

Permeabilitás - példák

leakage timescale through membrane (rapid if small molecule is uncharged e.g., glycerol)

The diagram shows a cell membrane separating two regions. On the left, the concentration is c_{out} . On the right, the concentration is c_{in} . A shaded area represents the membrane with area A . An arrow labeled 'flux' points from right to left, indicating movement from higher to lower concentration. The text 'concentration c_{out} ' is above the left region, and 'volume V concentration c_{in} ' is inside the right region.

$$\text{flux} = \frac{\text{number}}{\text{area} \times \text{sec}} \implies \text{total amount lost} = p \times (c_{\text{in}} - c_{\text{out}}) \times A$$

flux total area

permeability

leakage timescale, τ

$$\tau = \frac{\text{number of molecules inside}}{\text{amount lost each second}} = \frac{V \times c_{\text{in}}}{p \times A \times (c_{\text{in}} - c_{\text{out}})} \approx \frac{c_{\text{in}} \times \frac{4}{3} \pi r^3}{p \times \pi \times 4 \mu\text{m}^2} \quad \text{assume } c_{\text{out}} = 0$$

assume $c_{\text{out}} = 0$

for glycerol in *E. coli*

bacterial cell size

$$\tau = \frac{r}{3p} = \frac{1}{3} \frac{10^{-6} \text{ m}}{4 \times 10^{-10} \frac{\text{m}}{\text{s}}} \approx \frac{10^6}{4} \text{ s}$$

glycerol permeability

so if the similar glycerol aldehyde used in glycolysis was not phosphorylated it would rapidly leak from cell

<http://book.bionanotech.org/18.html> (the permeability of the cell membrane)

SEMMEWEIS
 BIOLOGIA ÉS SZÁRMAZÁSI INŽENIER
 13

Ionok passzív diffúziója

Összer egyenlet:

$$J = L \cdot X$$

$$X = -\frac{\Delta\mu}{\Delta x}$$

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

Fick I. tv.

$$J = - \left[\frac{LRT}{c} \cdot \frac{\Delta c}{\Delta x} \right]$$

D

Töltött részecskére (k):

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

↓

elektrokémiai potenciál
gradiens

↓

k-dik részecske fluxusa


↓

koncentráció
gradiens

↓

elektromos
potenciál
gradiens

L: vezetési együttható.
X: thermodinamikus erő
 μ : kémiai potenciál
 μ_0 : moláris szabadentalpia
R: egyetemes gázállandó
 μ_k : elektrokémiai potenciál
F: Faraday állandó
z: ion értékesség
 φ : elektrómos potenciál

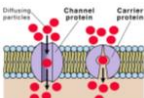


SEMMELOWEIS
UNIVERSITY OF MEDICINE
AND HEALTH SCIENCES

Biológiai és Sugárbiológiai Intézet

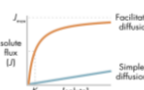
14

Facilitált diffúzió




<https://www.khanacademy.org/simple-diffusion/a/facilitated-diffusion-simple-diffusion/v/facilitated-diffusion-simple-diffusion-a>

- Membrába ágyazott mediátor molekulák közvetítik
- Energiaforrása: részecske inherens elektrokémiál gradiense
- Nem igényel más energiát
- Elmelettleg reverzibilis (irány: gradiens)
- Részecskeeloszlás egyensúlyhoz vezet
- Nagyagrandekkel gyorsabb a passzív diffúziónál
- Részecske-szelektív
- Michaelis-Menten kinetikaát követ, telíthető
- Blokkolható inhibitorokkal
- Mediátorai: csatornák, karrierek, ionoforok



<https://www.khanacademy.org/a/detailed-simple-diffusion-and-facilitated-diffusion-v2/c1e2c3d7-7ae2-492f-b001-000000000000>



SEMMEWEIS
UNIVERSITY OF MEDICINE
AND HEALTH SCIENCES

Biofizika és Sugárbiológia Intézet

15

Facilitált diffúzió

I. Csatornafehérjék

- Főként ionokat szállít
- Számos aleggységből álló integráns fehérjék
- Átérik a membrán
- Belsejük hidrofili üregét tartalmaz
- Nincs konformációs változás a transzport során
- Kapuzás: stimulusreszponzív konformációváltozás
- Stimulus: feszítés; ligand; másodlagos hírvív; mechanika
- Transzport ráta: cca. 10^6 s^{-1}

II. Karrierfehérjék

- Integráns membránfehérjék
- Szelektív szubsztrátkötő hely
- Reverzibilis konformációváltozás szükséges a transzportoz
- E aktiváció: szubsztárt bekötődése biztosítja
- Min. 100x kisebb transzportráta

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131320/

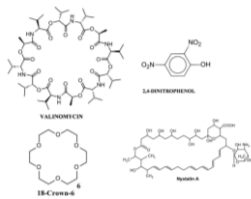
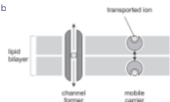
[illegible]

Facilitált diffúzió - példák

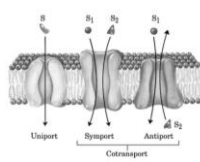
Facilitált diffúzió

III. Ionofórok („ionhordozók”)

- Kicsiny, NEM fehérje jellegű lipidoldékony molekulák
- **Csatornaképzők:** hosszan jelenlévő, stacionárius membránstruktúrát képez, számos iont enged át, gyors transport
- **Mozgó karrierok:** membrán egyik oldalán felveszi az iont, átvándorol vele, máskor leadja. Egyszerre egy iont szállít. Lassab



Aktív transzport



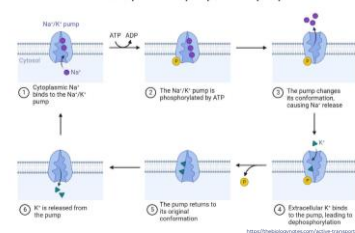
W. Slied. An Introduction to Biological Membranes (2006)
http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63773-7.00019-1

Jellemzői

- A részecskék transzportja gradiens ellenében → nemegyensúlyi részecskeeloszlás alakul ki a membrán két oldalán.
- Energiabefektetést igényel.
- Lehetséges energiaforrások:
 - ATP hidrolízis – **ATPázok**
 - Fény – **fototranszporterek**
 - Egy másik szubsztatr elektrokémiai gradiense – **csatolt (másodlagos) aktív transzporterek**
- Uniporterek / ko-transzporterek
- Sziporterek / antiporterek

Aktív transzport - példák

Sodium-potassium pump / Na⁺-K⁺ pump



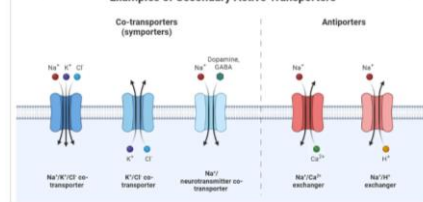
Na⁺/K⁺ pumpja

- ATPáz
- antiporter
- A teljes humán energiefelhasználás 1/3-át teszik ki!
- 3 Na⁺ ki / 2 K⁺ be
- Elektrogén (növeli a citoszól negatívítását)
- Inhibitorai: ouabain, digoxin

<https://biologydictionary.net/active-transport/>

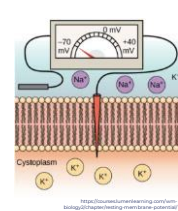
Aktív transzport - példák

Examples of Secondary Active Transports



<https://biologydictionary.net/active-transport/>

Membránpotenciál

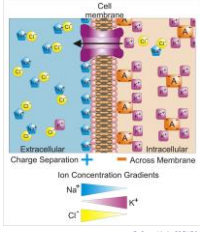


Transzmembrán potenciál / Membránfeszültség / „Nyugalmi membránpotenciál”

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

<https://www.khanacademy.com/science/biology/cell-physiology/a/understanding-membrane-potential>

Membránpotenciál



- A membrán két oldalán eltér az ionösszetétel

Sejtípus	Intracelluláris koncentráció [mM]			Extracelluláris koncentráció [mM]		
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Óriás tintahal axon	72	345	61	455	10	540
Bekia 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⁺ < Cl⁻ < Na⁺
- Ionok permeabilitása különböző
- Kémiai és elektromos potenciálkülönbség a két oldal között

Dr. Szendrői, CC BY 3.0
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_membrane_potential.png

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

$\mu_{K^+}^{int} - \mu_{K^+}^{ext} = 0$

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

$\psi_i^{int} - \psi_i^{ext} = U_0 = \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{c_i^{ext}}{c_i^{int}}$ **Nerst egyenlet**

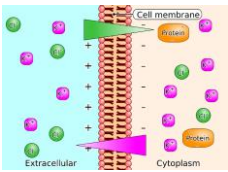
i-dik ion elektromos potenciálja egyensúlyban = egyensúlyi potenciál = az i-dik ion koncentrációs elemének elektromotoros ereje

Alkalmazás: Iononkénti figyelembe véve a membrán két oldalán különböző koncentrációkat:

	órást tintahal axon	béka izom
U_{Na^+}	-62 mV	-92 mV
U_{K^+}	47 mV	46 mV
U_{Cl^-}	-91 mV	-103 mV
$U_{Ca^{2+}}$	-56 mV	-88 mV

Eredmény: A modell nem pontos.

Membránpotenciál kialakulása II.



Donnan egyensúly (Gibbs-Donnan hatás)

- Zárt termodinamikai rendszer
- Nem permeabilis töltött részekkék (fehérje és foszfát anionok) a féláteresztő membrán egyik oldalán.
- A membrán csak a kisméretű ionokra (pl. K⁺ és Cl⁻) permeabilis.
- Egyensúlyi koncentrációkülönbség alakul ki a K⁺ és Cl⁻ ionok között.
- Elektroneutralitás az egyes térszésekben.

Donnan potenciál:

- Ionkoncentrációkülönbségből kialakuló egyensúlyi potenciálkülönbség.
- $U_{Donnan} \sim -14$ mV

Membránpotenciál kialakulása III.

Goldman-Hodgkin-Katz egyenlet

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

$J_k = -u_k k \frac{\Delta c_k}{\Delta x} + c_k \frac{z_k F \Delta \psi}{RT \Delta x}$

elektromos potenciálkülönbség

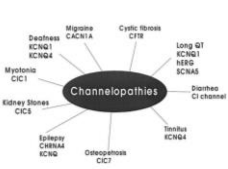
elektrokémiai potenciálgradiens

$\Sigma J_k = 0$

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

	órást tintahal axon	béka izom
U_{mem}	-62 mV	-92 mV
U_{Cl^-}	-61.3 mV	-89.2 mV

Gyógyszerészeti jelentőség



Ion channel mutation	Drug	Indication
K ⁺ channel activators KCNQ1 KCNQ4	Retigabine Vandetanib Lacosamide Chenodeoxycholic acid Dantrolene	Anti-seizure Neuropathic pain Anti-spasmodic
K ⁺ channel blockers KCNQ1 KCNQ4	Isoproterenol Nifedipine Diltiazem Verapamil Nifedipine Diltiazem Verapamil	Type II diabetes Cardiac arrhythmias Anxiety hypotension
Na ⁺ channel blockers SCN1A SCN2A SCN3A SCN5A SCN8A SCN9A SCN10A SCN11A SCN11B SCN11C SCN11D SCN11E SCN11F SCN11G SCN11H SCN11I SCN11J SCN11K SCN11L SCN11M SCN11N SCN11O SCN11P SCN11Q SCN11R SCN11S SCN11T SCN11U SCN11V SCN11W SCN11X SCN11Y SCN11Z	Phenytoin Carbamazepine Valproic acid Lamotrigine Topiramate Levetiracetam Zonisamide Gabapentin Pregabalin Lacosamide Vandetanib Chenodeoxycholic acid Dantrolene	Cardiac arrhythmias Anxiety hypotension

FIG. 2. Channelopathies. Examples of diseases associated with dysfunction of ion channels and the specific ion channel species involved.

Köszönöm a figyelmet!

Dr. Bozó Tamás

bozo.tamas@med.semmelweis-univ.hu

