

DFT Biofizika

6. Membránpotenciál

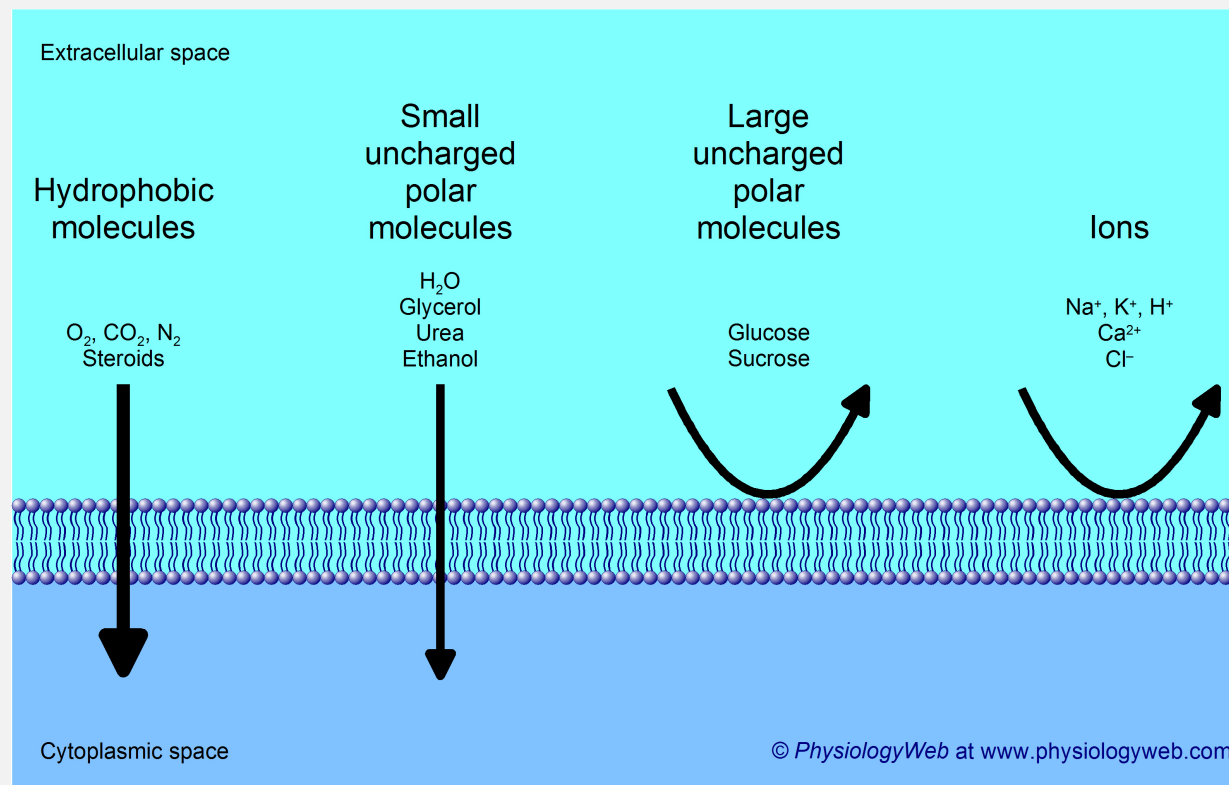
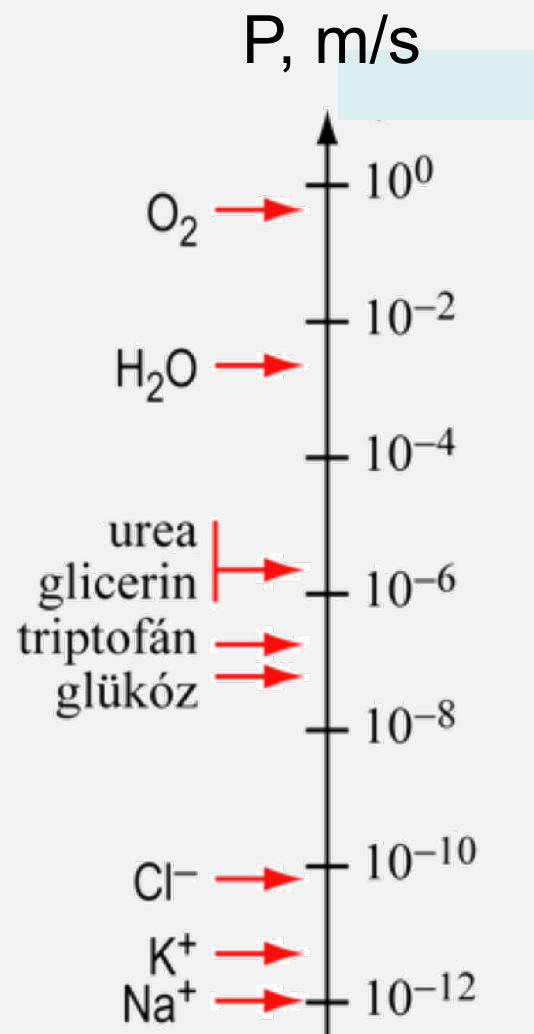
Nyugalmi és akciós potenciál. Ingerületterjedés. EKG jel és mérése.

Dr. Liliom Károly

karoly.liliom.mta@gmail.com

2023. 11. 14.

Diffúzió membránon keresztül

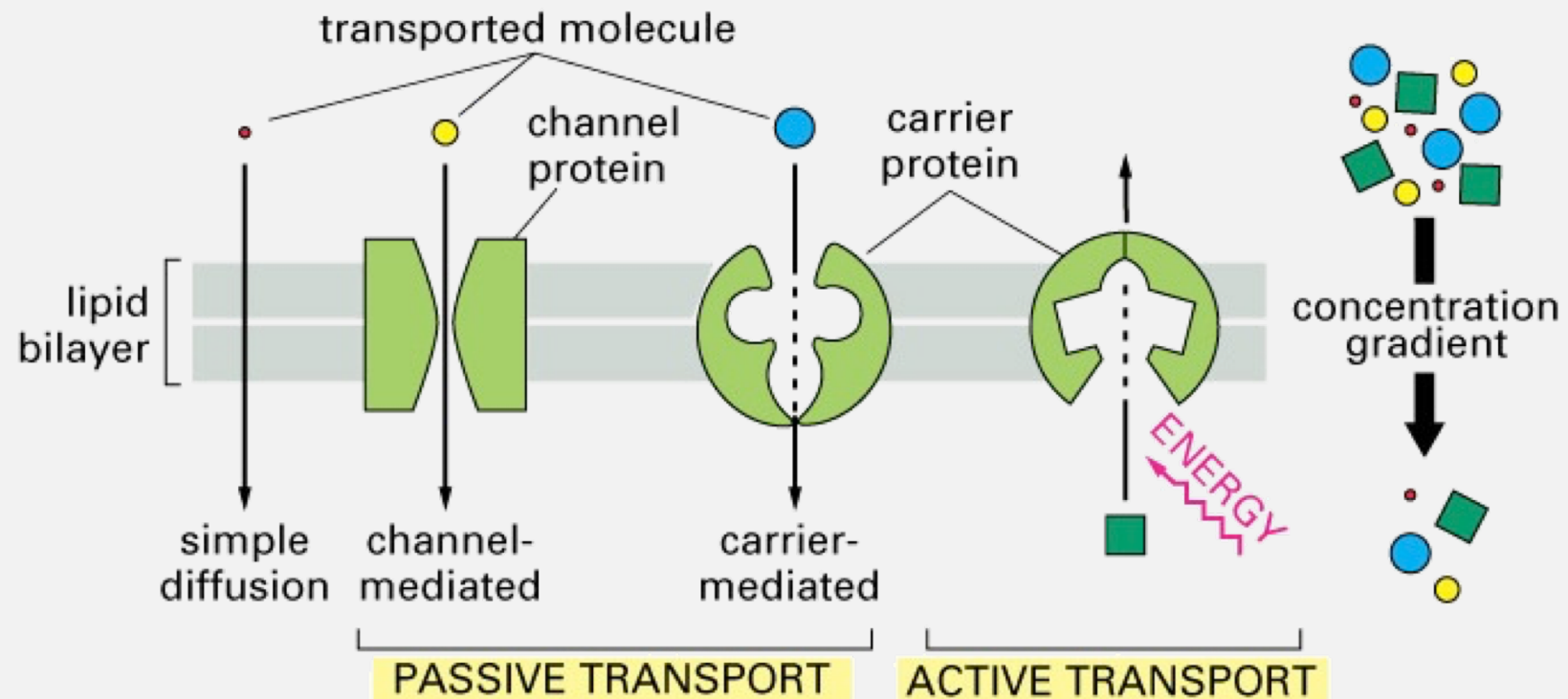


Fick I. tv.: $J = -P \Delta c$

P : permeabilitási együttható

$[P] = \text{m/s}$

Transzport biológiai membránokban



- a biológiai membránokban a szabad diffúzió erősen korlátozott
- a szállítás mechanizmusa szerint a transzport lehet szállító molekula nélküli (csatornán keresztül), illetve szállító molekulával segített
- a transzport energiaigénye szerint lehet passzív vagy aktív

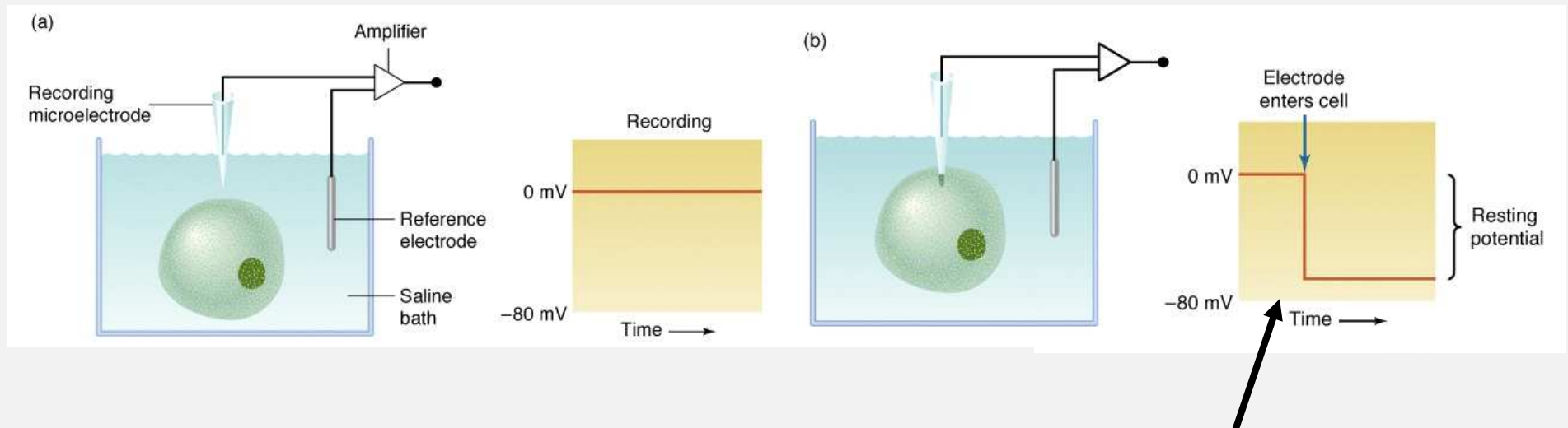
Tapasztalat-1:

A sejtmembrán két oldalán különbözik az ionösszetétel.

Szövet	C _{Intracelluláris} (mmol/l)			C _{Extracelluláris} (mmol/l)		
	[Na ⁺] _i	[K ⁺] _i	[Cl ⁻] _i	[Na ⁺] _e	[K ⁺] _e	[Cl ⁻] _e
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

Tapasztalat-2:

A sejtmembrán két oldala között elektromos potenciálkülönbség van!



nyugalmi potenciál $\sim -60 - -90$ mV

Nyugalomban (!?) valamennyi sejt belseje negatív elektromos potenciált mutat a membrán külső felszínéhez képest.

Ionok diffúziója membránon keresztül

$$\text{Fick I. } J_m = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

Ionokra: kémiai potenciál és elektromos potenciál együttesen!

elektrokémiai potenciál:

$$\mu_e = \mu + zF\varphi$$

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

k-adik ion anyagáram-sűrűsége

Elektrokémiai egyensúly

$$\mu_e = \mu + zF\varphi$$



$$\mu_{e,i}^{II} - \mu_{e,i}^I = 0$$



$$\mu_0 + RT \ln c_i^I + zF\varphi_i^I = \mu_0 + RT \ln c_i^{II} + zF\varphi_i^{II}$$



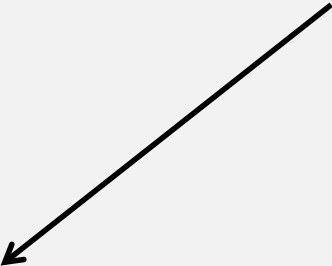
egyensúlyi
potenciál $\longrightarrow \varphi_i^I - \varphi_i^{II} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_i^I}{c_i^{II}}$ Nernst-egyenlet

Donnan modell - egyensúlyi modell

- az elektrokémiai potenciál egyenlő a membrán két oldalán
- a membrán csak a K^+ -ra nézve átjárható
- a sejt és környezete termodinamikailag zárt rendszer

$$\varphi_e - \varphi_i = - \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}$$

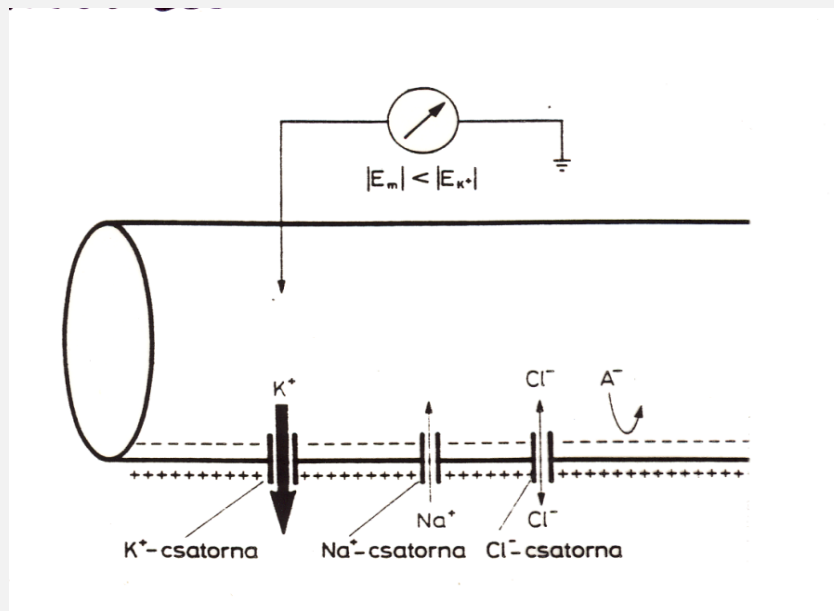
A Donnan-modell tehát nem írja le a membránpotenciál kialakulását!



Szövet	Nyugalmi potenciál (mV)	
	számított	mért
Tintahal óriásaxon	<i>91</i>	62
békaizom	<i>103</i>	92
patkányizom	<i>92,9</i>	92

Dinamikus egyensúlyi vagy transzportmodell

a membrán nemcsak a K^+ -ra nézve átjárható, de az egyes ionokra nézve a permeabilitása különböző



az egyes ionok fluxusa $\neq 0$,
de az eredő fluxus $= 0$

Transzportmodell

az eredő fluxus = 0

$$\Sigma J = J_{K^+} + J_{Na^+} + J_{Cl^-} = 0$$

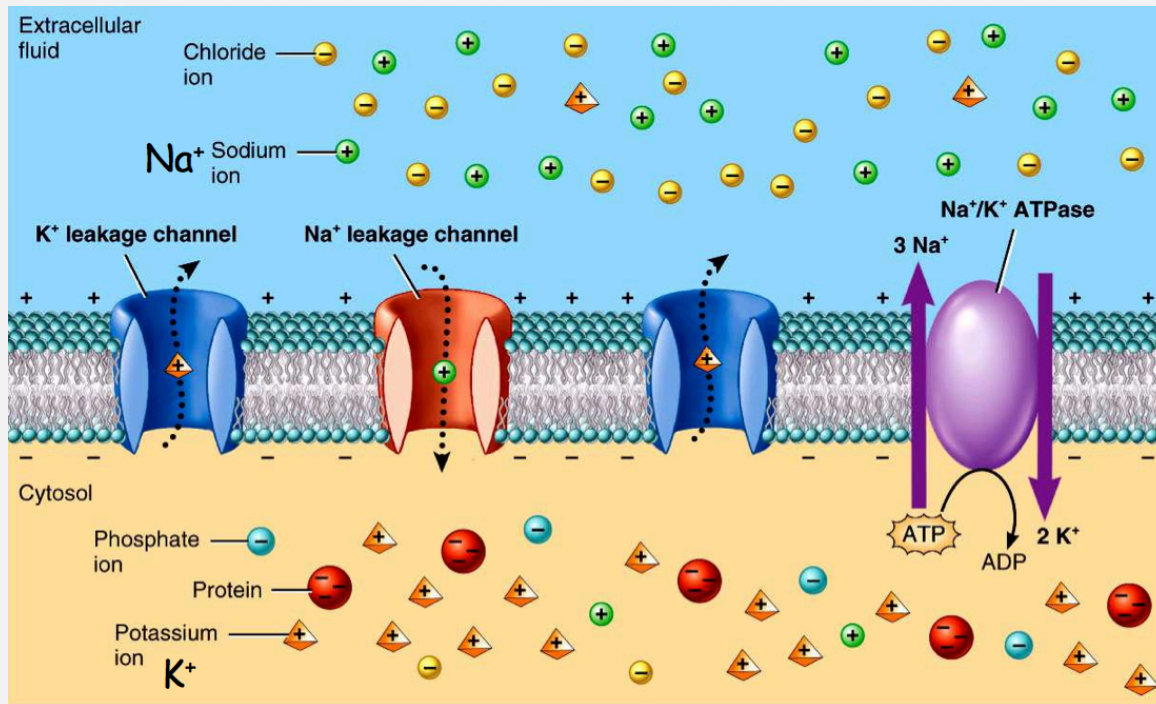
$$J_k = -D_k \left(\frac{\Delta c_k}{\Delta x} + c_k \frac{z_k F}{RT} \frac{\Delta \varphi}{\Delta x} \right)$$

$$\varphi_e - \varphi_i = -\frac{RT}{F} \ln \frac{\Sigma p_k^+ c_{ke}^+ + \Sigma p_k^- c_{ki}^-}{\Sigma p_k^+ c_{ki}^+ + \Sigma p_k^- c_{ke}^-}$$

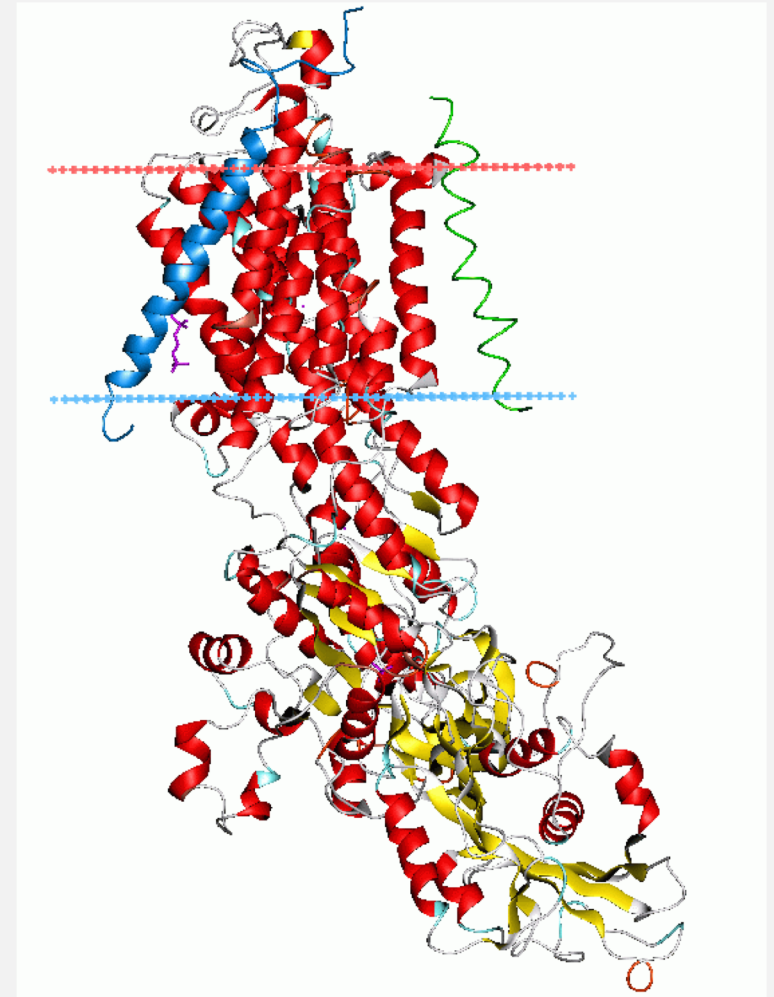
Goldman – Hodgkin – Katz egyenlet

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,05 : 0,45$$

Na-K pumpa nélkül nincs membránpotenciál



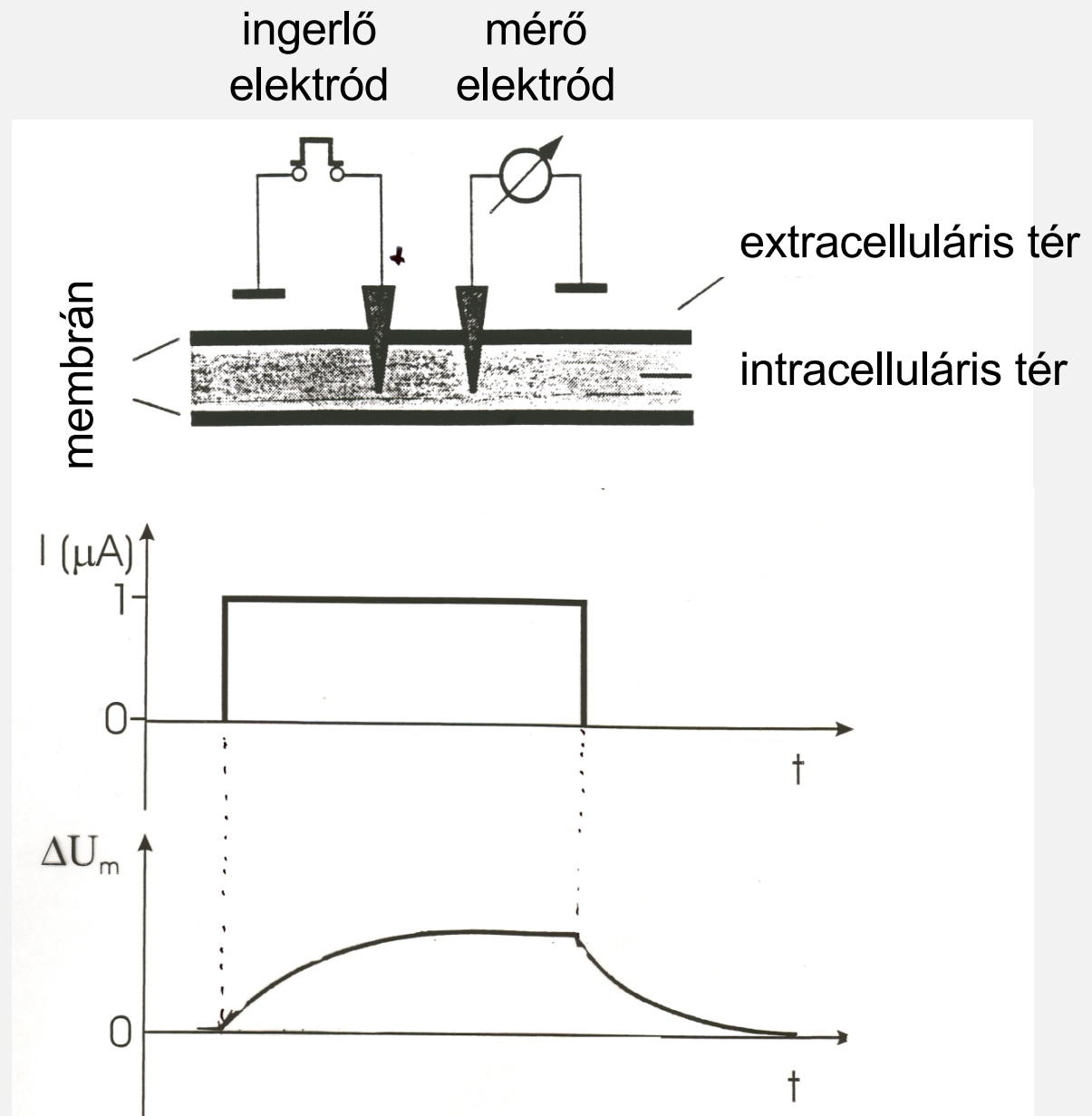
A sejtek energiafelhasználásának mintegy negyede a Na-K pumpa folyamatos működésére fordítódik!



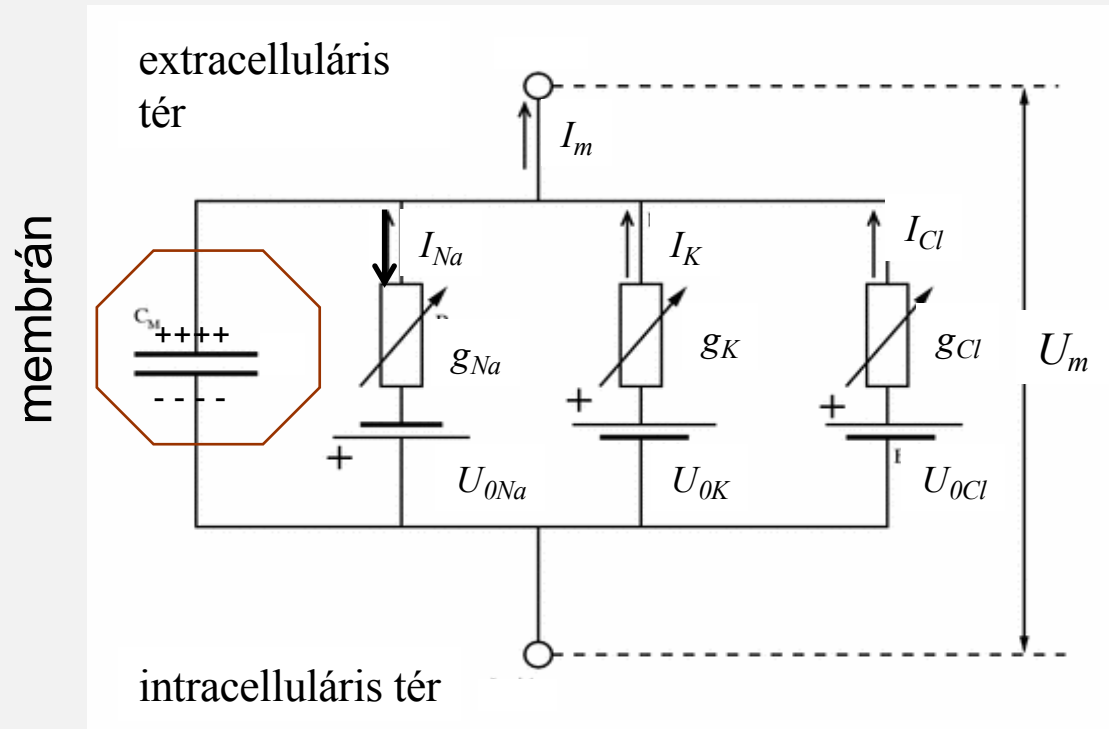
A membrán "passzív" elektromos tulajdonságai

Kísérlet

Áramirány :
pozitív töltések
áramlásának
iránya.



A sejtmembrán elektromos modellje:



vezetőképesség
(ellenállás)

kapacitás

$$I_m = I_{ion} + I_c$$

Konduktív áram

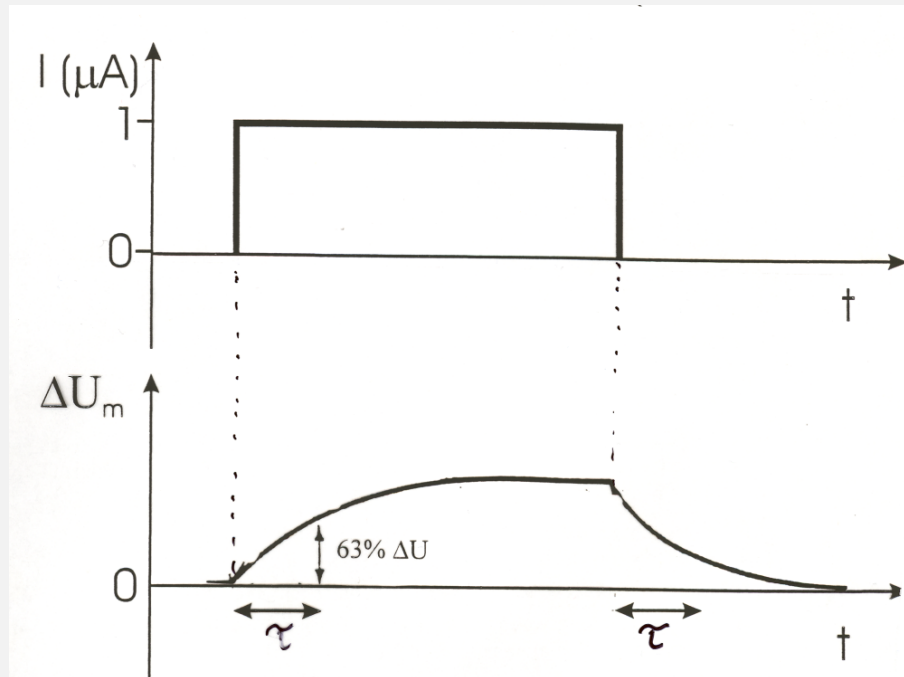
Kapacitív áram

Változik, ha a csatorna
vezetőképessége potenciálfüggő

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

A nyugalmi potenciál helyi megváltozása

helyi potenciál: a sejtmembrán kis részletén átmenetileg kialakuló potenciálváltozás



a membrán
kapacitása

a membrán
ellenállása

$$\tau = C_m R_m$$

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

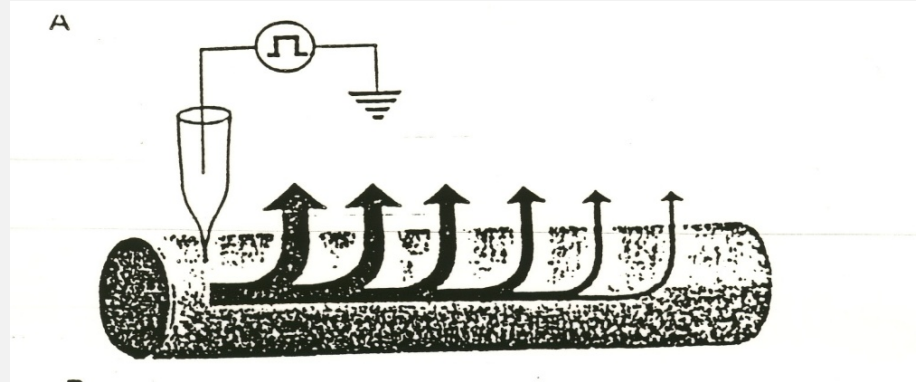
$\tau = a$ membrán időállandója:

az az idő, ami alatt az impulzussal keltett feszültségváltozás

- eléri a telítési érték 63%-át vagy
- az ingerlés megszűnte után e-ed részére csökken

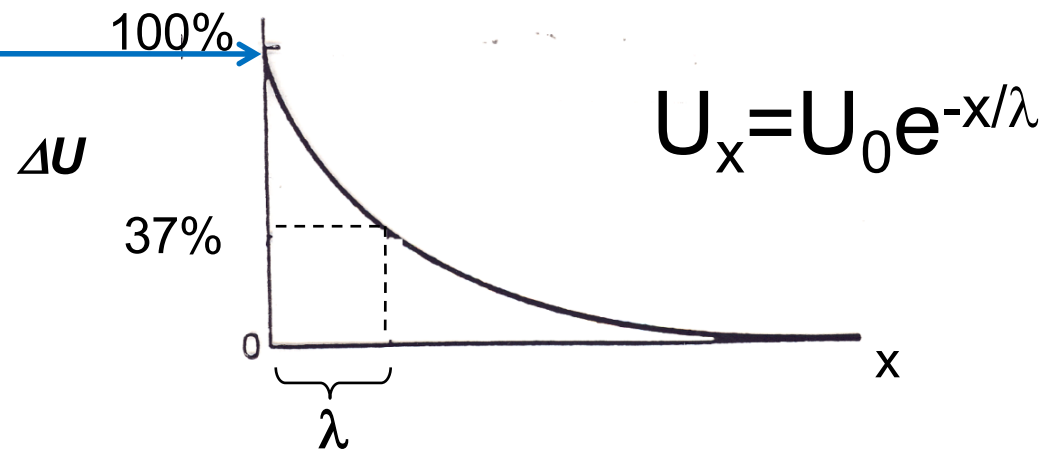
A nyugalmi potenciál helyi megváltozása

helyi potenciál: a sejtmembrán kis részletén átmenetileg kialakuló potenciálváltozás



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

Változás az
ingerlés helyén



$\lambda = a$ membrán térkonstansa:

az a távolság, amely alatt az impulzussal keltett feszültségváltozás
maximális értékének e-ed részére csökken

A nyugalmi potenciál helyi megváltozása

helyi potenciál: a sejtmembrán kis részletén átmenetileg kialakuló potenciálváltozás

Kiváltható:

- kísérletileg áramimpulzusokkal
- élettanilag: adekvát ingerekkel
- posztszinaptikus membránon neurotranszmitterekkel:

Jelentősége: érzékelés, ingerületvezetés, jelátadás

obligát

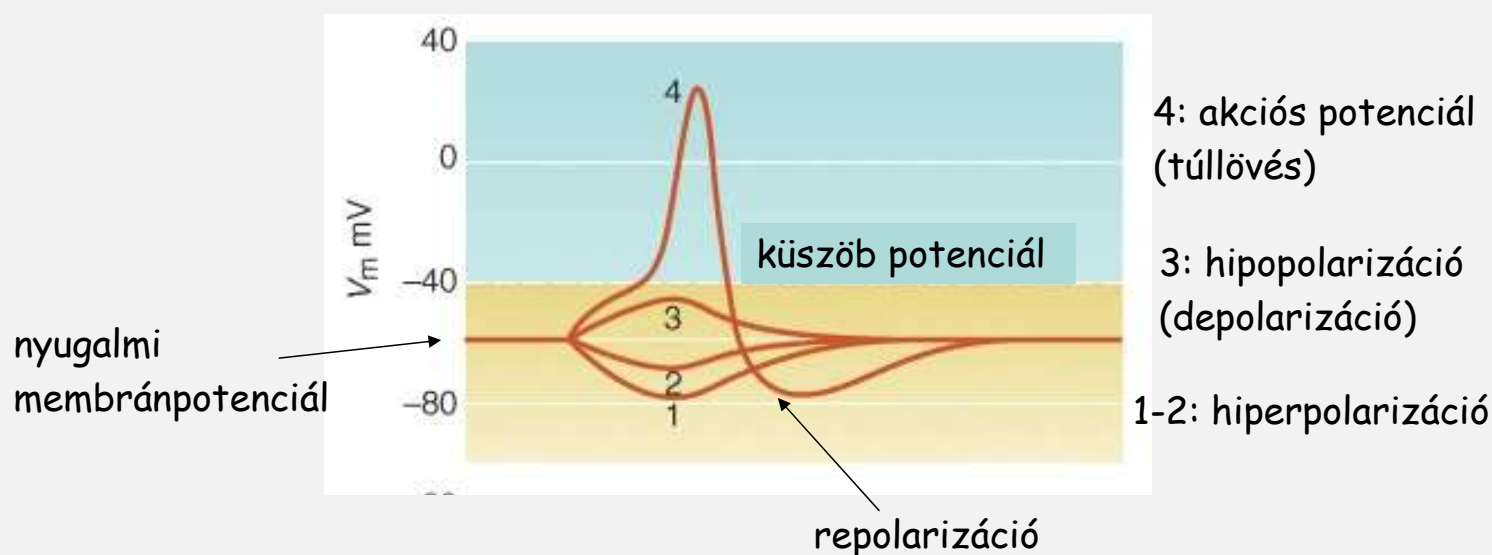
ugrásmentes (analóg)

változtatható amplitúdójú

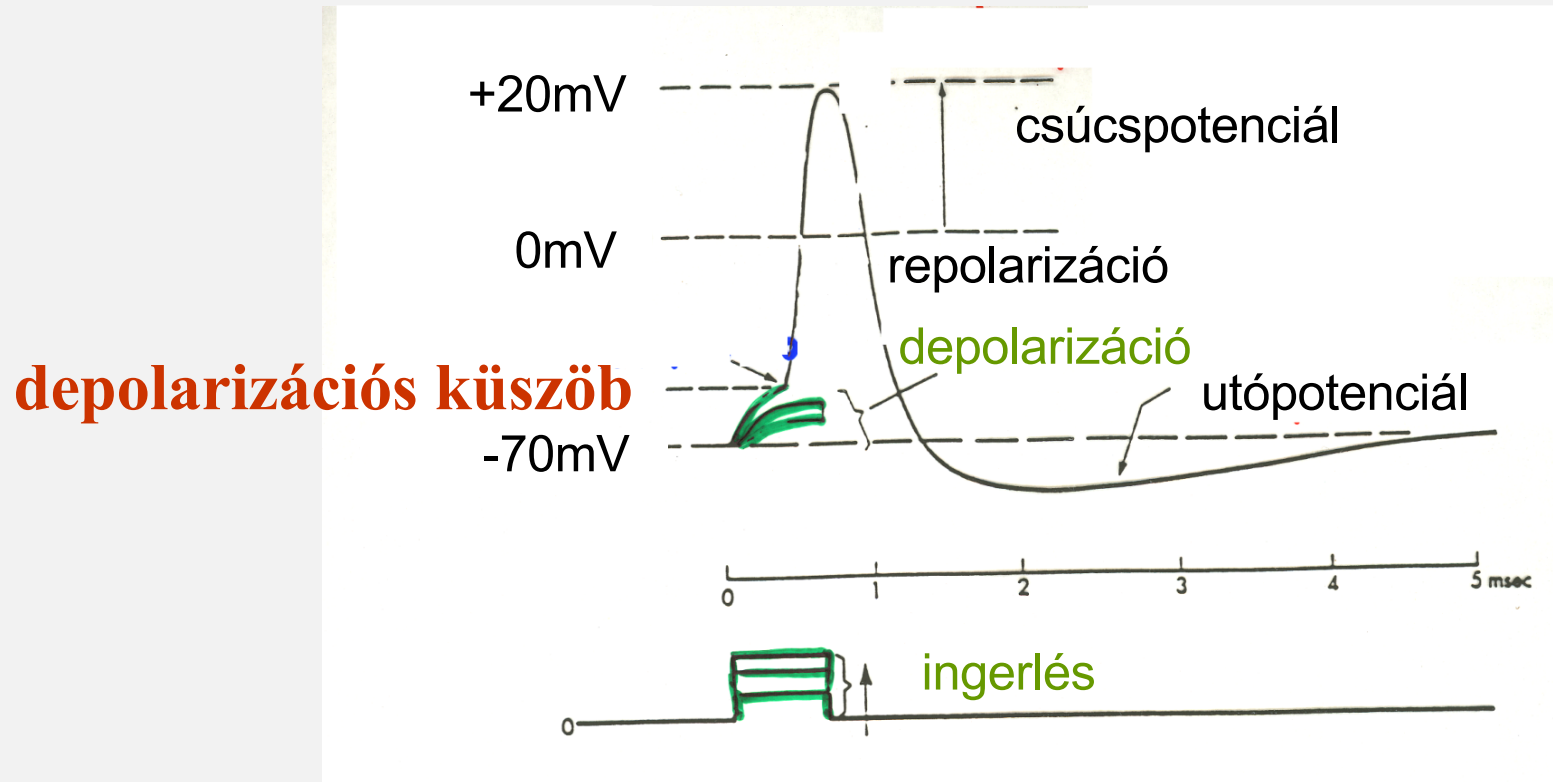
változtatható irányú

lokalizált (lecseng)

TÉR- és IDŐBELI SZUMMÁCIÓ = helyi potenciálok összegződése



Az akciós potenciál kialakulása




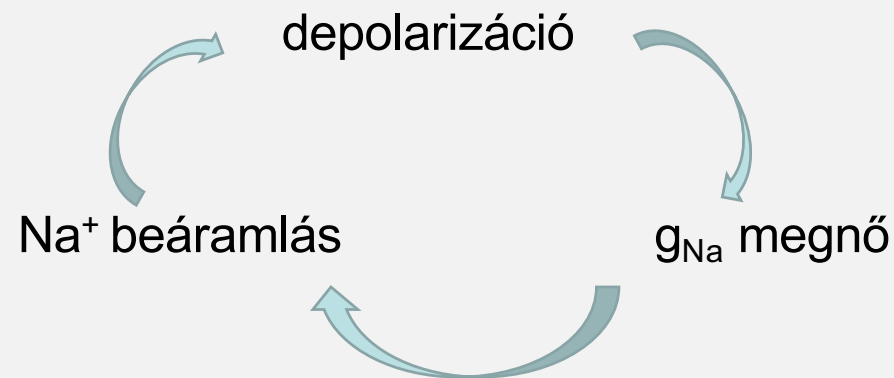
fakultatív

azonos amplitúdójú – minden vagy semmi
nem lokalizált

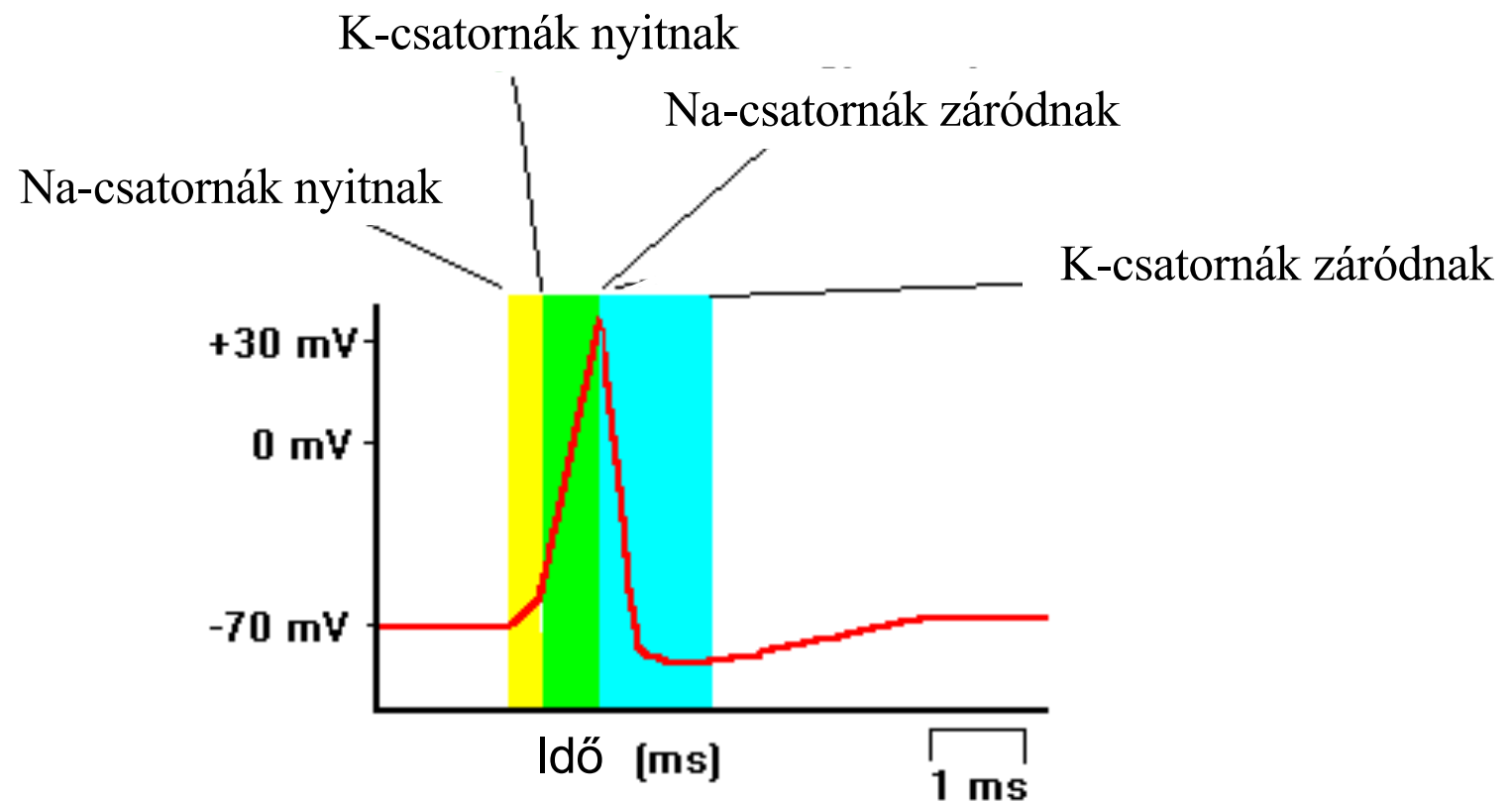
Hodgkin-Katz hipotézise az akciós potenciál kialakulásáról

feszültségfüggő ioncsatornák működése


$$\varphi_e - \varphi_i = -\frac{RT}{F} \ln \frac{\Sigma p_k^+ c_{ke}^+ + \Sigma p_k^- c_{ki}^-}{\Sigma p_k^+ c_{ki}^+ + \Sigma p_k^- c_{ke}^-}$$

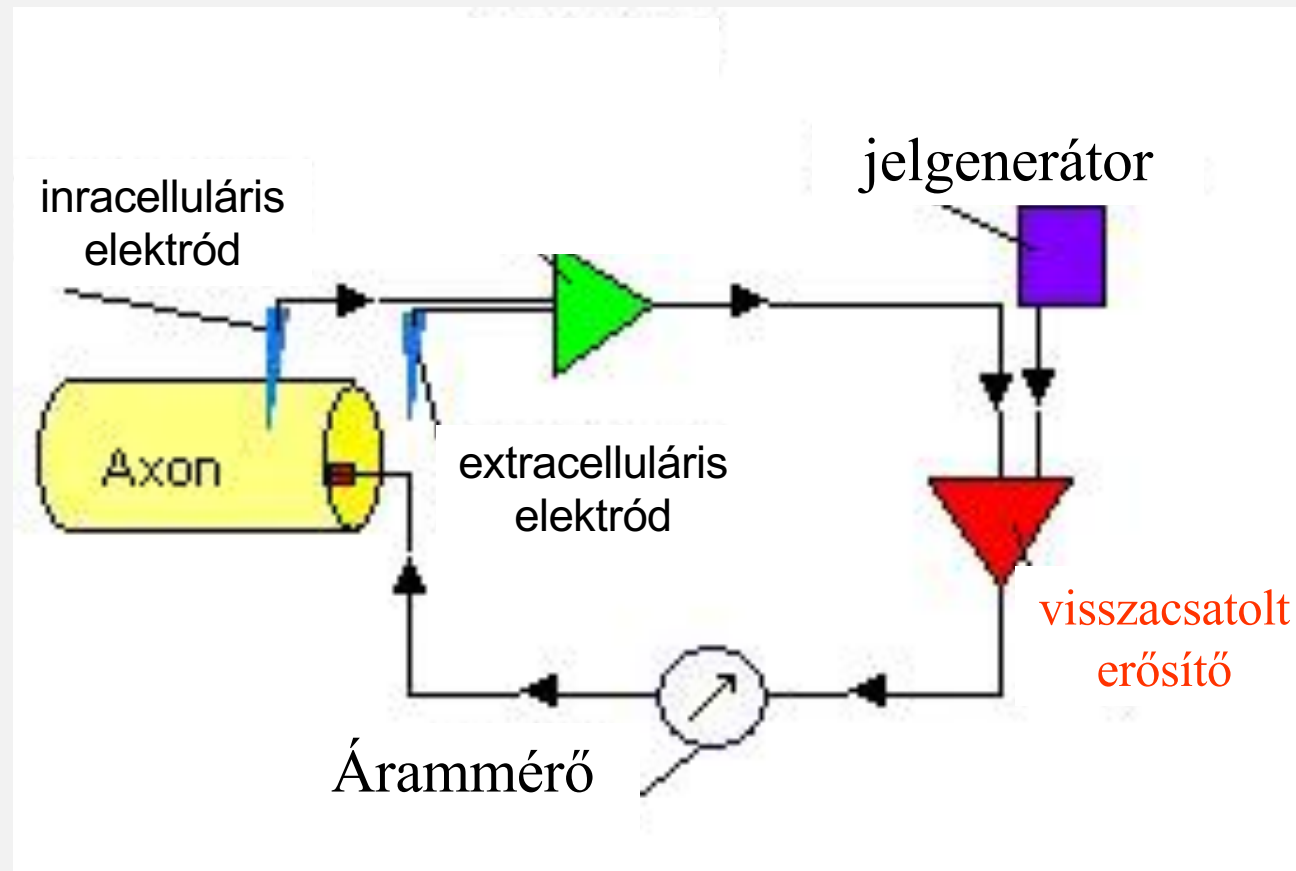


Hodgkin-Katz hipotézise az akciós potenciál kialakulásáról



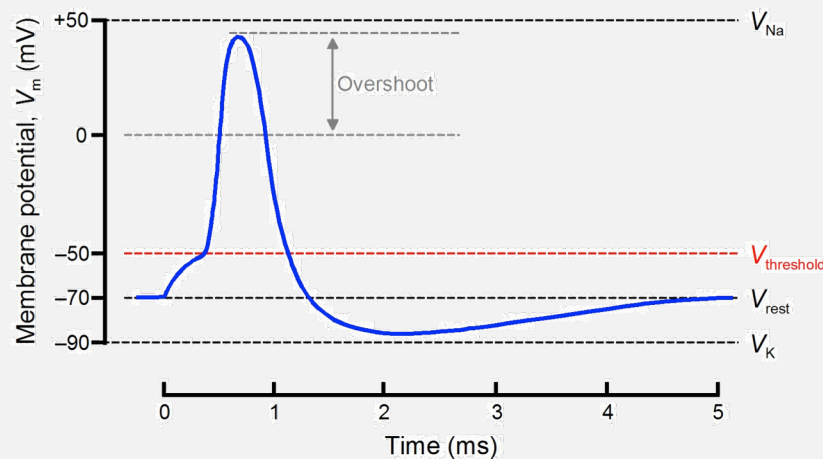
Hogyan lehetne az egyedi ionáramokat mérni?

Voltage Clamp



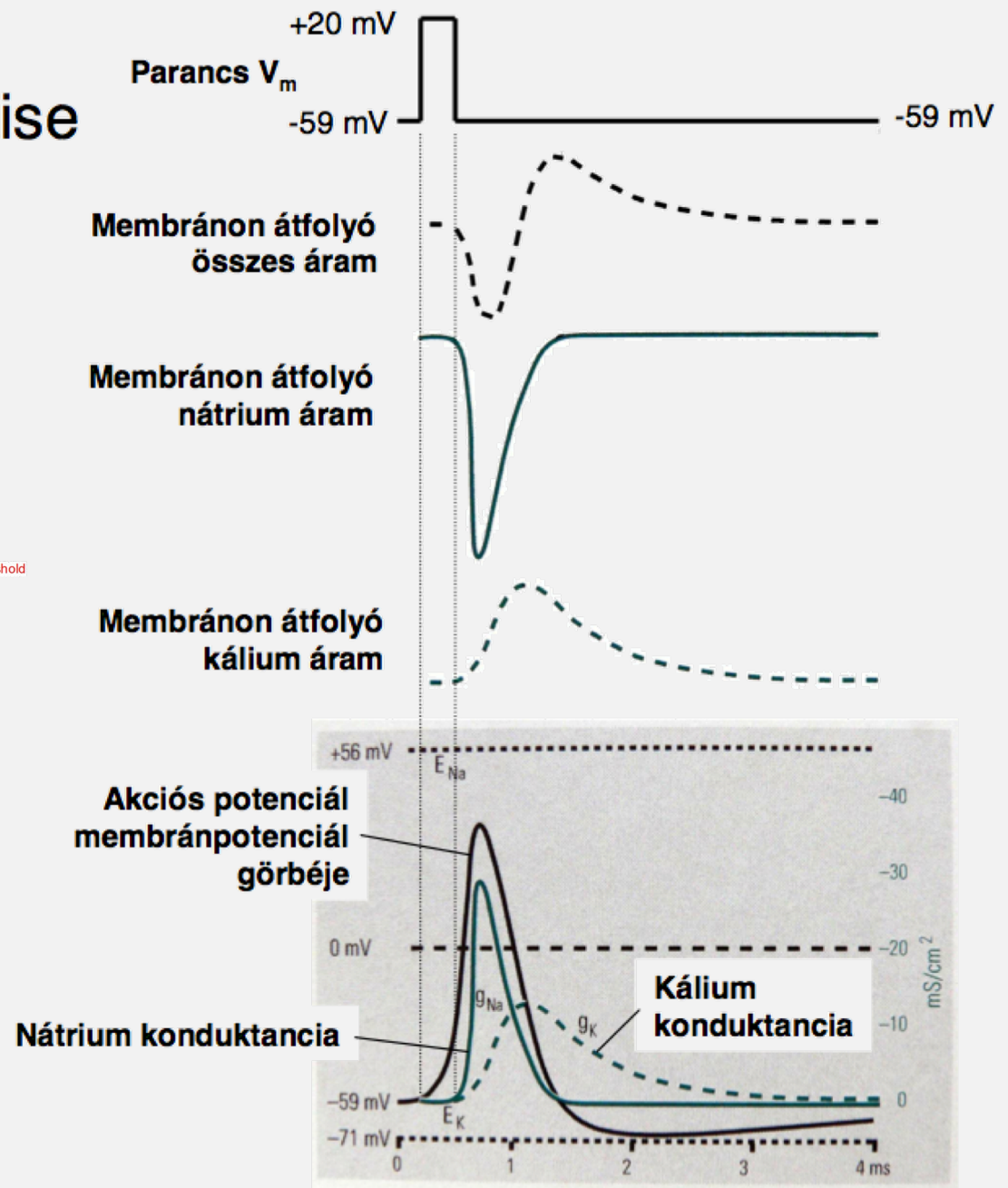
- membránpotenciált állandó értéken tartja
- az ionáramot – áramerősséget – méri

Az akciós potenciál voltage-clamp analízise



Ion-szelektív elektródák:

A küszöb-potenciál
elérésekor gyors Na^{2+} -
áram keletkezik, amit
lassabb K^{+} -áram követ.



■ Nátrium mozgás felelős az akciós potenciál kialakulásáért

1. Na influx depolarizálja a membránt (Hodgkin and Huxley, 1939)

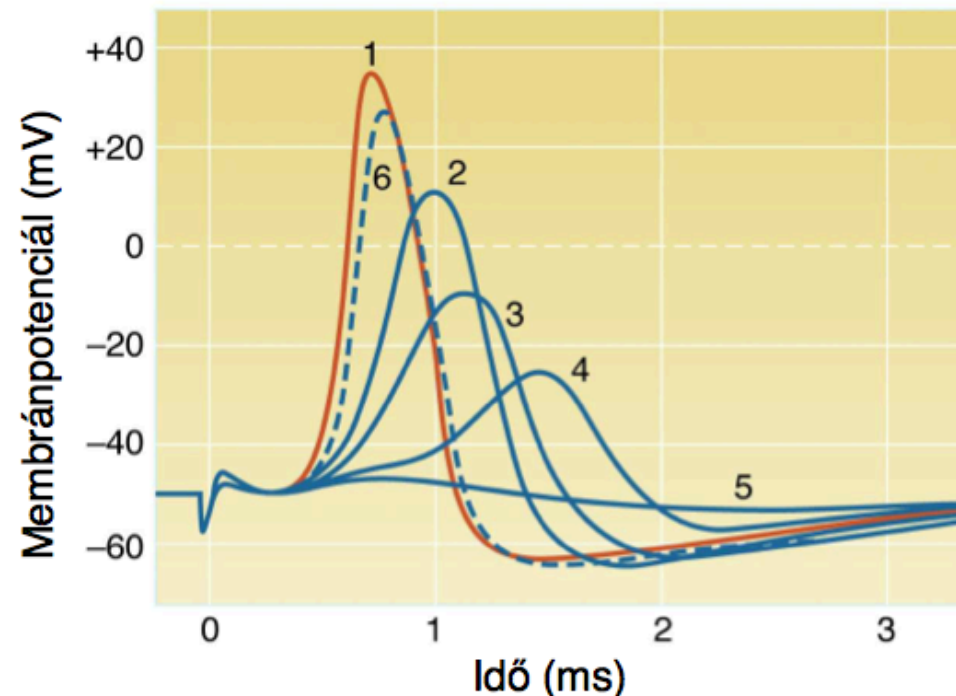
2. Túllövés alatt E_{Na} közelében a V_m

$$E_{Na} = \frac{0.058}{1} \log 10 = 0.058 \text{ V} = +58 \text{ mV}$$

3. A túllövés amplitúdója a külső Na koncentráció függvénye

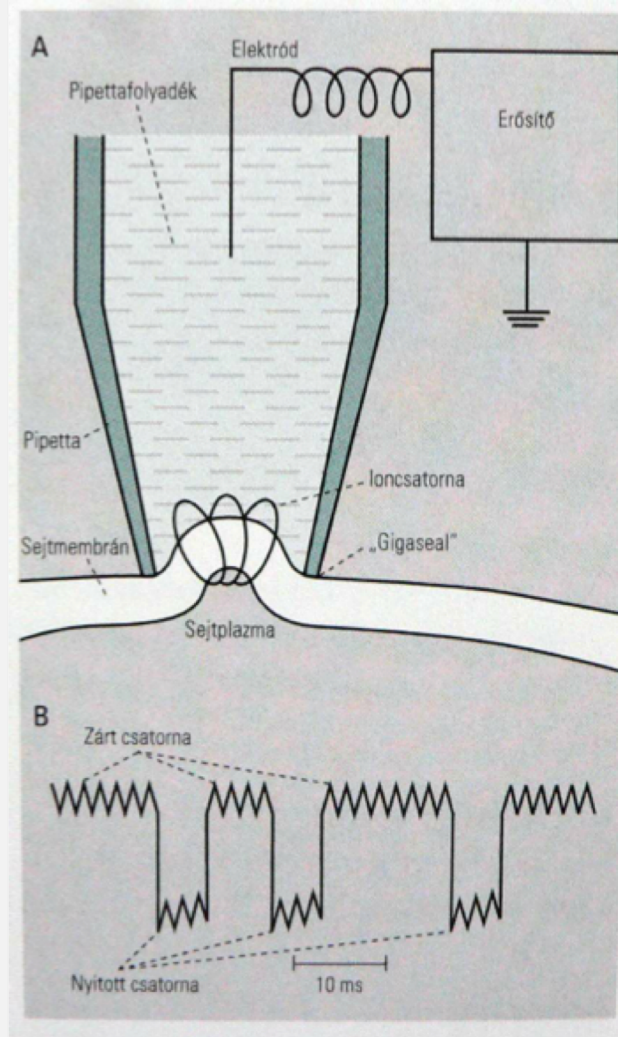
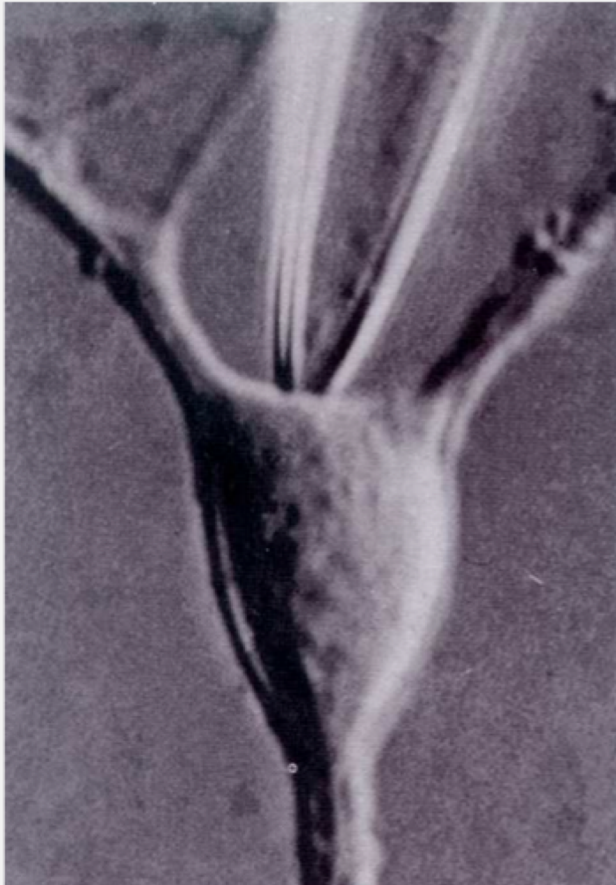
Hodgkin and Katz (1949)

Extracelluláris tengervíz NaCl tartalmának fokozatos (1-5) cseréje kolin-kloridra, majd NaCl visszamosása a kolin-klorid helyett (6):

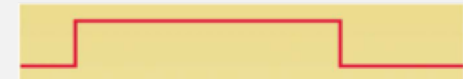


Ionáramok mérése: patch clamp

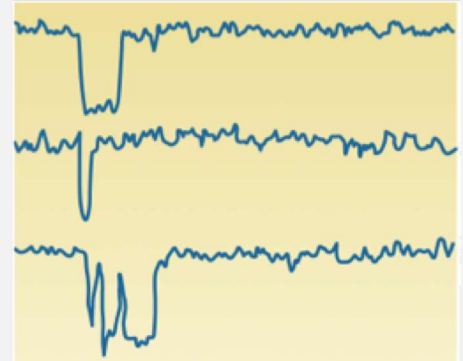
Neher and Sakmann (1976), Nobel-díj 1992



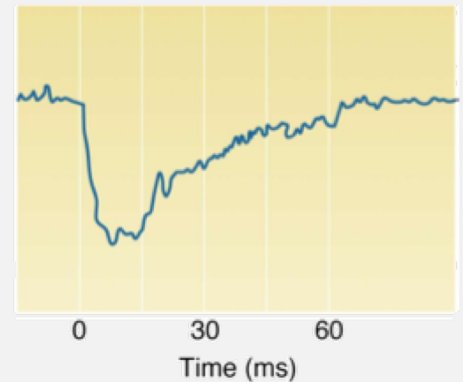
Sejtbe injektált áram



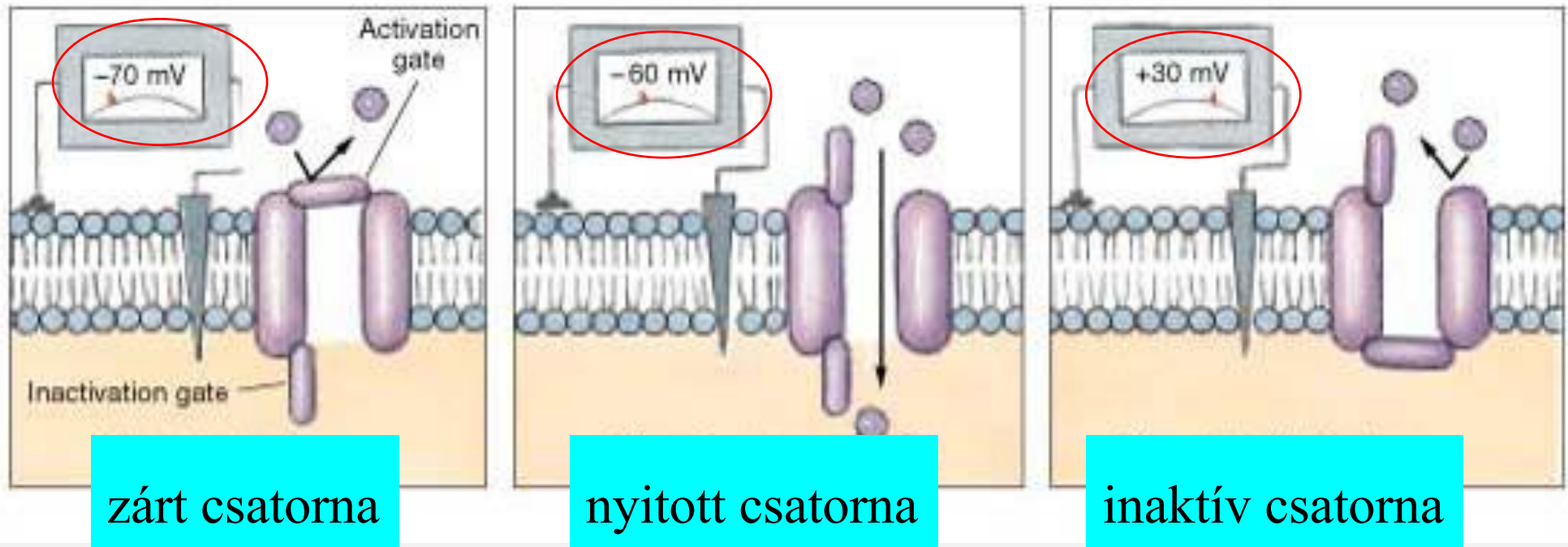
Egycsatorna-áramok



Egycsatorna-áramok összege

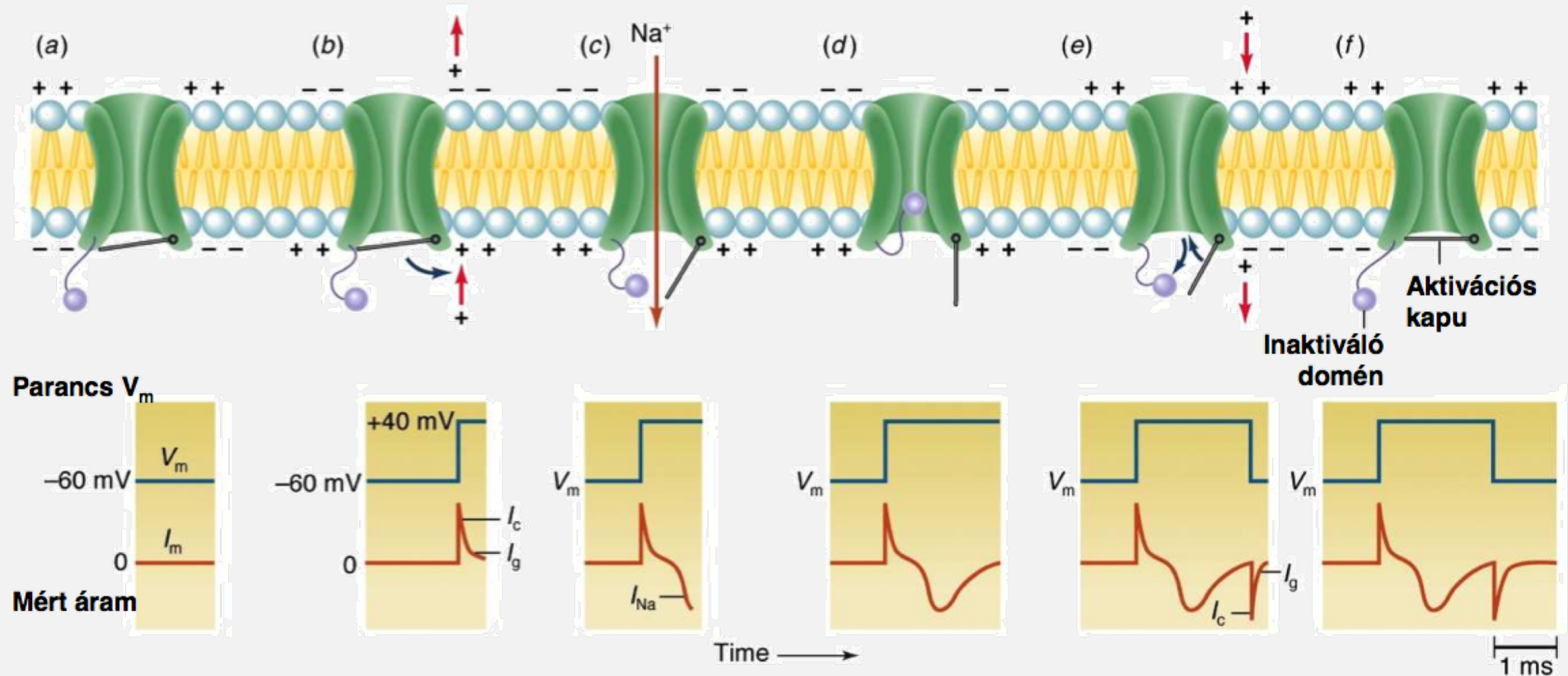


Feszültségszabályozott Na^+ -csatornák állapotai



depolarizációs küszöb felett

A gyors nátrium csatorna működése



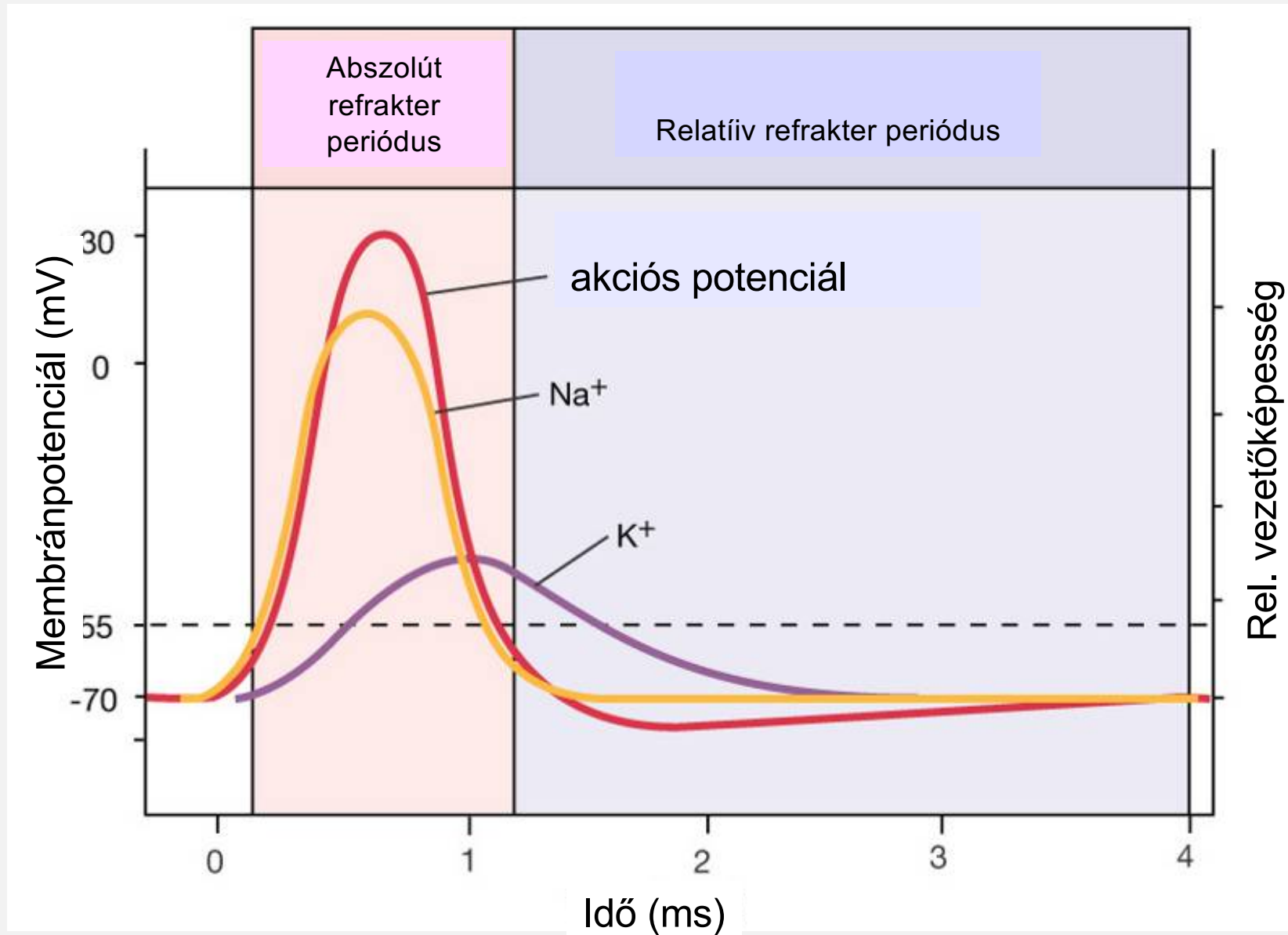
1. Feszültségfüggő csatorna: depolarizáció (-75 \rightarrow -25 mV) konformációváltozást okoz
2. Óriási feszültségváltozás a csatornafehérjére vonatkoztatva: 100000 V/cm
3. Kapu áram (gating current) töltéssel rendelkező csoportok elmozdulhatnak
4. Zárt, nyitott és inaktívált működési állapota lehetséges.

Refrakter periódus: Na inaktiváció és K konduktancia együttes hatása

Intracelluláris Na koncentráció alig változik (0,001-1 % /AP, $\Delta V_{\text{membrán}}$: 0,3 mV) 10^{-12} M Na^+ ; 100 mV; 160-500 $\text{Na}^+/\mu\text{m}^2/\text{AP}$;

Extracelluláris K koncentráció: rendkívül limitált tér (~30-40 nm a sejtek között) gliális K felvétel

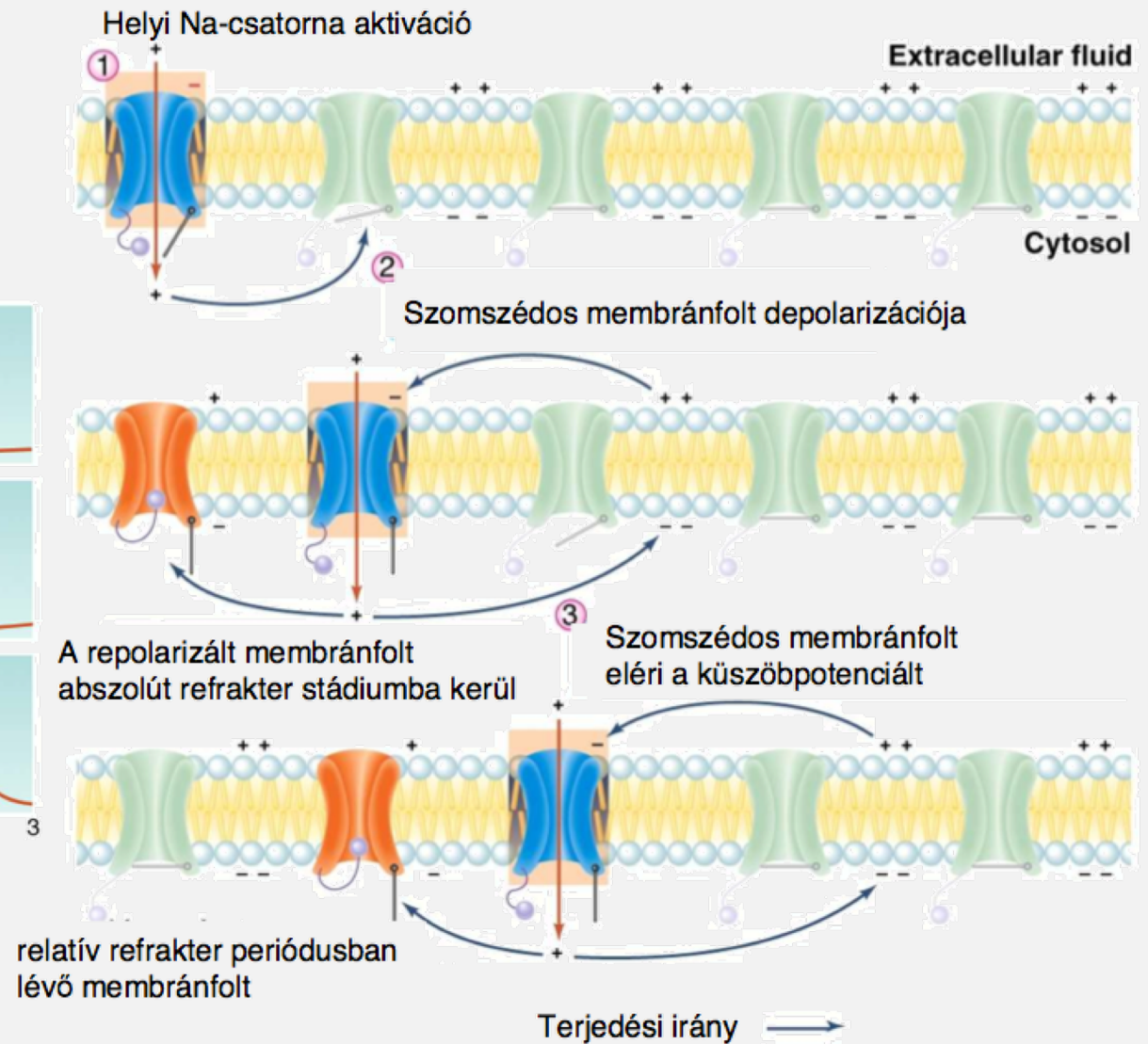
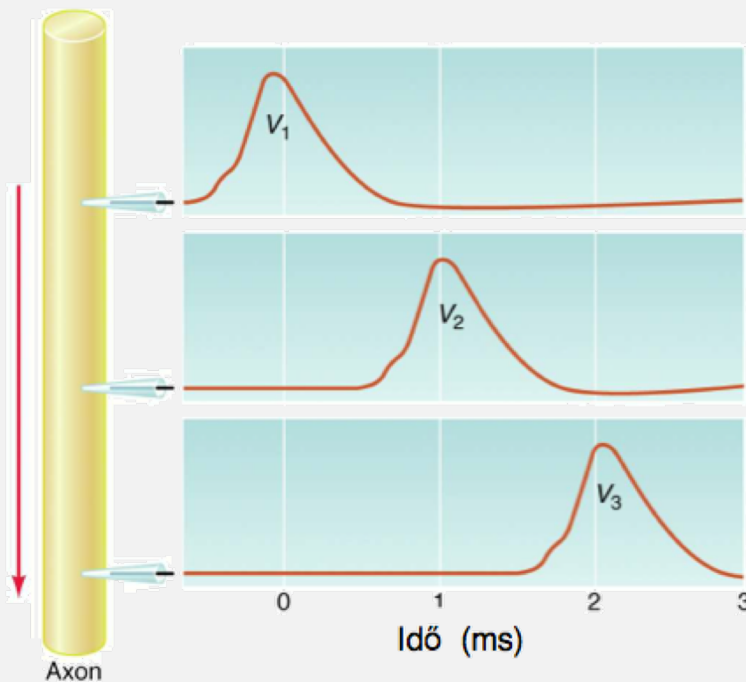
Vezetőkéesség az akciós potenciál alatt



Az akciós potenciál pontról pontra terjedése

Az akciós potenciál terjedési tulajdonságai:

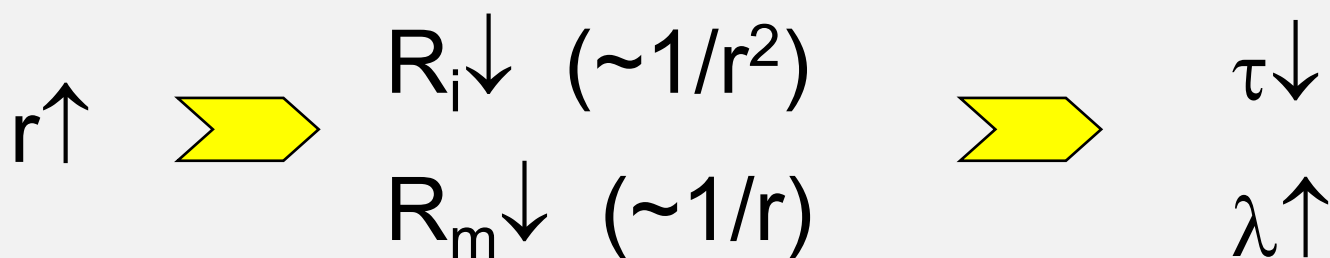
1. változatlan amplitúdóval és
2. egy irányban terjed



Az axon sugarának hatása a vezetés sebességére:

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

$$\tau = C_m R_m$$

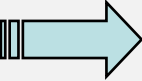



tintahal óriás axon $r = 250 \mu\text{m}$

$v = 25 \text{ m/s}$

emberi idegsejt $r = 10 \mu\text{m}$

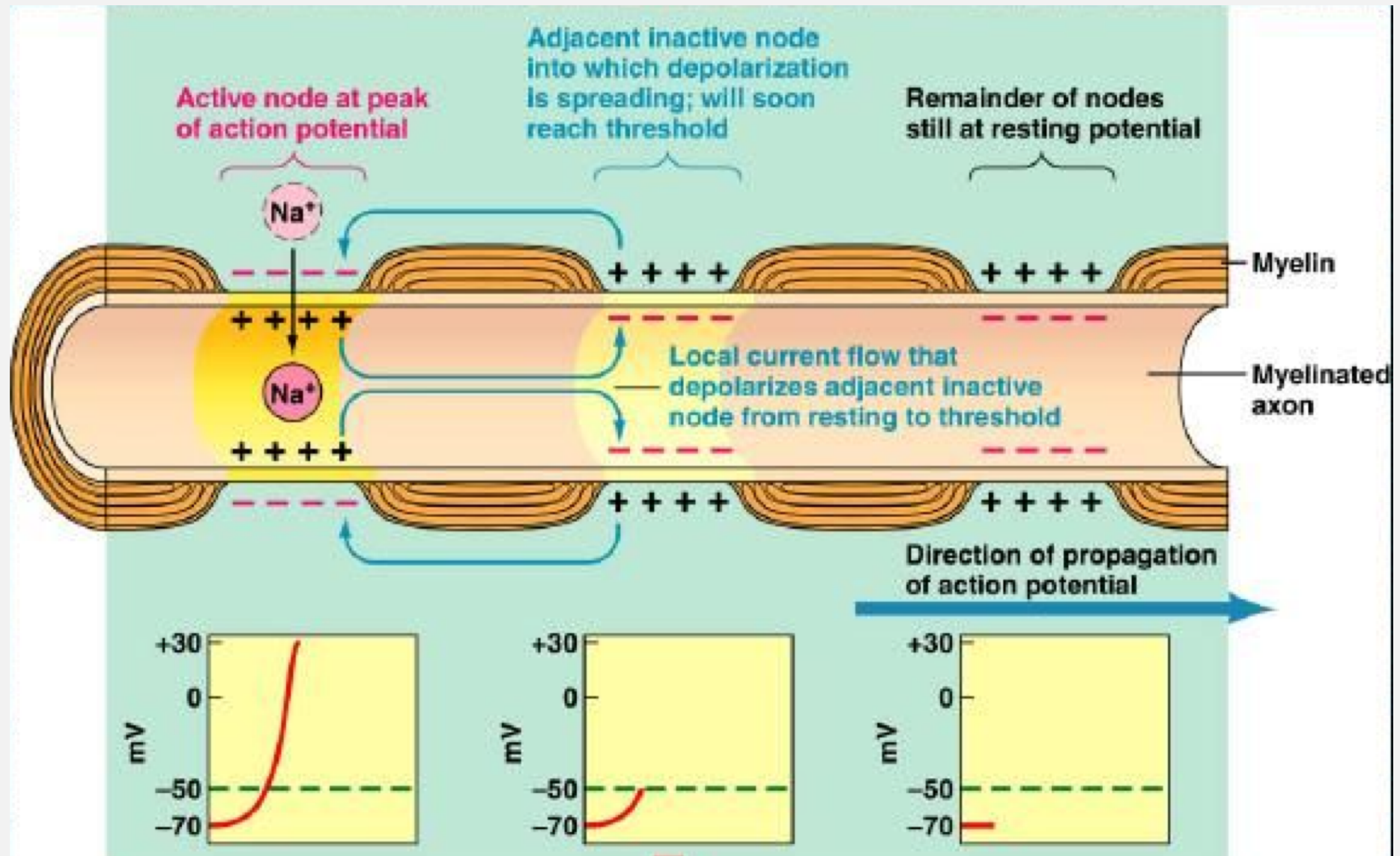
$v \neq 1 \text{ m/s} !?$ (100 m/s)

R_m – nagyon nagy		nagy térkonstans
C_m – nagyon kicsi		kis időállandó

Megoldás: mielinhüvely

emberi idegsejt	$r = 10 \mu\text{m}$
	$v \sim 100 \text{ m/s}$

Szaltatorikus ingerületvezetés



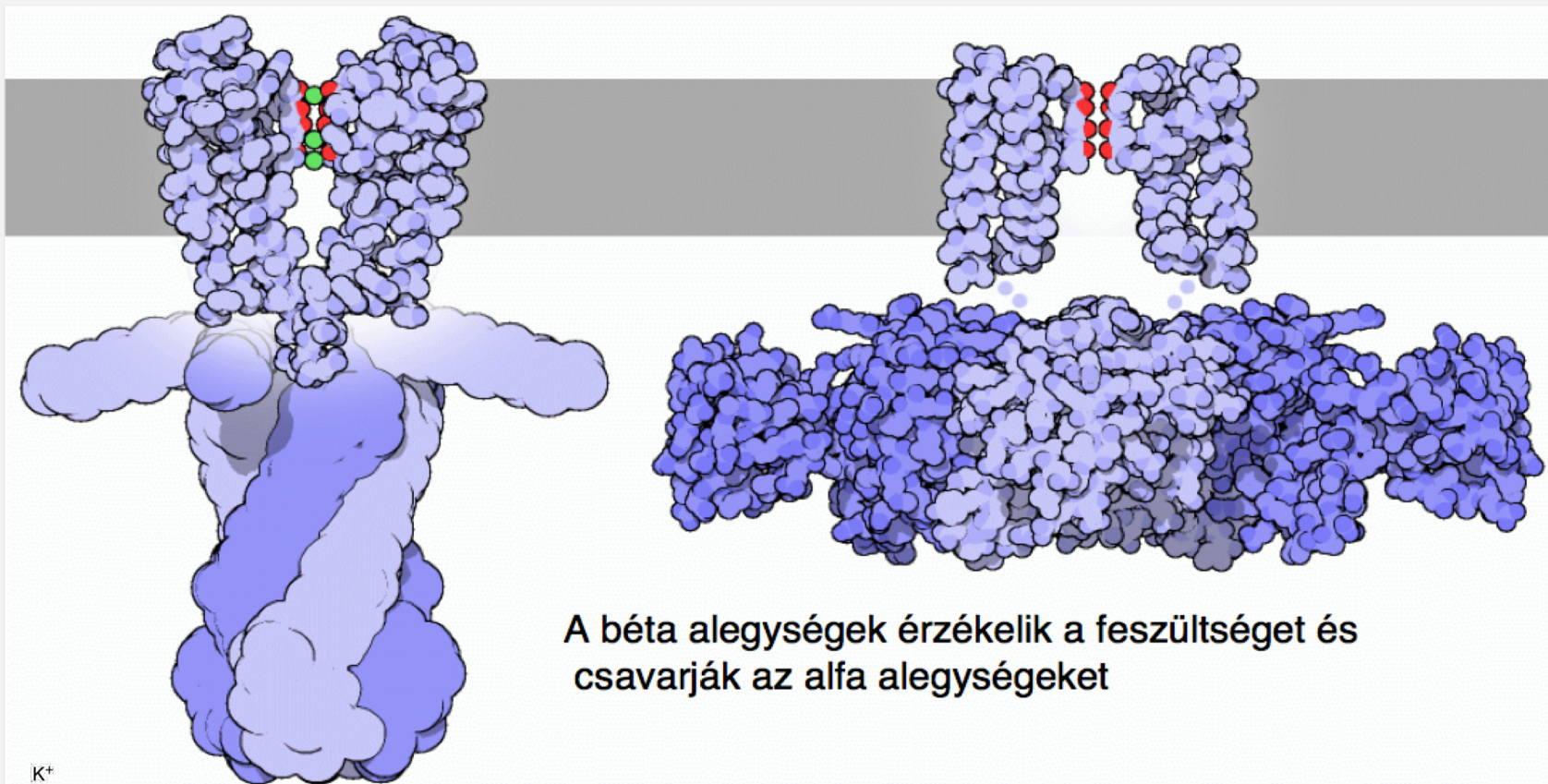
Akciós potenciál terjedése

típus	átmérő (μm)	vezetési sebesség (m/s)	funkció
mielinált			
$A\alpha$	12-20	70-120	vázizim mozgatóneuron, propriocepció, szomatikus motoneuron
$A\beta$	8	30-70	tapintás, nyomás
$A\gamma$	5	15-30	izomorsó afferensek
$A\delta$	<3	12-30	fájdalom, hideg, érintés
B	3	3-15	vegetatív idegrendszer, preganglionáris rostok
nem-mielinált			
C	<1	0,5-2	fájdalom- és hőmérséklet-érző gerincvelői dorzális afferensek, reflexek, mechanoreceptorok

A feszültségfüggő K^+ -csatorna működése

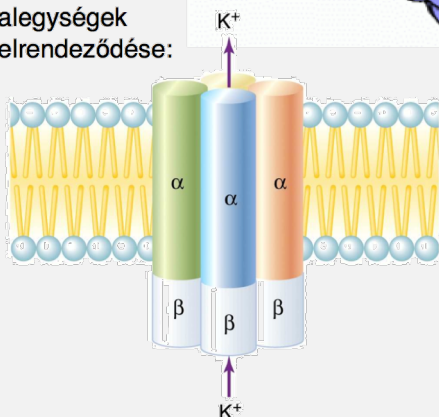
Nyitott állapot

Zárt állapot



A béta alegységek érzékelik a feszültséget és csavarják az alfa alegységeket

Eukariota
alegységek
elrendeződése:

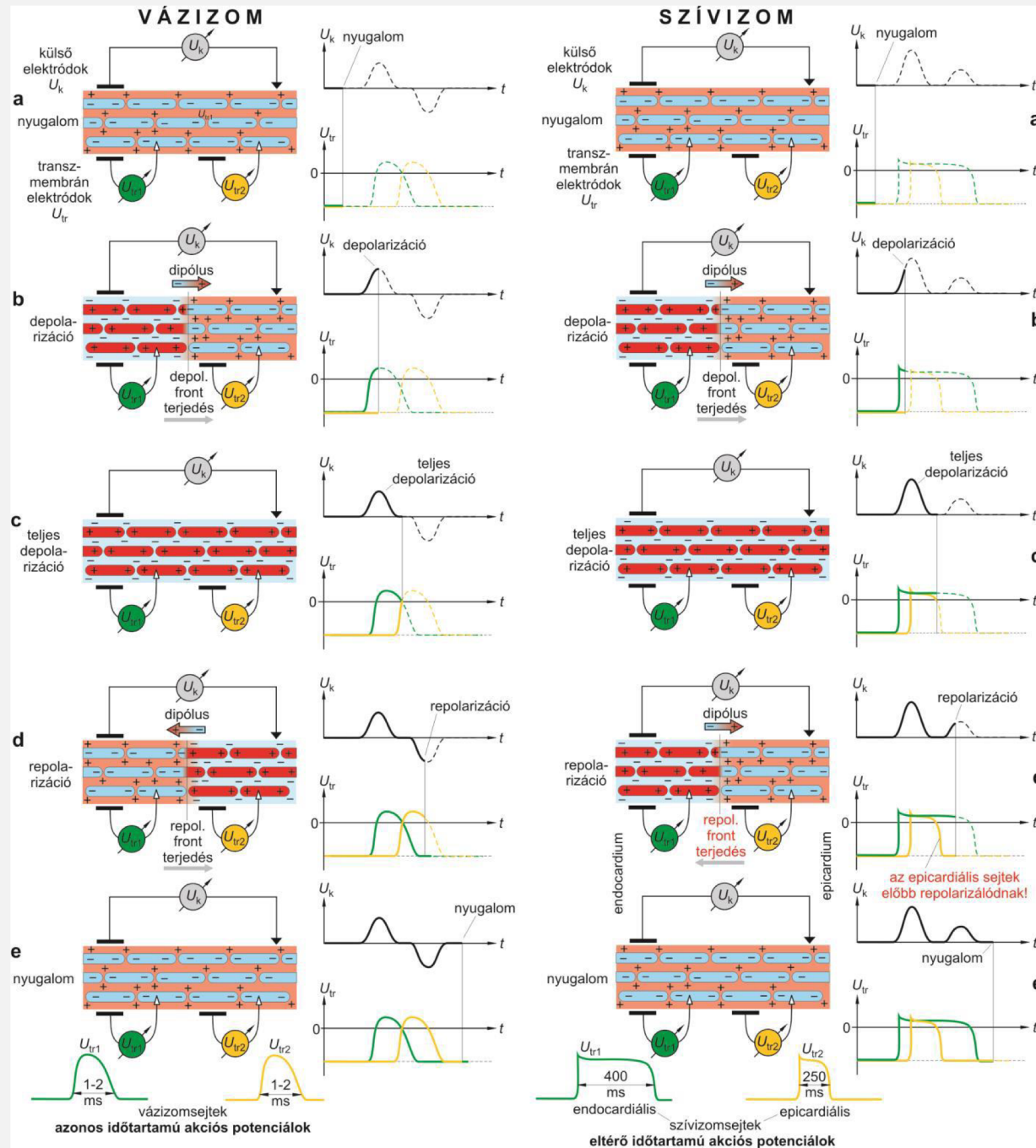


Rod Mackinnon (Nobel-díj 2003)

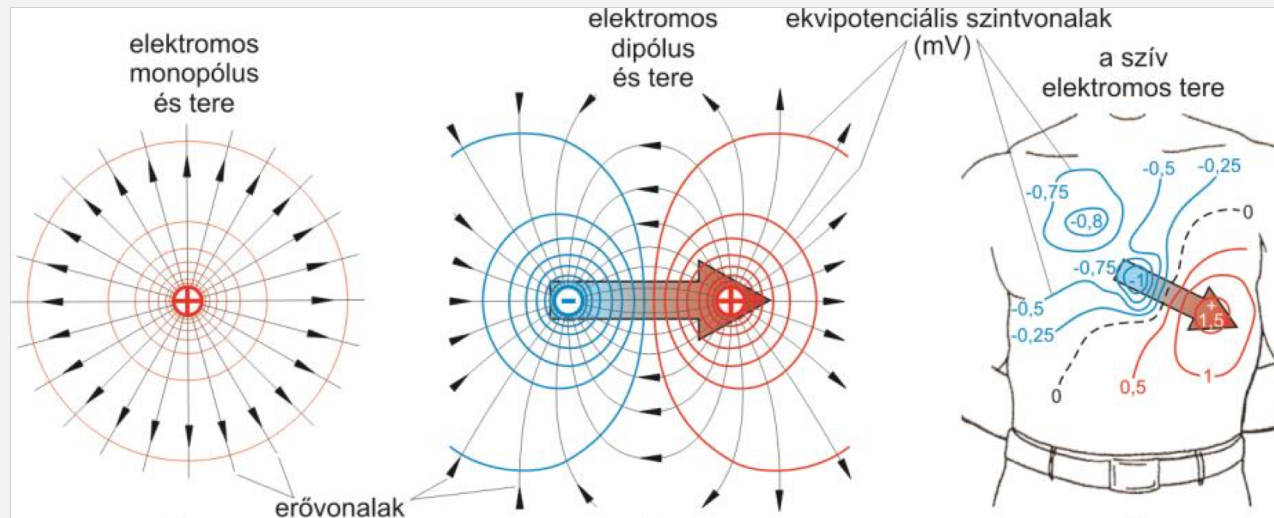
**$\sim 50 \text{ mV} / 5 \text{ nm} \rightarrow$
 $10.000.000 \text{ V/m}$**



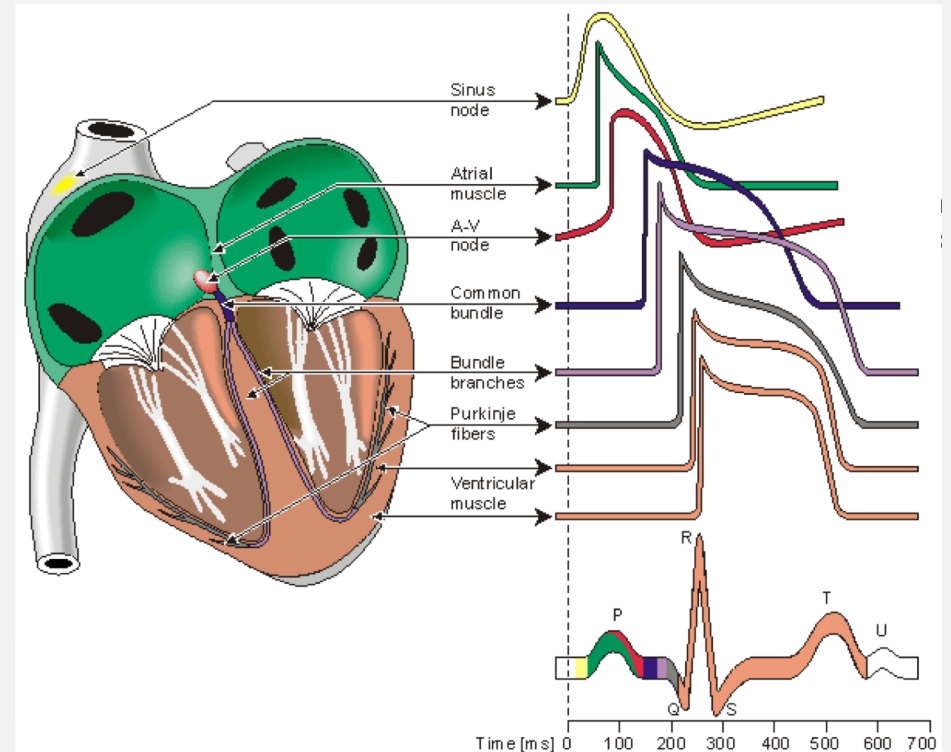
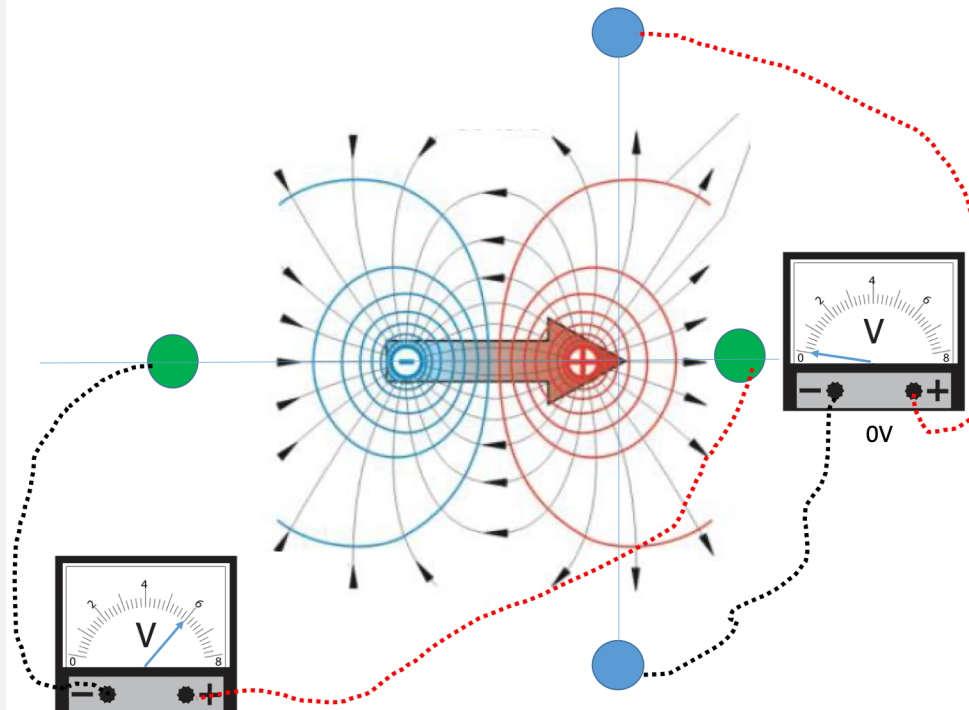
Akciós potenciál izmokban



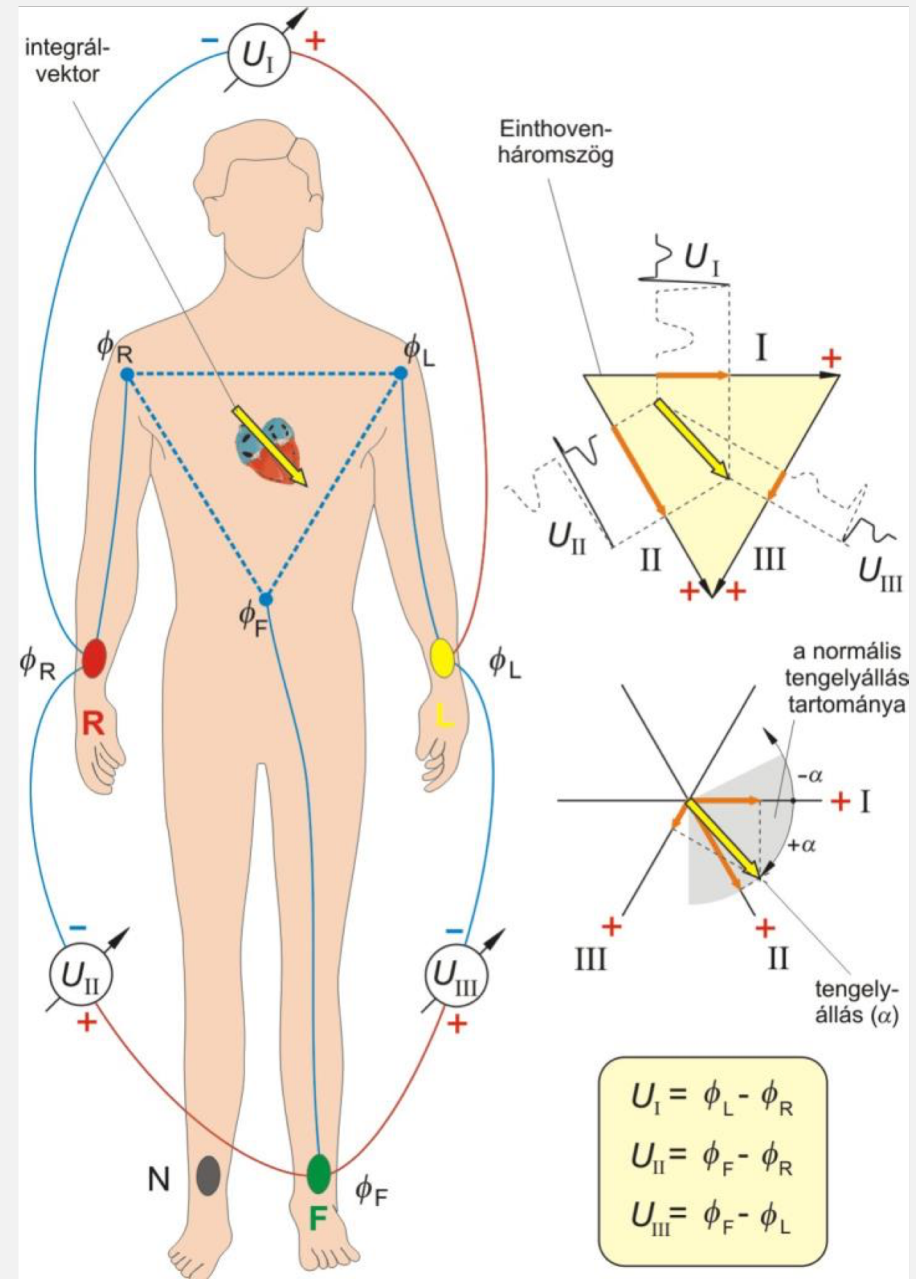
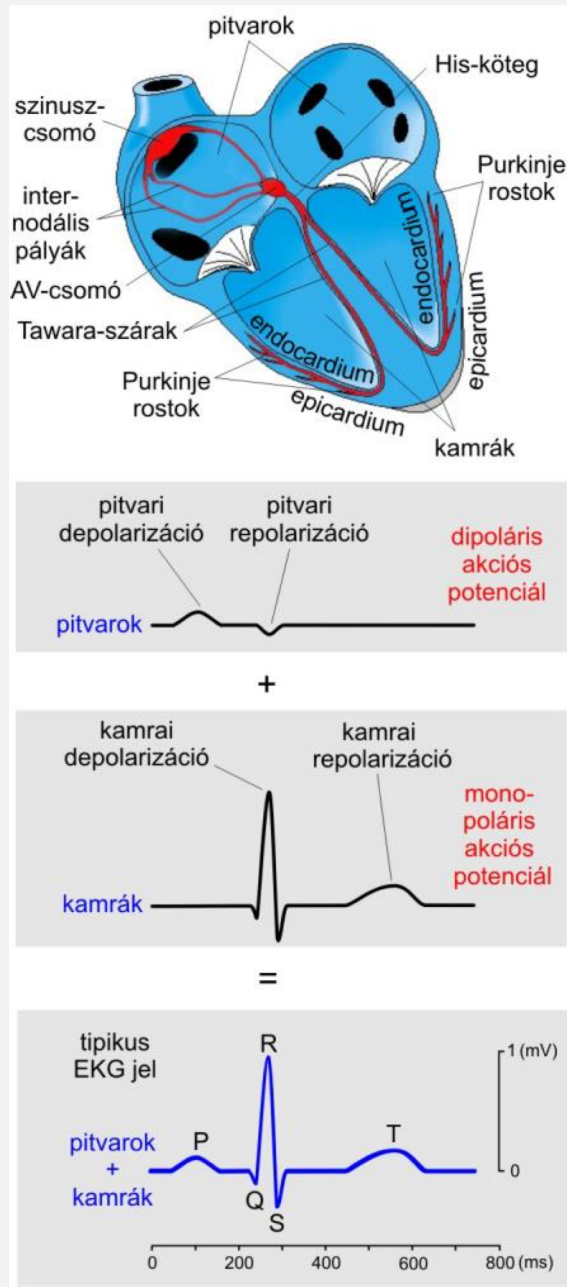
A szív elektromos aktivitása



A mért feszültség arányos a dipólus vektor mérőirányra eső vetületével.

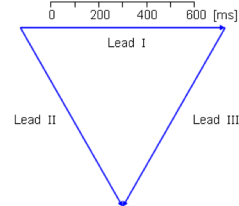
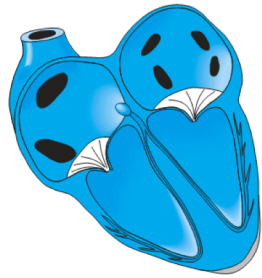


Elektrokardiogram (EKG)

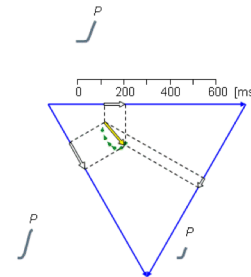
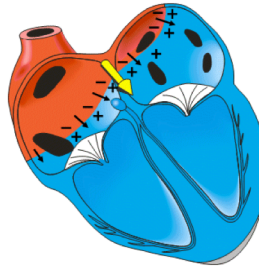


Elektrokardiogram (EKG)

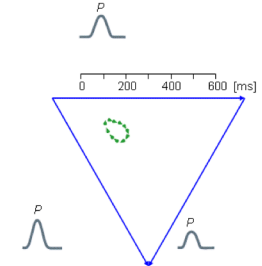
SINUS NODE
0 ms



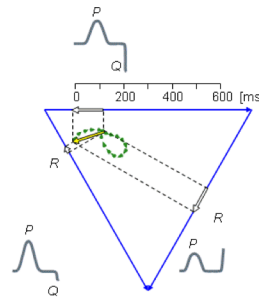
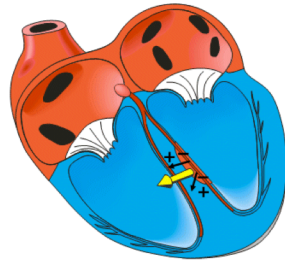
ATRIAL DEPOLARIZATION
80 ms



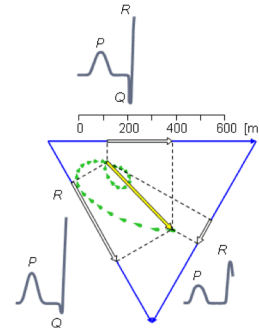
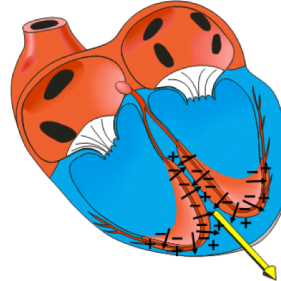
DELAY AT A-V NODE
200 ms



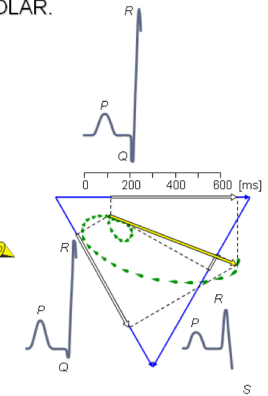
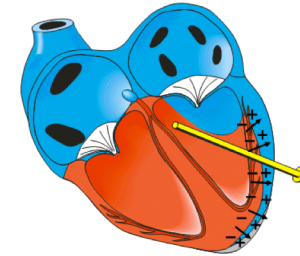
SEPTAL DEPOLARIZATION
220 ms



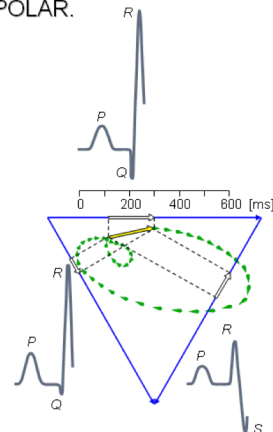
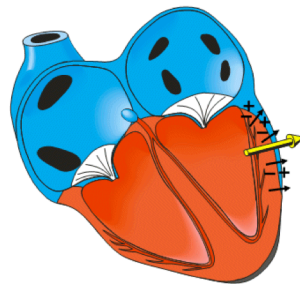
APICAL DEPOLARIZATION
230 ms



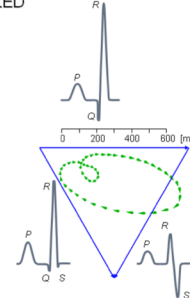
LEFT VENTRICULAR DEPOLAR.
240 ms



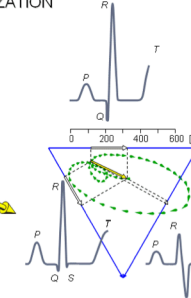
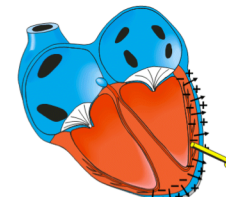
LATE LEFT VENTRICULAR DEPOLAR.
250 ms



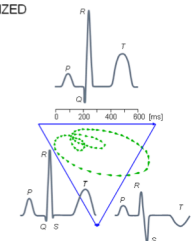
VENTRICLES DEPOLARIZED
350 ms



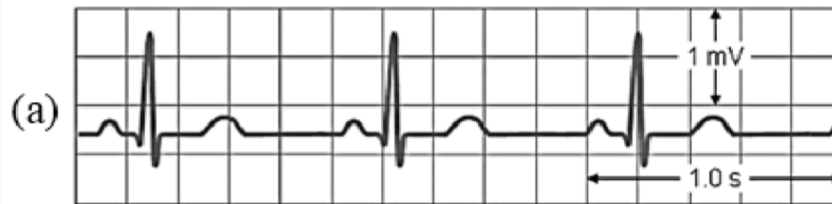
VENTRICULAR REPOLARIZATION
450 ms



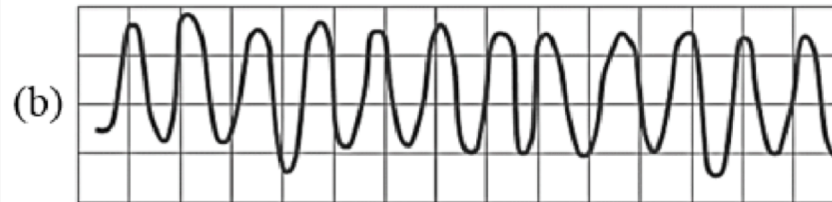
VENTRICLES REPOLARIZED
600 ms



Az EKG jel tükrözi a szív működés zavarait



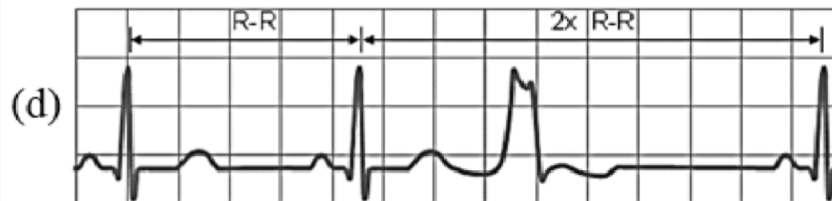
(a) Normal Sinus Rhythm



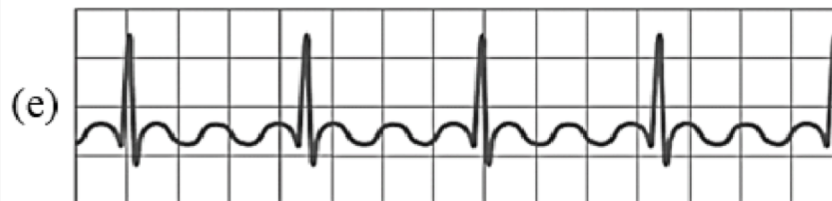
(b) Ventricular Fibrillation



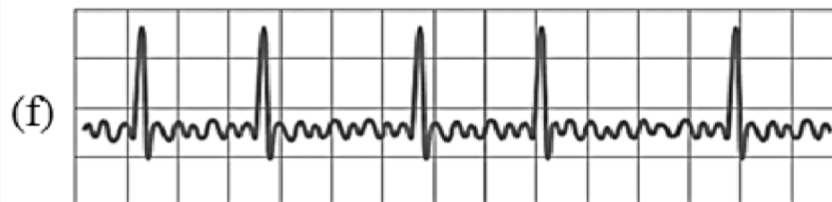
(c) Atrioventricular Block



(d) Premature Ventricular Contraction



(e) Atrial Flutter



(f) Atrial Fibrillation.