

*Szívelektrofiziológiai
alapjelenségek
2.*

Dr. Tóth András

2018

Témák

- *Ioncsatornák*
- *Helyi és akciós potenciálok*
- *A stimulus intra- és extracelluláris terjedése*

4 loncsatornák

4.1 Alaptulajdonságok

Ioncsatorna

- **Protein** (vagy protein komplex), mely a sejt, vagy organelum membránban **pórusként** működik és lehetővé teszi (facilitálja) egyes ionok **szelektív transzportját**. Fiziológias aktiválódása következtében transzmembrán **elektromos áram** generálódik, amely egyaránt lehet befelé mutató („**inward**”) vagy kifelé mutató („**outward**”).
- Az ioncsatornák (igen gyakran **genetikus okok** következtében kialakuló) **kiesése**, vagy **hibás működése** súlyos betegségeket okozhat. Nagy számban azonosítottak **humán betegségeket**, melyek egyes ioncsatornák **nem megfelelő működésének** következtében alakulnak ki – ezek az ioncsatorna betegségek („**channelopathies**”).

Ioncsatornák alaptulajdonságai 1.

Tézis: *A sejtek normális működéséhez számos ion **precízen szabályozott, szinkronizált transzportja** létfontosságú.*

- **Ioncsatornák:** megtalálhatók a sejtplazma membránjában és számos organelumban. Belsejükben **vezető csatorna** található, amely az ionok mozgását azok **méretétől és/vagy töltésétől** függően teszi, vagy nem teszi lehetővé (**szelektív permeabilitás**). Egy adott ioncsatorna működése lehet szabályozott (**gated**), vagy nem szabályozott (**nongated**).
- „Egyéb” iontranszport **proteinektől** az ioncsatornákat **két lényeges tulajdonságuk** különbözteti meg:
 - (1) A relatív transzportsebesség („**transport rate**”) **nagyon nagy** (gyakran $> 10^6$ ion/s).
 - (2) Az ionok **elektrokémiai gradiensek** irányában haladnak át a csatornán (amely a koncentrációgradiens és membránpotenciál függvénye). Metabolikus energiára (ATP, aktív transzport/kotranszport) a **"downhill"**, iontranszporthoz **nincs szükség**.
 - Mivel képesek az ionok ki- vagy beáramlását szabályozni, az ioncsatornák **direkt vagy sok esetben indirekt(!!!)** célpontjai különböző gyógyszereknek.

Ioncsatornák alaptulajdonságai 2.

Tézis: *Egyes csatornák működése szabályozott („gated” channels), másoké lényegében nem szabályozott („nongated” – leakage – channels).*

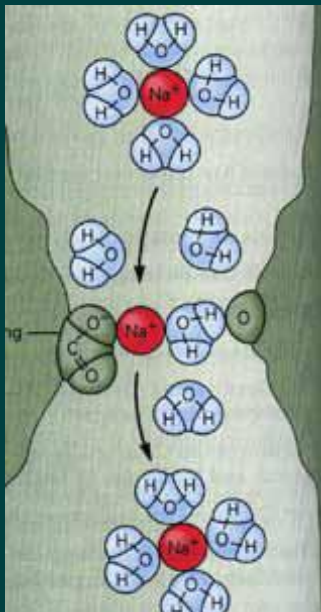
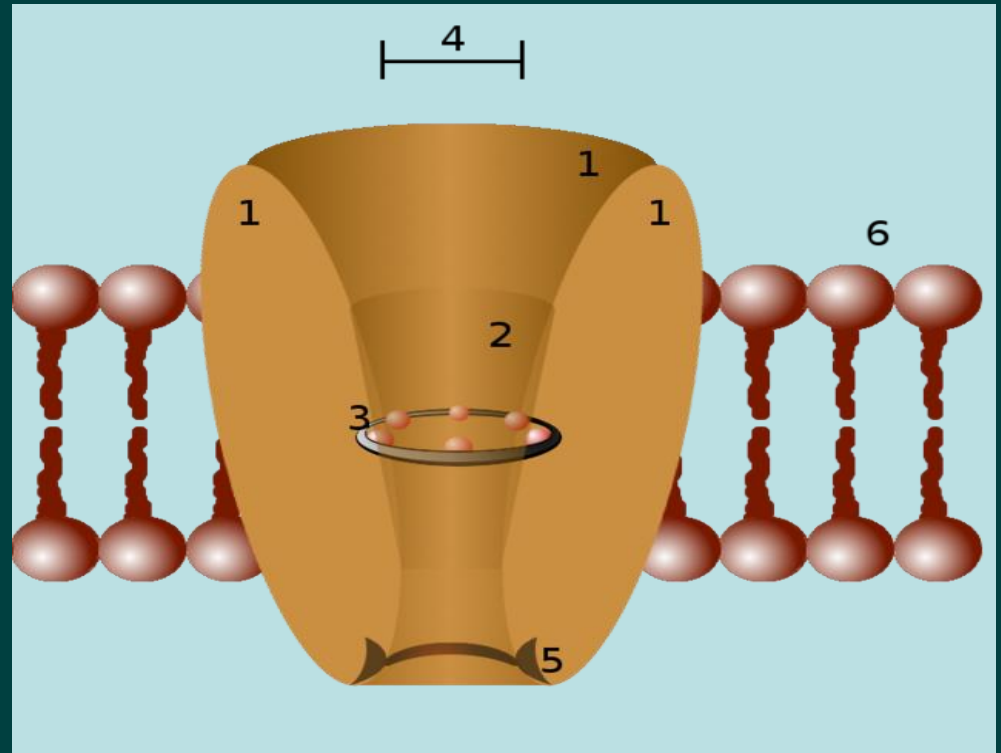
- „Gated” ion csatorna – **specifikus stimulus** hatására nyílik vagy (esetenként) záródik. Ez a specifikus stimulus lehet:
 - (1) membránpotenciál (**feszültség**) változás (voltage gated)
 - (2) **specifikus ligand** vagy **szignálmolekula** kötődés („ligand gated” csatornák) (hormon, neurotranszmitter, lokális hormon);
 - (3) mechanikai hatás (**deformáció**, nyomás, stretch),
 - (4) fényenergia (**foton**).

Mivel a „gated” ioncsatorna **szabályozott** – csak akkor nyílik, amikor az **adekvát trigger szignál** beérkezik. Záródása viszont egyaránt lehet **spontán**, vagy **szabályozott**.

- „Nongated” (leakage) ion csatorna - mindig nyitott (vagy szivárog) és lehetővé teszi egy, vagy több ion áthaladását azok **elektrokémiai grádiensének** megfelelő irányban. A „nongated” csatorna **nem szabályozott** (azaz a transzport-fluxus az elektrokémiai potenciálon kívül **csak a hőmérséklettől** függ).

Egy ioncsatorna elvi struktúrája

- 1 – csatorna domain-ek
(tipikusan csatornánként négy)
- 2 – külső vesztibula
- 3 – a „**selectivity filter**”
- 4 – a „selectivity filter” átmérője
- 5 – foszforilációs hely
- 6 – sejt membrán



A legtipikusabb csatorna-pórus legszűkebb pontján csak egy-két atomnyi széles és **szelektív** a rá **specifikus ionra** (Na^+ , H^+ , K^+).

Ugyanakkor jónéhány ioncsatorna **kevésbé szelektív** és **több** – azonos előjelű töltéssel rendelkező – ion számára is permeábilis lehet (azaz **kation** vagy **anion** szelektív).

Biológiai szerep

Az ioncsatornák számos, **kritikus jelentőségű** sejtszintű funkcióval rendelkeznek, pl. **kémiai szignálok**, **transzcelluláris transzport**, **pH szabályozás**, **sejttérfogat szabályozása**.

Kiemelkedő jelentőségük van az **idegrendszer** működése szempontjából (pl. idegi impulzusok kialakulása/terjedése, transzmitter-aktivált csatornák a szinapszisokban. (A legtöbb állati **méreg és toxin** – pók, skorpió, kígyó, tengeri csiga, méh/darázs, stb. – idegméreg és ioncsatornák konduktanciáját és/vagy kinetikáját modulálja.)

Ezenkívül számos élettani folyamatban kulcsszereplők: pl. szív-, váz- és simaizom **excitáció-kontrakció csatolása**, tápanyagok és ionok **epitéliális transzportja**, immunrendszer **aktiválása**, a pankreász béta-sejtek **inzulin felszabadítása**, stb.

Ezért nem meglepő, hogy számos ioncsatorna a **gyógyszerkutatások** kiemelkedő célpontja.

Diverzitás

Egyetlen élő sejtben több, mint 300 aktív ioncsatorna típus található.

Osztályozásuk többféleképpen történhet: a „gating” mechanizmus szerint, az általuk a póruson szelektíven átengedett ion(ok) szerint, vagy az alkotó csatorna proteinek struktúrája és/vagy lokalizációja szerint.

További heterogenitást jelent, ha az adott áramot több, eltérő szerkezettel rendelkező csatorna együttes aktiválódása alakítja ki.

A csatornát alkotó, vagy szabályozó alegységek hiánya vagy mutációja funkcióvesztésben nyilvánulhat meg, amely számos betegség hátterében megtalálható.

Kérdés:

Mi az elvi különbség a membránreceptor és az ioncsatorna között?

Kérdés:

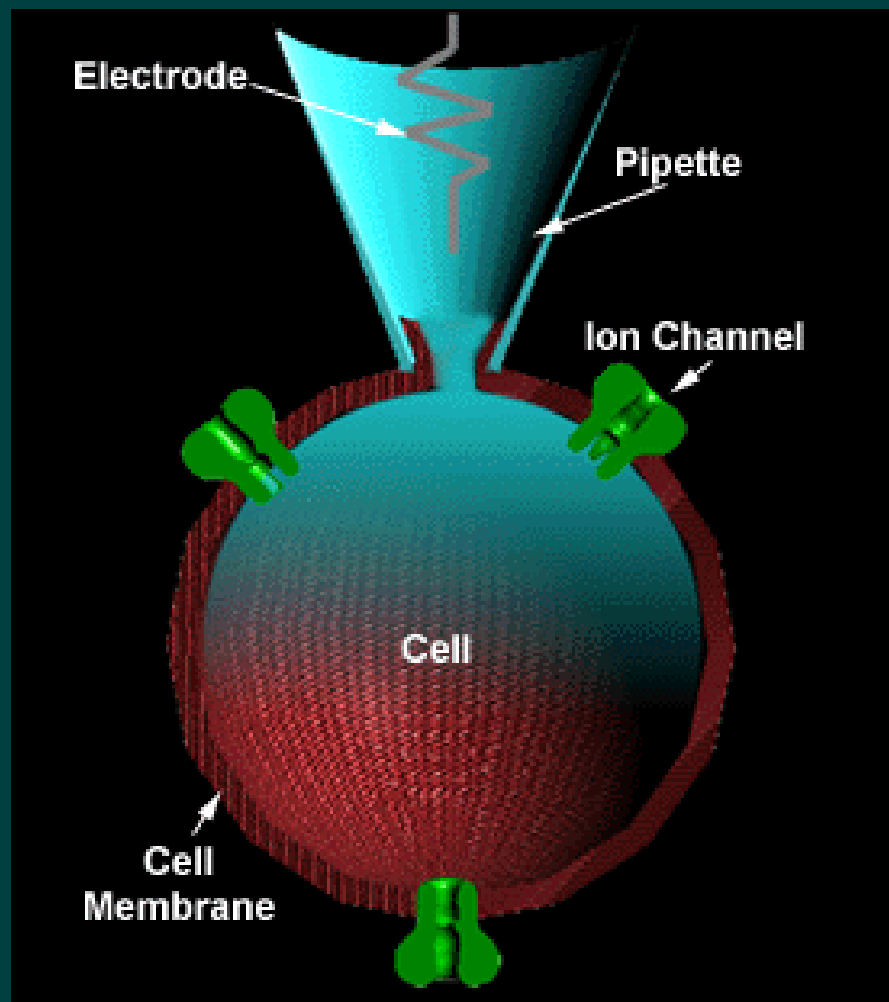
*Van-e olyan membránreceptor, amely
ugyanakkor ioncsatorna is?*

4.2 Vizsgálati technikák



Bert Sakmann – Nobel díjas – a patch clamp módszer kidolgozója

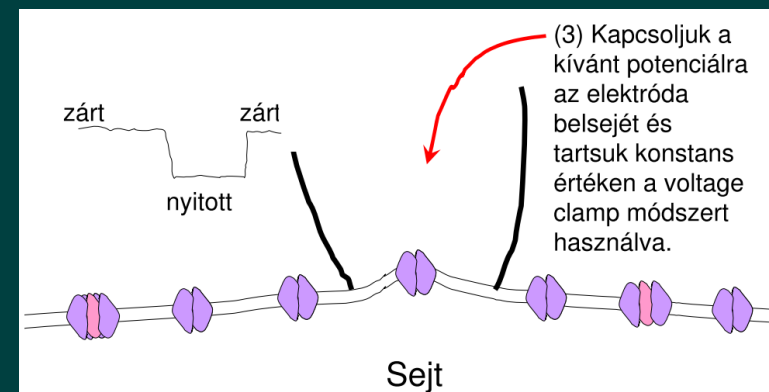
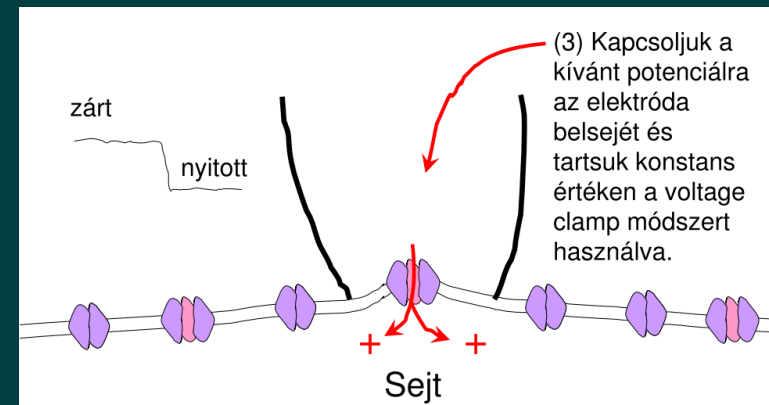
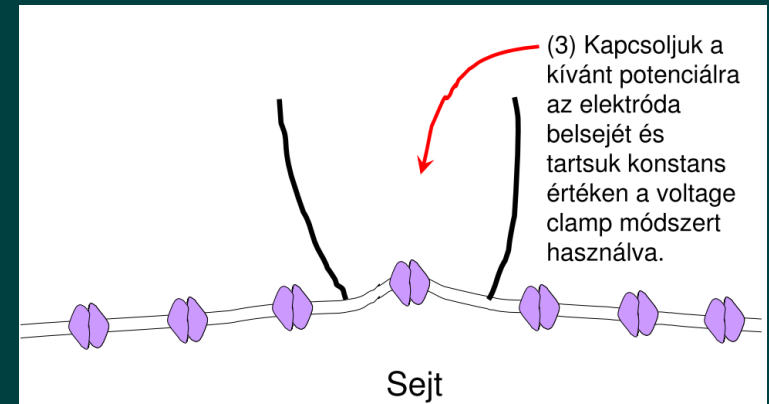
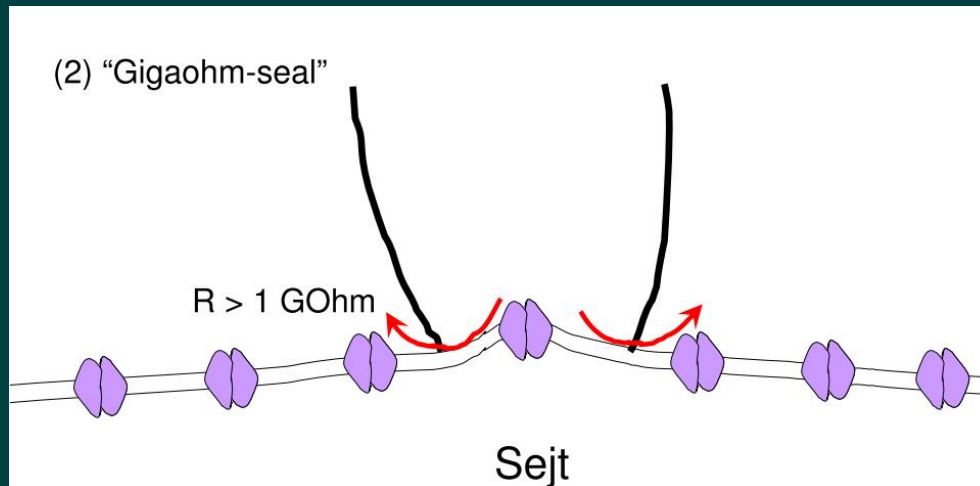
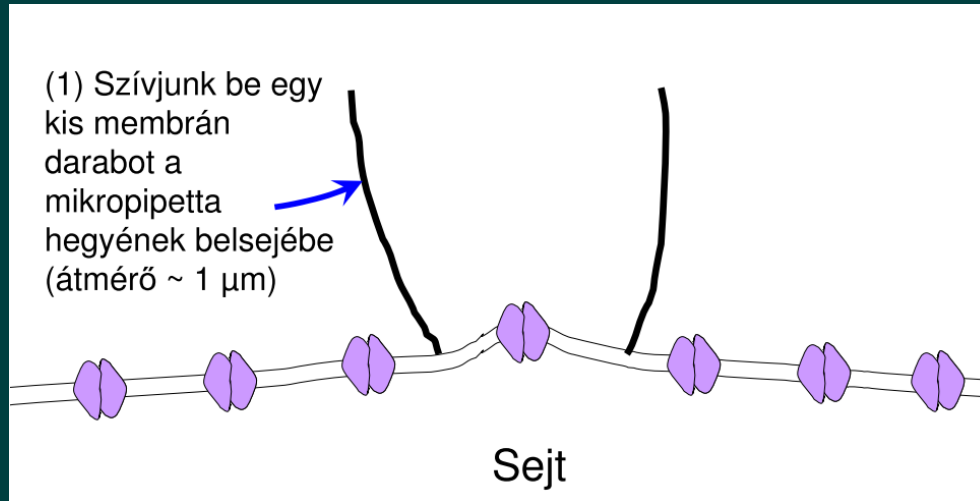
A “patch clamp” technika alapelve



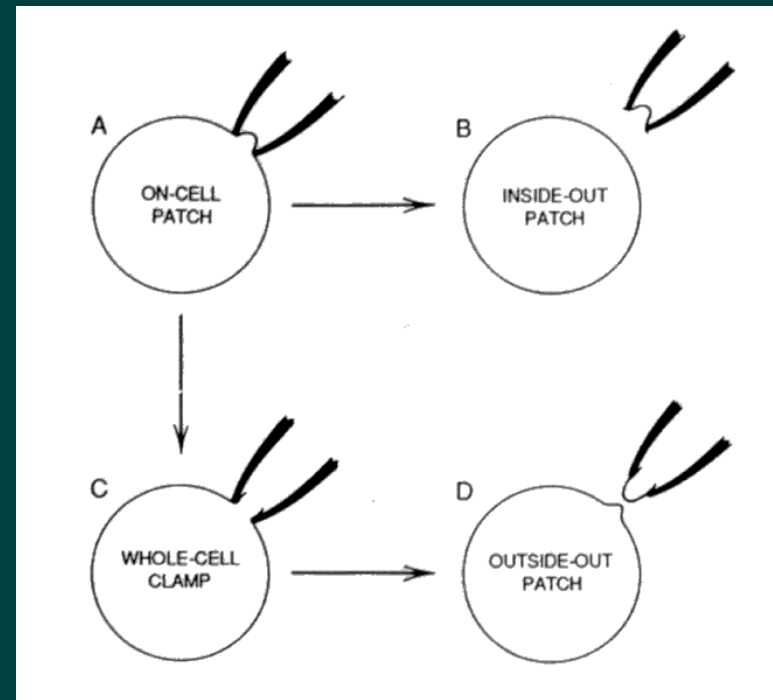
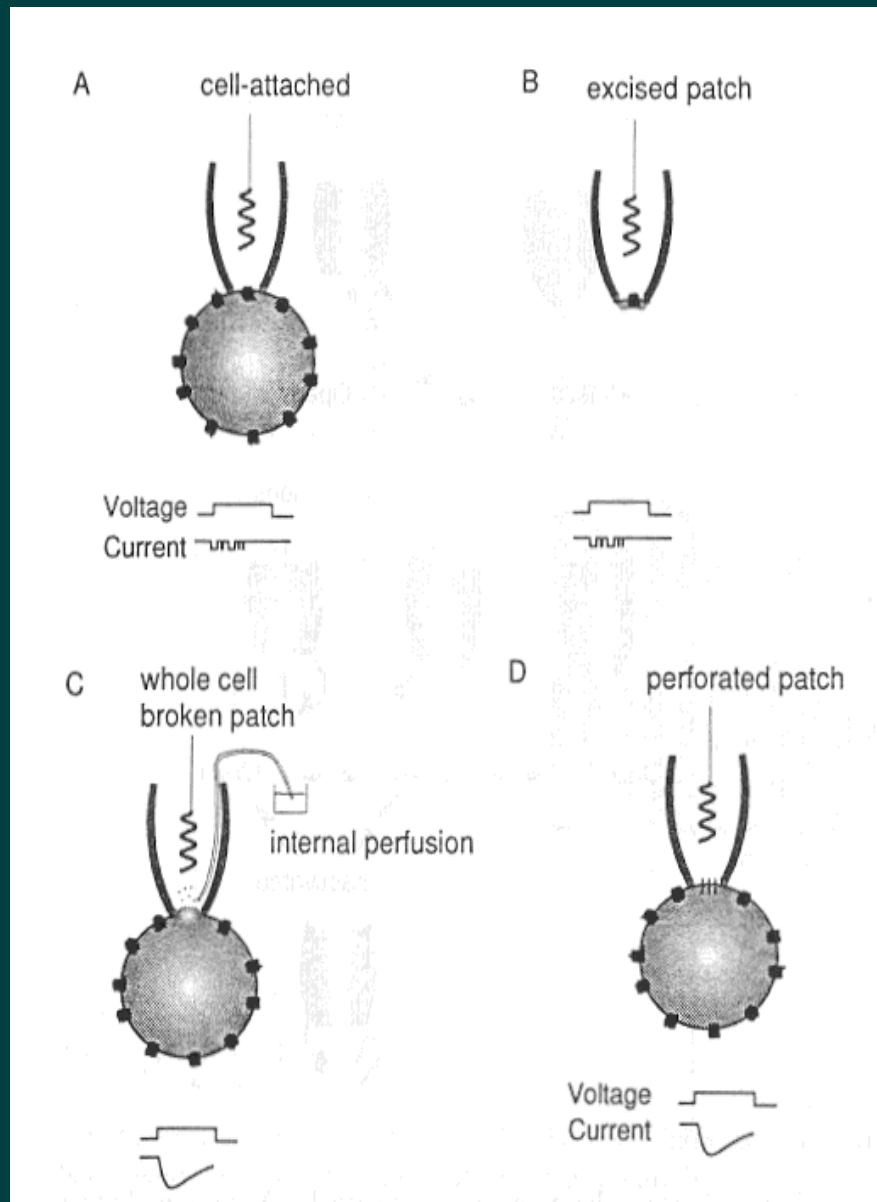
Szükséges hozzá:

Pipetta + Elektród
Speciális pipettaoldat
Gigaseal ($R > 1\text{GOhm}$)
Feszültségparancs
Árammérés

A "patch clamp" mérés lépései



A “patch clamp” technika fontosabb konfigurációi



Vizsgálható:

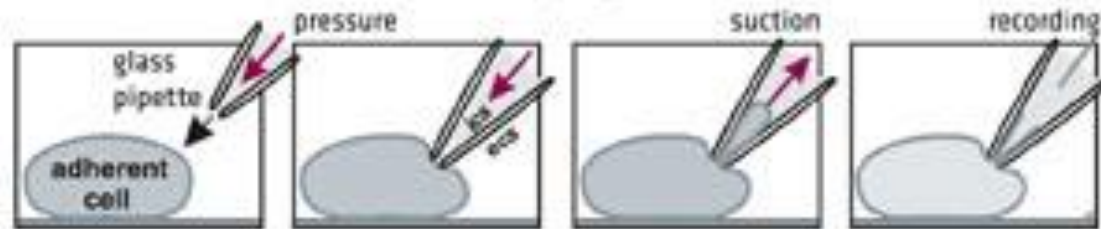
Egyetlen csatorna árama

Egy csatornatípus vagy -
csatorna csoport árama

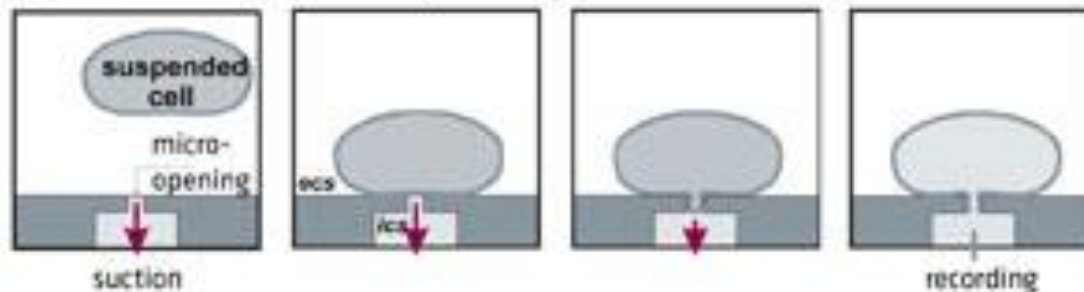
Speciális pipettaoldat – IC
milió módosítása

Automatizált “patch clamp” mérések elve

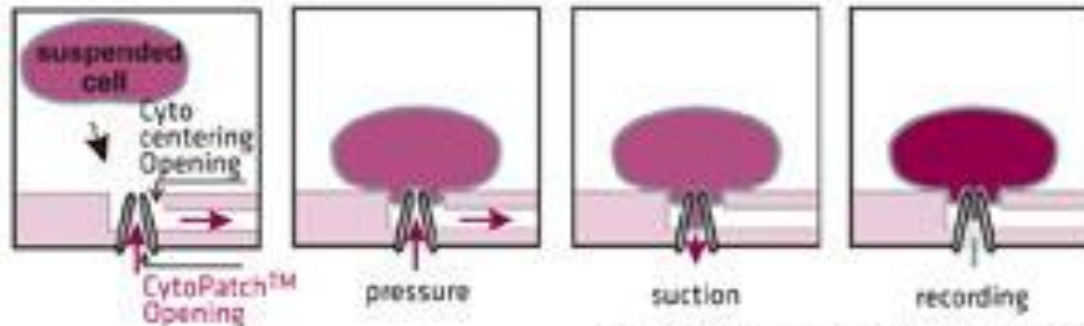
A.) Conventional Patch clamping



B.) Automated planar patch approach

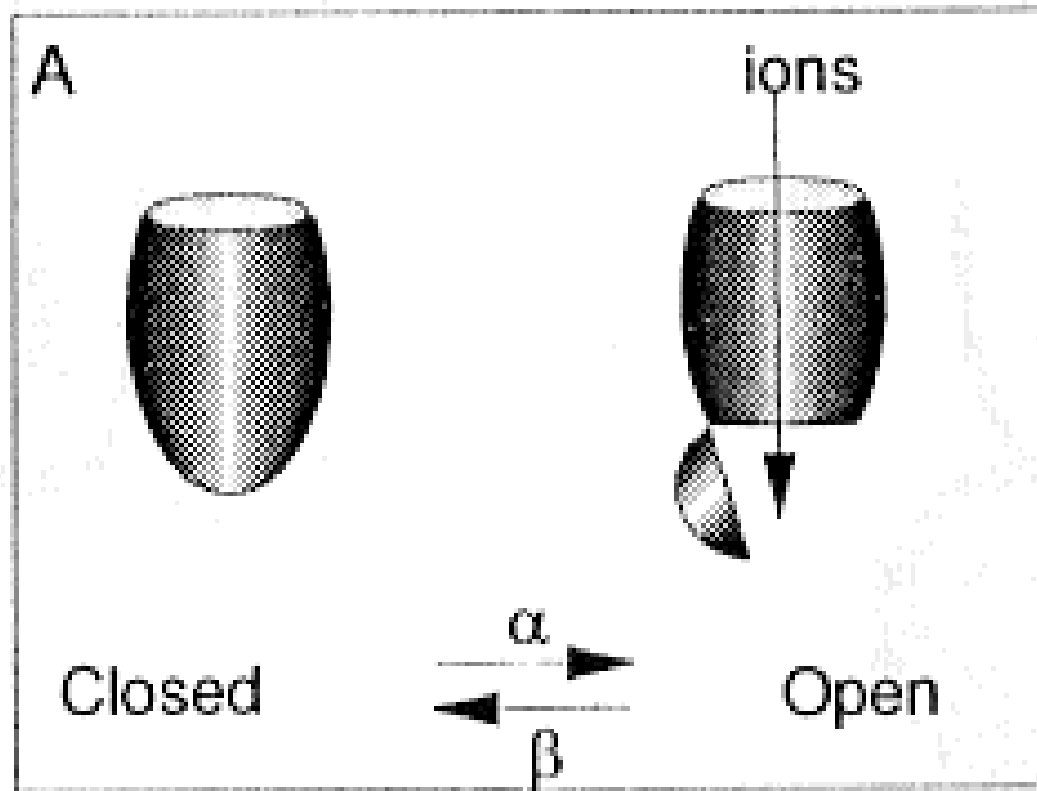


C.) Automated CYTOCENTERING technique

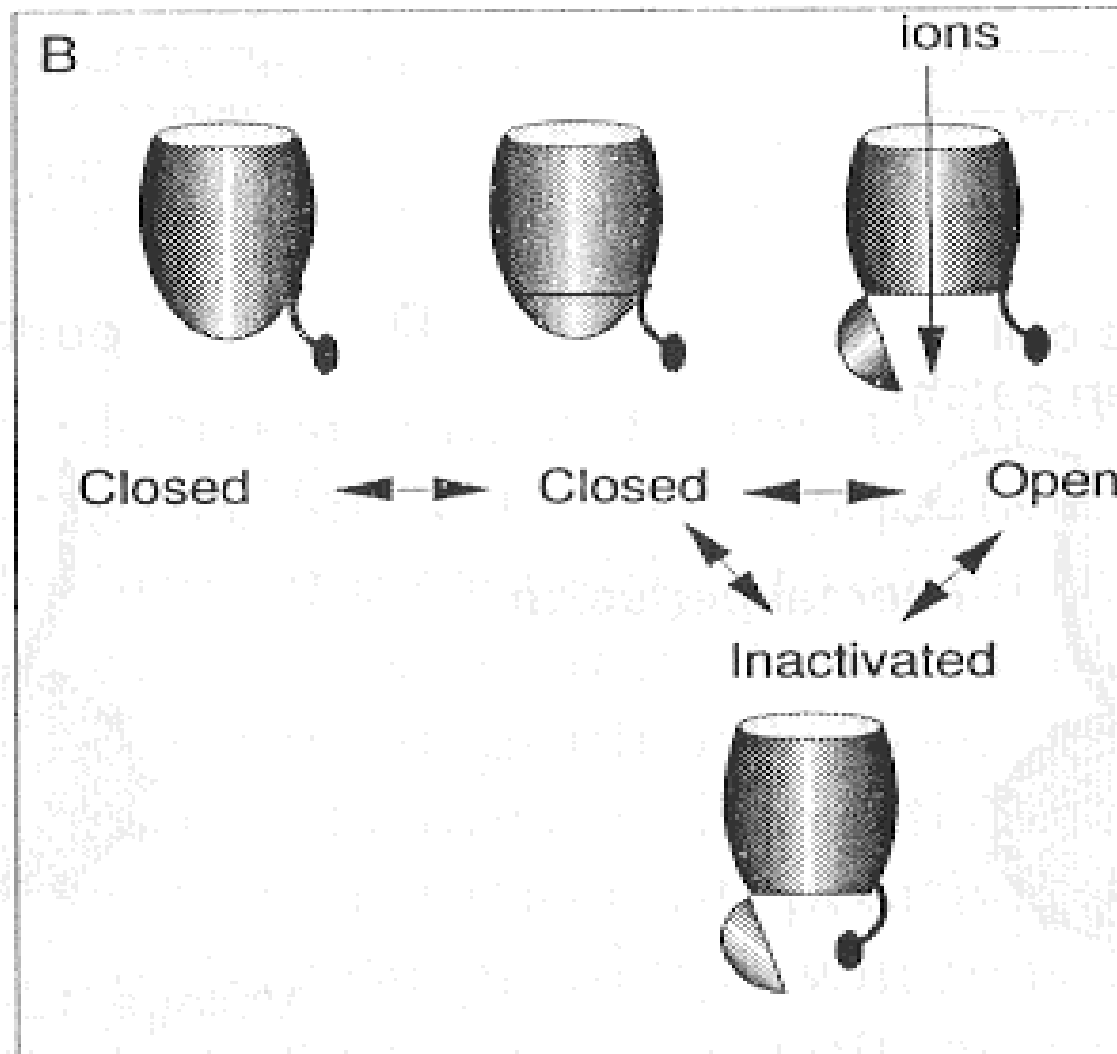


(ecs intracellular solution, ecs extracellular solution)

4.3 *Szabályozási alapelvek*



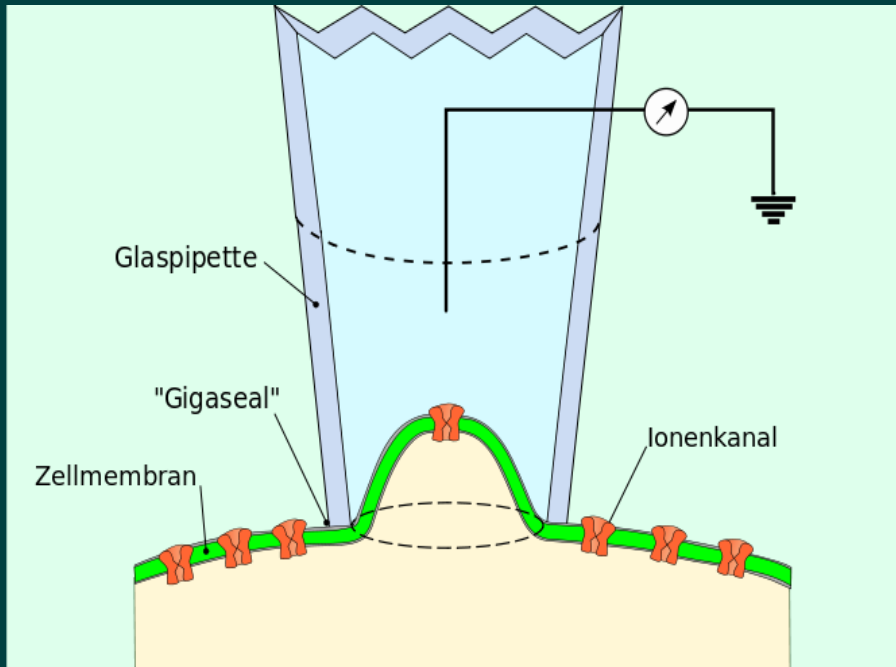
Egyszerű, **kétállapotú** ioncsatorna – a „**background**” csatornák
spontán oszcillálnak a nyitott és zárt állapotok között



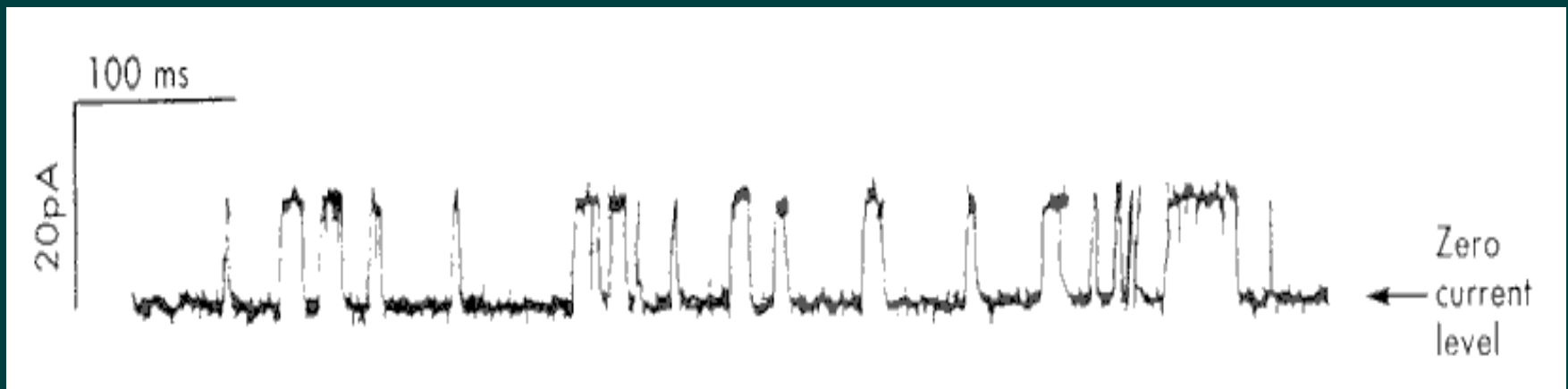
Komplex, többállapotú ioncsatorna állapotai

4.4 Biofizikai tulajdonságok

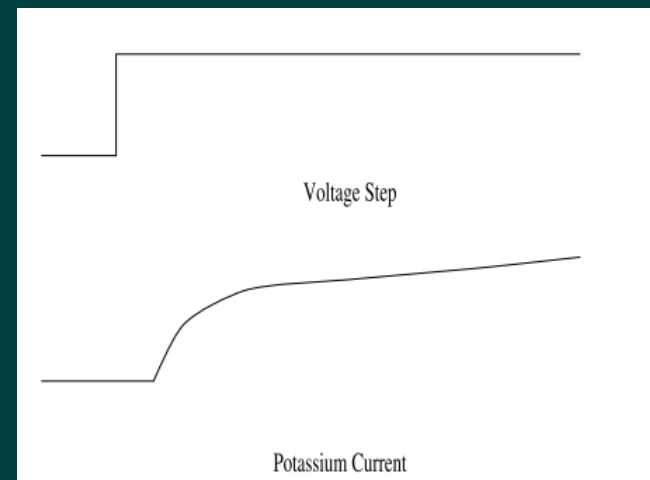
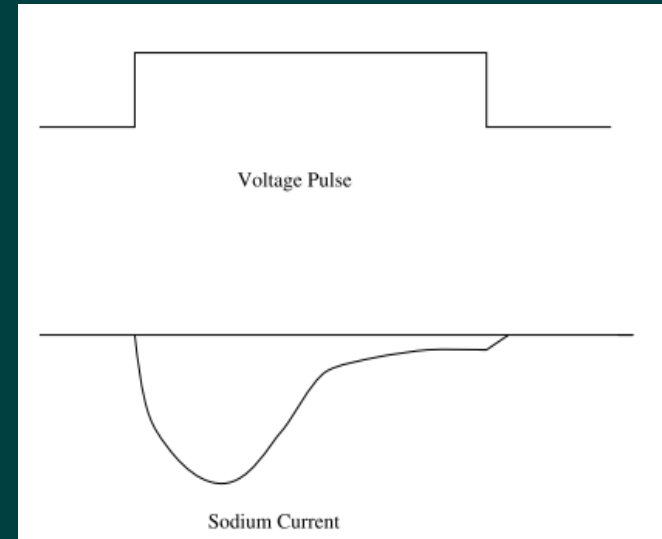
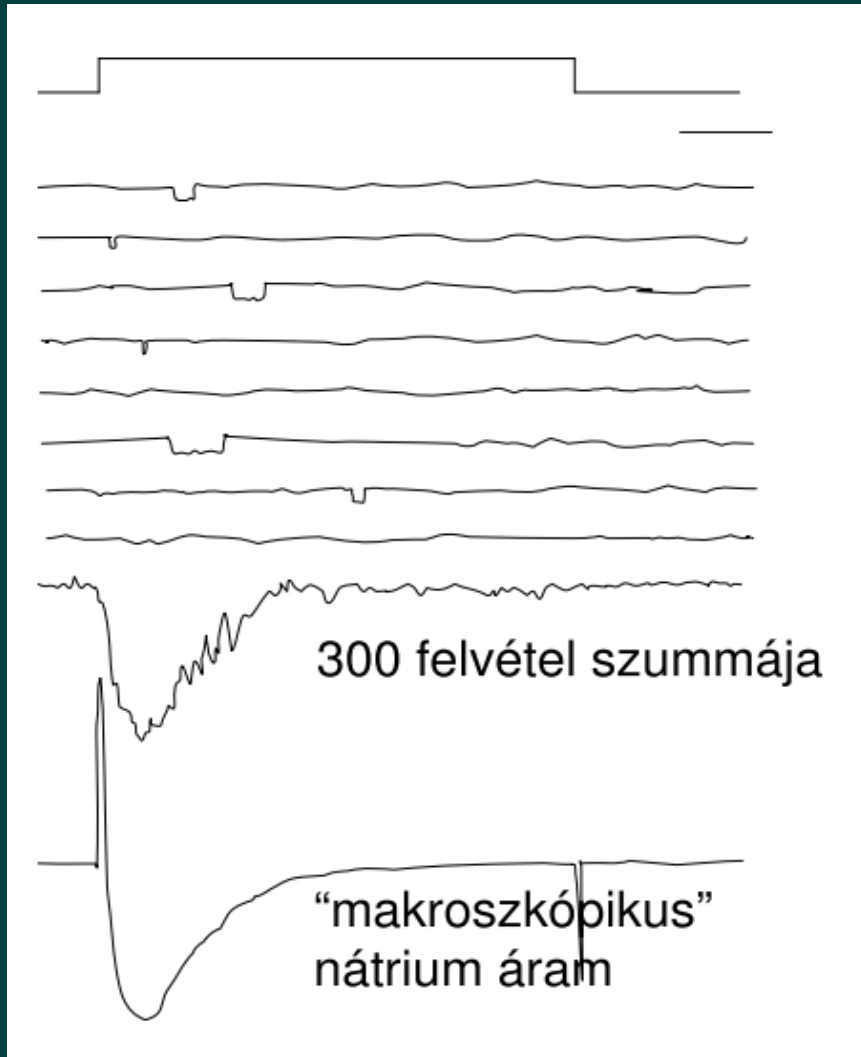
“Single channel” áram és meghatározása



1. Egyetlen csatorna **vagy nyitott ,vagy zárt** állapotban van.
2. A csatorna nyitott állapota **rövid ideig** tart a makroszkopikus áramhoz viszonyítva.
3. A nyitott állapot időtartama és latenciája **nagyon változó**. Előfordul, hogy egy csatorna egyáltalán nem nyílik ki.
4. Egyetlen csatorna **nyitási valószínűségeloszlás** függvénye hasonló a makroszkópikus áramhoz
5. A csatornák **többször is kinyílnak**, ha nincs inaktiváció

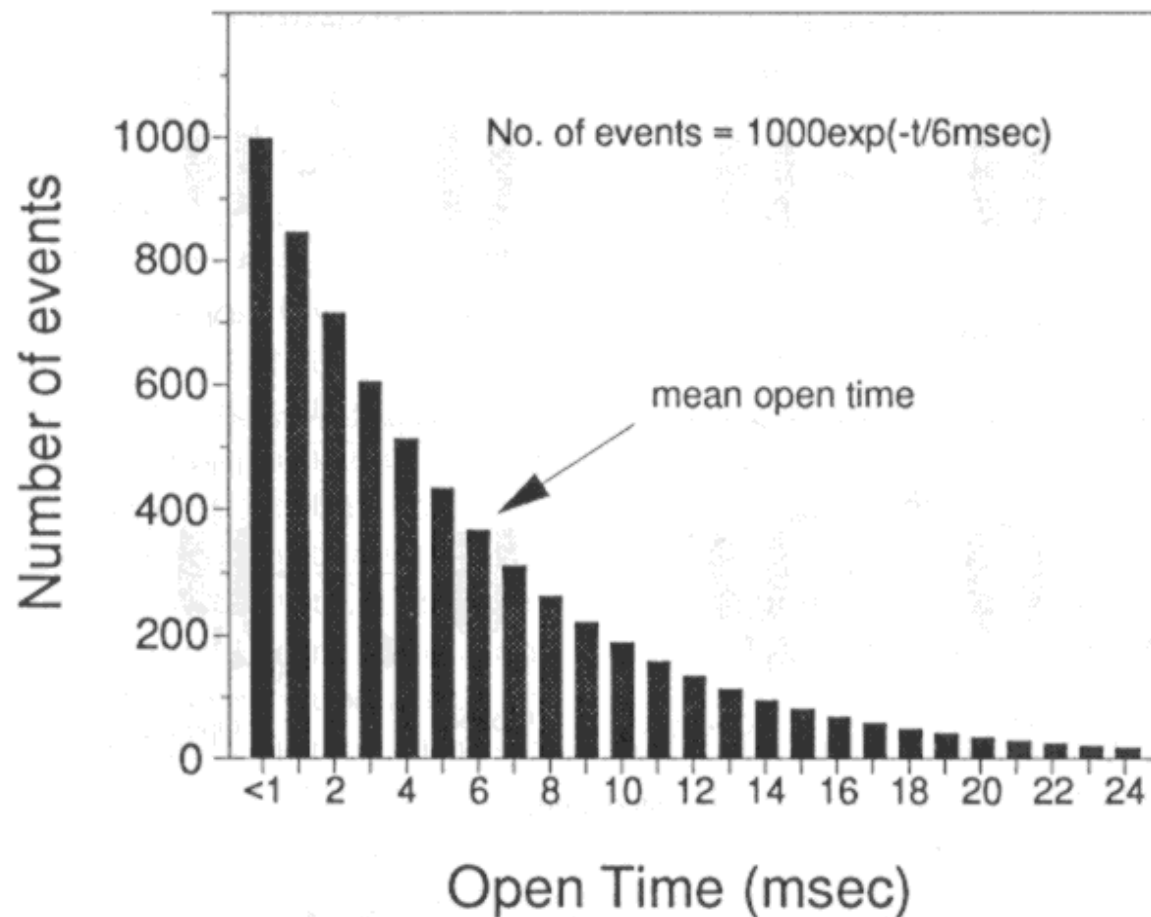


Sok feszültségfüggő Na^+ csatorna, illetve feszültségfüggő késleltetett K^+ csatorna integrált válasza feszültségugrásra



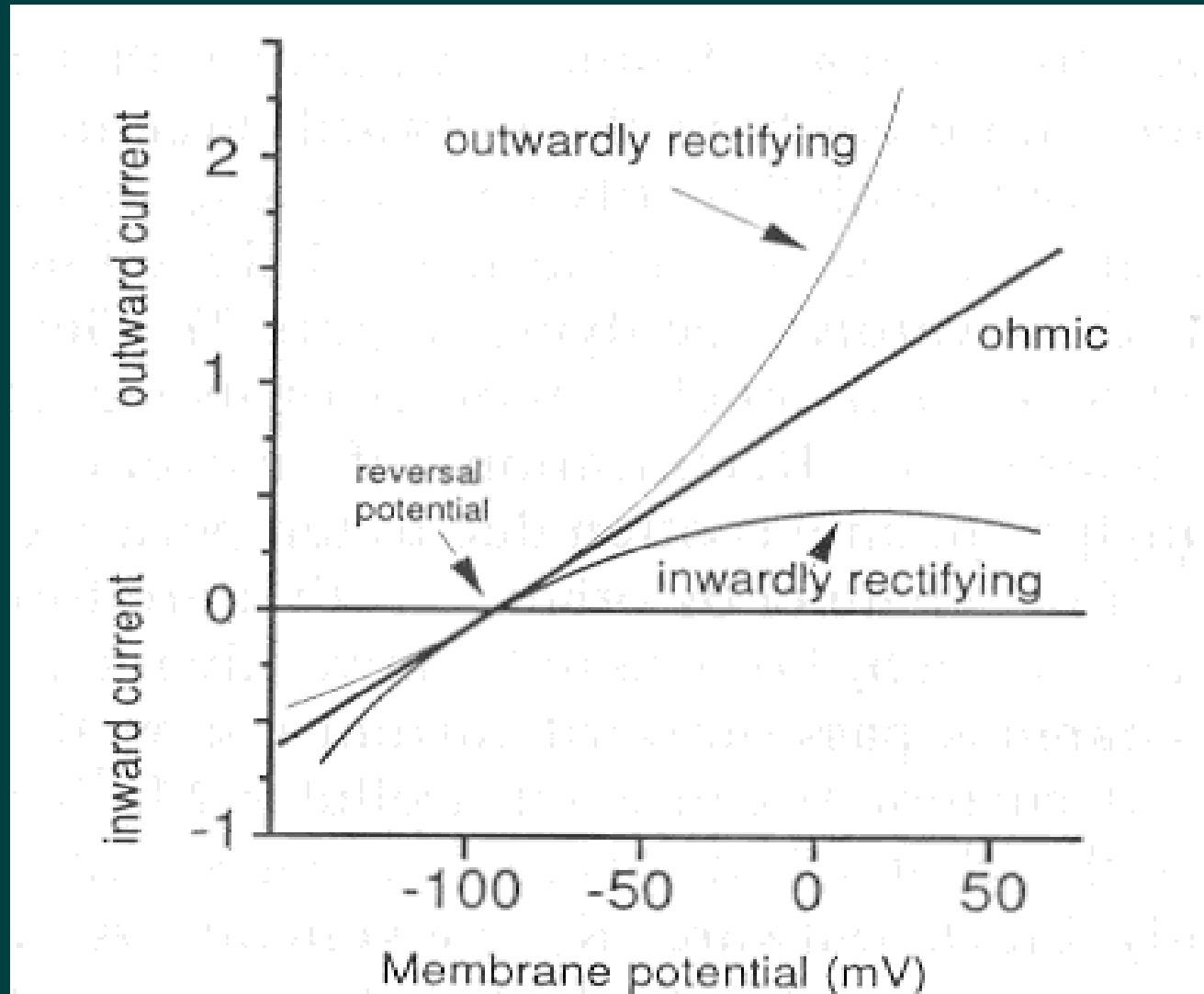
A Na^+ csatorna **spontán inaktiválódik**, a K^+ csatorna nem

Az átlagos nyitvatartási idő meghatározása

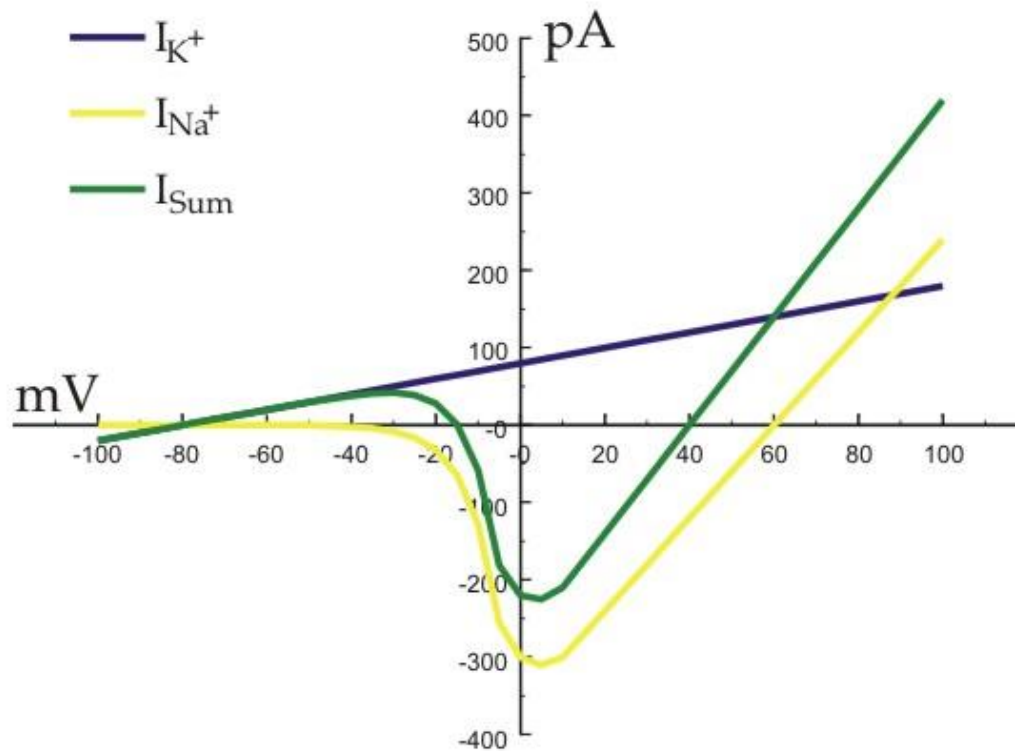


A csatorna modulációja az **átlagos nyitvatartási idő** változásában nyilvánul meg

„Inward”, illetve „outward” egyenirányító csatornák vezetési
(feszültség-áram) karakterisztikája



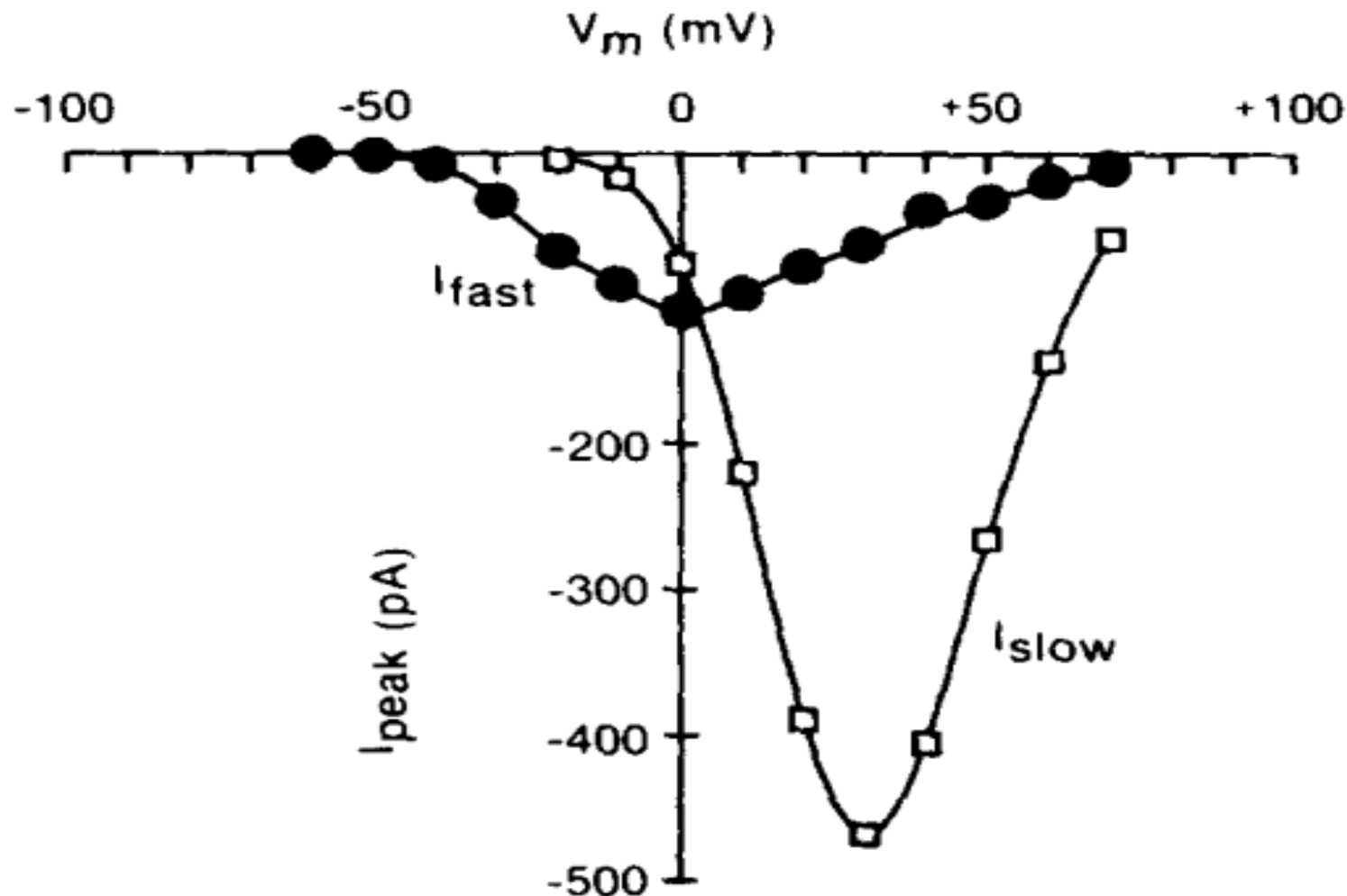
Két csatorna csoport (Na^+ & K^+), illetve azok kombinációjának feszültség-áram karakterisztikája



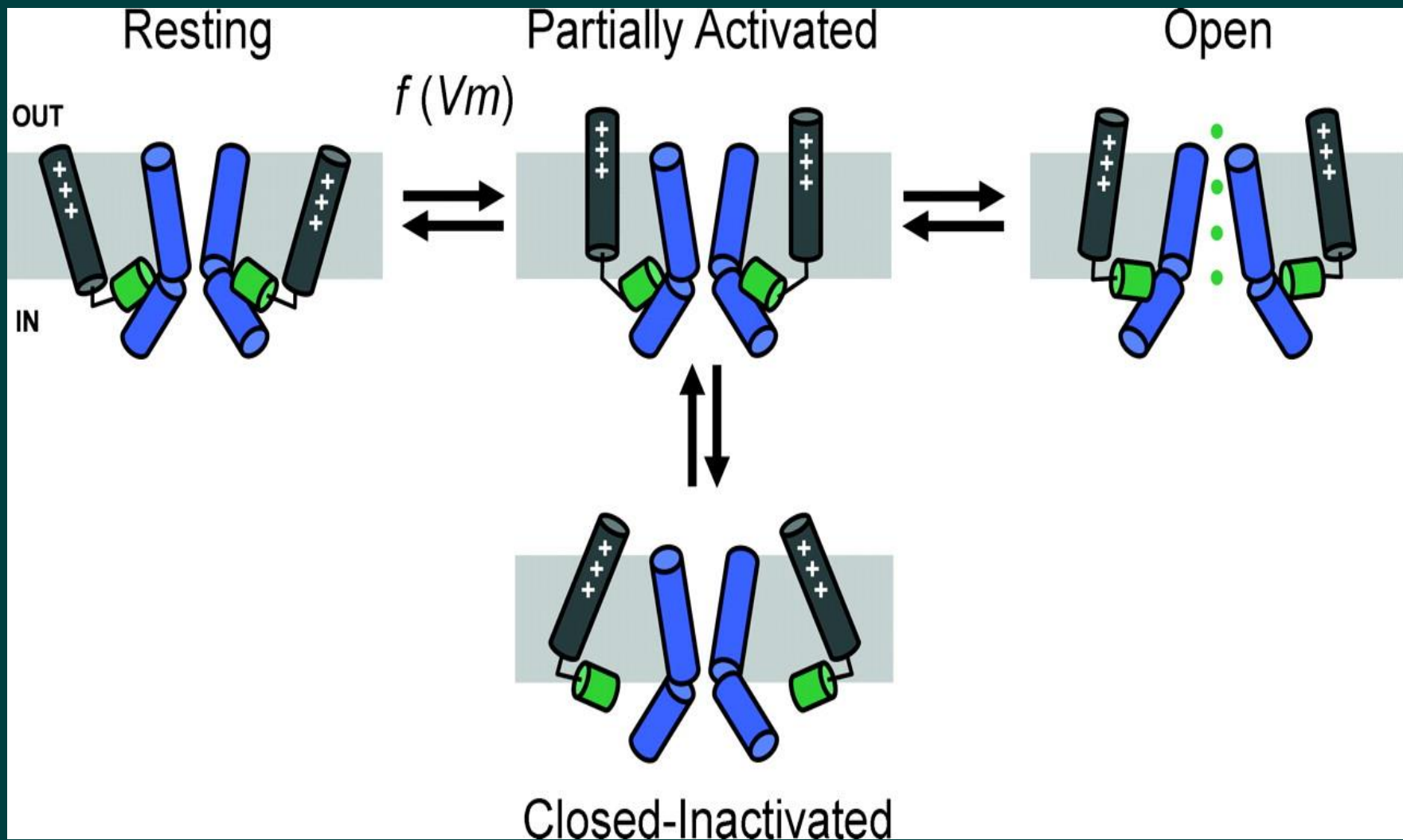
A K^+ áram lineáris, azaz nincsen feszültség-inaktiváció

A Na^+ áram nemlineáris a feszültség-inaktiváció miatt

Két ioncsatorna típus áram-feszültség összefüggése pitvarból izolált sejtekben meghatározva



Az **aktivációs/inaktivációs** kinetika lépései



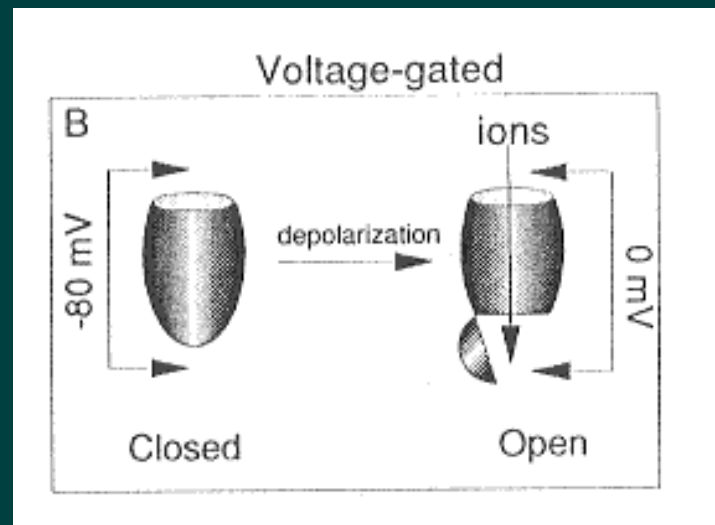
A Kv4 típusú K^+ csatornák lassú inaktivációjának működő
strukturális modellje

4.5 *loncsatornák csoportosítása*

Csoportosítás a kapuzó szignál szerint 1

Feszültségfüggő ioncsatornák

Nyitásuk (és sokszor záródásuk is) a **membránpotenciál** (feszültség-gradiens) változásainak függvénye, azaz spontán oszcillációjuk **egyensúlyi állapota** (a nyitott/zárt állapot valószínűsége) **feszültségfüggő**



Főbb típusok

- Feszültségfüggő Na^+ csatornák (Nav)
- Feszültségfüggő K^+ csatornák (Kv)
- Feszültségfüggő Ca^+ csatornák (Cav)
- Feszültségfüggő H^+ csatornák (Hv)
- Hyperpolarizáció-aktivált csatornák
- Tranziens receptor potenciál (TRP) csatornák

Funkciójuk

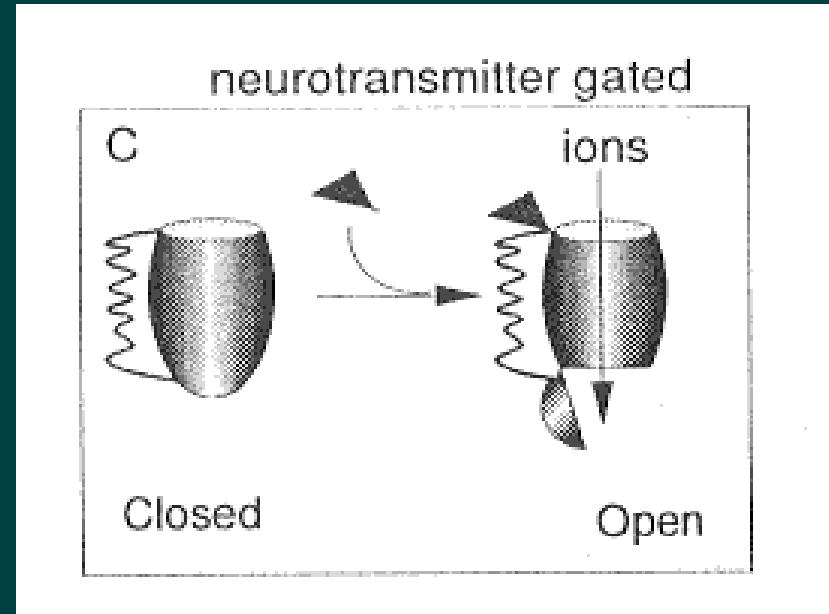
Elsősorban **ingerelhető** sejtek (izomsejtek, neuronok, mirigysejtek) **ingerelhetőségéért és ingerületvezetéséért** felelősek, létfontosságúak az idegi impulzusok **terjedésében is**.

Az adott körülményektől függően egyaránt hozzájárulhatnak a **depolarizáció, repolarizáció, illetve hiperpolarizáció** kialakulásához.

Csoportosítás a kapuzó szignál szerint 2

Ligand-függő ioncsatornák

Másnéven **ionotróp receptorok**. Nyitásuk egy **speciális ligand** valamelyik csatornaproteinhez kötődésének függvénye: pl. „**neurotransmitter-függő**”, „**G-protein függő**”, „**modulált**” (kovalens modifikáció – foszforiláció) csatornák. A ligand kötése a csatornaprotein konformációváltozásán keresztül facilitálja az ionok beáramlását



Ezek a csatornák felelősek pl. az **impulzusok inicializálásáért**, azaz ingerelhető sejtek (ideg, izom, mirigy) **kezdeti depolarizációjáért**. A körülményektől függően **depolarizáció**, **repolarizáció**, vagy **hiperpolarizáció** kialakításában részt vehetnek.

***Példák:** Kation-permeábilis “nicotinerg” acetylcholine receptor, ionotróp glutamát-függő receptorok, ATP-függő „P2X” receptorok, anion-permeábilis GABA-aktivált receptor. Egyesek a 2-nd messengerek által aktivált ioncsatornákat is ide szokták sorolni, bár a ligand és a 2-nd messenger nem azonos kategória.*

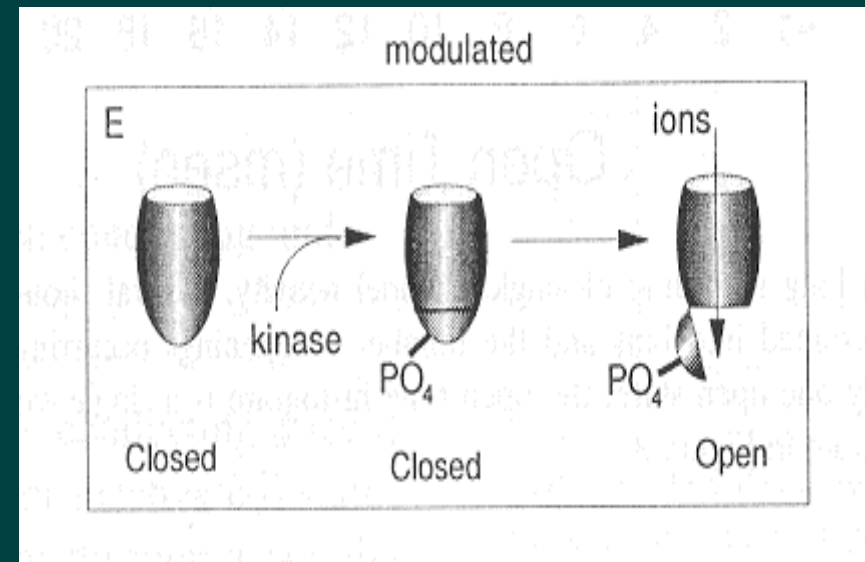
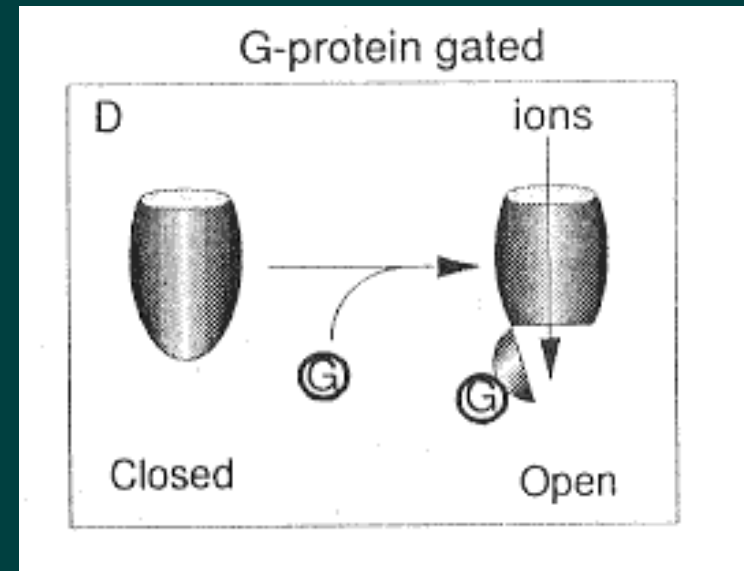
Csoportosítás a kapuzó szignál szerint 3

Egyéb kapuzási mechanizmusok

Ide tartozik a membrán belső oldaláról történő aktiválás/inaktiválás pl. **második messengereken** keresztül. Egyes, a csatornát közvetlenül aktiváló **ionok** is második messengernek tekinthetők (pl. befelé egyenirányító K^+ csatornák, Ca^{2+} -függő K^+ csatornák, két-porúsú K^+ csatornák)

A „**modulált**” csatornák, lehetnek feszültség-függőek, de ezenkívül **kovalens modifikáció** (pl. foszforiláció) is modulálja a nyitott/zárt állapotok valószínűségét

A „**G-protein függő**” csatornák nyitott és zárt állapotainak valószínűségét a (pl. receptor aktiválás során) aktivált G-protein kötődése modulálja (pl. muszkarin típusú Ach)



Csoportosítás a kapuzó szignál szerint 4

Mechanoszenzitív ioncsatornák (1)

Nyitásuk (és sokszor záródásuk is) a csatornára ható **mechanikai stimulus** (nyomás, stretch, vibráció) hatására történik.

Fényre aktiválódó ioncsatornák (2)

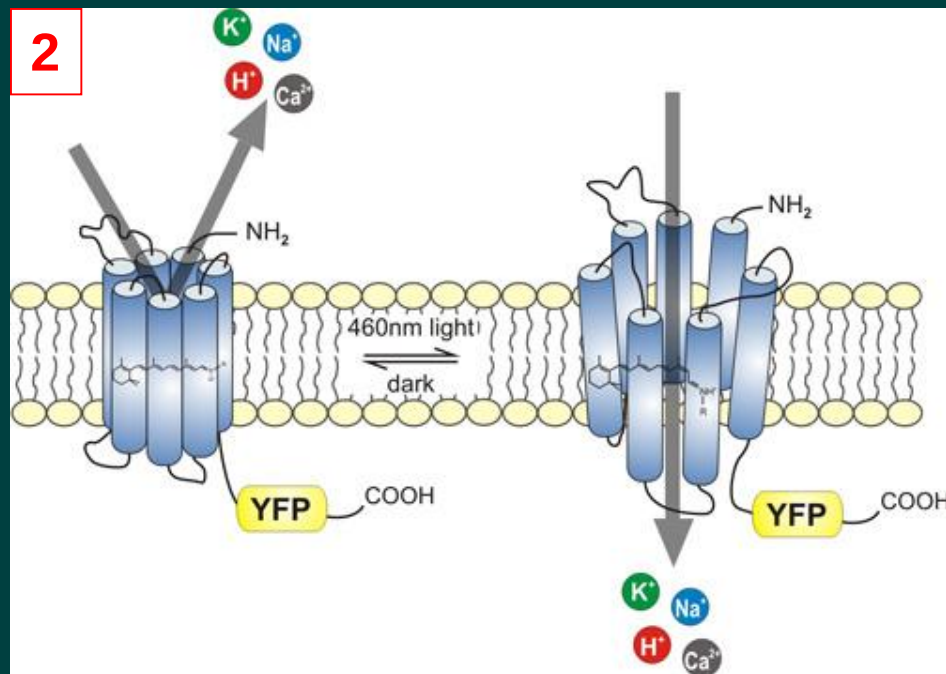
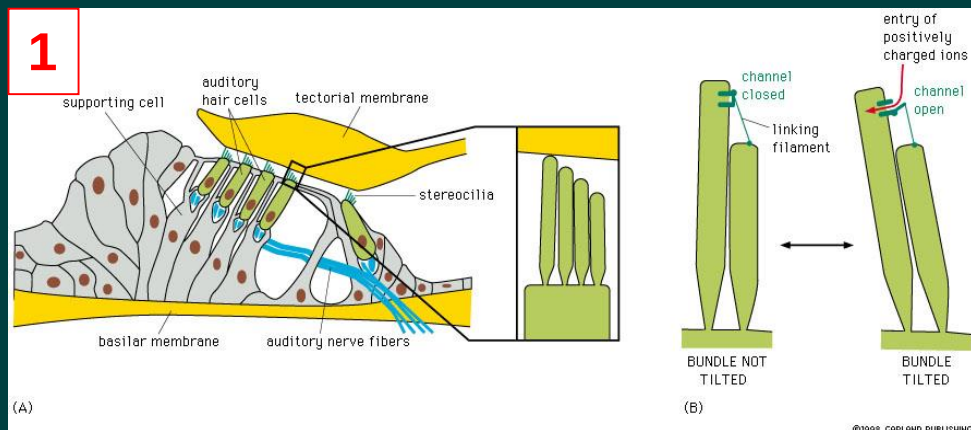
Fényérzékeny sejtekben nyitásuk **foton-abszorpció** következtében történik.

Hőérzékeny csatornák

Egyes TRP receptorok (TRPV1, TRPM8) vagy **magas** (pl. kapszaicin receptor), vagy **alacsony** hőmérsékletre nyílnak.

Ciklikus nukleotid-függő csatornák

Két család: 1) **ciklikus nukleotid** (cAMP; cGMP) **érzékeny** (CNG) csatornák, illetve 2) **hiperpolarizáció által aktivált, ciklikus nukleotid-függő** (HCN) csatornák.



Csoportosítás a transzportált ion szerint 1

Nátrium csatornák

Feszültségfüggő nátrium csatornák (Nav)

Epitheliális nátrium csatornák (ENaC)

Kálium csatornák

Feszültségfüggő kálium csatornák (Kv)

Kalcium-aktivált kálium csatornák (BKCa, SK, stb.)

Befelé-egyenirányító (inward-rectifier) kálium csatornák (Kir)

„Two-pore-domain” kálium csatornák („leak” channels)

Kalcium csatornák

Feszültségfüggő kalcium csatornák (CaV)

Csoportosítás a transzportált ion szerint 2

Proton csatornák

Feszültségfüggő proton csatornák (Hv), erős pH függéssel és nagyon kicsi konduktanciával

Klorid csatornák

Kevéssé ismert anioncsatorna szuper-család legalább 13 taggal. (pl. ClC, CLIC, Bestrophin, CFTR). Kevéssé, vagy egyáltalán nem szelektív kisméretű anionokra. Mivel a klorid a legjellemzőbb transzportált anion, klorid csatornáknak nevezik.

Nem-szelektív kation csatornák

Többféle kationra permeábilisak (főleg Na^+ , K^+ and Ca^{2+})
A TRP (transient receptor potential) csatornacsalád több tagja is ide tartozik

További csoportosítások

Kevéssé általános tulajdonságok, pl. a **pórusok száma**, illetve a **válasz időtartama** alapján történik.

Kétpórusú (two pore) csatornák

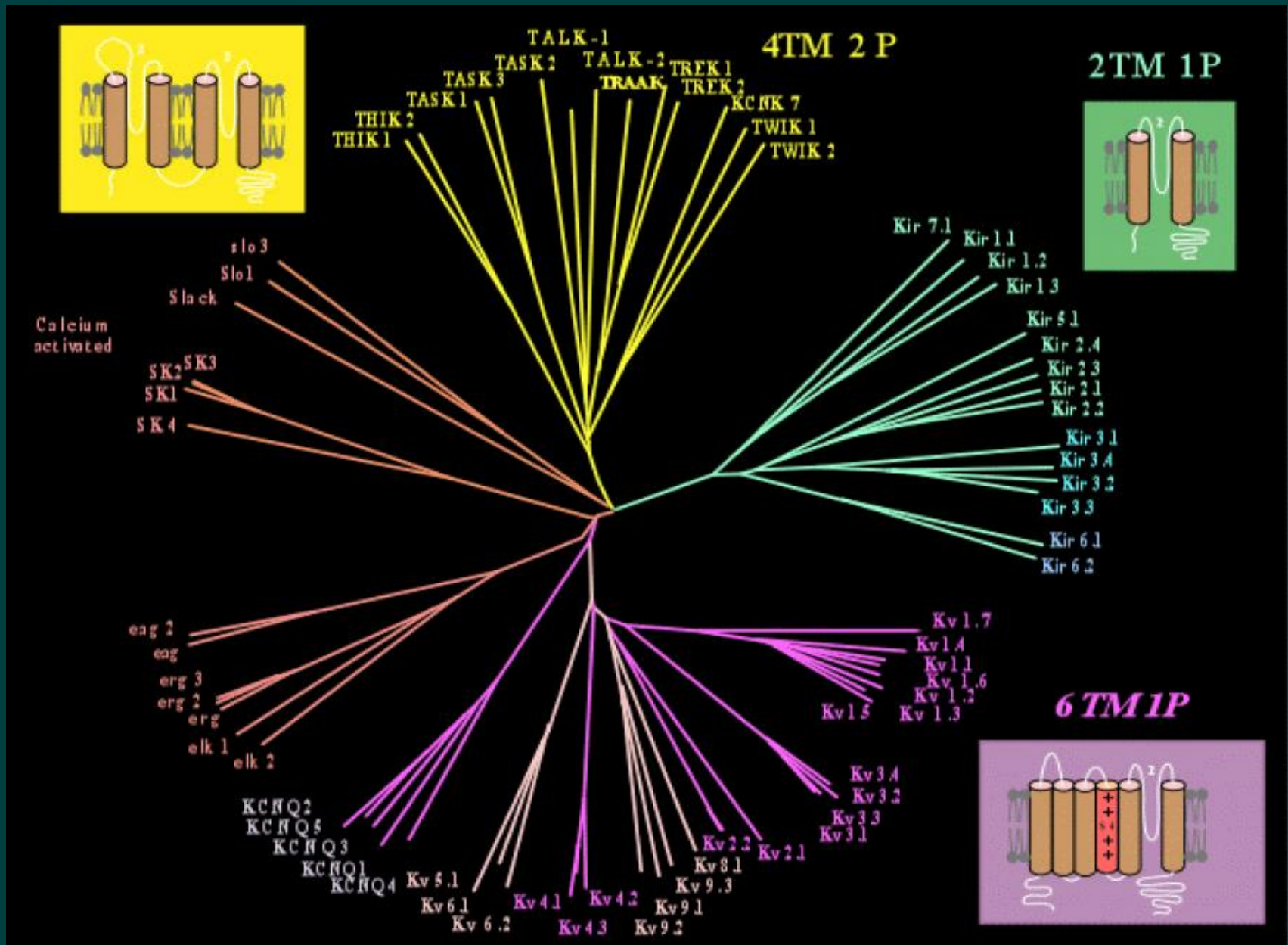
Kb. 2 tagú **kation-szelektív** ioncsatorna család, amely két Kv-szerű (6-transzmembrán domain) egységet tartalmaz. A membránban valószínűleg **dimerként** működik.

Tranziens receptor potenciállal rendelkező (TRP) csatornák

Legalább 28 tagú család, **rendkívül diverz** aktivációs tulajdonságokkal. Egyesek **állandóan** nyitottak, mások **feszültség-**, **[Ca²⁺]-**, **pH-**, **redox állapot-**, **osmolaritás-** vagy **stretch-függőek**. Szelektivitásuk is változó, Ca²⁺-szelektív, illetve kevésbé szelektív **kation** csatornák.

6 alcsalád: kanonikus (TRPC), vanilloid (TRPV), melastatin (TRPM), polycystin (TRPP), mucolipin (TRPML), és ankyrin (TRPA) transzmembrán proteinnel.

Példa: a K^+ csatornák népes családja



Kérdések:

Hogyan lehetséges, hogy a Na^+ átmehet egy ioncsatornán, a K^+ pedig nem?

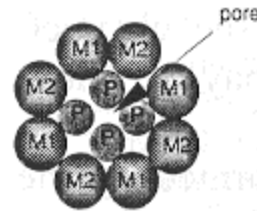
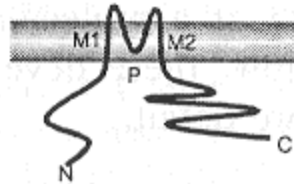
Hogyan lehetséges, hogy a K^+ átmehet egy ioncsatornán, a Na^+ pedig nem?

Segítség:

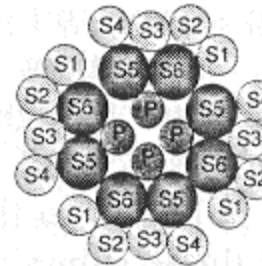
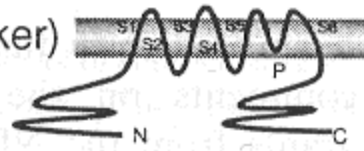
Ion	Atomsugár (Angström)	Hidratációs energia (kcal/mol)
Na^+	0.95	-105
K^+	1.33	-85

4.6 *Szerkezet*

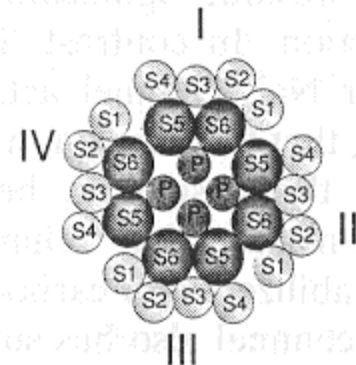
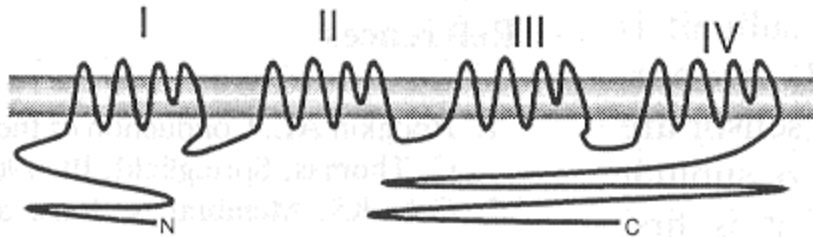
Inward Rectifier K



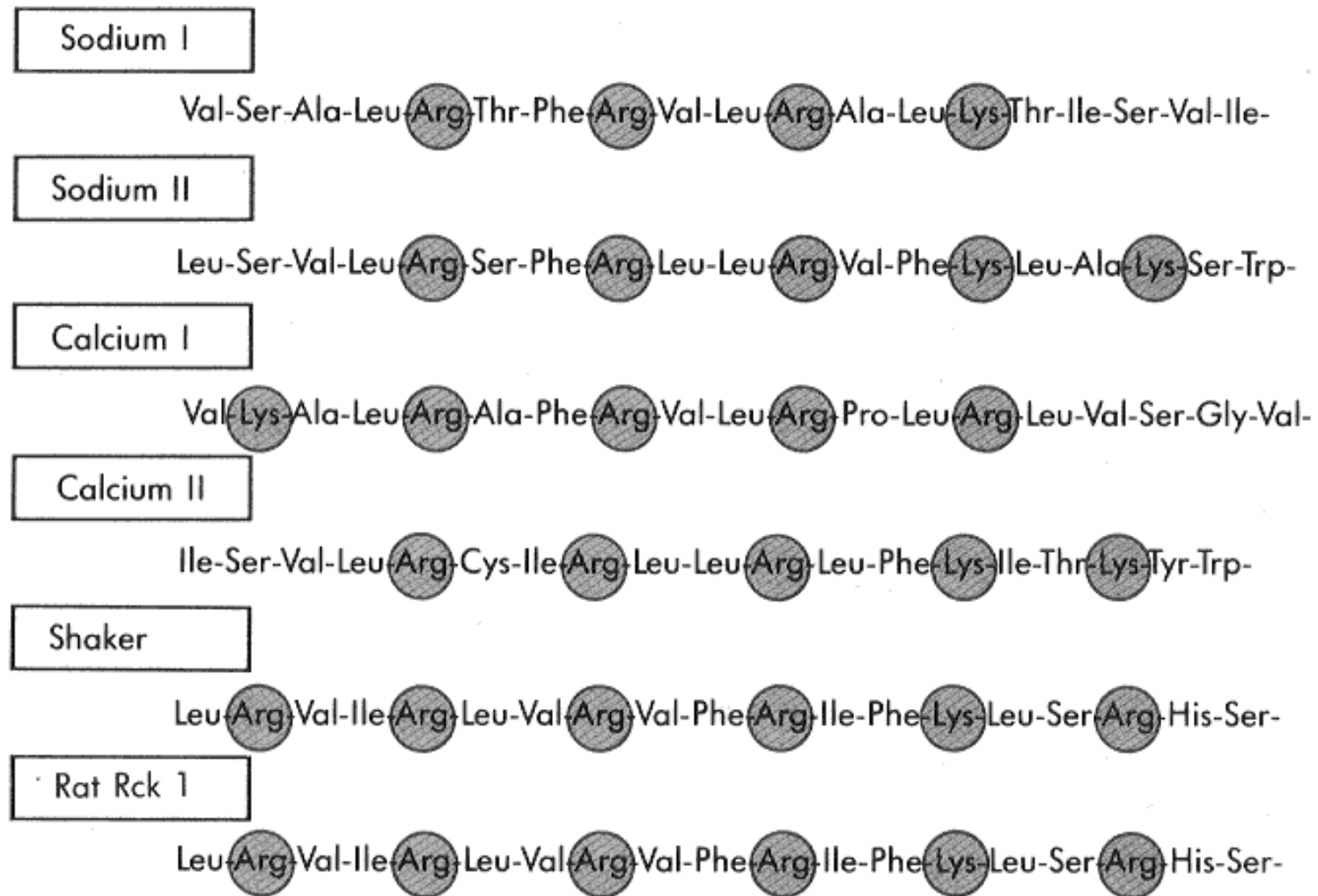
V-gated K (Shaker)



Na/Ca

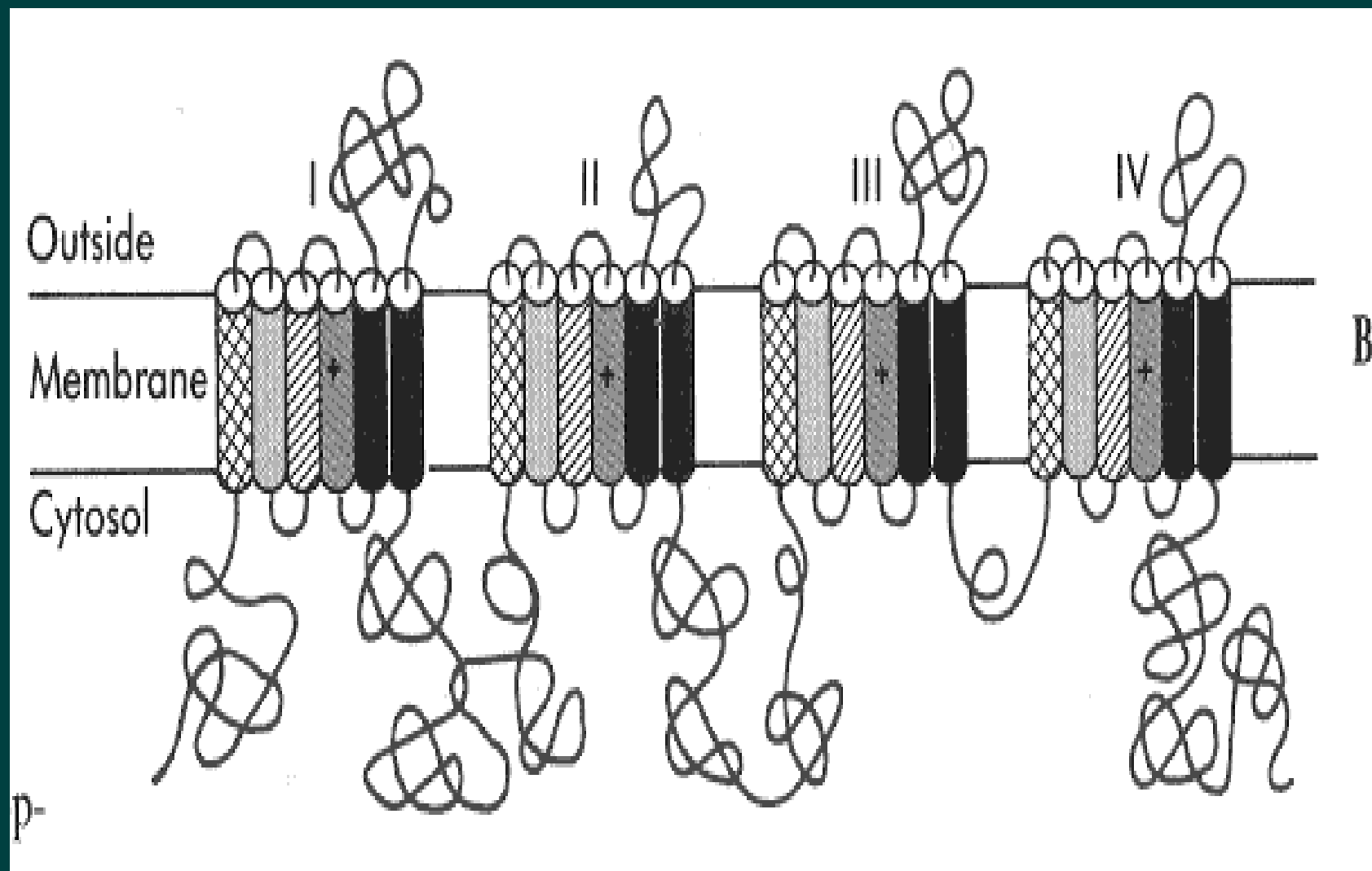


Néhány ioncsatorna „szupercsalád” jellemző képviselője

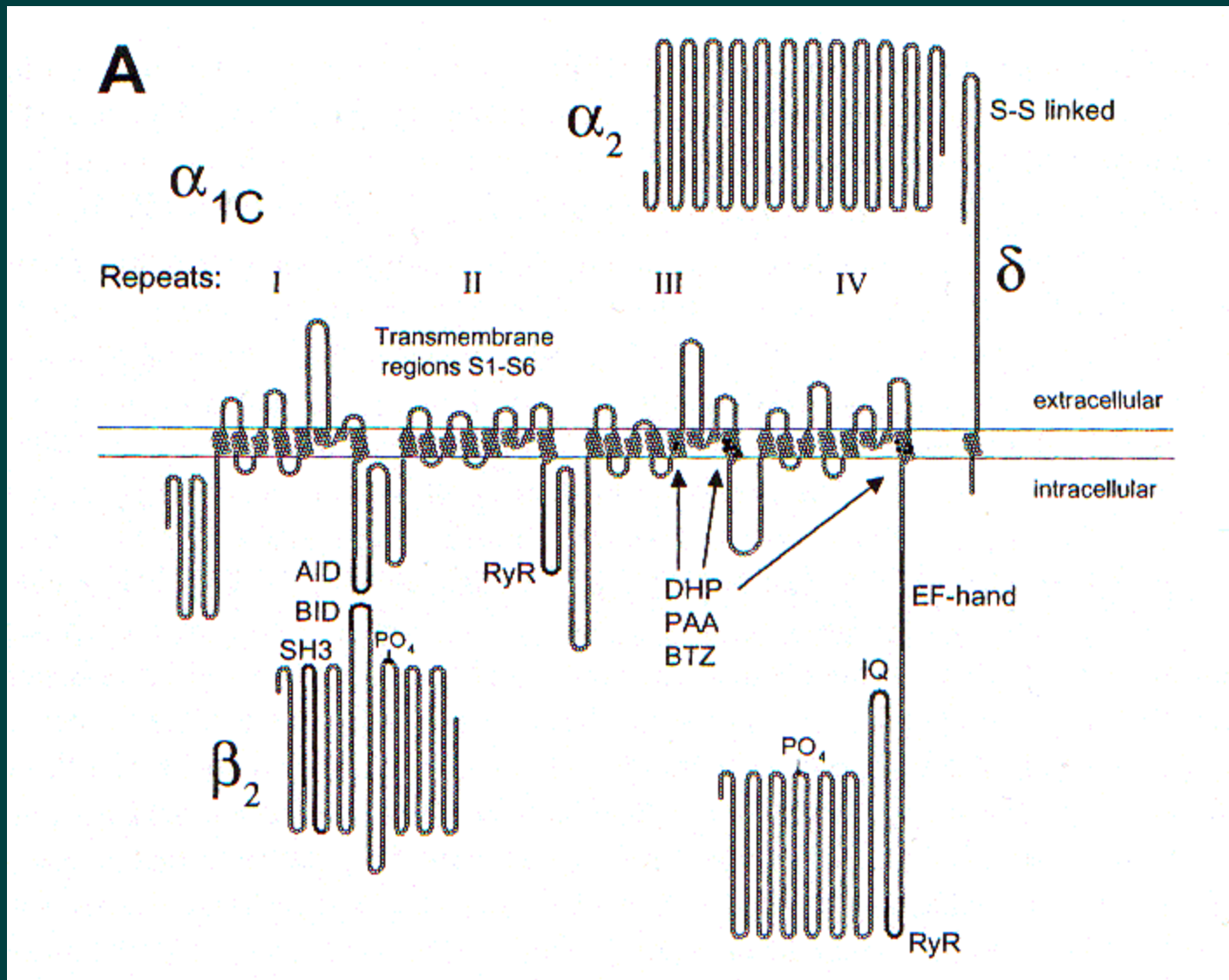


A

Az S_4 hélixek a feszültségfüggő csatornák **feszültség-szenzorai** – jelentős aminosav homológia jellemző



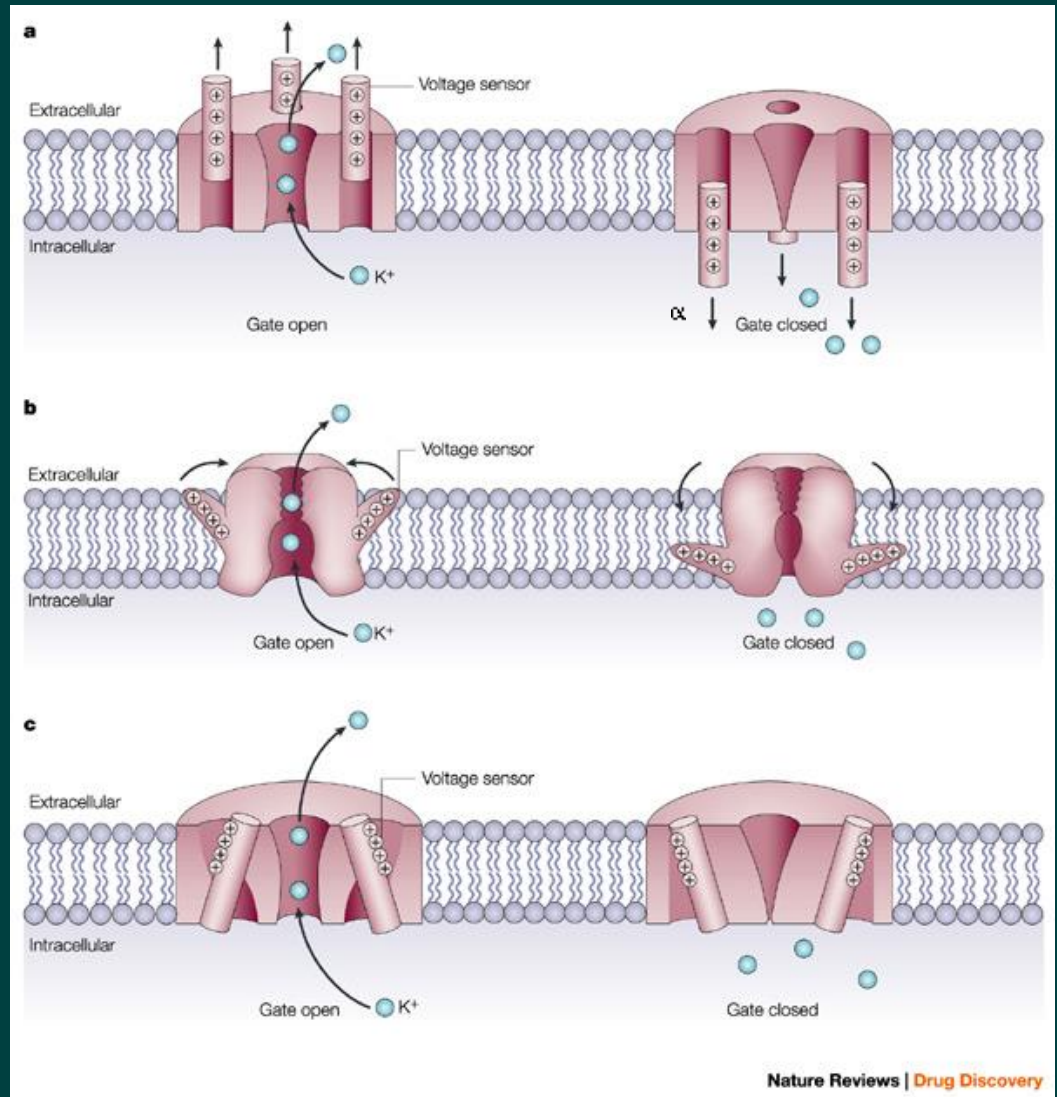
A feszültségfüggő Na^+ csatorna 2D modelje



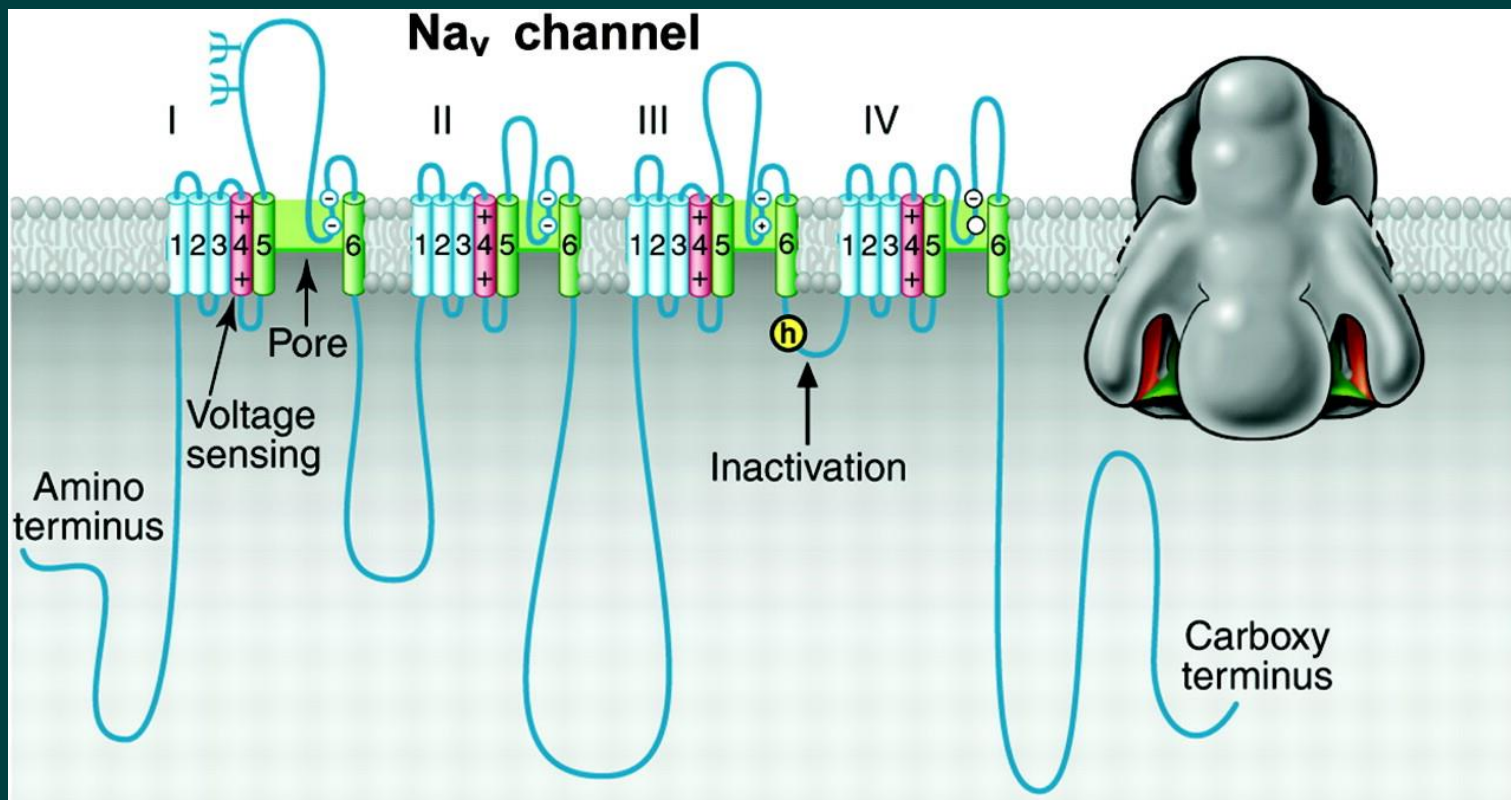
A feszültségfüggő Ca^{2+} csatorna 2D modelje

Feszültségfüggő csatornák aktivációs hipotézisei

- a) A konvencionális „gating” modell:
A töltött S4 szegmens (feszültség-szenzor) transzmembrán mozgást végez.
- b) Az újabb „paddle” modell: A töltött S4 és S3 szegmensek alkotta „hajtű” a csatornán kívül helyezkedik el. A csatorna aktivációja ezek elfordulásával jön létre.
- c) A „transzporter” modell:
Ez az újabb modell azon alapul, hogy a feszültség-szenzor (S4) töltései nem végeznek transzmembrán mozgást, hanem elfordulnak hossz tengelyük körül, ezáltal a „gating” töltések extracelluláris helyzetből intracelluláris pozícióba kerülnek.



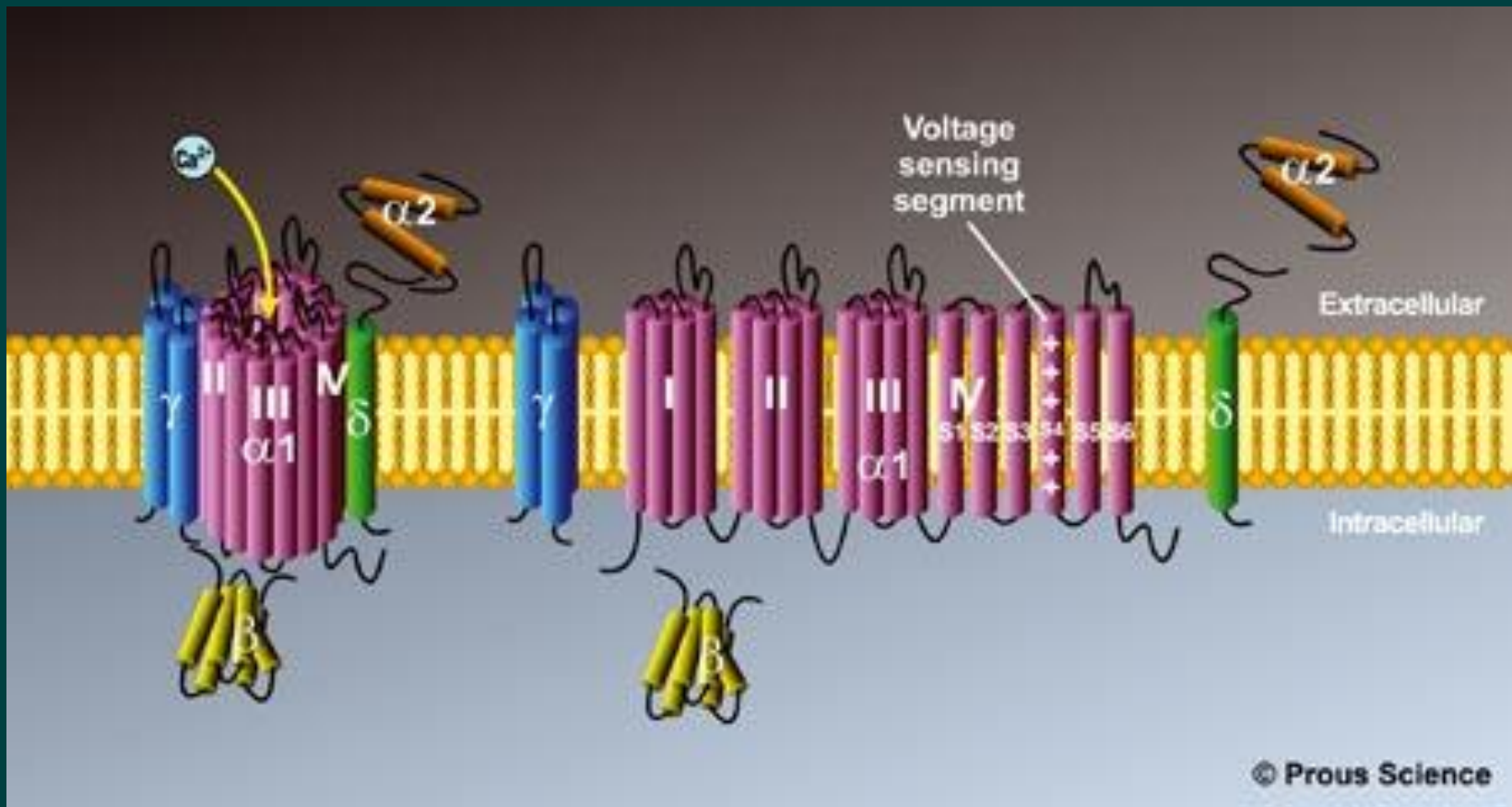
Feszültségfüggő Na^+ csatornák (Nav)



Legalább 9 tagú csatornacsalád, melynek nagy szerepe van az **akciós potenciál kialakításában és terjedésében**.

A pórusképző **α alegységek** rendkívül nagyok (kb. 4,000 amino csoport) és **négy homológ domain-ből** állnak (I-IV), melyekben **6 transzmembrán szegmens (S1-S6)** található. Ezek az α alegységek **szabályozó szereppel** bíró **β alegységekkel** egészülnek ki, melyek egyetlen transzmembrán egységet alkotnak.

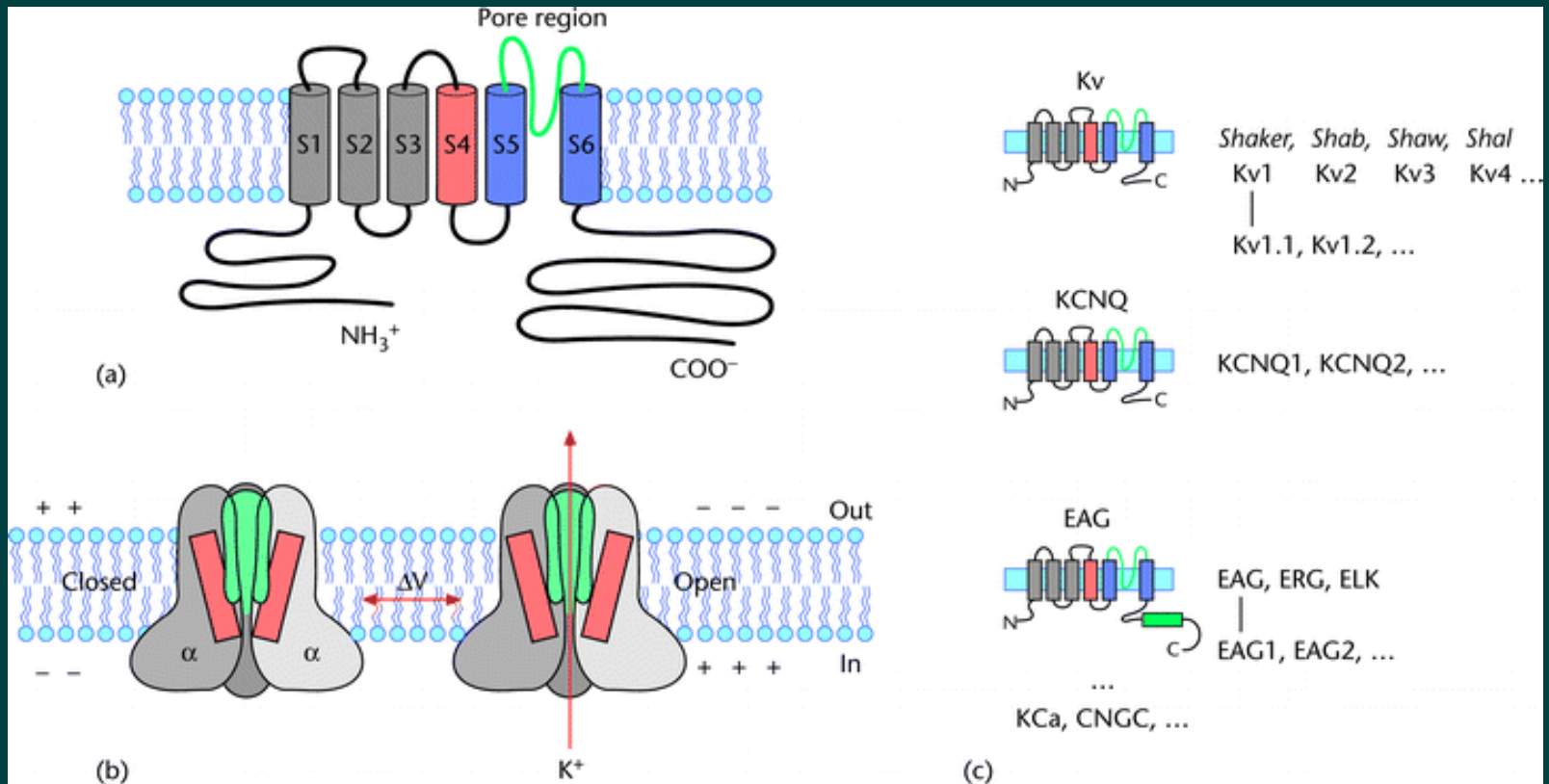
Feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák (Cav)



A Cav csatornacsalád legalább 10 tagból áll. Fontos szerepük van az **izmok excitáció-kontrakció csatolásának** biztosításában, illetve **neuronok transzmitter-felszabadulásának** szabályozásában

Az α_1 alegység szekezete nagyon hasonlít a Na^+ csatorna α alegységéhez. További szabályozó alegységek is kapcsolódnak hozzá (α_2 , δ , β , γ).

Feszültségfüggő K^+ csatornák (Kv)

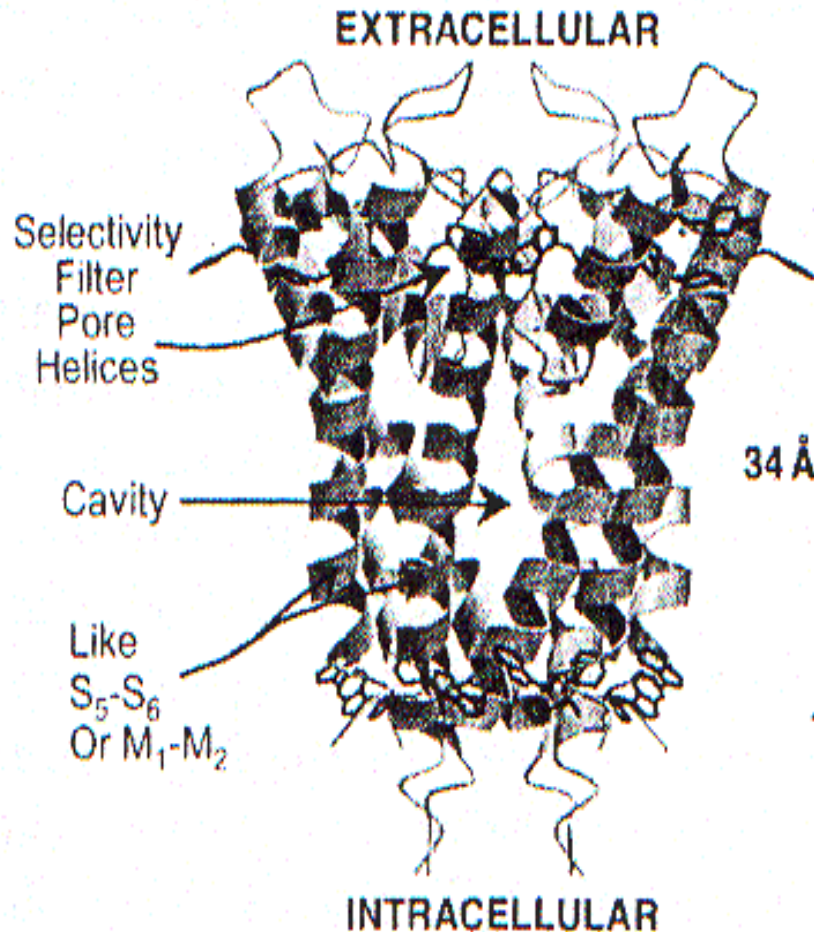


Közel 40 tagú ioncsatorna család, amely **12 alcsaládból** áll. Ezek a csatornák főleg a **membrán akciós potenciált követő repolarizációjáért** felelősek.

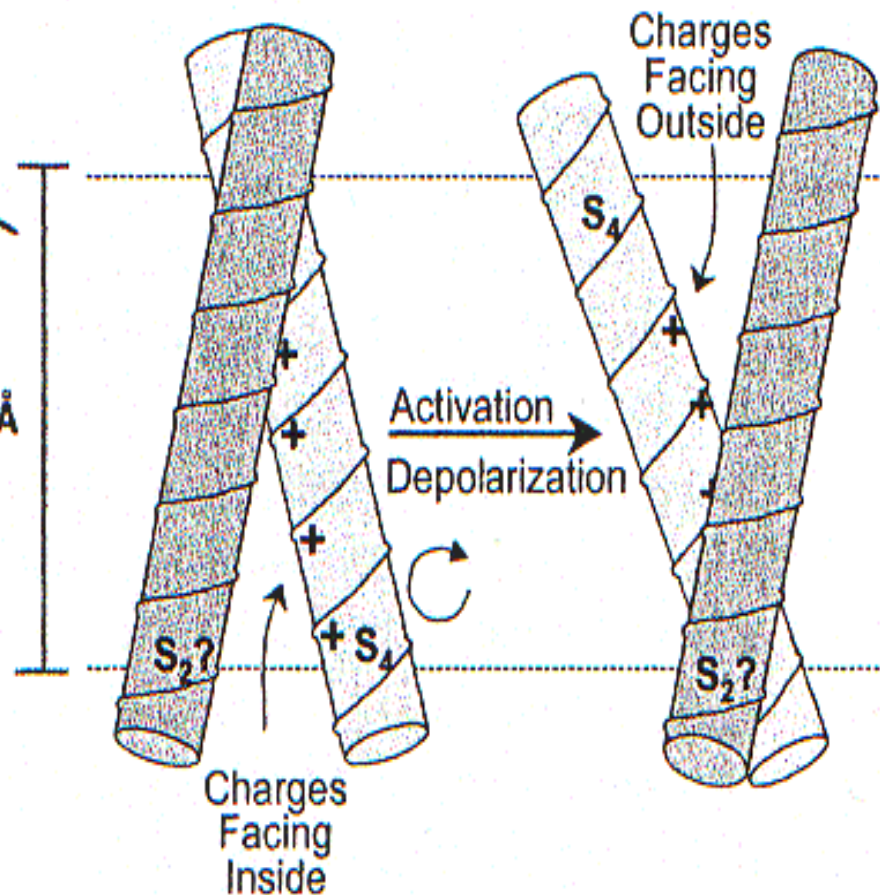
Az α alegységek (a Na^+ csatornákhöz hasonlóan) **6 transzmembrán szegmensből** állnak (**6TM**) és ugyanúgy **tetramert** alkotva hoznak létre működő csatornát a membránban.

A feszültség-függő K^+ csatorna funkcionális modellje

A. K Channel Structure



B. Possible Gating Movement



"Birth of an Idea", 2007

1.50 m x 0.90 m x 0.90 m
Steel, glass, wood

Sculpture by Julian Voss-
Andreae based on potassium
channel

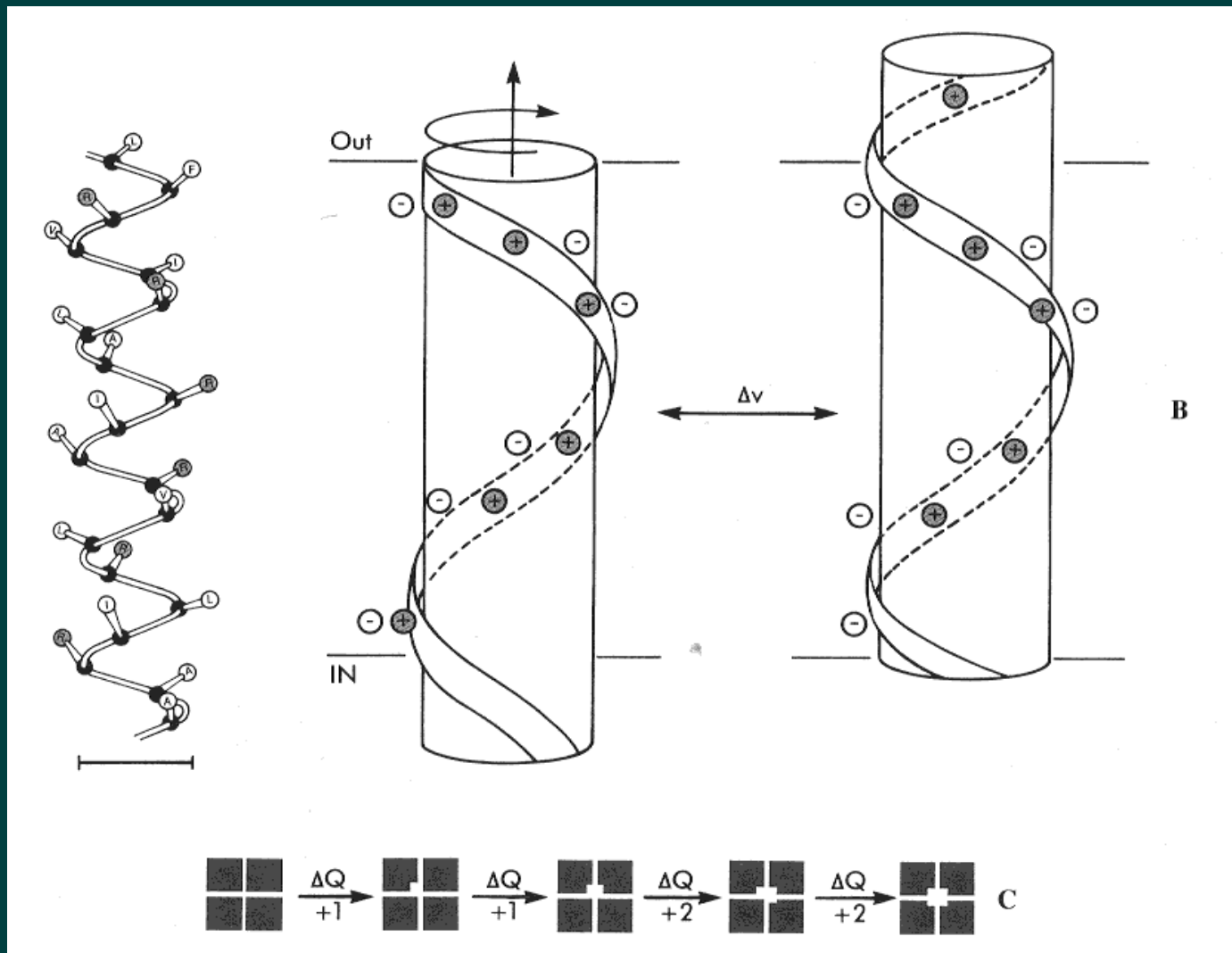
Photo by Dan Kvitka

Sculpture commissioned and
owned by Roderick MacKinnon

Please use only with link to
www.JulianVossAndreae.com

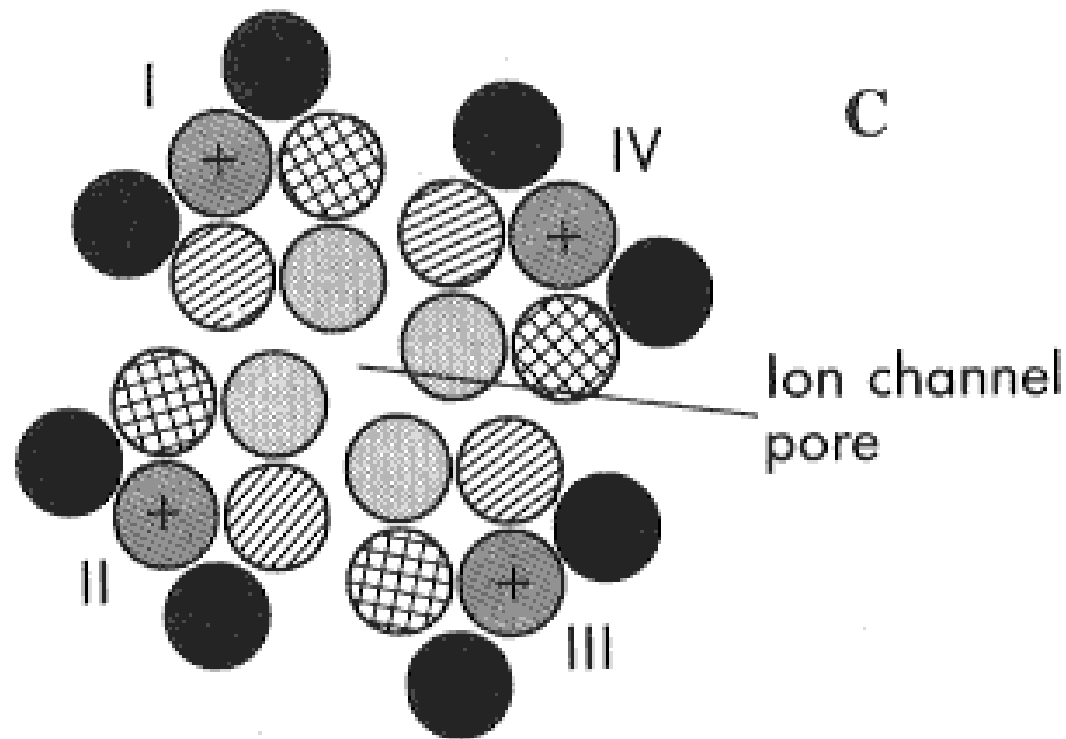


4.7 *Struktúra-funkció kapcsolat*



A „feszültségérzékelő” S₄ hélix funkcionális modelje

Összesen 6 töltésnek kell elmozdulnia a membránban a csatorna nyílásához



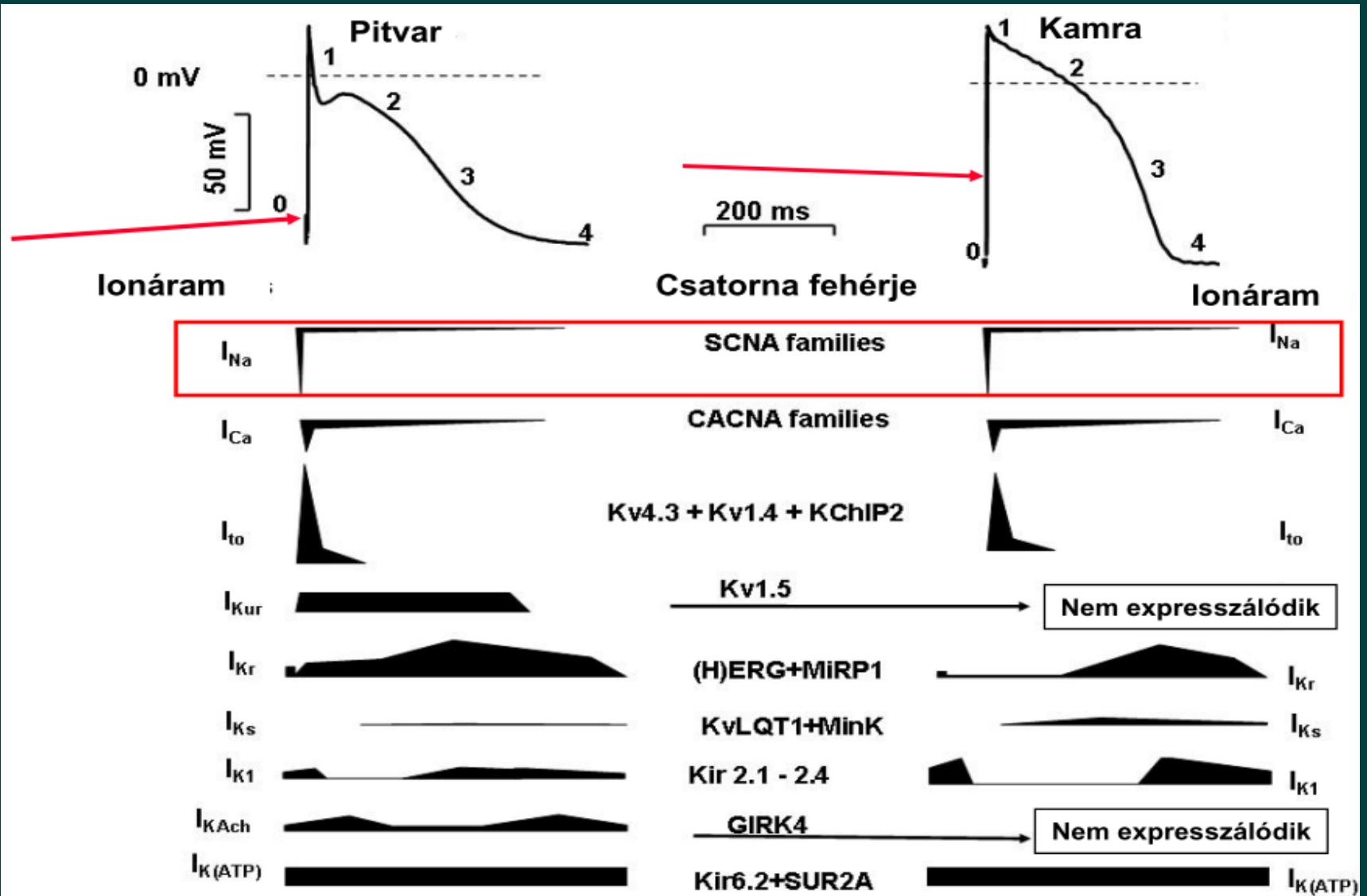
A **Na⁺ csatorna** felülnézeti képe; látható, hogy a négy domén ugyanazon hélice veszik körbe a centrális ioncsatornát

Current	Candidate Gene	Acti- vation	Inacti- vation	Role in AP	Subunits?	Blockers
<u><i>Voltage gated Channels</i></u>						
I_{Na}	SCN5A	VVF	VF	Rapid Depol.	β	TTX,STX
$I_{Ca,L}$	α_{1C}, α_{1D}	VF	M	Depol & Plat	$\alpha_2\delta, \beta$	DHP, Φ AA
$I_{Ca,T}$	α_{1G}, α_{1H}	VF	F	Depol-PMK	β	Mibefradil, Ni
$I_{to,fast}$	Kv4.2, 4.3	VF	F	Early Repol	β	4-AP, 2,3-DAP
$I_{to,slow}$	Kv1.4	VF	M	Early Repol	β	4-AP, 2,3-DAP
I_{Kr}	HERG	M	VF	Plat-Repol	MirP1	Dofetilide, E-4031
I_{Ks}	KvLQT1	VS	x	Plat-Repol	MinK	Chromanil 293
I_{Kur}	Kv1.5	F	x	Plat-Repol		μ M 4-AP
I_{Kp}	Kv1.5?	F	x	Plat-Repol		Ba
$I_{K,slow}$	Kv1.2	F	VS	Plat-Repol		TEA
I_{K1}	Kir2.1 (IRK1)	VF	x	Rest E_m		Ba
I_f	HCN2, HCN4	MS	x	PMK		
<u><i>Ligand Gated Channels</i></u>						
$I_{K(ACh)}$	Kir 3.1:3.4	ACh		$\downarrow$ PMK		
$I_{K(ATP)}$	Kir6.2	Pinacidil		$\downarrow$ APD & PMK	SUR	Glibenclamide
$I_{Cl(Ca)}$	?	$[Ca]_i$		Early Repol		DIDS,niflumate
$I_{Cl(cAMP)}$	CFTR	cAMP		$\uparrow$ Repol.		9-AC, DNDS
<u><i>Mechanosensitive Channels</i></u>						
$I_{Cl(Swell)}$	ClC-3	Swelling		$\downarrow$ APD?		Gd, DIDS
$I_{NS(stretch)}$	?	Stretch		PMK?		Gd

Abbreviations: F=fast, S=slow, M=moderate, V=very and x=none. Depol=depolarization, Repol= repolarization, Plat= plateau, PMK= pacemaker, TTX = tetrodotoxin, STX= saxitoxin, DHP= dihydropyridine, Φ AA=phenylalkylamine, TEA= tetraethylammonium, 4-AP= 4-aminopyridine, 2,3-DAP = 2,3-diaminopyridine, DIDS= 4,4'-diisothiocyanatostilbene - 2,2'-disulphonic acid, DNDS= 4,4'-dinitrostilbene-2,2'-disulphonic acid, 9-AC= 9-aminoacridine, ACh= acetylcholine. The nomenclature for E_m -dependent K channels (Kv) is based on homology to Drosophila gene families referred to as *Shaker*, *Shab*, *Shaw* and *Shal* for Kv1.x, Kv2.x, Kv3.x and Kv4.x (Jan & Jan, 1992; Pongs, 1992).

A szívben található „**néhány**” fontosabb ioncsatorna

A szív akciós potenciálja és a legfontosabb ionáramai, ioncsatornáinak közötti kapcsolat



Kérdés:

Melyek az ioncsatornák legfontosabb tulajdonságai?

Válasz:

Integráns membrán proteinek

Hidrofil pórust alkotnak a bilipid membránban

Szelektív permeabilitással rendelkeznek

”*Single channel*” (ON-OFF) *konduktanciát* mutatnak

”*Rectification*” - egyenirányító működést mutat(hat)nak

”*Gating*” - oszcilláció vezető és nem vezető állapotok között

Reguláció - azaz feszültség-, ligand-, vagy kovalens
módosulásfüggő vezetés

Farmakológiai modulálhatóság !!!

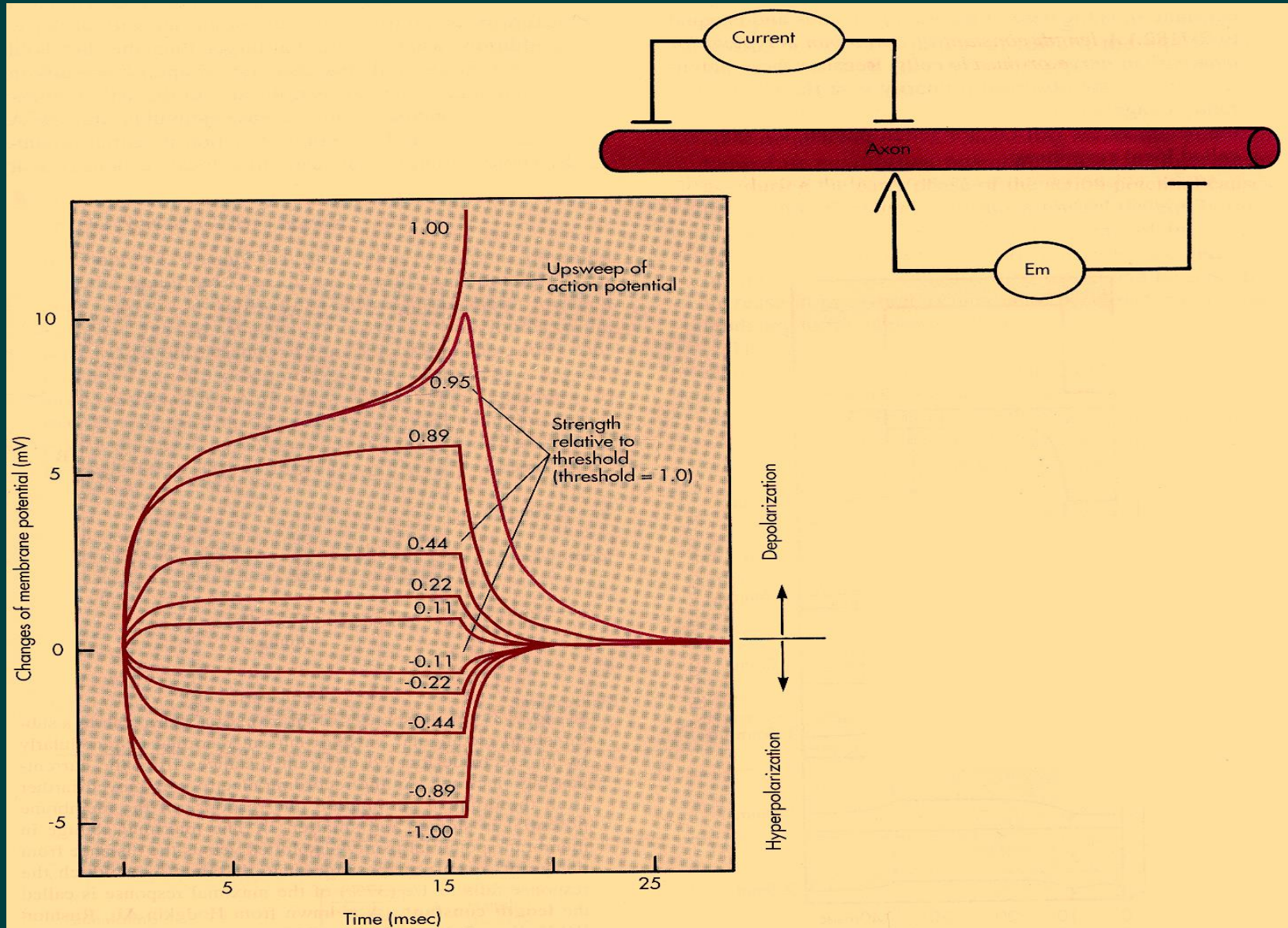
Klinikailag fontos hatóanyagok célpontjai !!!

5 Lokális és akciós potenciálok

5.1 Lokális válasz

Kérdés:

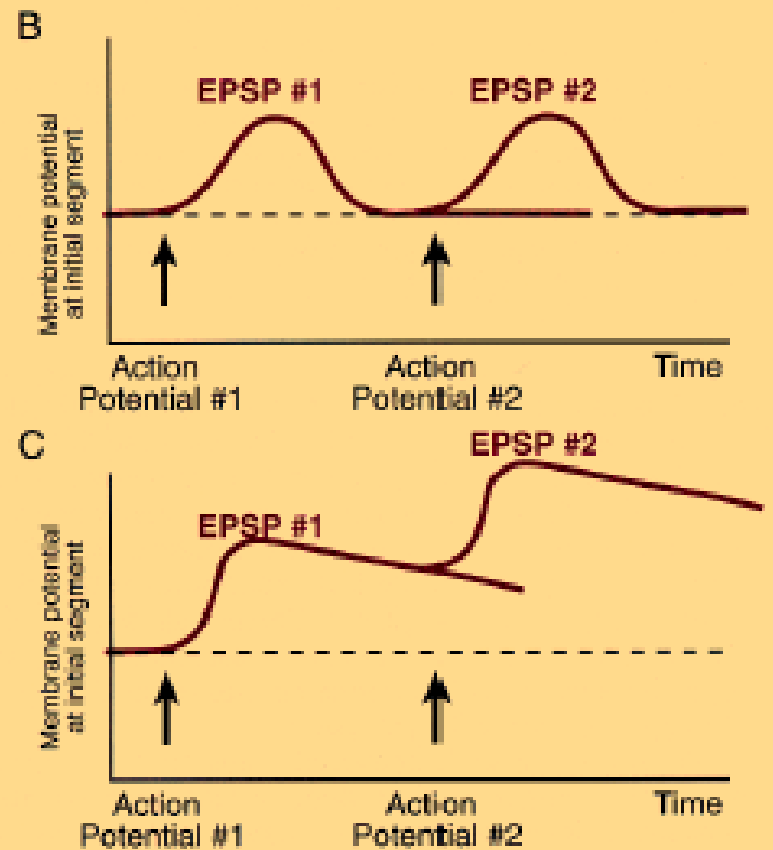
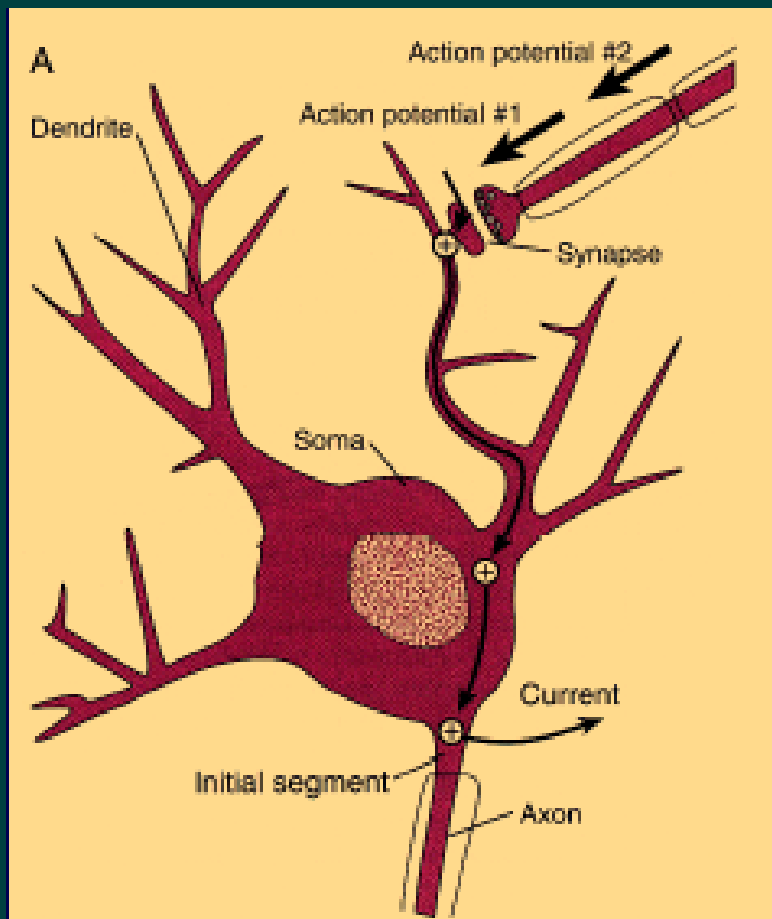
Mi a különbség az elektrokémiai potenciál és a membránpotenciál között?



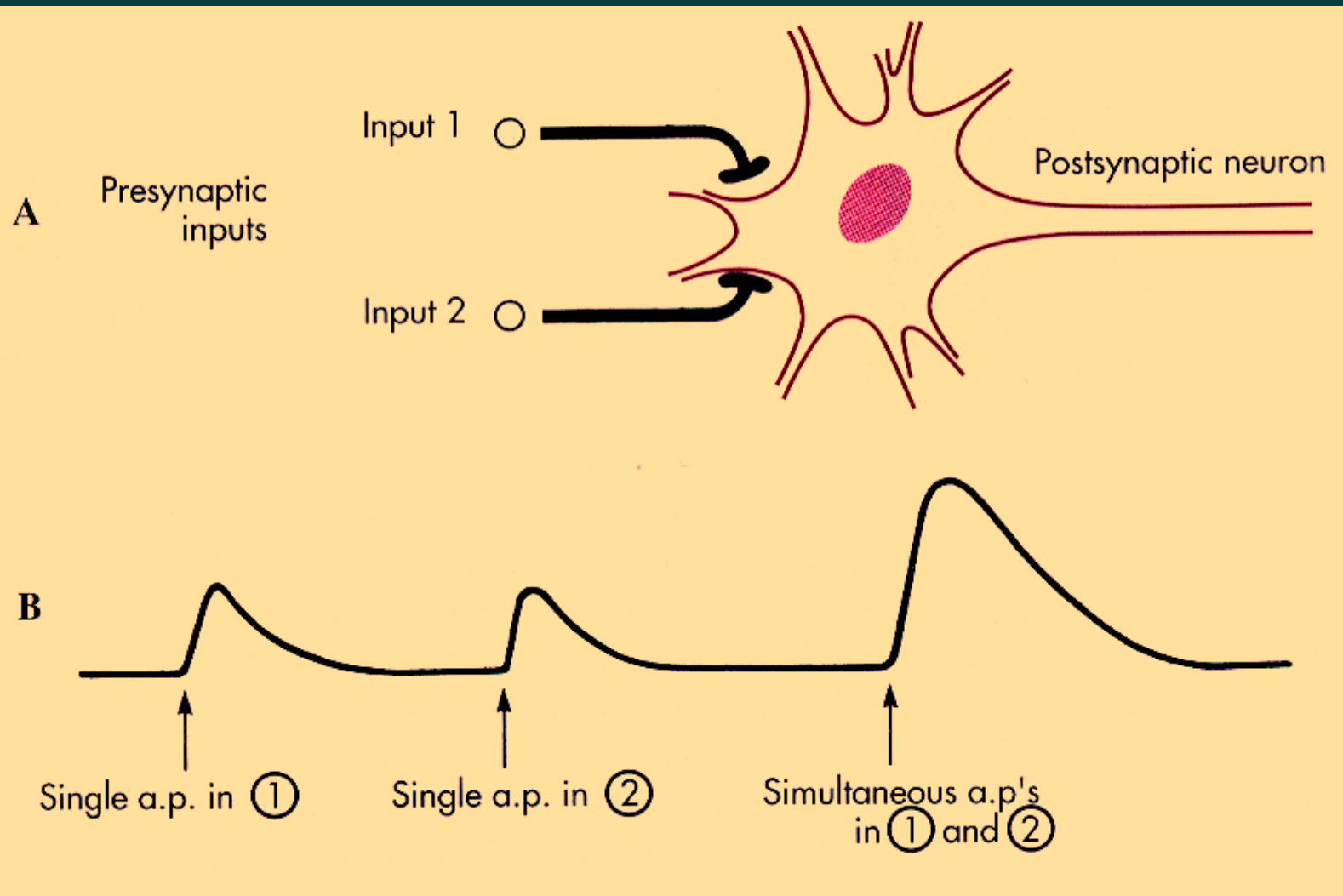
A lokális (küszöb alatti) válasz

Kérdés:

*Melyek a **lokális válasz** legfontosabb jellemzői?*



Időbeli szummáció

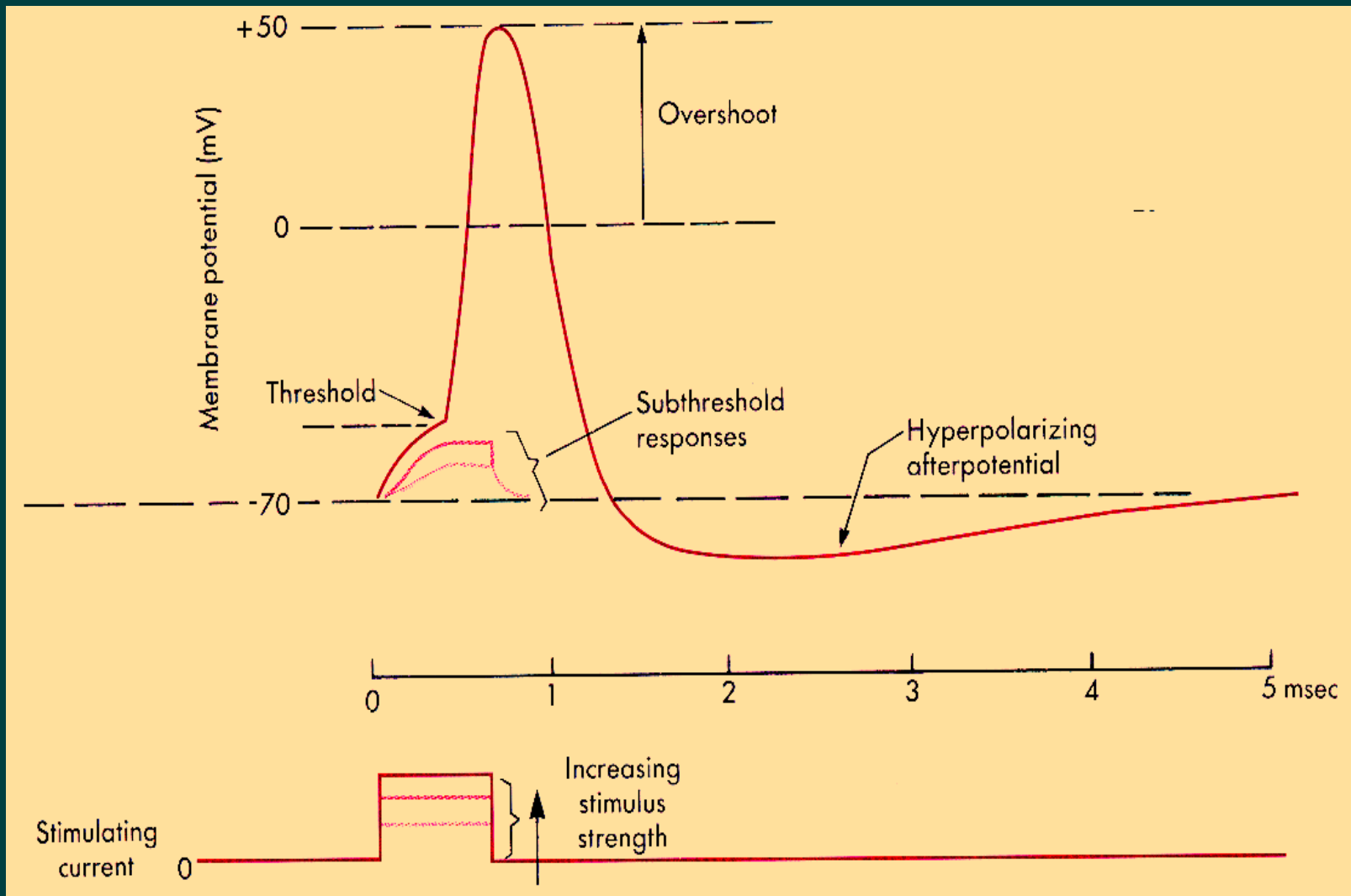


Térbeli szummáció

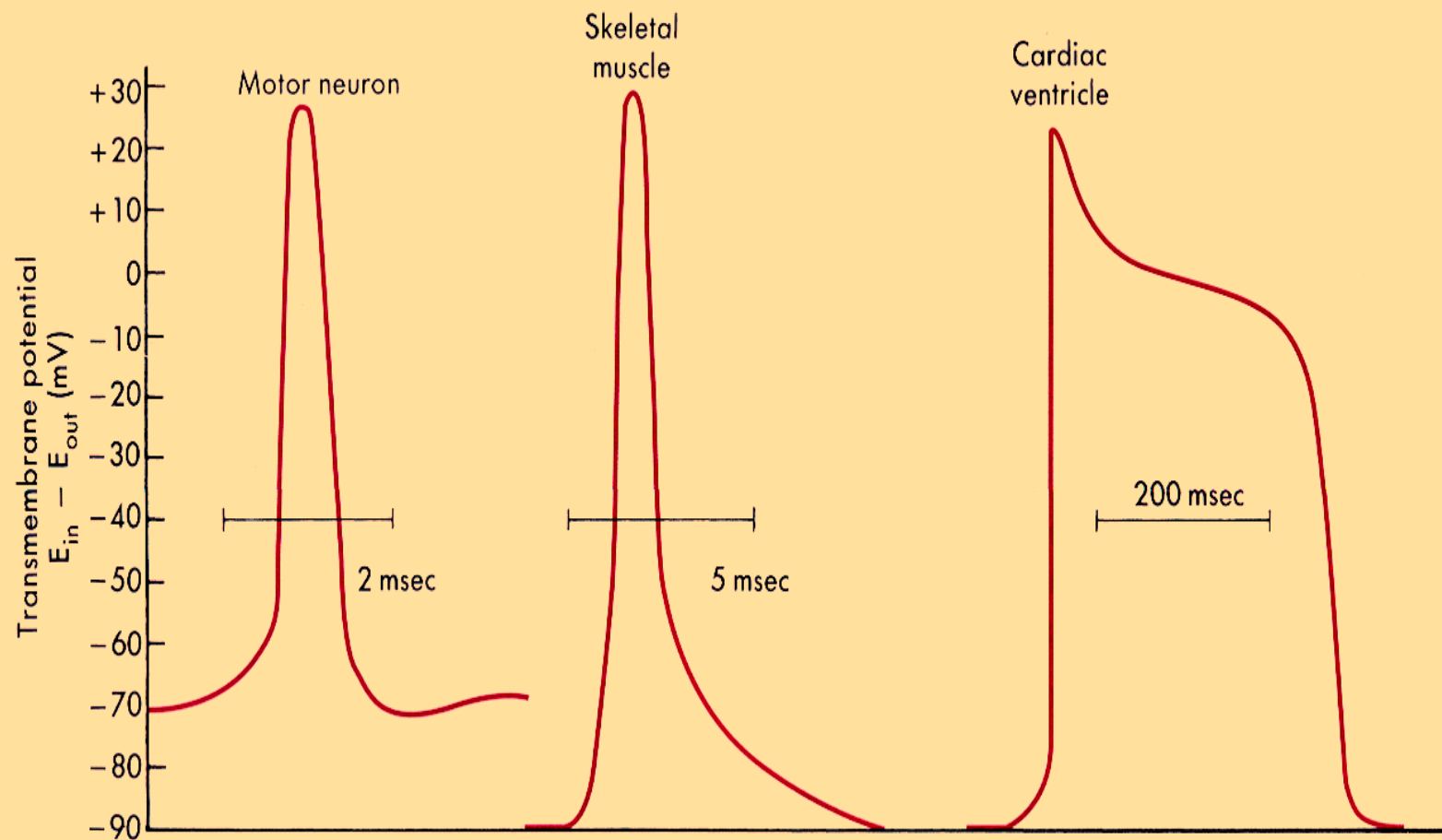
Kérdés:

*Melyek a lokális válasz **speciális** esetei?*

5.2 Akciós potenciál



Az akciós potenciál fázisai



Különböző típusú akciós potenciálok

Kérdés:

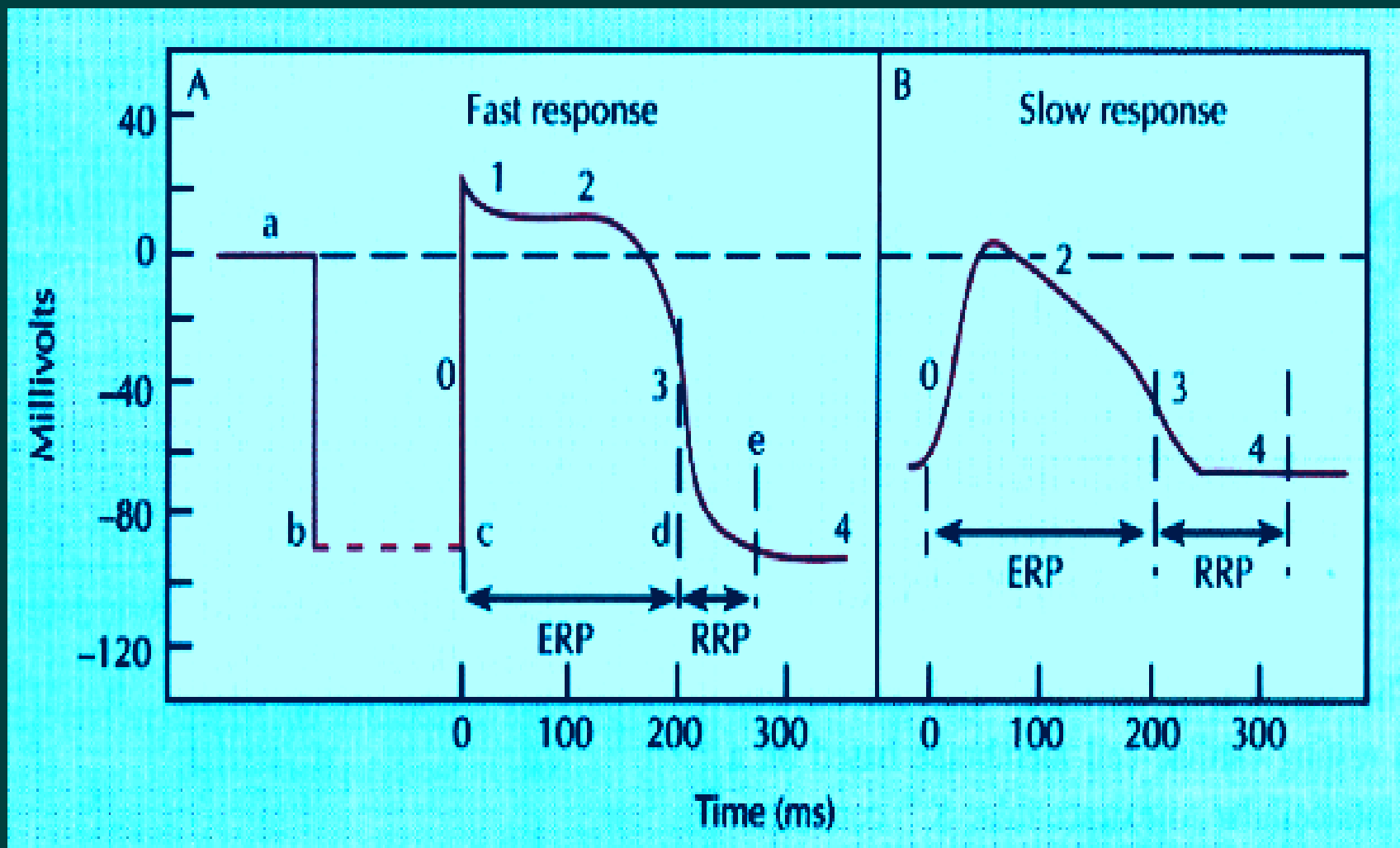
*Miben különbözik a lokális válasz az
akciós potenciáltól?*

5.3 Akciós potenciálok a szívben

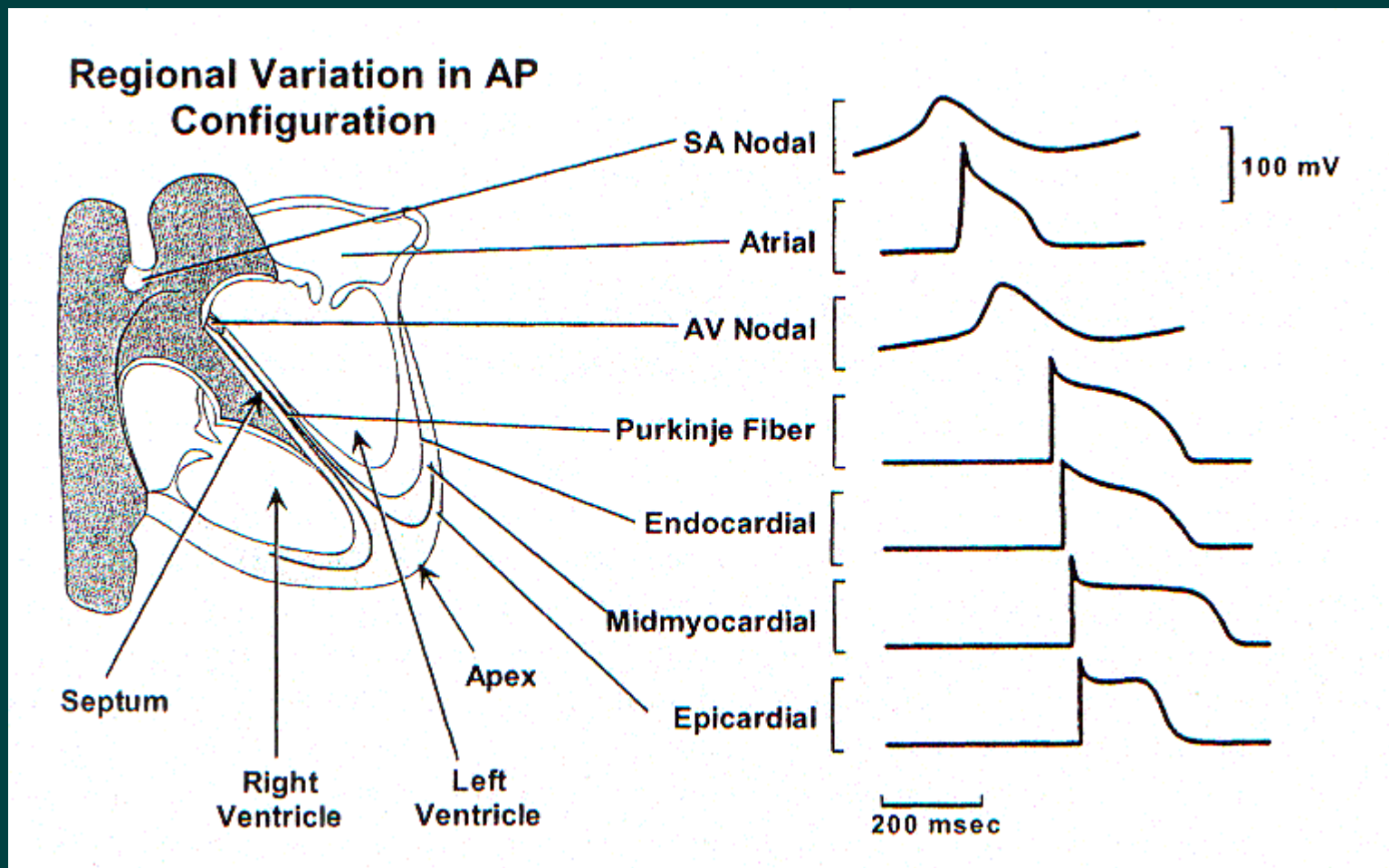
Table 2. Ion concentrations in mammalian heart.

Ion	[Extracellular] (mM)	[Intracellular] (mM)	E_{ion}
Na^+	145	12	+67
K^+	4	155	-98
Ca^{2+}	1.5	10^{-4}	+129
Cl^-	123	20	-47

Az emlősszívben mérhető **ionkoncentrációk**



A gyors és lassú válasz szívben

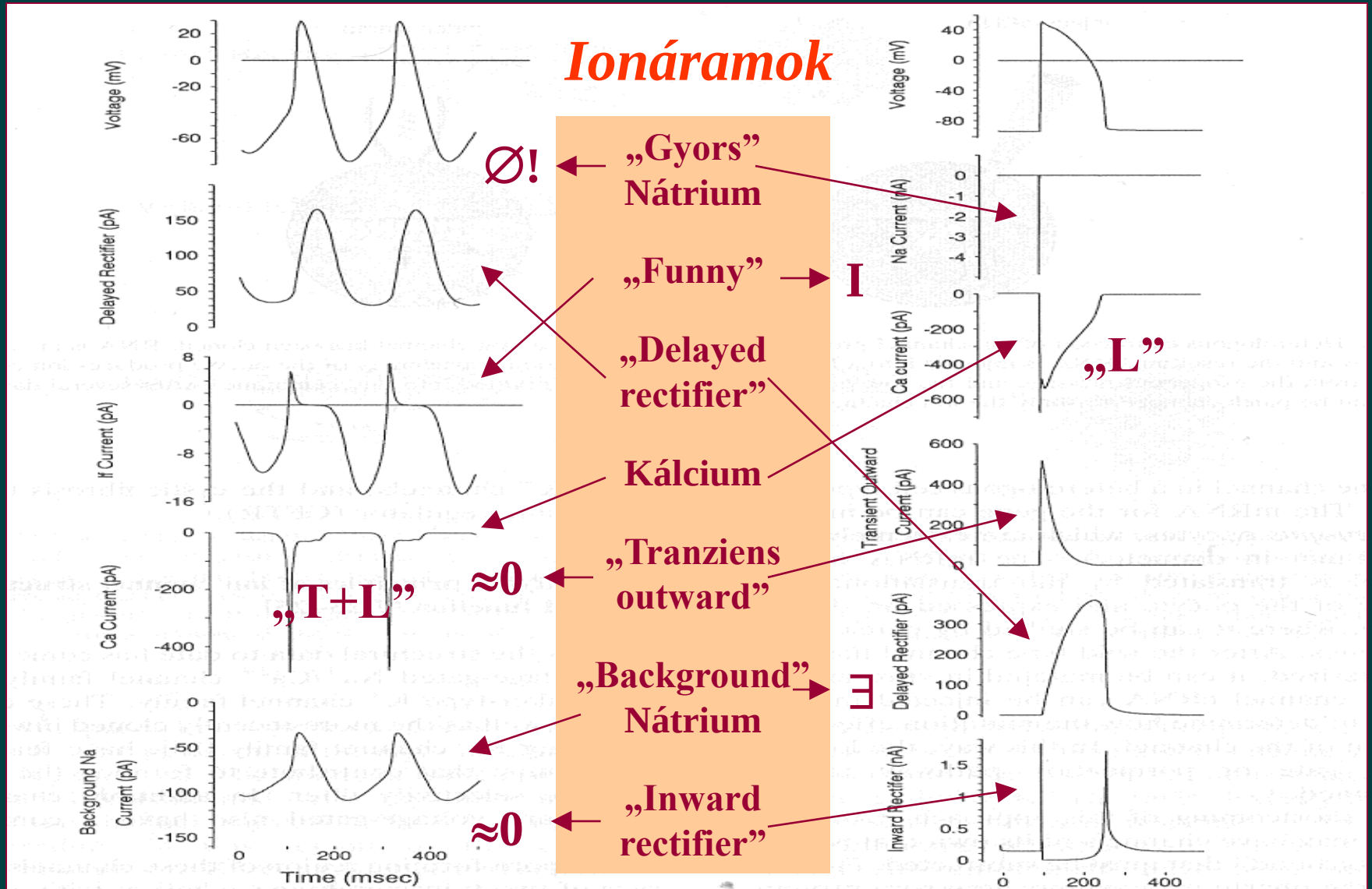


Az akciós potenciál alakjának **regionális variabilitása** a szívben

Kérdés:

*Mi a magyarázata a különböző szívsejtekben mért akciós potenciálok **jelentősen eltérő** kinetikájának?*

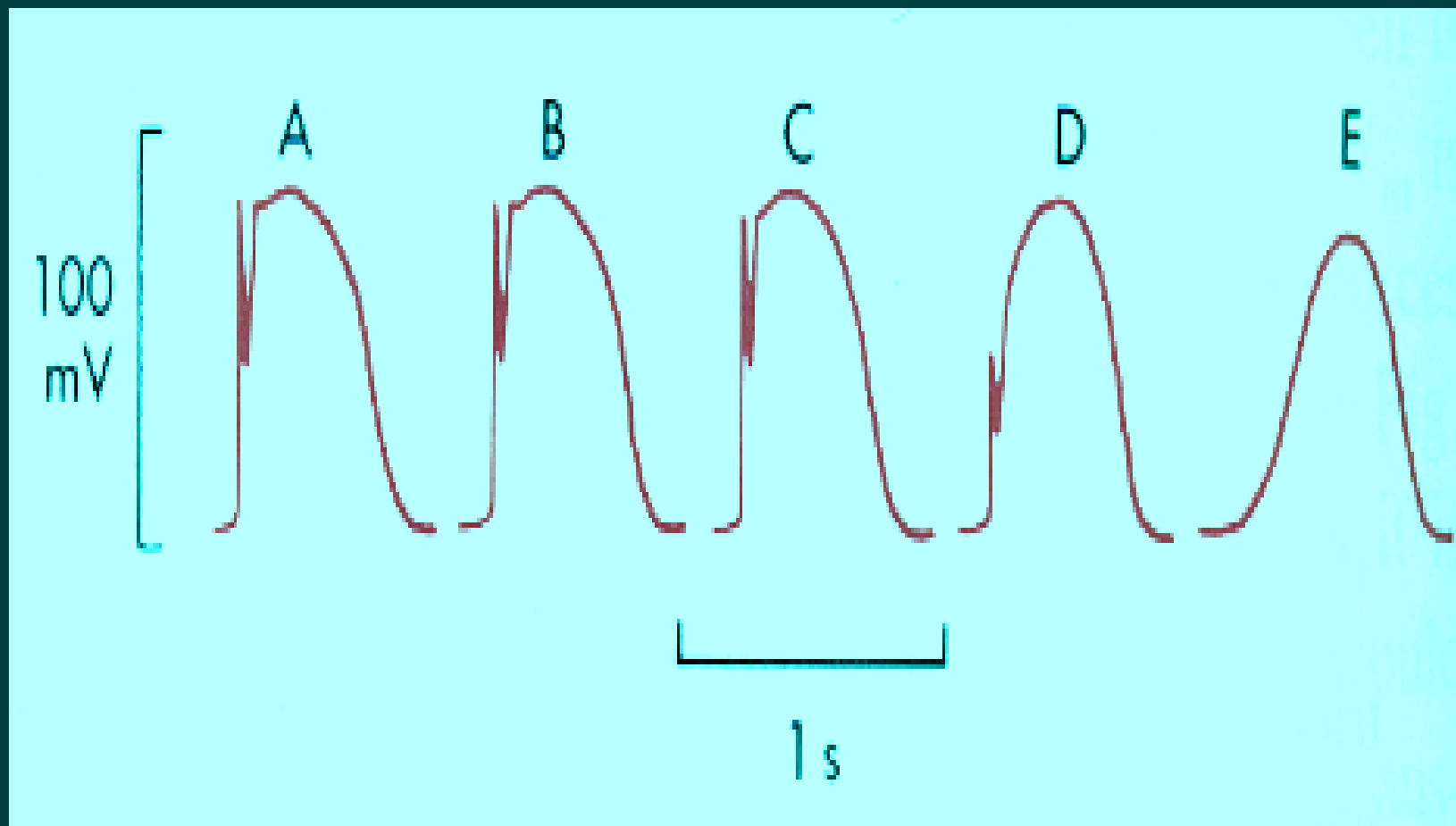
Ionáramok



Az eltérő akciós potenciálok „magyarázata”

Kérdés:

*Hogyan lehetne megváltoztatni az
akciós potenciál alakját?*



Tetrodotoxin hatása a gyors válaszra

Kérdés:

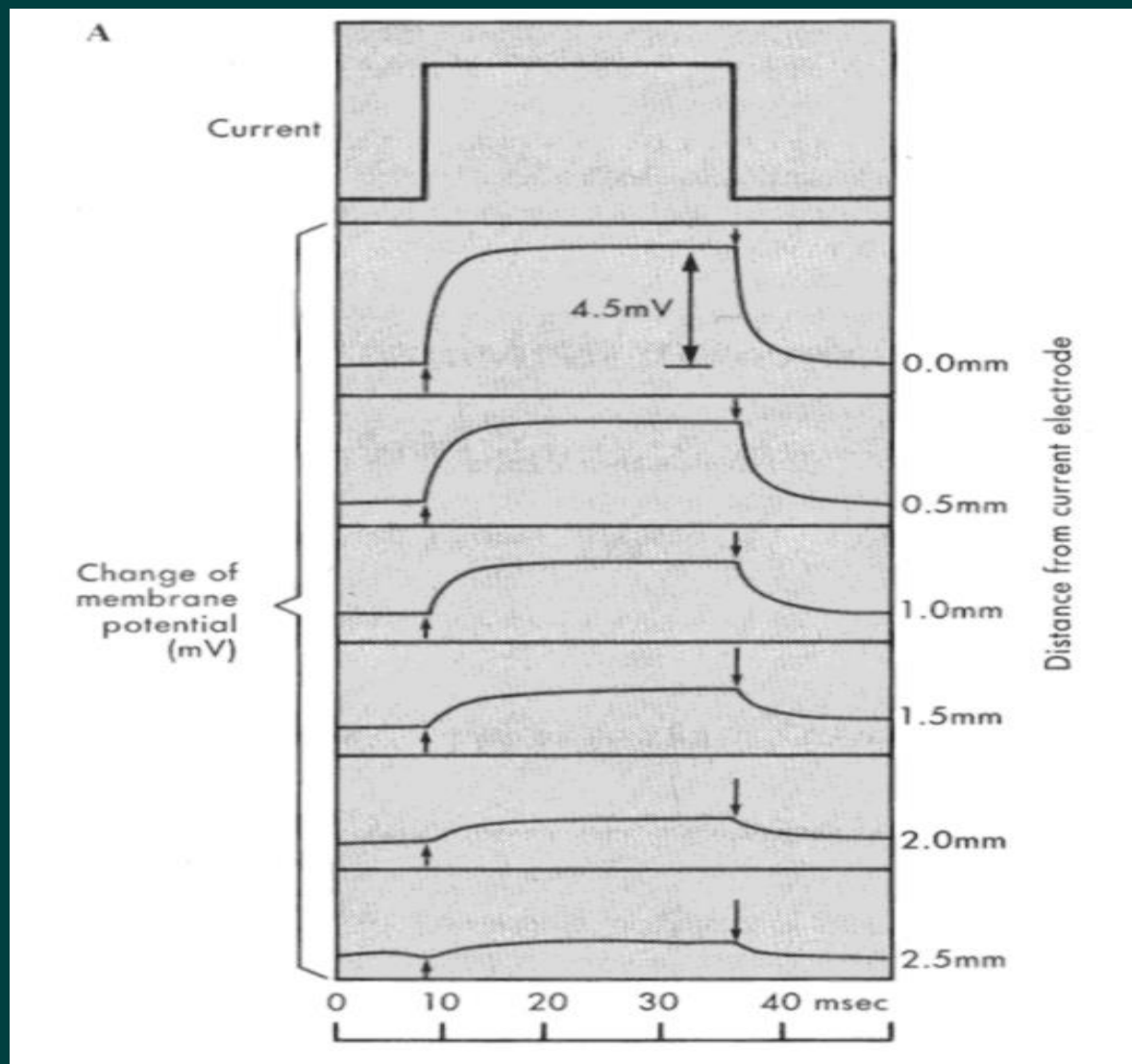
*Mi a tetrodotoxin hatása a gyors válaszra a
szívizomsejtekben?*

6 Az ingerület terjedése

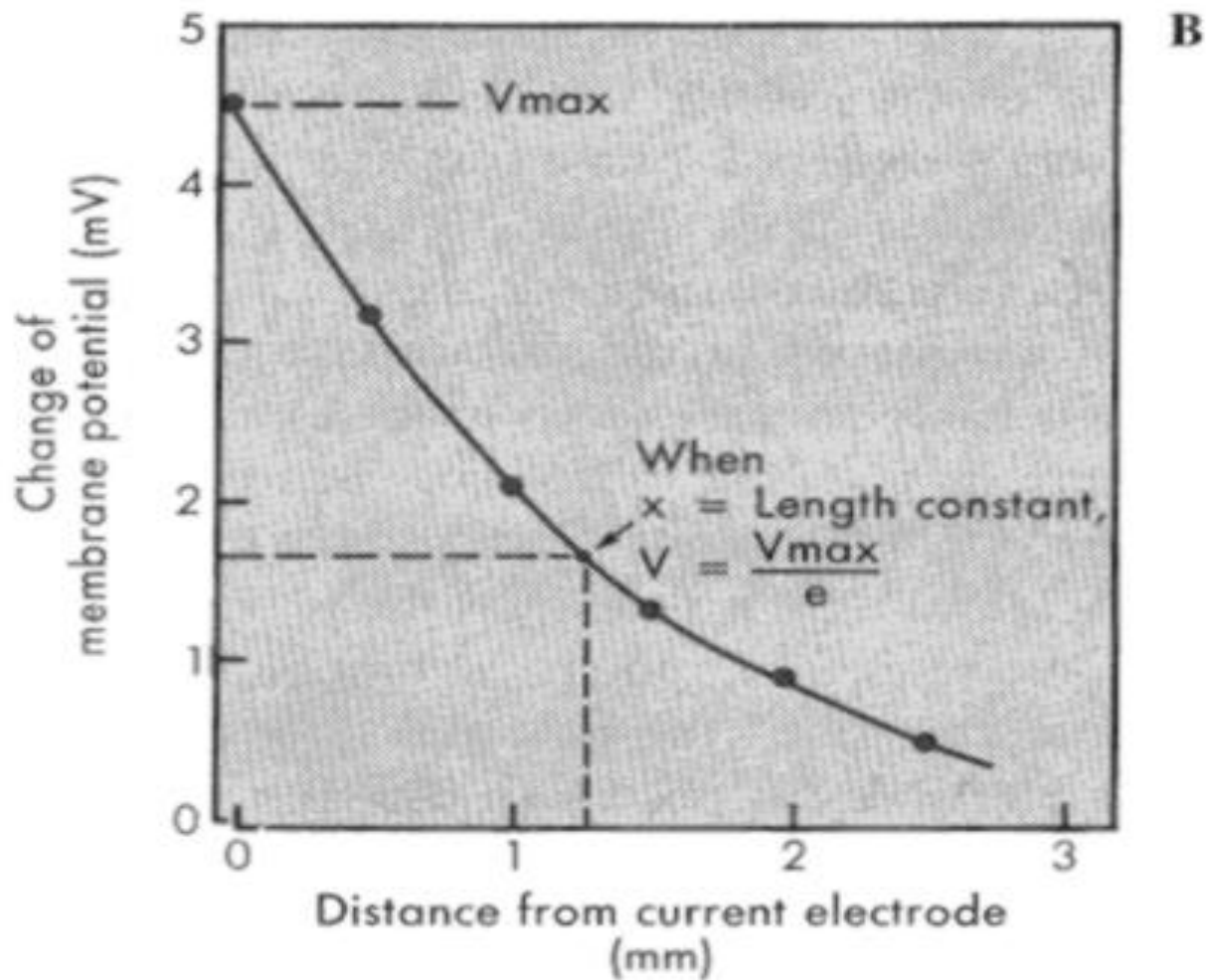
6.1 Az ingerületvezetés alapelvei

Kérdés:

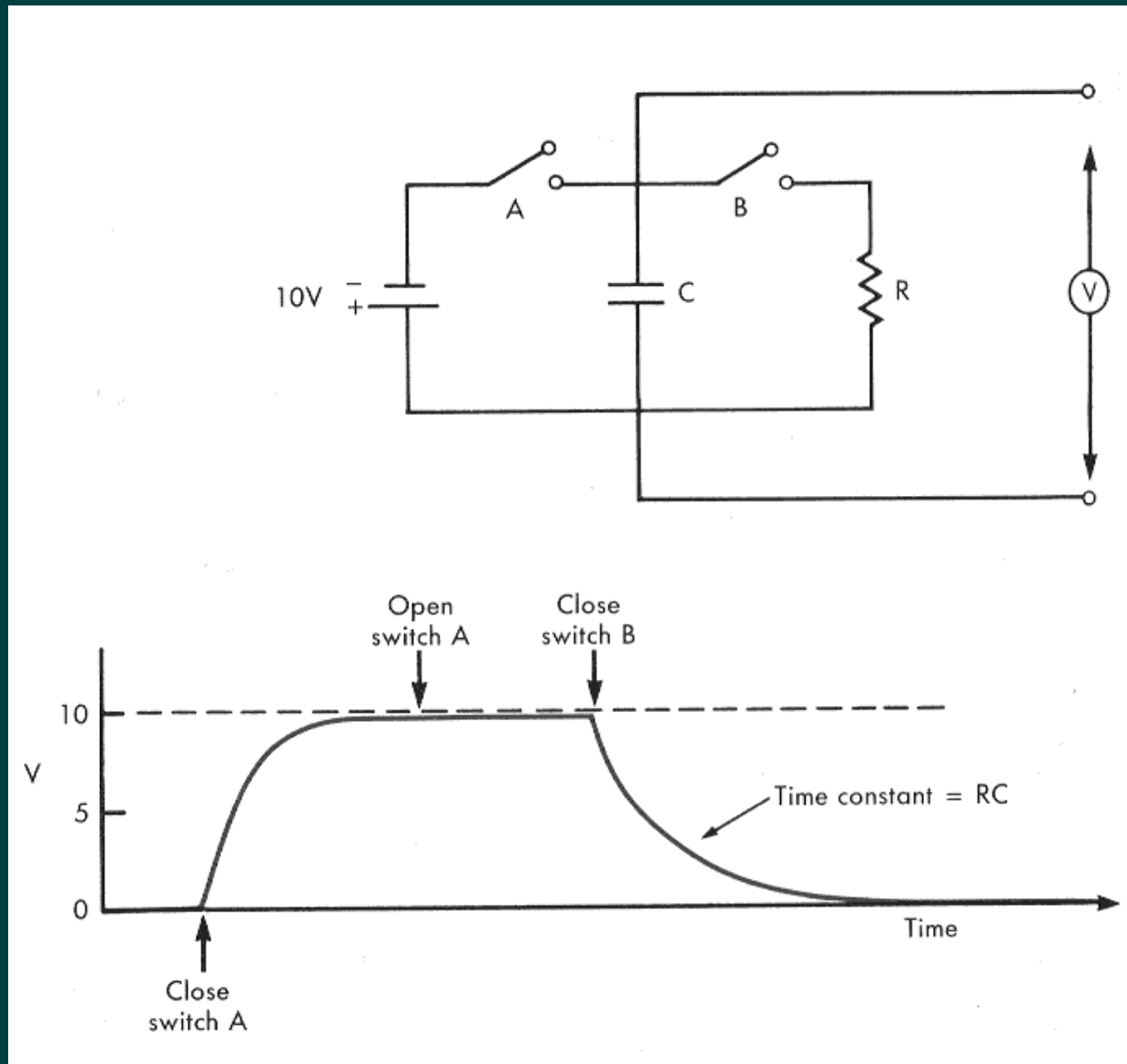
Miért „éri meg”, sejtjeink nyugalmi potenciálját fenntartani, ha az „ára” jelentős mértékű energiafelhasználás (ATP)?



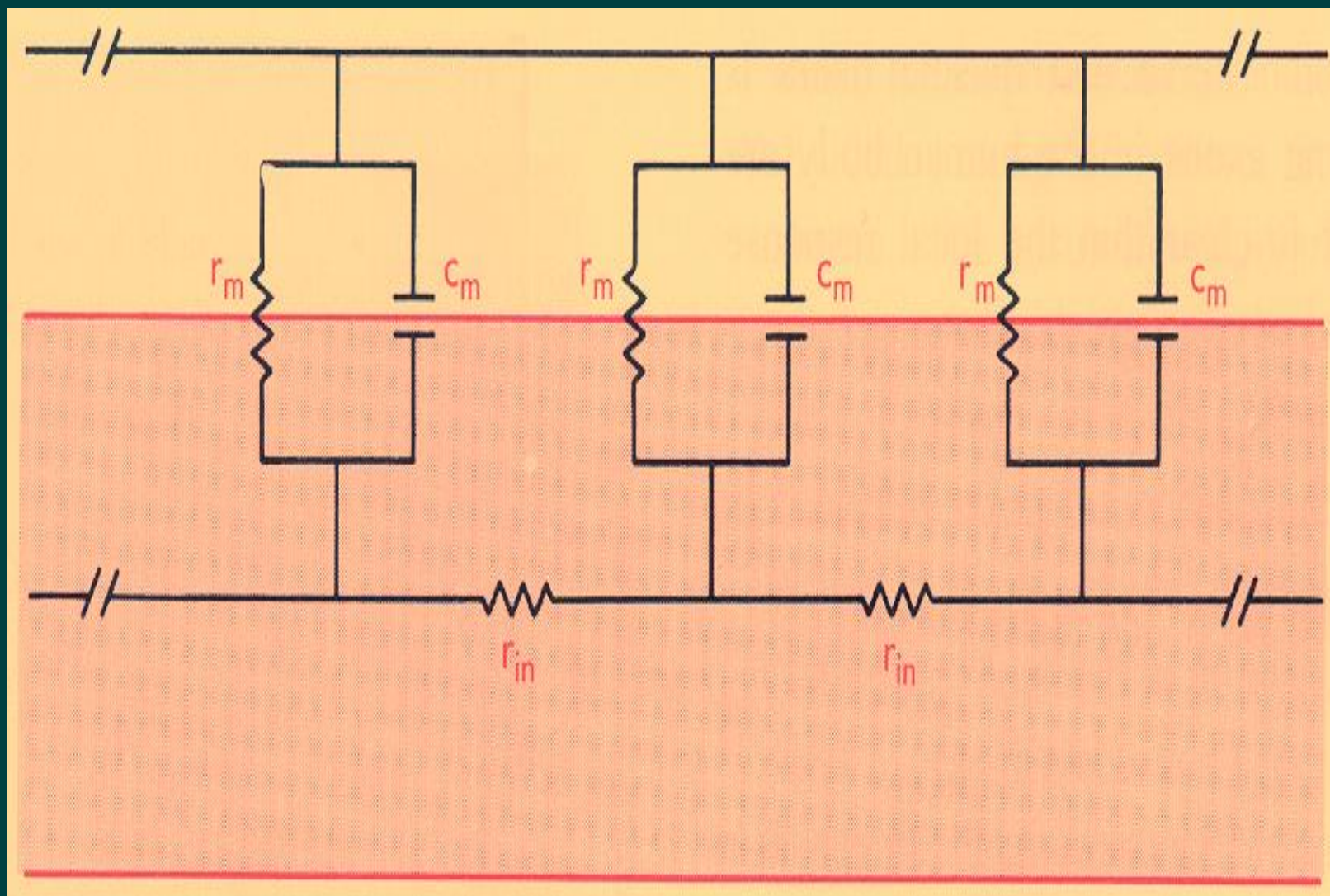
A különböző távolságban **regisztrált (mért)** potenciálváltozások



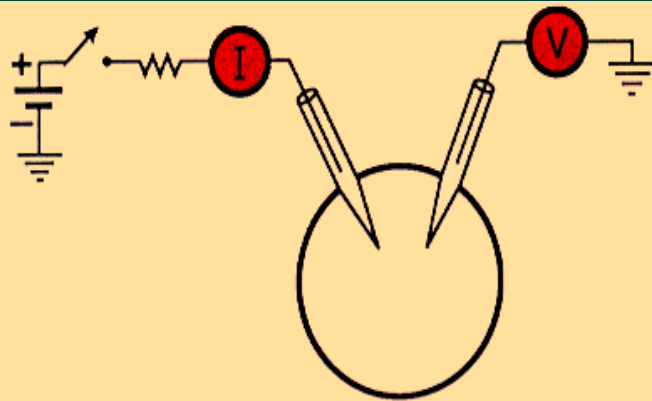
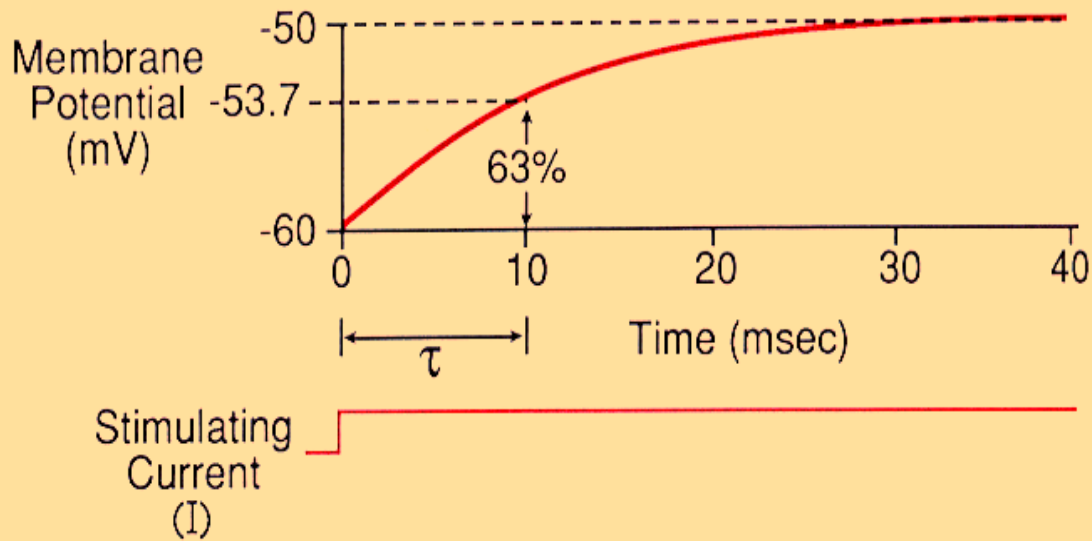
A változás **regisztrált (mért)** maximuma a távolság függvényében



Modell RC-körre számított potenciálváltozásai

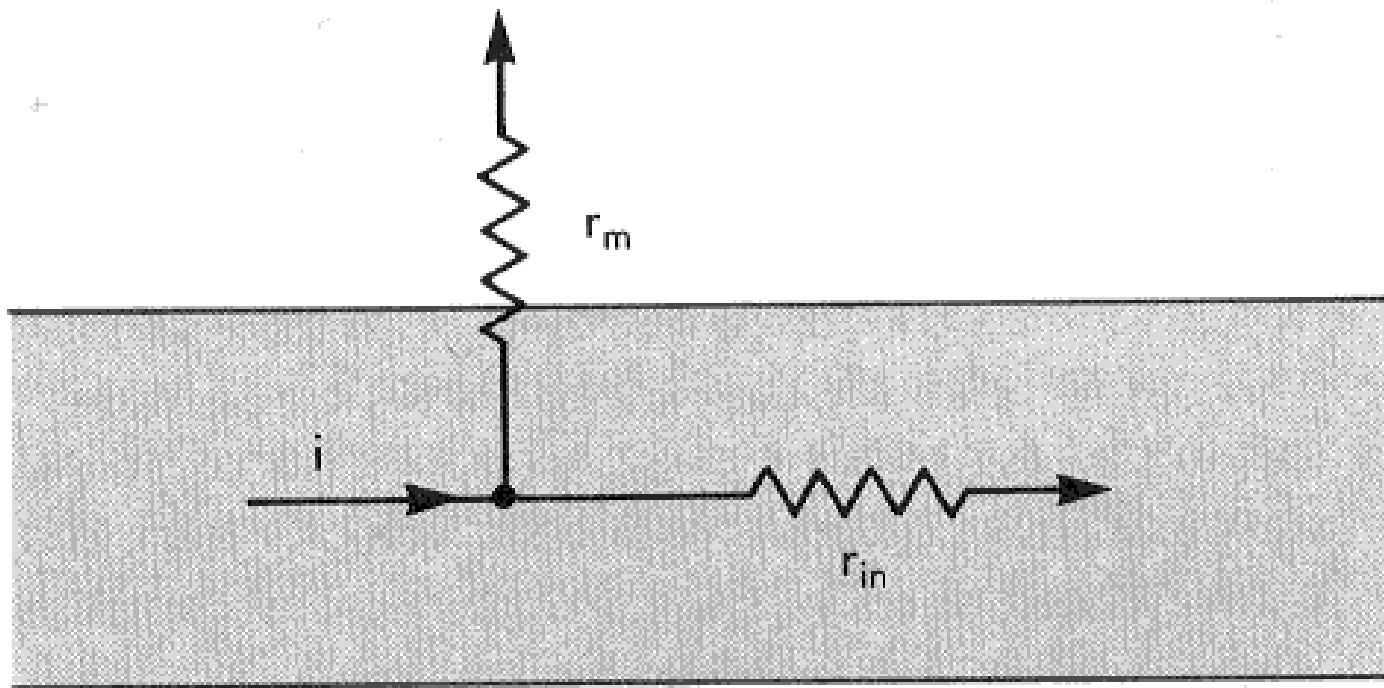


Az axonmembrán elektromos modellje

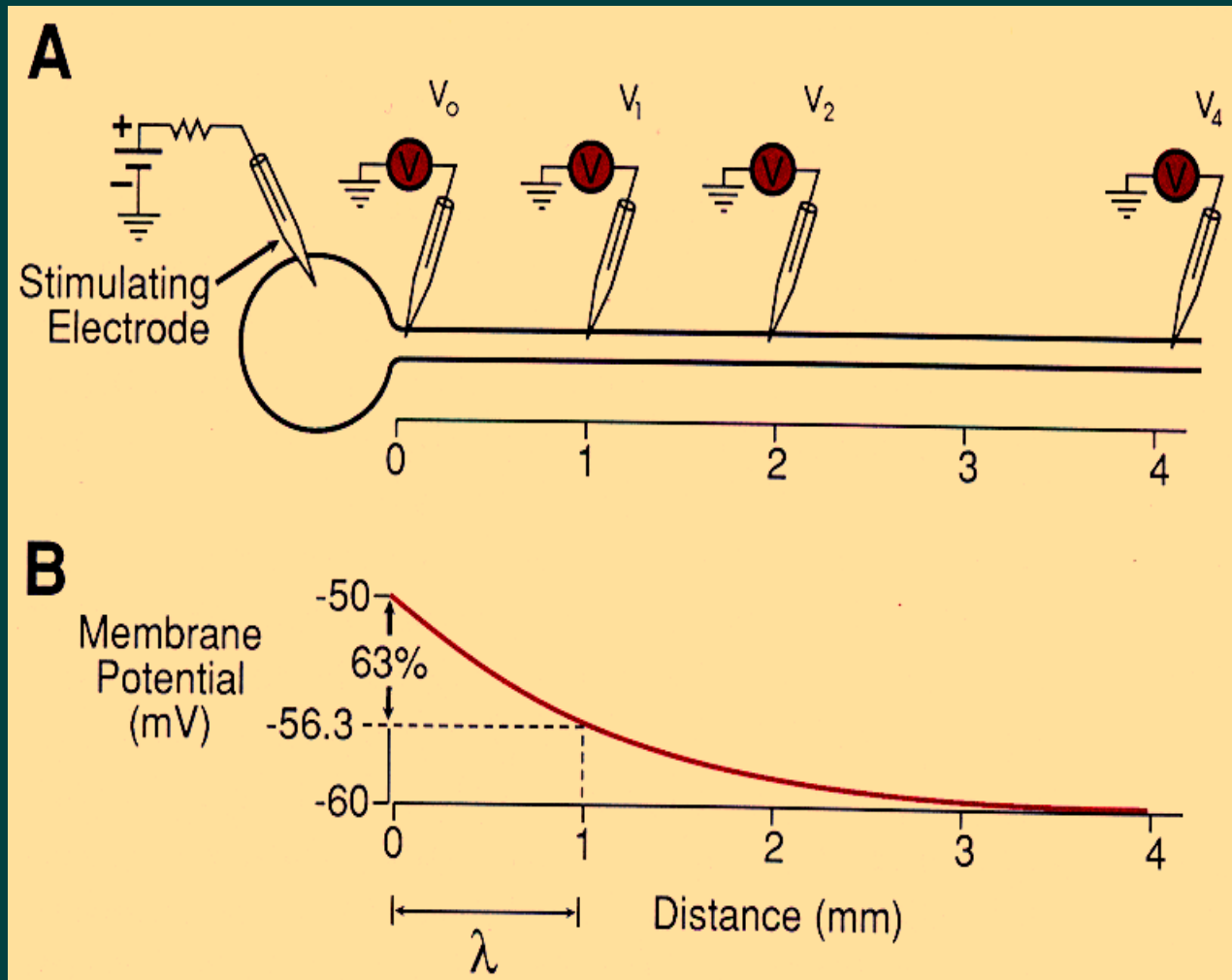
A**B**

$$\sqrt{R_m R_i} \cdot C$$

A membrán **mért** időkonstansa

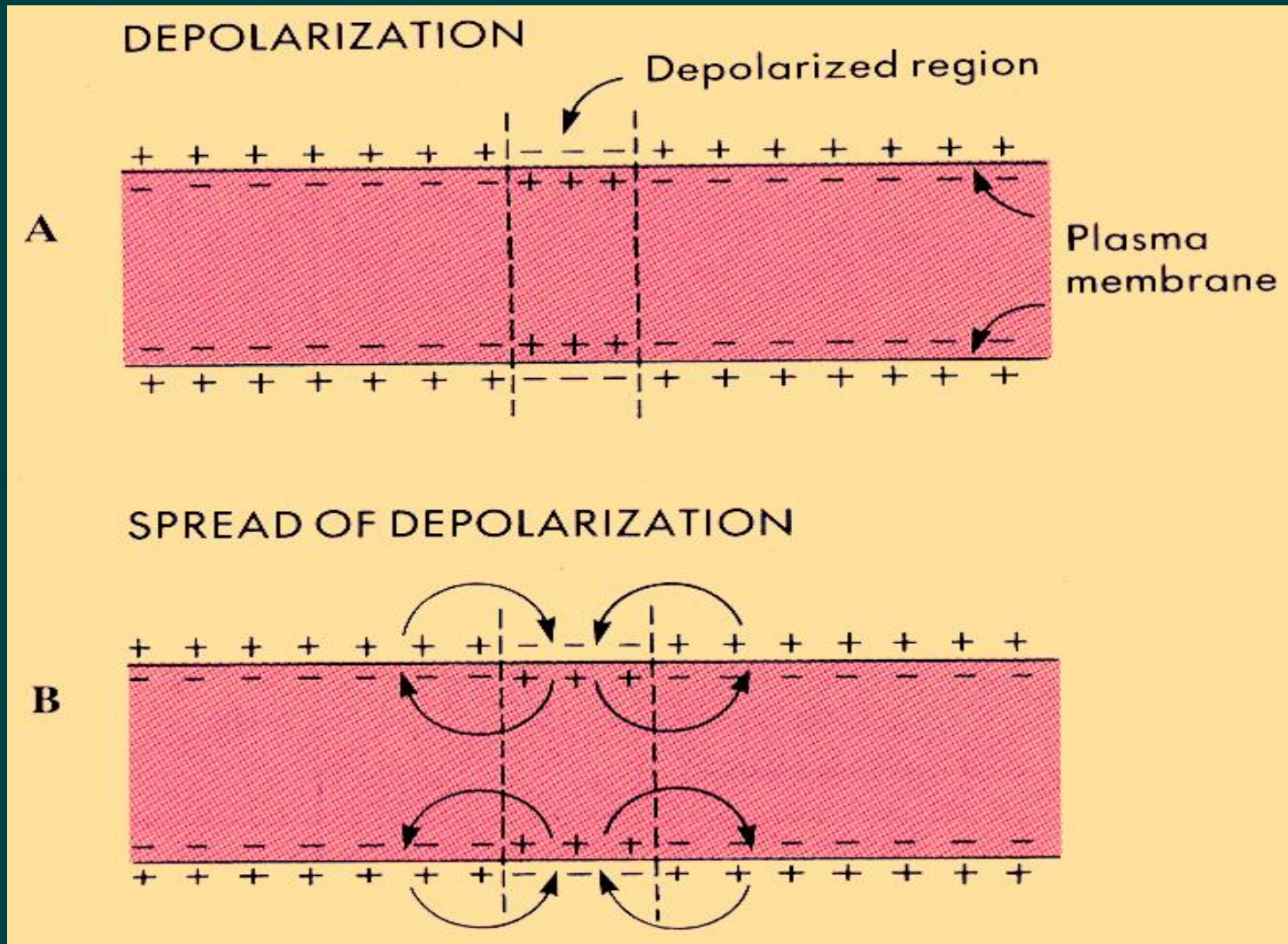


Modell feszültségosztó (rezisztencia-hányados)

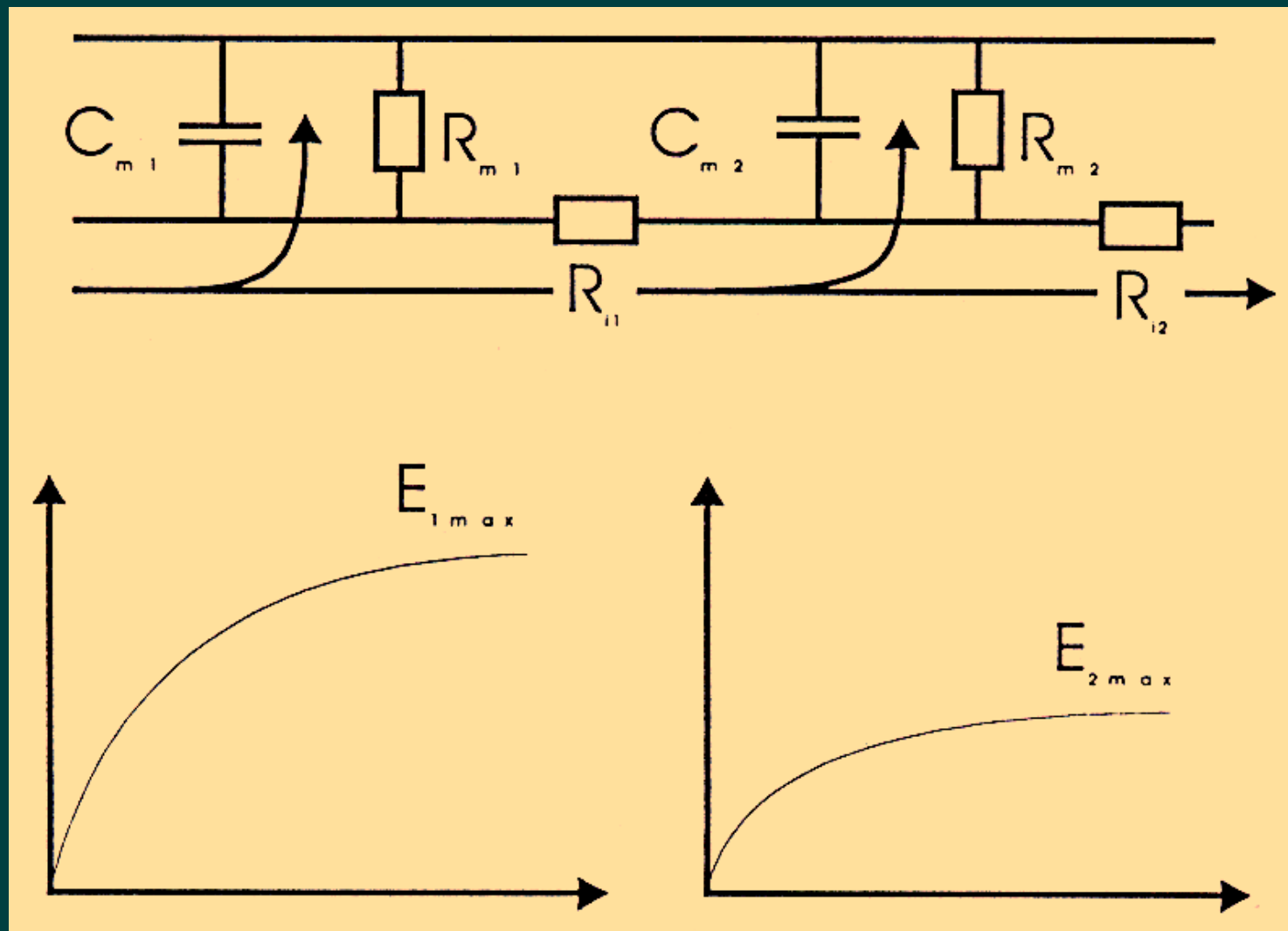


$$\sqrt{\frac{R_m}{R_i}}$$

A membrán mért térkonstansa



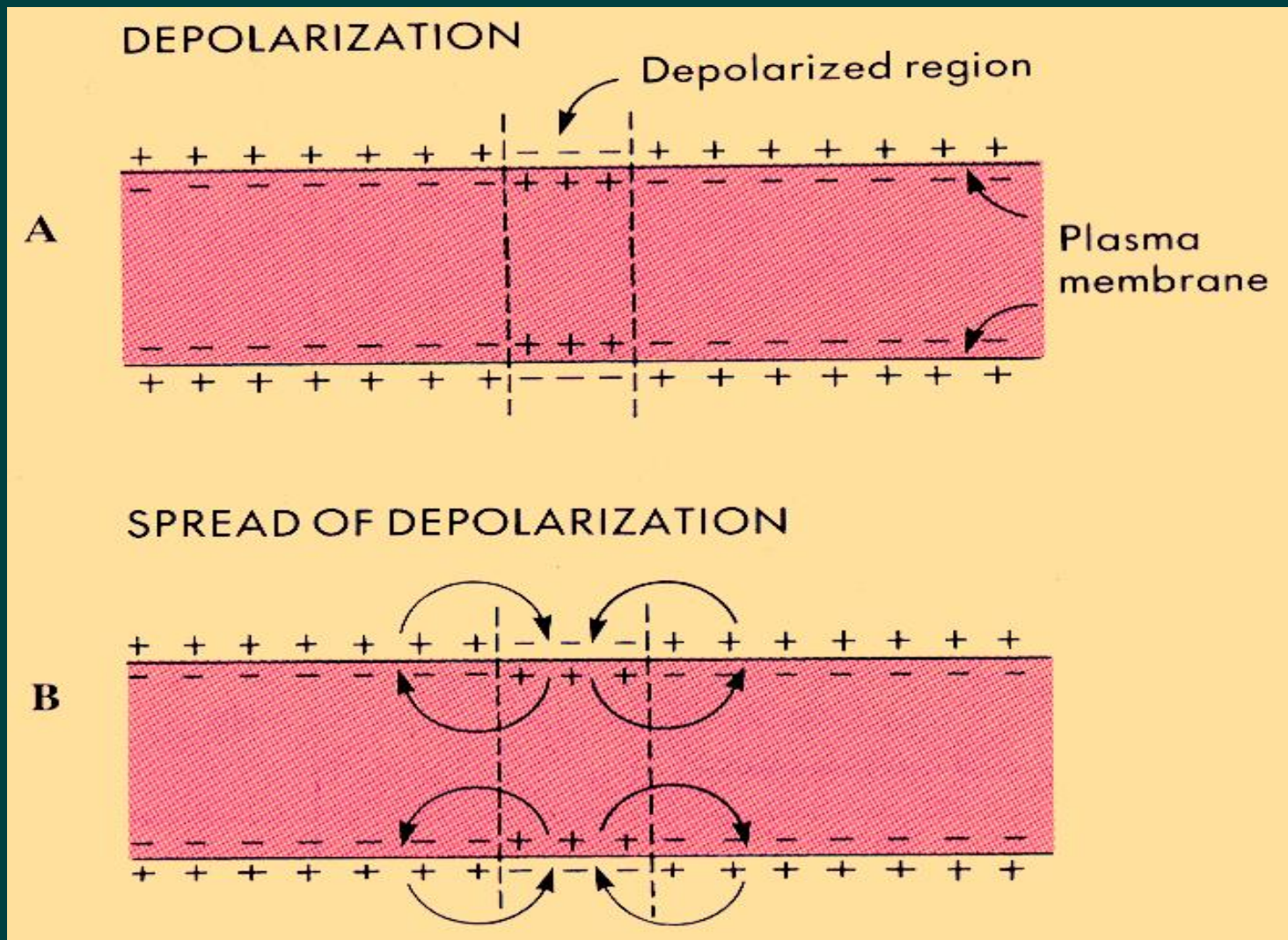
A lokális (küszöb alatti) válasz terjedésének modellje



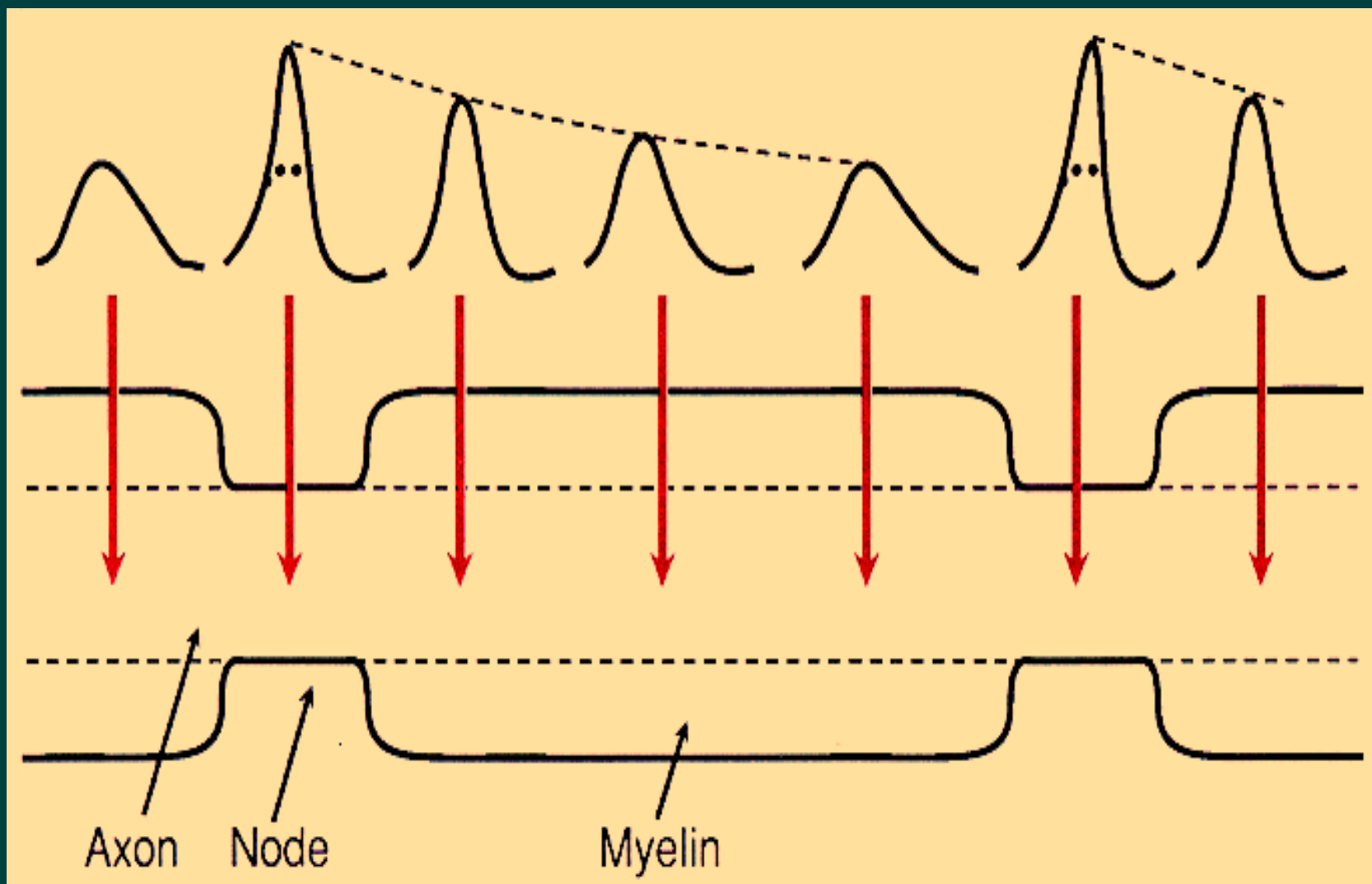
A lokális válasz terjedésének modellje

Kérdés:

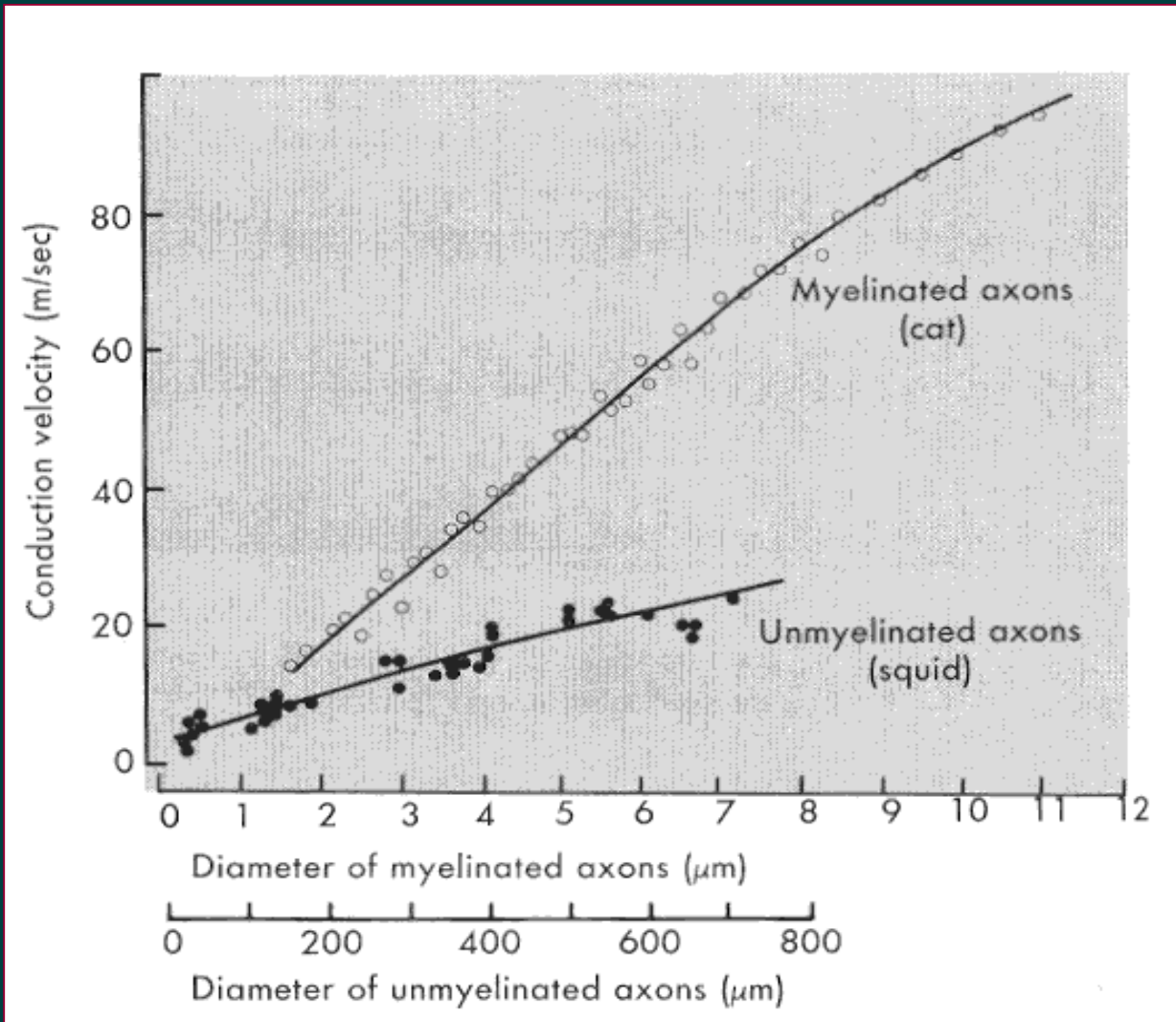
*Miért éppen az **axondombon** alakul ki a
posztzinaptikus akciós potenciál?*



Az akciós potenciál terjedési modellje velőhüvely nélküli rostban



Az akciós potenciál **szaltatórikus** terjedése



Akciós potenciál myelinhüvellyel rendelkező és myelin-hüvely nélküli idegrostban **mért** terjedési sebessége

Kérdés:

*Milyen tényezőktől függ a myelinhüvelyes
rostok vezetési sebessége?*

És a myelinhüvely nélkülieké?

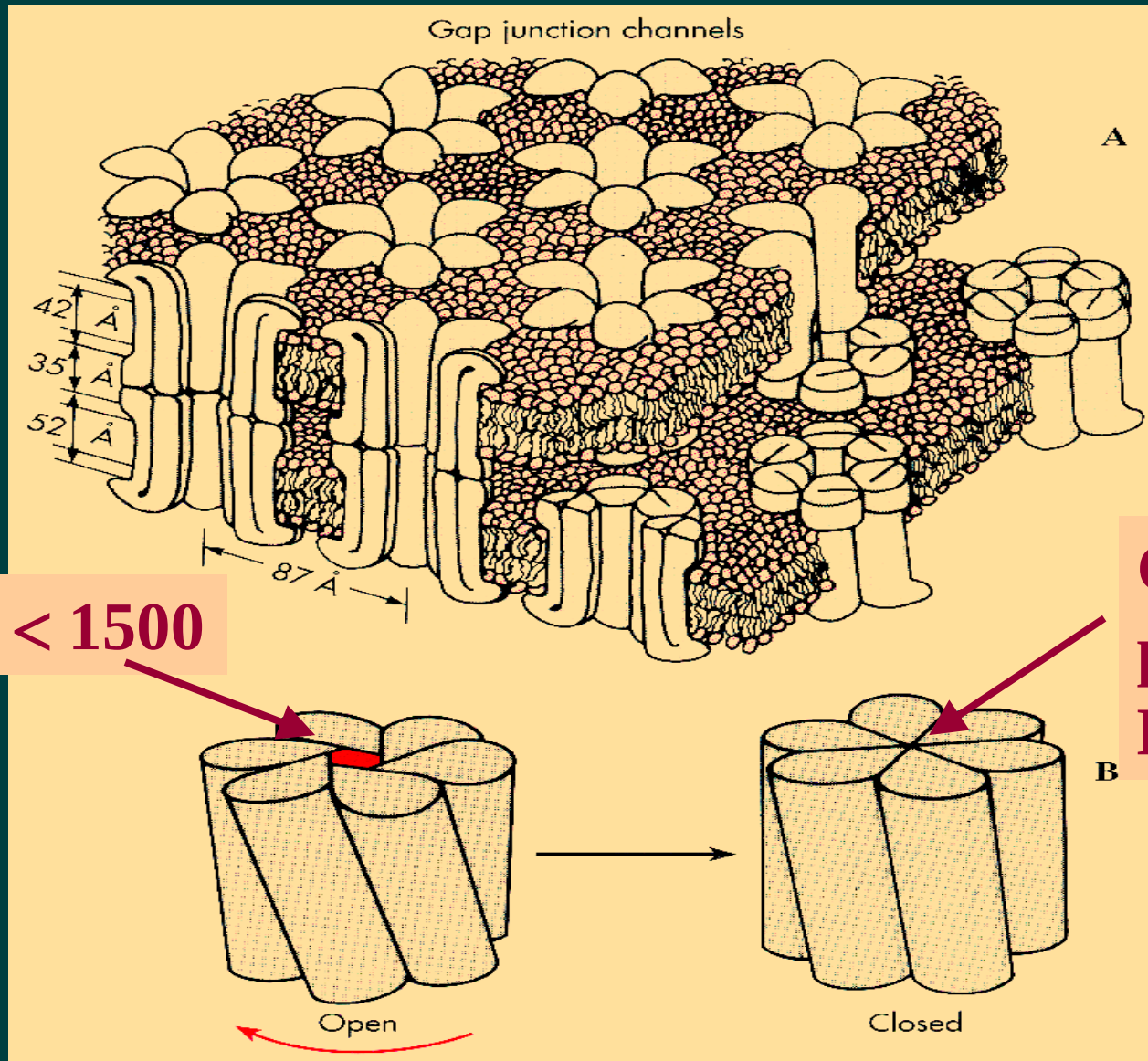
Kérdés:

*Mi a magyarázata a **myelinhüvelyes** rostok jóval nagyobb vezetési sebességének?*

6.2 Ingerületvezetés szívizomban

Kérdés:

*Mit értünk azon a kifejezésen, hogy a szívizom
„**funkcionális szincitiumot**” képez?*



MW < 1500

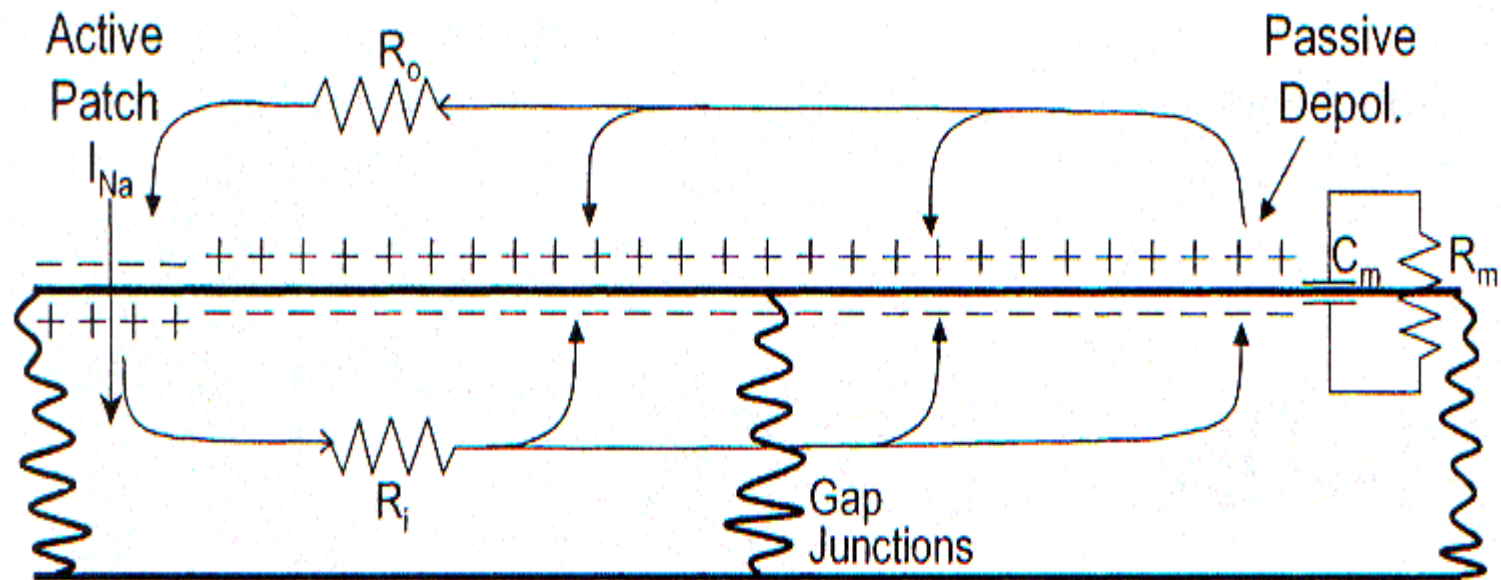
Az elektromos szinapszis (gap junction) szerkezete

Kérdés:

*Hol találhatók a szervezetben **elektromos**
szinapszisok?*

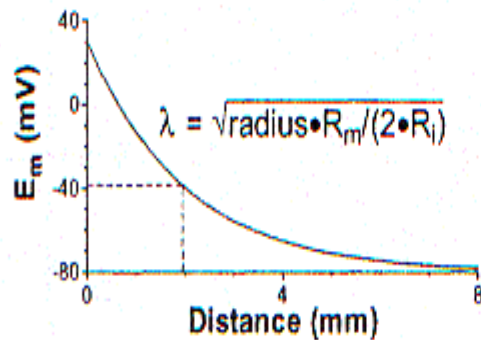
Kérdés:

*Melyek a legfontosabb funkcionális eltérések az **elektromos** és **kémiai** szinapszisok között?*



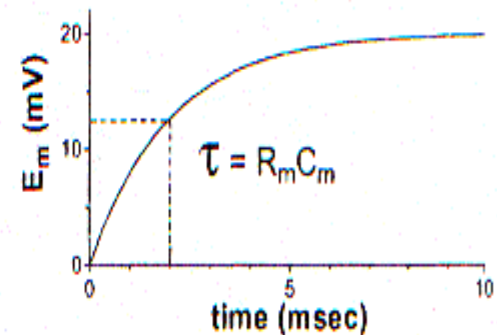
Spatial Spread

$$V_x = V_0 e^{-x/\lambda}$$

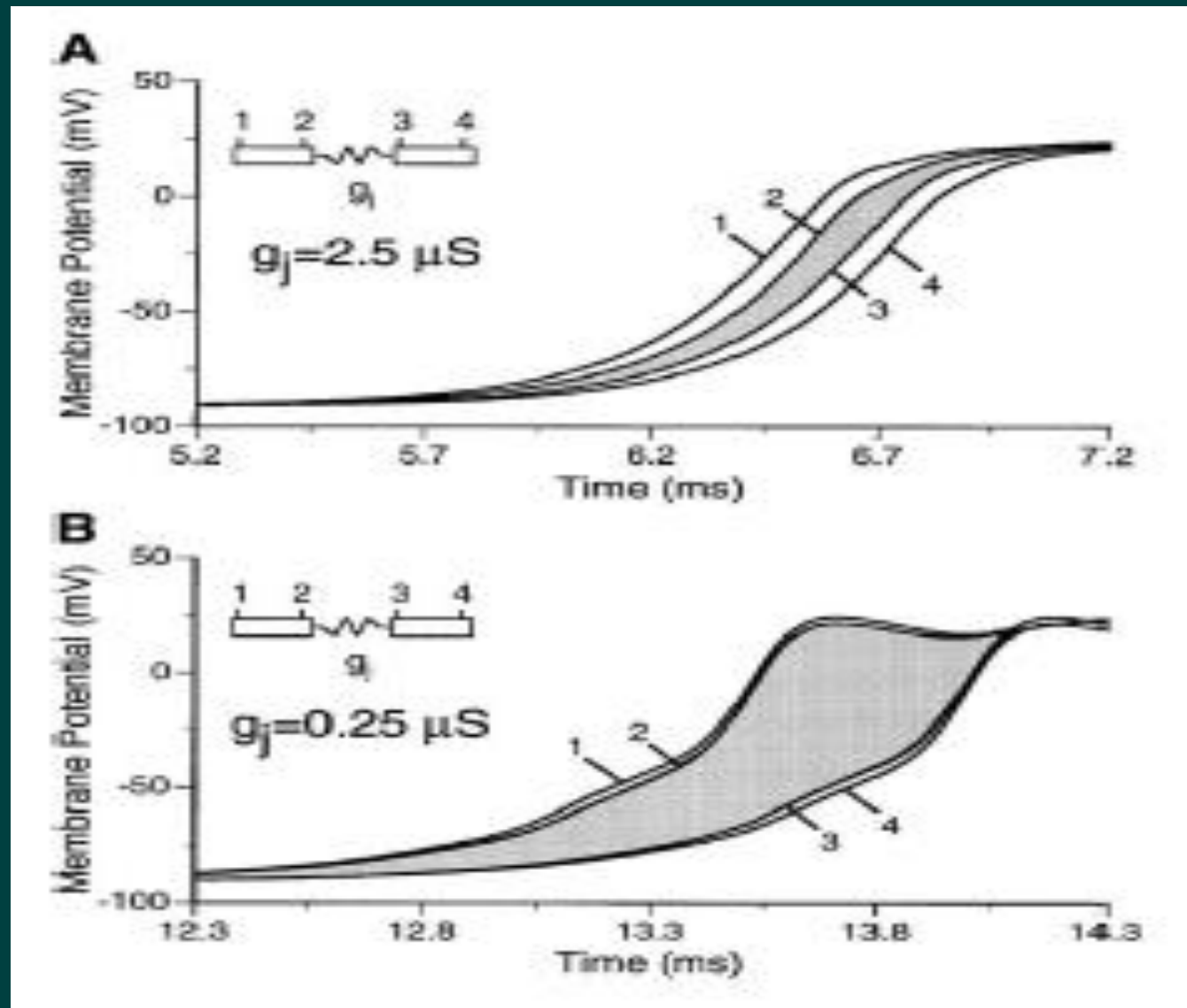


Charging time

$$V_t = V_0 (1 - e^{-t/\tau})$$



A szívizomsejt **elektromos** modellje



A mikroszkópikus ingerületterjedés számítógépes szimulációja

Kérdés:

Mitől függ, hogy milyen irányban és milyen pillanatnyi sebességgel terjed az AP a háromdimenziós szívizomban?

Kérdés:

*Mi a magyarázata annak, hogy az AV csomón
nagyon lassan halad át az ingerület?*

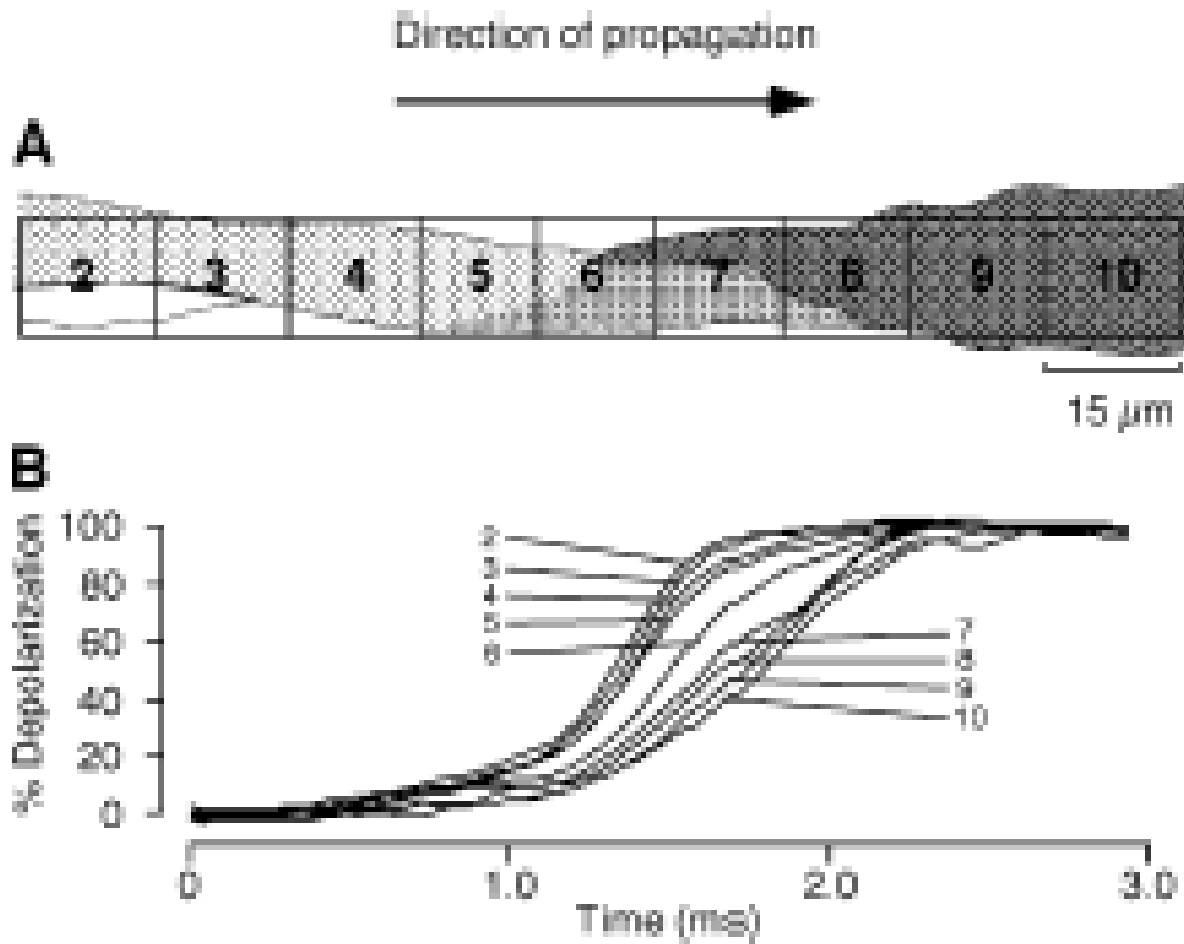
Kérdés:

*Van-e „gyors”, illetve „lassú” akciós
potenciál terjedés?*

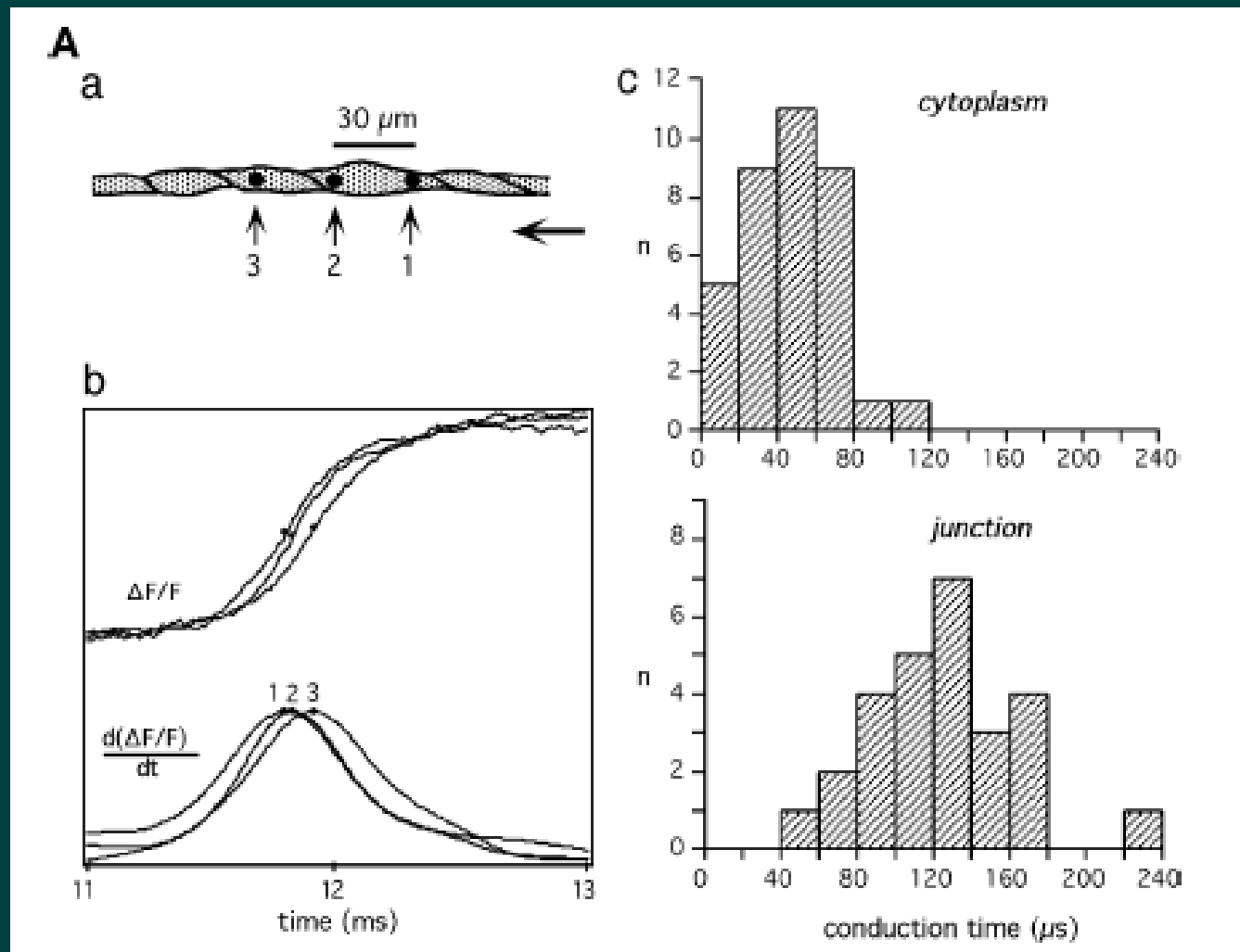
Miért?

Bónusz !!!

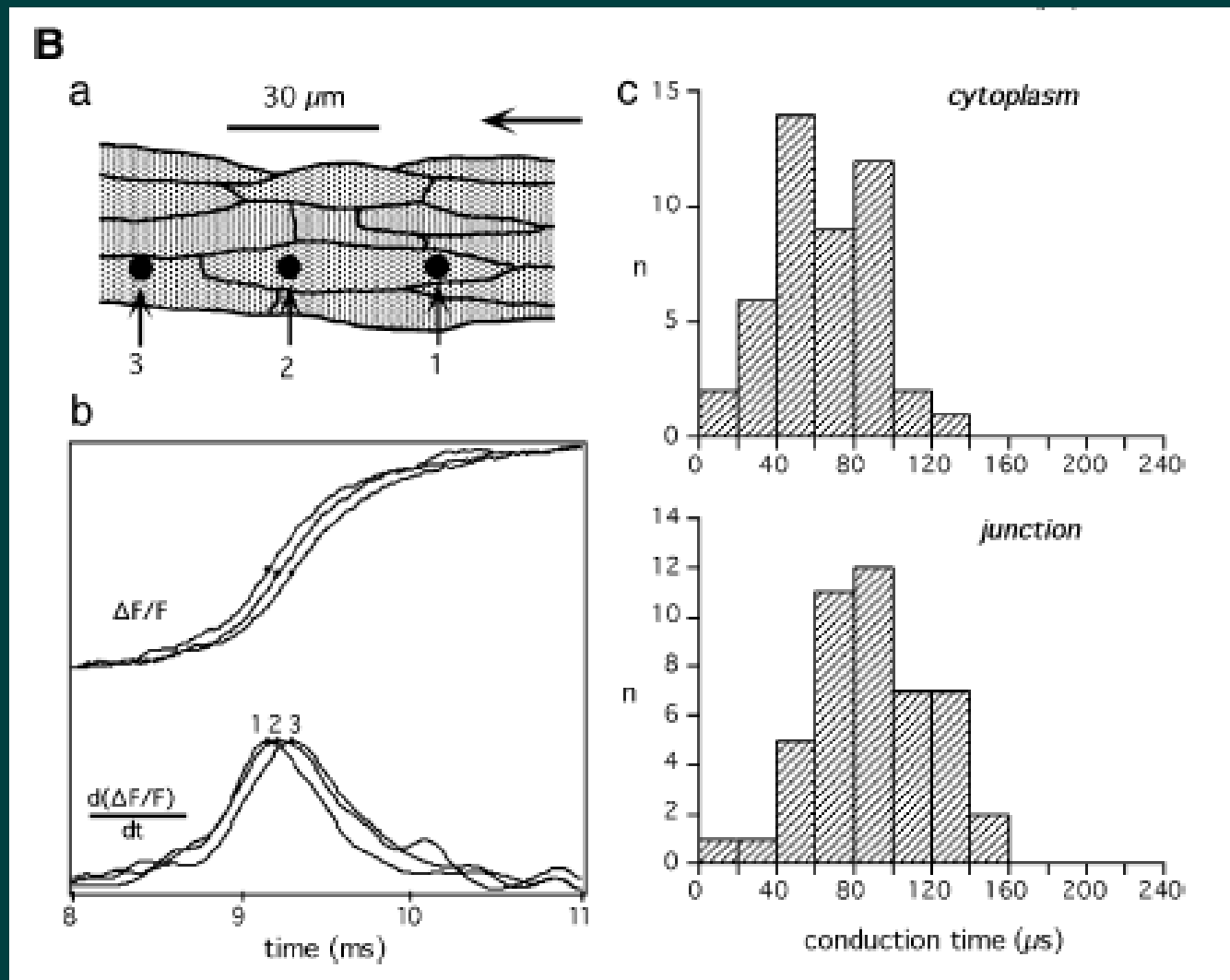
*A gap junction rendszer jelentősége a szívműködés
fiziológiai ingerületvezetésében*



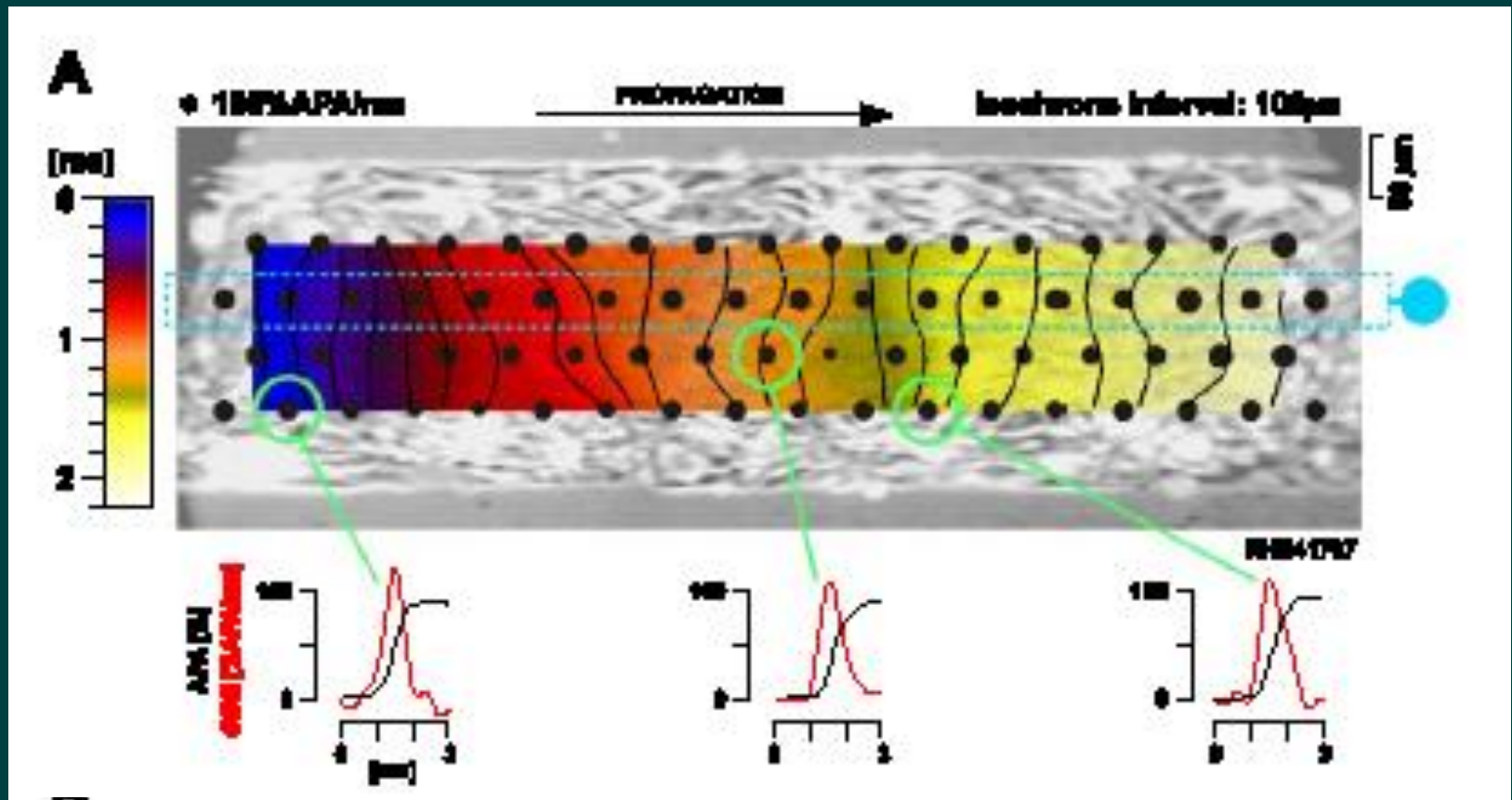
Impulzusterjedés **szubcelluláris** szinten



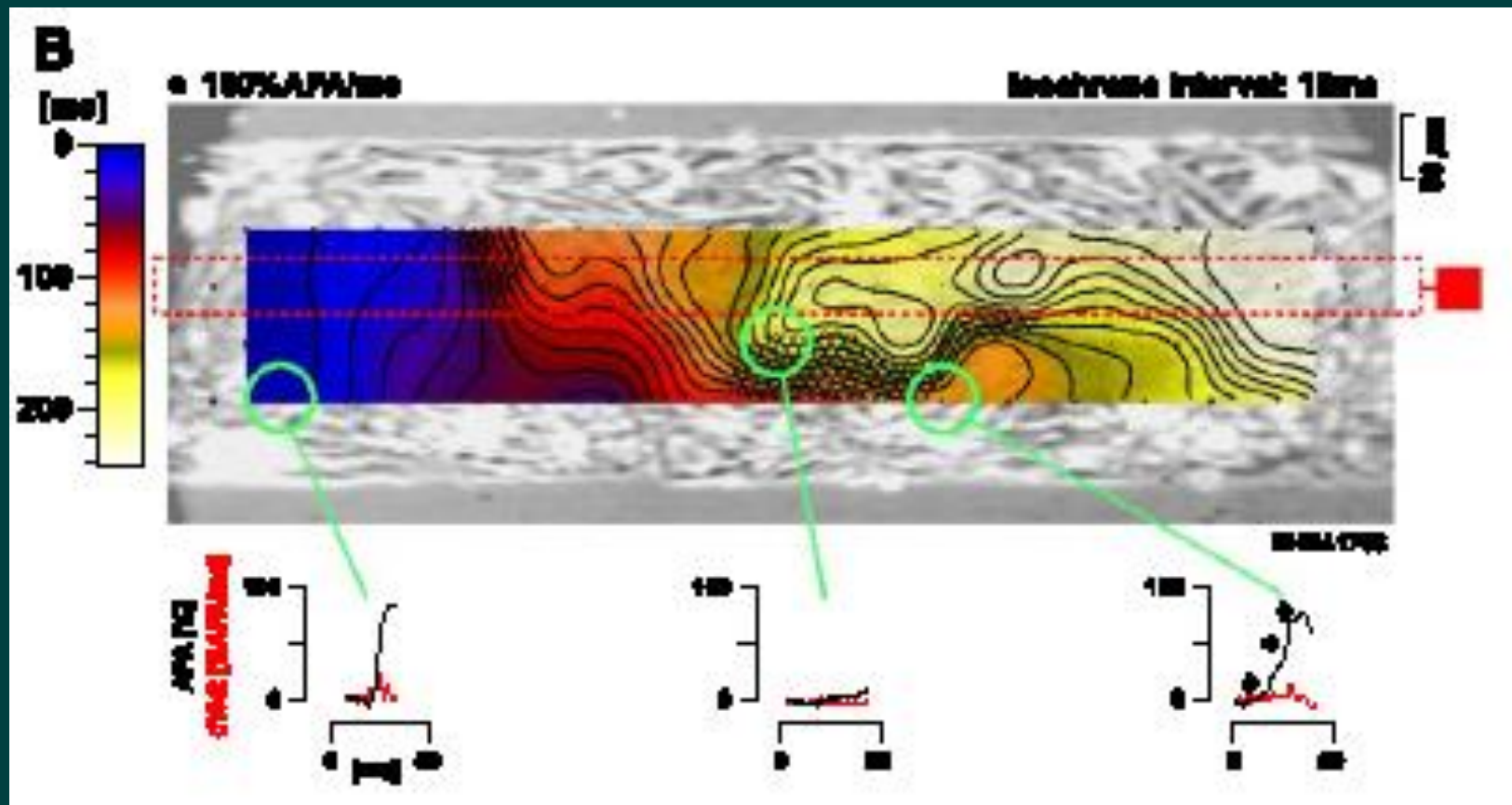
Intra- és intercelluláris aktivációs késleltetések közötti különbségek - **egyetlen sejt** szélességű sejthálózat



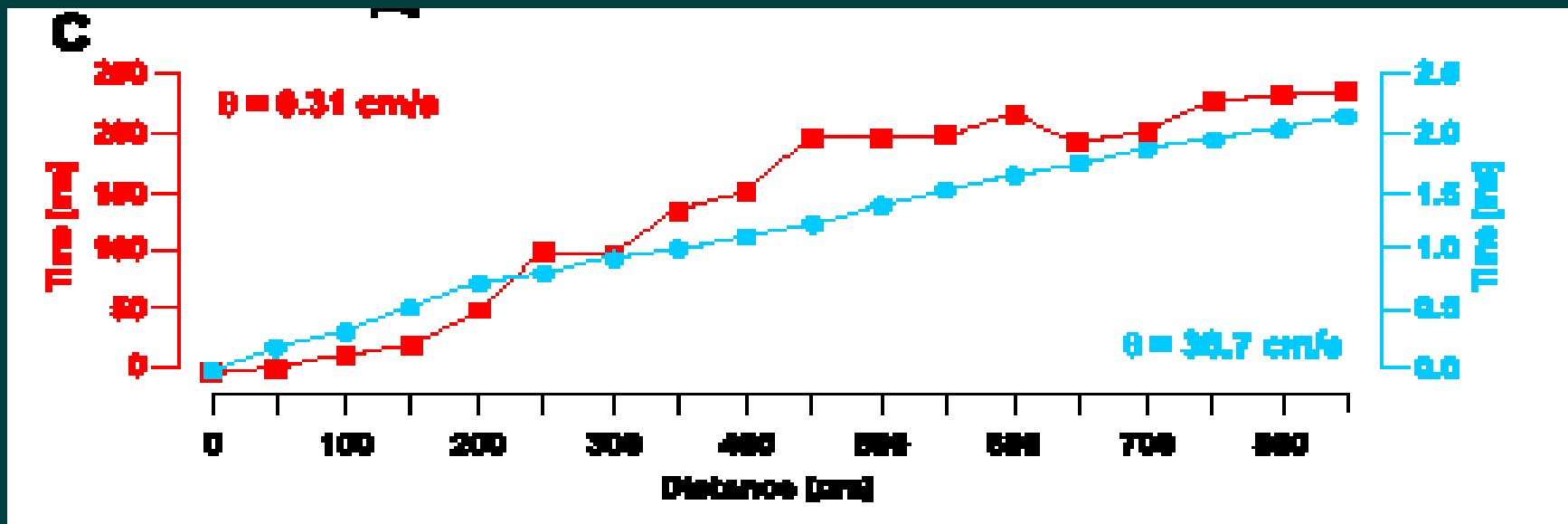
Intra- és intercelluláris aktivációs késleltetések közötti különbségek - néhány sejt szélességű sejthálózat



Impulzusvezetés (izokron vonalak) **fiziológiás** gap junction csatlás esetén (homogén AP-populáció)

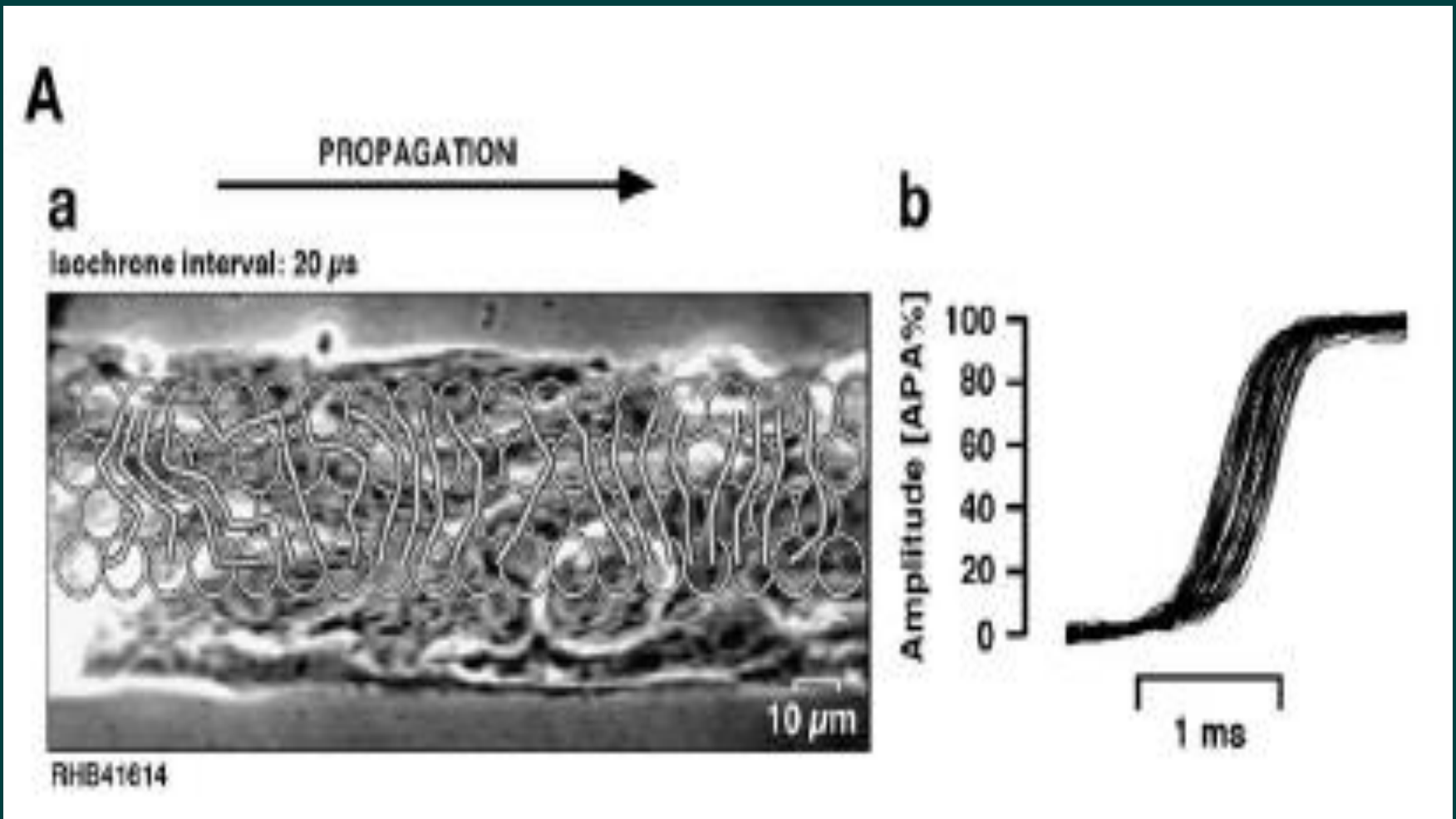


Impulzusvezetés (izokron vonalak) a gap junction hálózat
 súlyos szétkapcsolása esetén (heterogén AP-populáció)

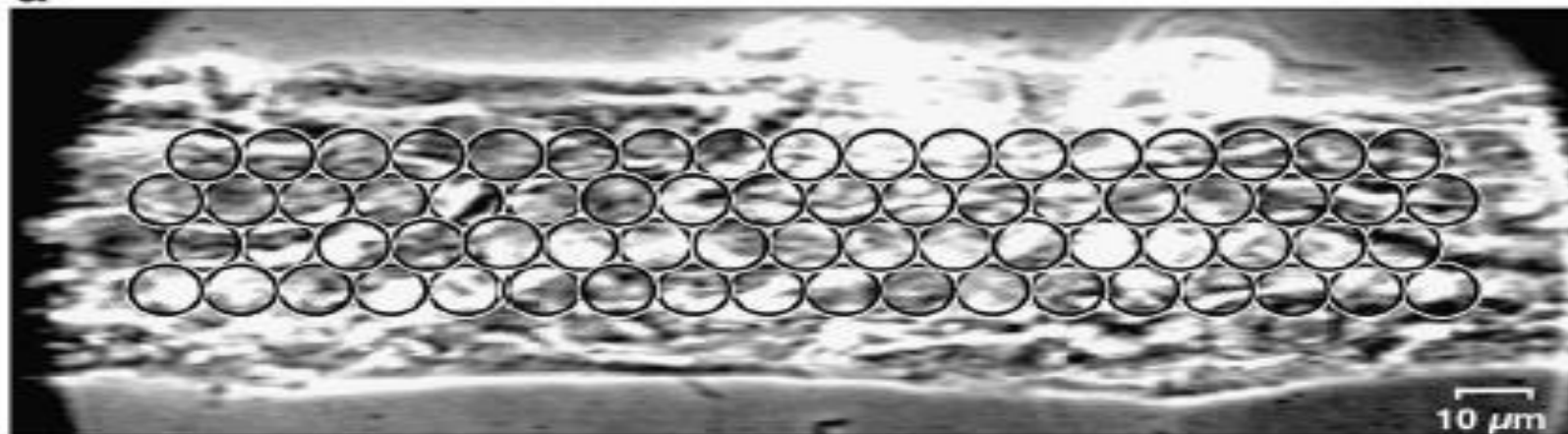
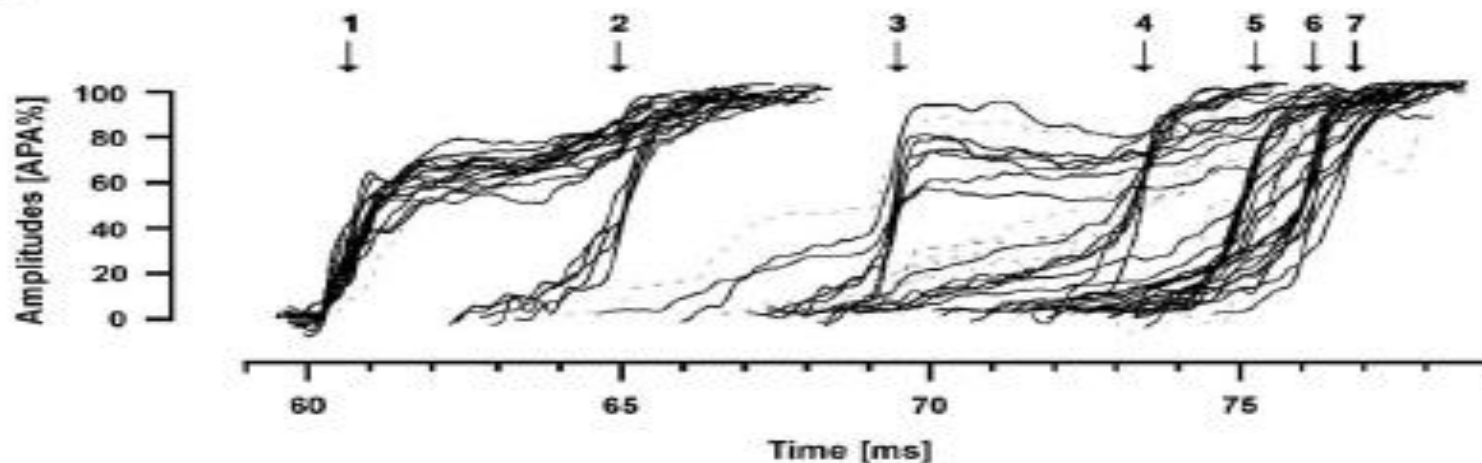


Súlyos gap junction szétkapcsolás esetén a vezetési sebesség
KÉT nagyságrenddel (!!!) is csökkenhet

(*36.7 cm/s* helyett *0.31 cm/s*)

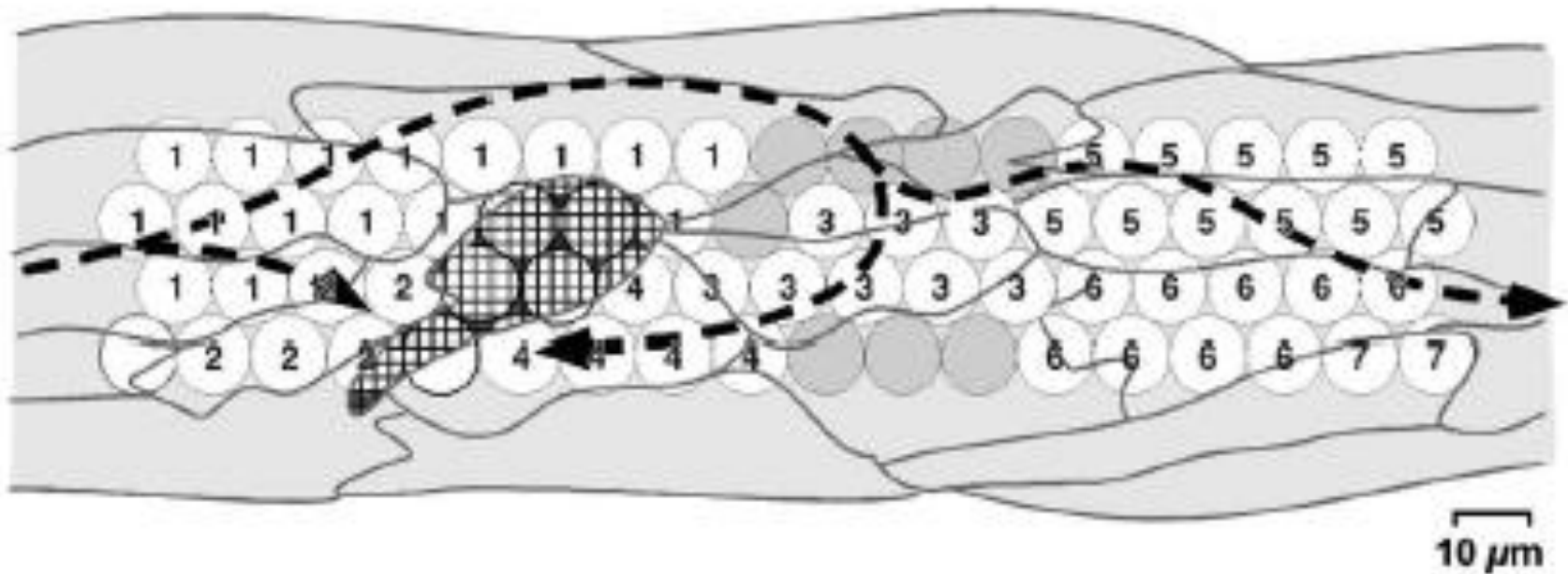


Normális gap junction csatolás esetén viszonylag egyenletesen elhelyezkedő izokron vonalak és homogén AP-populáció

B**a****b**

Kritikus gap junction szétkapcsolódás esetén az akciós potenciálok **klasztereket** alkotnak, köztük a **késleltetés** jelentős

C



Az egyes klasztereket alkotó sejtek elhelyezkedése **kritikus mértékű szétkapcsolás** esetén- az ingerület helyenkénti visszafordulása „**reentry**” kialakulásához vezethet



VÊGE