Példa
Inger szerint	Fotoreceptor	Fény ( $J, \lambda$ )	Retina a szemben
	Kemoreceptor	Kémiai anyagok ( <i>koncentráció</i> )	Ízlelőbimbók a nyelven, szagérzők az orrban, vérkoncentráció-receptorok ( $O_2, CO_2$ )
	Termoreceptor	Hőmérséklet-változás ( $\Delta T$ )	Bőr mint hőérzékelő
	Mechanoreceptor	Nyomás (tapintás) ( $p$ )	Bőr, szőr
	Baroreceptor	Nyomás ( $p$ )	Érfal (arteria carotis)
Hely szerint	Exteroceptor	A külvilág állapotát	Szem, fül, orr, nyelv, bőr
	Interoceptor	A test belső állapotát	Baroreceptor az érfalban, izomfeszülés, fájdalomérzékelő
	Proprioceptor	Testrészeink térbeli helyzetét	Izomorsó, ízület
Bonyolultság szerint	Általános érzékszervek	Egyedi vagy csoportos receptorsejtek	Hő, tapintás
	Speciális érzékszervek	Összetett érzékszervek	Szem, fül, orr, nyelv (nagy számú receptorsejt)



# Érzőideg

## Idegsejt

- Receptorhoz kapcsolódik
- Érzékeli a receptorpotenciált
- Depolarizációs küszöböt meghaladva: akciós potenciál-sorozat keletkezik
- AP gyorsan terjed az idegrost mentén
- Érzőkéregbe jut
- Frekvenciakódolás: AP frekvenciája a receptorpotenciál nagyságától függ



# Pszichofizikai törvények – I.

## Weber-Fechner törvény

$$\psi = a \cdot \log_b \frac{\Phi}{\Phi_0}$$

$\psi$ : érzet erőssége  
 $a$  és  $b$ : állandók  
 $\Phi$ : absz. ingererősség  
 $\Phi_0$ : absz. küszöbinger

- Az érzet a relatív ingererősség logaritmusával arányos
- Korlátozott érvényesség

## Stevens törvény

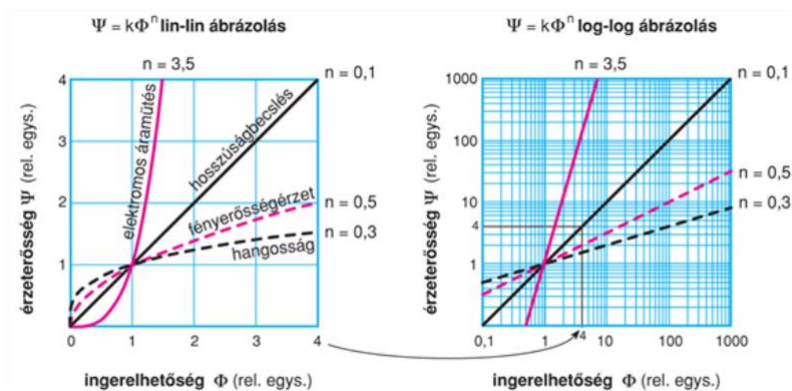
$$\psi = a \cdot \left[ \frac{\Phi}{\Phi_0} \right]^n$$

$a$  és  $n$ : állandók

- Az érzet a relatív ingererősség hatványával arányos
- Széleskörű érvényesség
- $n < 1 \rightarrow$  kompresszív függvény (pl. hangosság:  $n=0,3$ )
- $n > 1 \rightarrow$  expanzív függvény (pl. áramütés:  $n=3,5$ )



## Pszichofizikai törvények – II.



A Stevens-törvény ábrázolása lin-lin, ill. log-log koordináta-rendszerben

Köszönöm a figyelmet!

Dr. Bozó Tamás