

Aksiyon potansiyeli

Milisaniyelerde kopan fırtına



Peter Yang / Austin American-Statesman

UYARILABİLİR HÜCRELER VE AKSİYON POTANSİYELİ

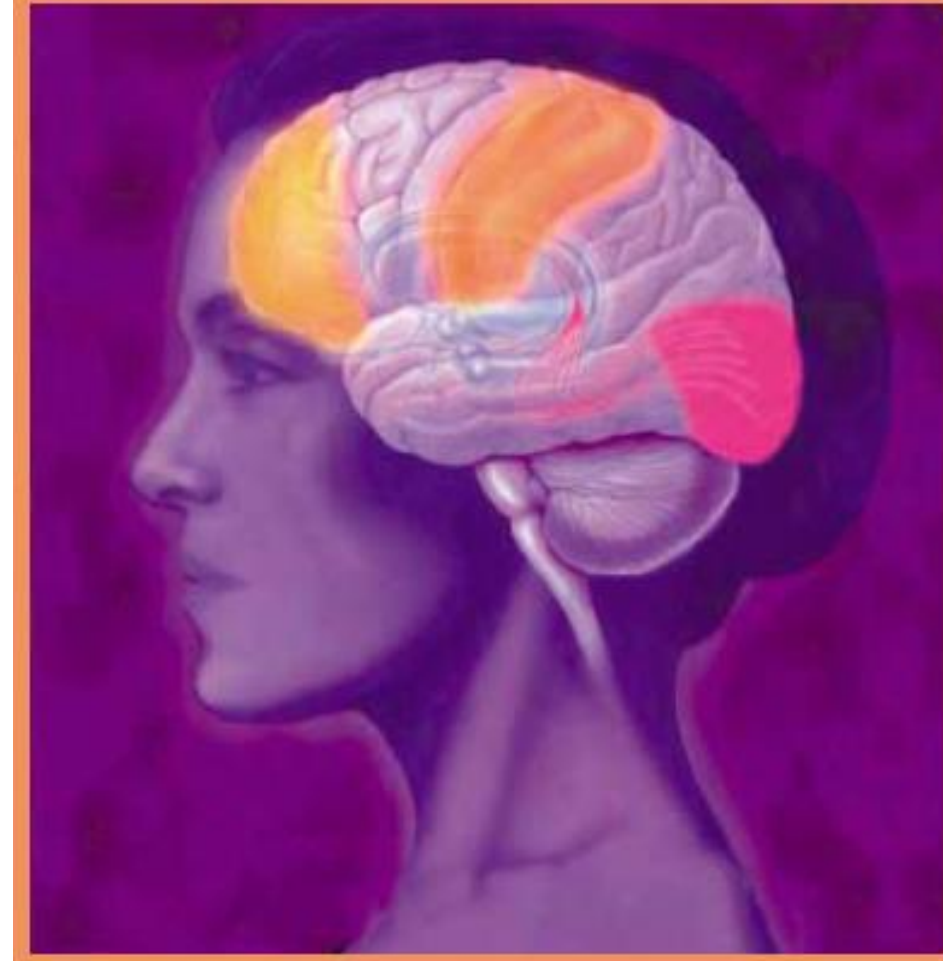
Sinir sistemini ve kas hücreleri ve basınç resöptör hücresi uygun bir uyararla uyarıldıklarında zar potansiyelinde geçici bir değişme olur,

bu değişim eşik değerini aştığında.....

hücreler arasında bilgi iletimi sağlanır.

Bu bilgi iletimi nasıl olur?

- İç ve dış ortamdaki her tür değişiklik özelleşmiş reseptör hücrelerinde elektriksel sinyallere dönüştürülerek sinirler yolu ile beyne iletilir,
- burada algılanır, yorumlanır, ve saklanır.
- Beyinden kas, bez gibi uygulayıcı organlara gönderilen emirlerde yine sinir hücrelerinde potansiyel değişiklikleri şeklinde iletilir.

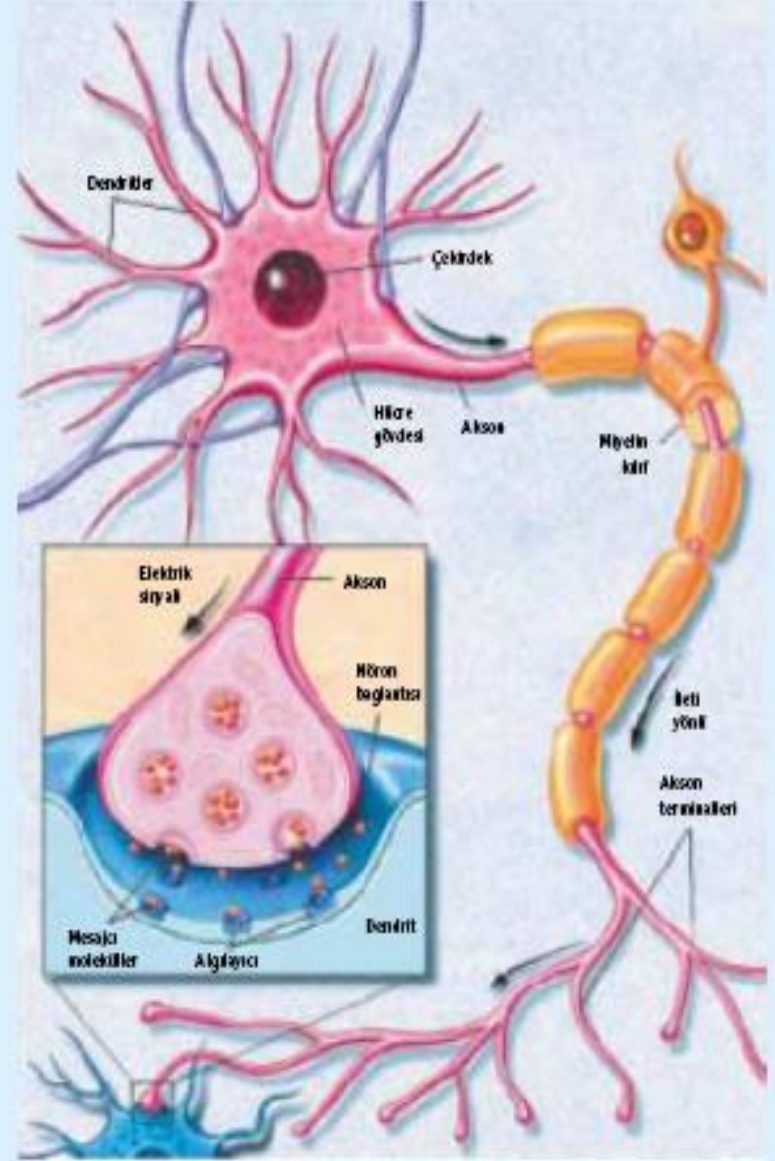


Sinir sistemini,

- Sinir hücresi veya nöron adı verilen hücreler ile glial hücreler oluşturur. Bilgi iletiminde sadece nöronlar rol oynar.

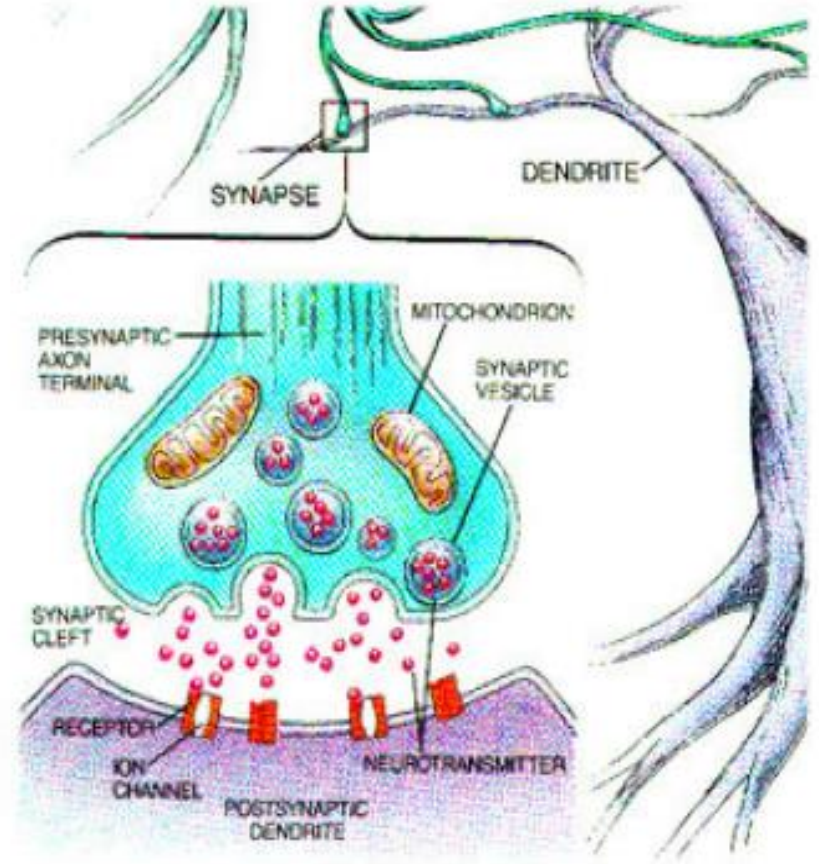
Nöron,

- a) Hücre çekirdeğini içeren bir gövde,
 - b) Dendrit,
 - c) Sinir lifi veya akson olarak adlandırılan uzun ve silindirik bir uzantıdan oluşur.
- İki nöron arasında bilgi alış verişini *sinaps* lar ile sağlar.



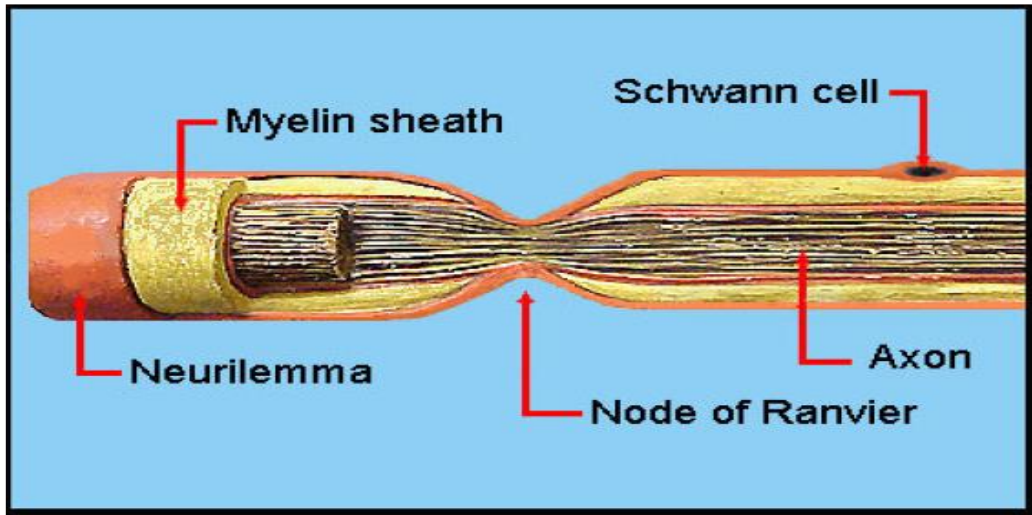
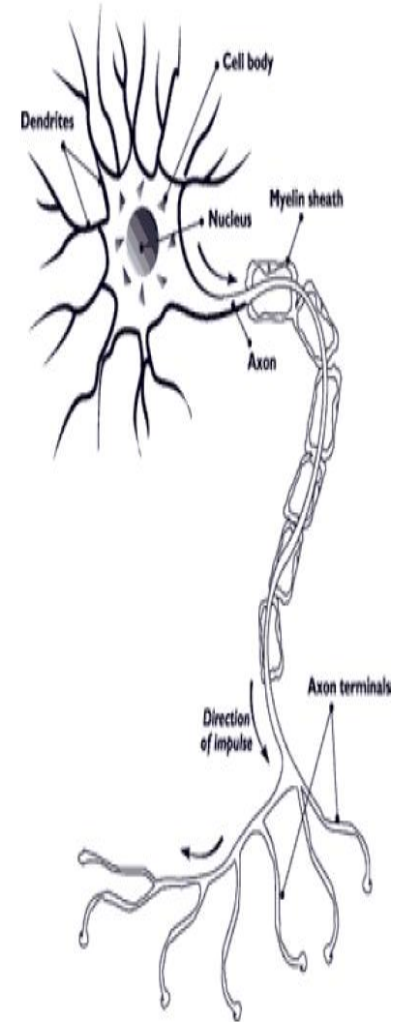
Sinaps

- Bir nöronun aksonu ile diğeri bir nöron arasındaki bağlantıya sinaps denir.
- Sinapslar bir nörondan diğeri uyarı iletirler.*



Myelin kılıfı

- Aksonların çevresini bölüm bölüm katlar halinde saran yapıya verilen addır.
- Myelin kılıfı Schwan hüresinden oluşur.
- Myelin kılıfı her 1-3 mm de bir kesintiye uğrar, bu kesinti yerlerine Ranvier boğumu (nodu) denir.
- Myelin kılıfı aksonu çevredeki dokulardan izole eder ve sinirdeki uyarı iletimini hızlandırır, çünkü myelinli sinirlerde uyarı bir boğumdan diğerine sıçrayıcı tarzda iletilir.
- Myelinsiz sinirlerde ileti hızı 0,25 m/sn iken myelinli sinirlerde 100 m/sn olabilir.*



Sinir ve kas hücreleri dinlenim durumunda fizik açısından nasıl temsil edilebilir?

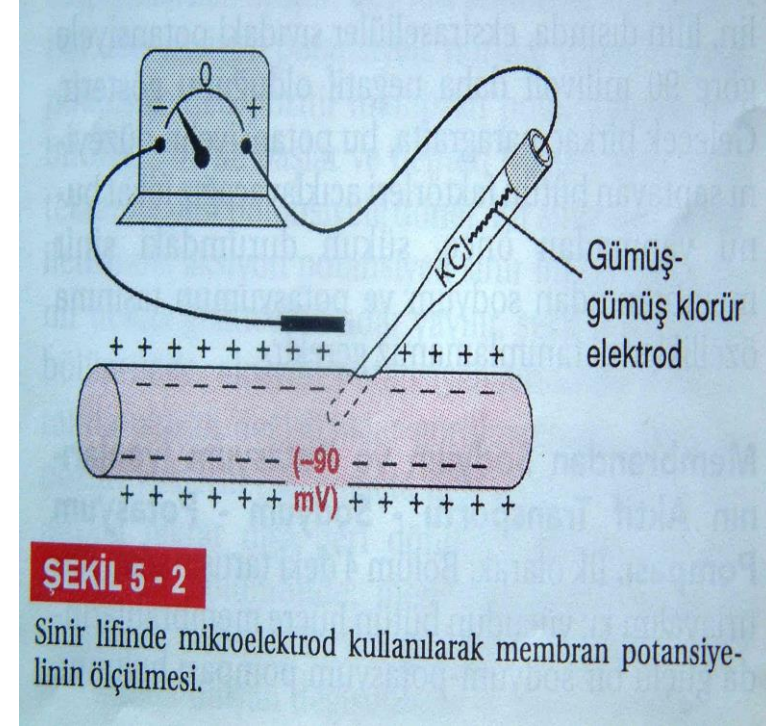
➤ Sinir ve kas hücre zarlarının dinlenim durumu;

dış tarafı → pozitif,

iç tarafı → negatif yüklü ve

ortasında → lipid çift tabakadan kaynaklanan iyi bir yalıtkan bulunan, kutuplanmış bir **kondansatörü** andırır.

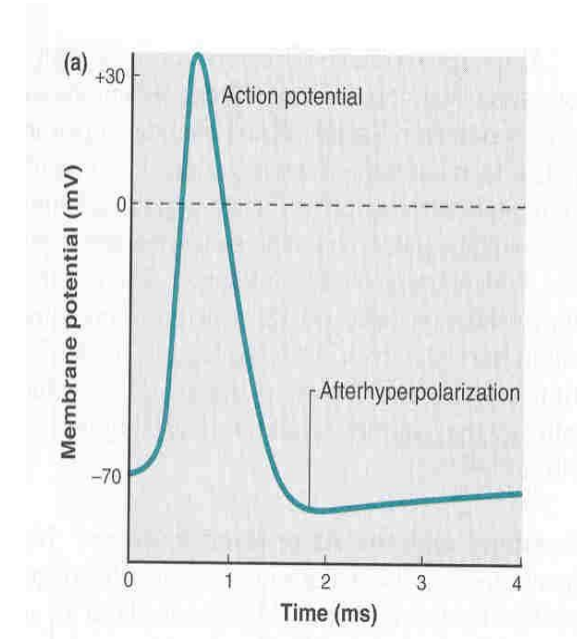
➤ Uygun bir uyaran etkisinde bu kondansatör boşalabilir, aynı zamanda bir süre içinde ters kutuplanabilir (depolarizasyon)



«Zarın belirli bir bölgesinde 1ms kadar süren bu potansiyel değişikliğinden sonra, zar bu bölgede dinlenim durumuna dönerken, potansiyel değişikliği zar boyunca yayılmasına devam eder.»

Aksiyon potansiyeli (AP) Nedir?

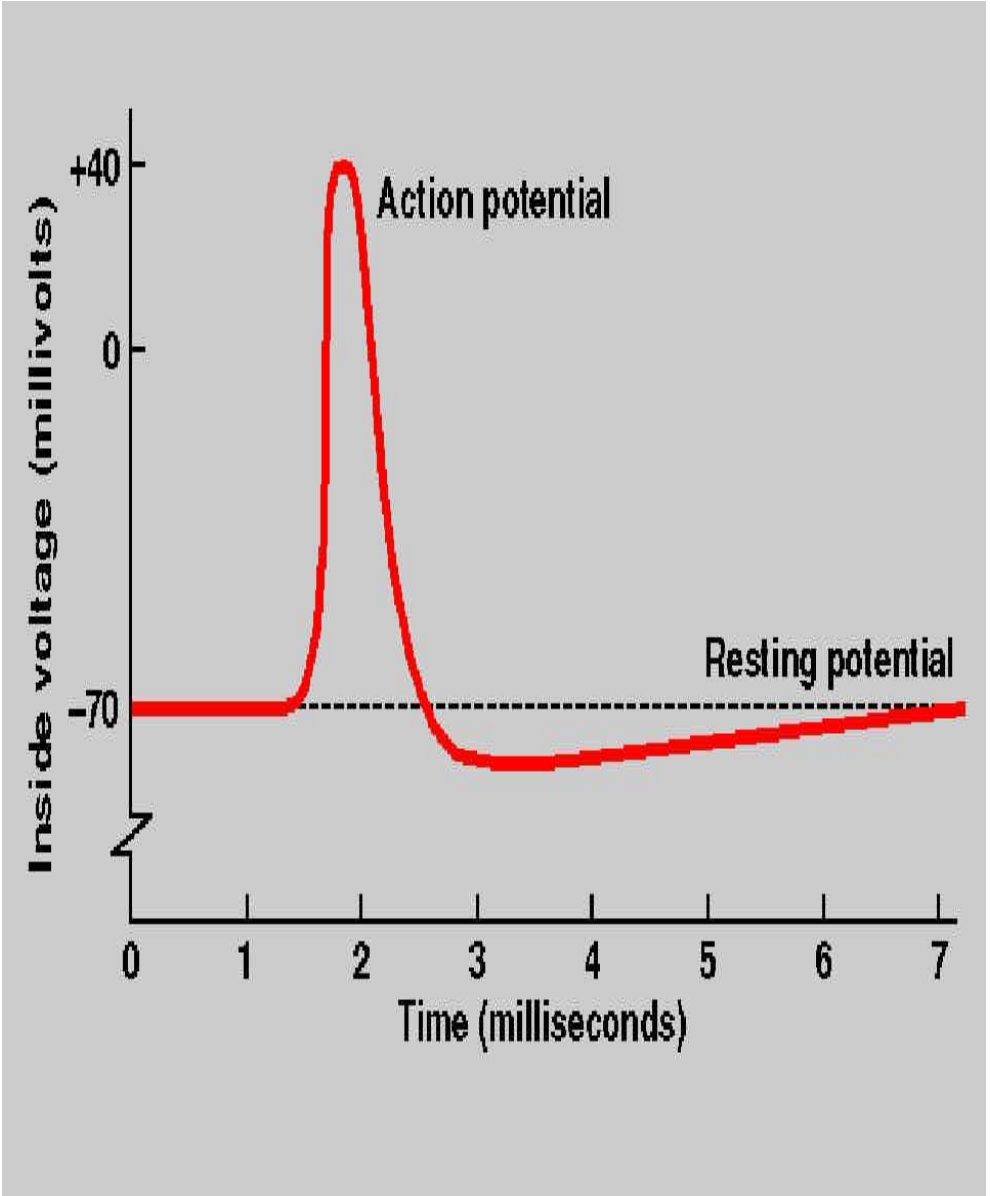
- Lif boyunca iletilen informasyonun temel birimi olan bu potansiyel değişikliğine **aksiyon potansiyeli** denir.
- Laboratuar ortamında elektriksel olan uyarı Organizmada, elektriksel, hormonal, mekanik ve kimyasal uyarılarla olur
- Uyarılabilir hücreler çok değişik yollarla uyarılabilirler:
 - Isısal,
 - kimyasal,
 - mekanik,
 - elektriksel etkiler bir hücreyi uyarabilir, zarda aynı tür olayları başlatabilirler.



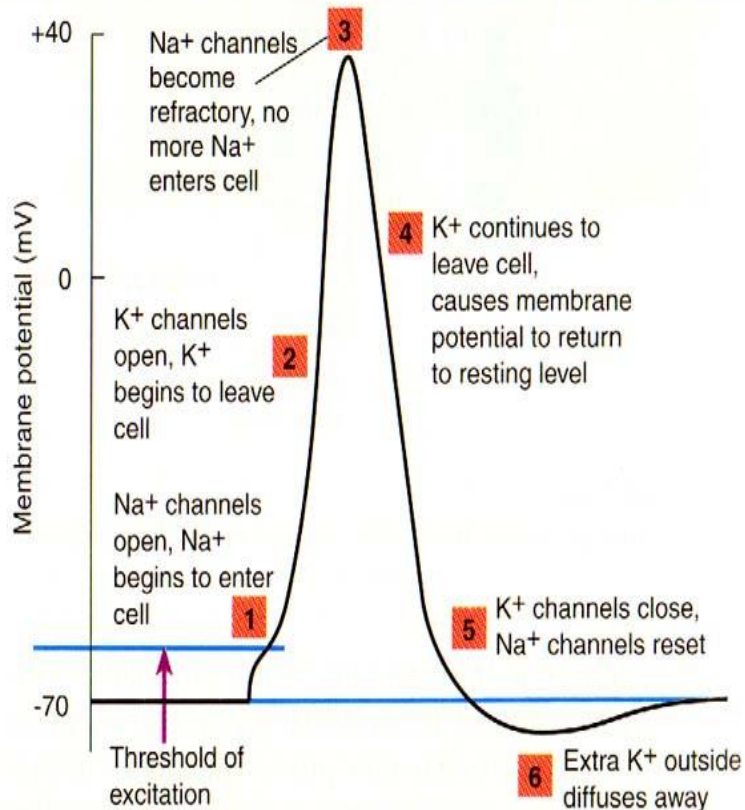
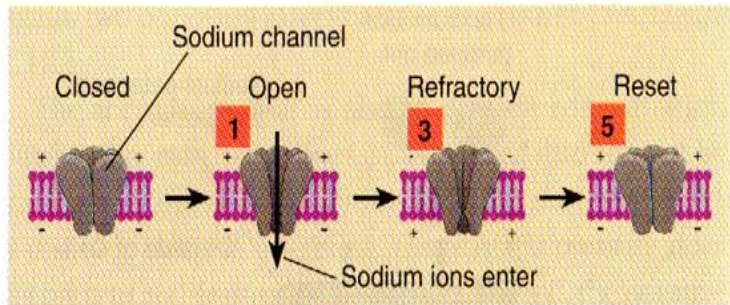
Aksiyon Potansiyeli nedir?

Zarın belirli bölgesinde 1ms kadar süren bu potansiyel değişikliğinden sonra, zar bu bölgede dinlenim durumuna dönerken, potansiyelde meydana gelen bu değişime *aksiyon potansiyeli* denir.

- Uyarılabilir hücreler, ısısal, kimyasal, mekanik, elektriksel etkiler gibi, çok değişik yollarla uyarılabilir.



AP dönemleri



- Dinlenim (istirahat) dönemi
- Depolarizasyon dönemi
- Repolarizasyon dönemi
- Hiperpolarizasyon dönemi

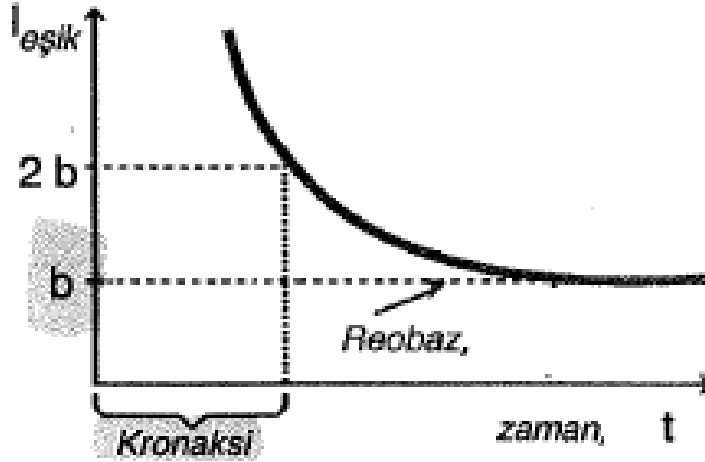
UYARTI YAYILMASI İLE İLGİLİ GÖZLEMLERDEN EDİNİLMİŞ TEMEL KAVRAMLAR HEP YADA HIÇ DAVRANIŞI

- Miyelinli aksonlarda iletim hızı, miyelinsizlere göre daha büyüktür.
- Aksonlarda iletim yönünü belirleyen herhangi bir özellik yoktur.
- Bir sinir uyartısı, sönümlenmeden ve biçimi bozulmadan bir akson boyunca sabit hızla iletilmektedir. Bu özellikleri anlatmak için sinir lifinin **hep yada hiç davranışına** uyduğu söylenir.
- Yani bir sinir lifi ya iletim durumundadır yada değildir.iletimde ise aksiyon potansiyeli bu lif için karakteristik aynı desende ortaya çıkar.

EŞİK UYARAN

- Yalıtılmıő tek hücrelerde yapılan deneyler, uyarının şiddeti **eşik uyarın** adı verilen değere ulaőmadıkça aksiyon potansiyelinin oluőmadıęını göstermektedir.
- Diğer yandan, elektriksel uyarın uygulanması halinde; akımın uygulama süresi (Δt) küçültölünce, eşik akım şiddeti ($I_{eşik}$) yükselir.
- Bir aksonu elektriksel yoldan uyarmak için minimum bir elektrik yükü gereklidir.

- Eşik akım şiddetinin uygulama süresine göre değişimi ;
hiperbol eğrisi verir.



- Eşik akım şiddetinin, $\Delta t \rightarrow \infty$ için aldığı bu limit değere **reobaz** denir.
- Reobazın 2 katı ($2b$) bir akımın uyarı oluşturabilmesi için, uygulanması gerekli minimum süreye **kronaksi** denir.

DEPOLARİZASYON VE EŞİK DEĞER

- Bir aksona eşik altı düzeyde bir elektriksel uyaran uygulandığında, uygulama noktası civarında **yanıt** denilen küçük bir potansiyel değişmesi olur, ancak kısa sürede sönümlenir.
- Yanıt büyüklüğü, uyaran şiddeti ile artar.
- Eşik altı bir uyarının neden olduğu depolarizasyon henüz tam sönümlenmeden, bir hücreye ikinci bir eşik altı uyaran daha uygulandığında, ikinci uyarının oluşturacağı depolarizasyon birinciden arta kalana eklenir ve toplamları eşik potansiyele ulaşarak bir aksiyon potansiyelini tetikleyebilir.

UYUM

- Uyarın akım şiddeti bir eşik değere ulaştınca, depolarizasyonda kritik bir değere ulaşarak, bir aksiyon potansiyeli gelişir.
- E_c ile gösterilen ve bir hücre için karakteristik olan bu potansiyele **kritik depolarizasyon potansiyeli** veya **eşik potansiyeli** adı verilir.
- Uyarının artış hızı bir minimum değer altına düşerse, uyarının son değeri ne olursa olsun, aksiyon potansiyeli oluşmaz.
- Uyarılabilir bir hücre veya dokunun, şiddeti ağır ağır artan bir uyarın karşısında eşikini yükseltmesine **uyum** denir.

ARD POTANSİYELLER

- Depolarizasyondan sonra aksiyon potansiyelinin repolarizasyon süreci başlar.
- Ancak repolarizasyonu izleyerek, zar potansiyeli uzunca bir süre dinlenim değerinin birkaç milivolt altında veya üstünde kalabilir ki bu potansiyellere **ard potansiyeller** denir.
- Ard potansiyeller nedeni ile aksiyon potansiyelinin inen kesimi, süre bakımından olduğu kadar biçim bakımındanda hücreden hücreye çok çeşitlilik gösterir.

➤ Dinlenime göre;

pozitif deęerde görülen ard potansiyele

depolarize edici ard potansiyel

daha negatif potansiyelde görülen ard potansiyele

hiperpolarize edici ard potansiyel denir.

➤ Bir hücrenin uyarılabilirlięi;

depolarize edici ard potansiyele sahip iken,

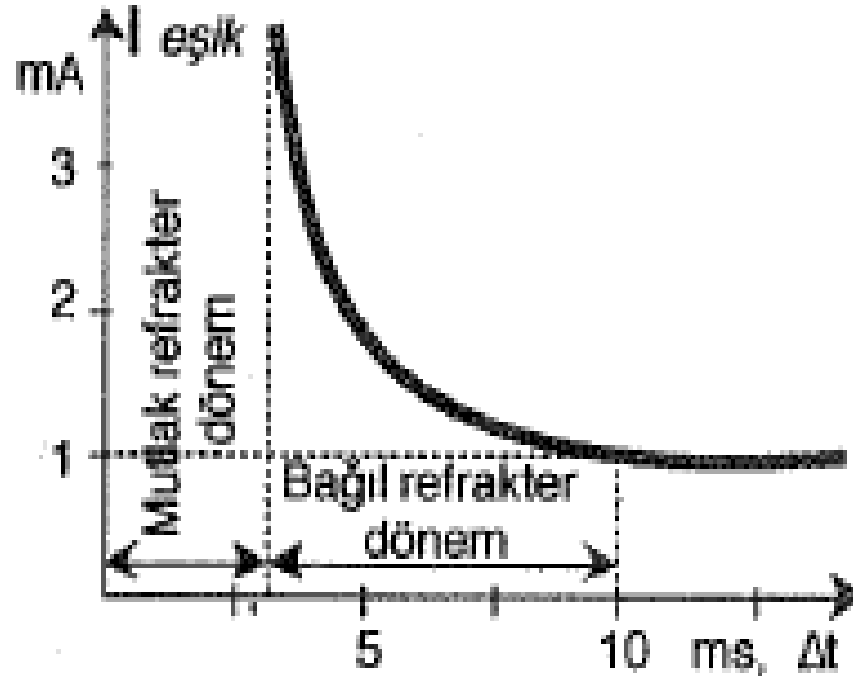
artmakta

hiperpolarize edici ard potansiyele sahip iken,

azalmaktadır.

REFRAKTER DÖNEM

- Uyarılabilir bir lifin, belirli bir bölgesinde aksiyon potansiyeli oluşurken, ikinci bir uyarı, şiddeti ne olursa olsun, bu bölgede aynı anda bir başka aksiyon potansiyeli oluşturamaz.

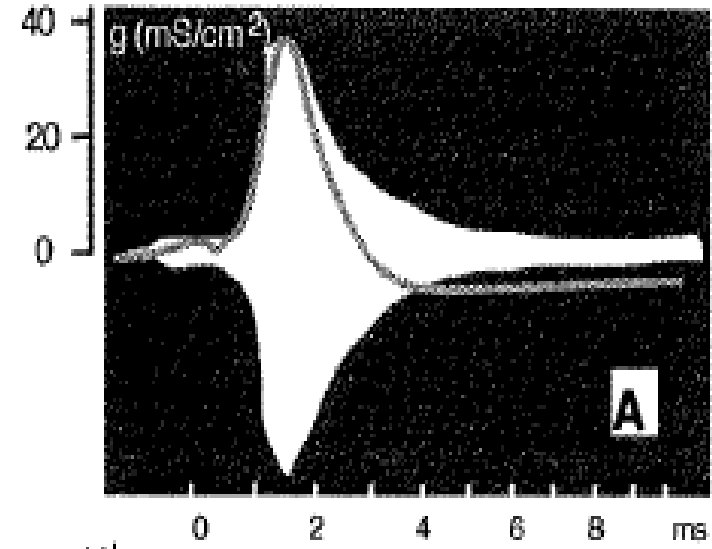


- Bir akson aynı anda iki ayrı yerinden uyarılabilir.
- Zıt yönlerde birbirlerine doğru yaklaşan aksiyon potansiyelleri aynı bölgeye ulaştınca, her biri diğerinin refrakter dönemine rastlayacağından ikisi de yok olur.

- İyon konsantrasyonları tabloda görülen akson üzerinde yapılan ilk deneylerden,

Madde	Konsantrasyon, m mol/kg su			Denge potansiyeli E_i (mV)
	Akso-plazma	Kan	Deniz suyu	
Na ⁺	50	440	460	+54
K ⁺	400	20	10	-75
Cl ⁻	40-150	560	540	
Ca ²⁺	0,4	10	10	
Mg ²⁺	10	53	54	
ATP	0,7-1,7			
Organik anyonlar	385			
Su (g/kg)	865	870	966	

Dinlenim zar potansiyeli : - 50 / - 70 mV

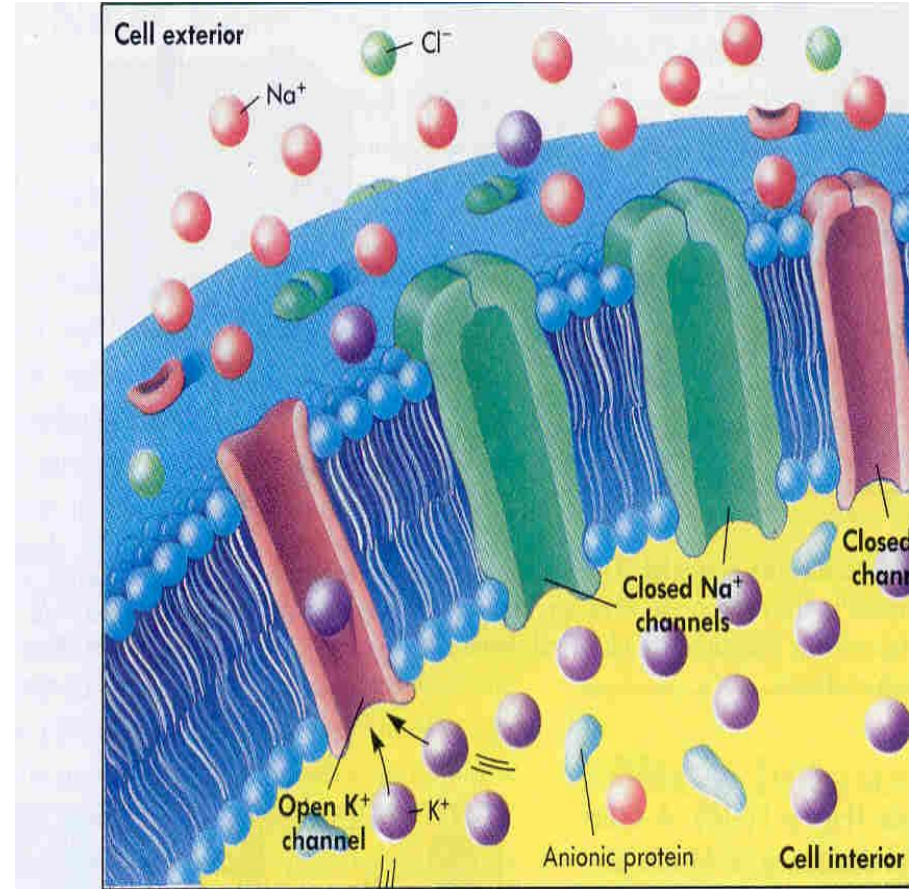


- Dinlenim durumunda akson zarının 3 iyon karşılığında geçirgenlik oranları;

$$P_K / P_{Na} / P_{Cl} = 1 / 0,04 / 0,45 \text{ dir.}$$

Herkesse gerekli kanallar

- Na-K sızma kanalları
- Voltaj kapılı Na kanalları
- Voltaj kapılı K kanalları
- Voltaj kapılı Ca-Na kanalları



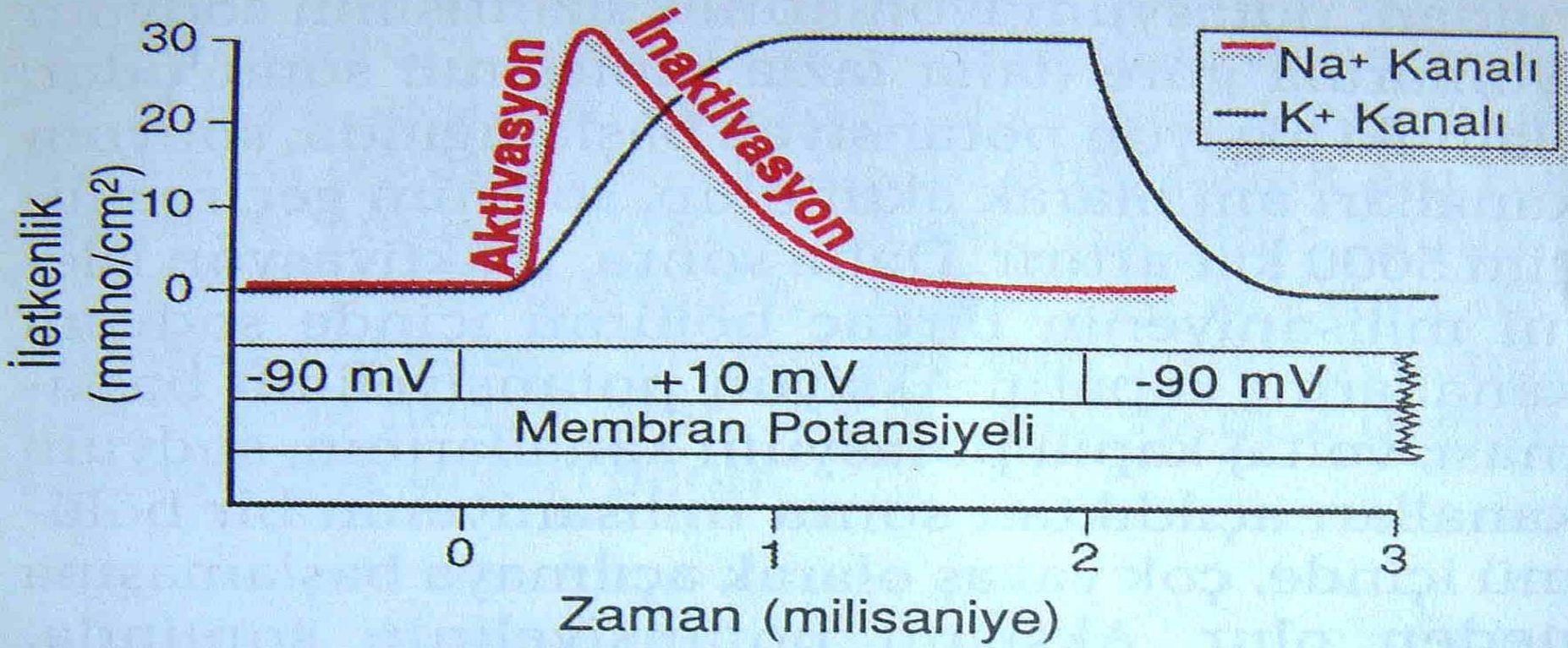
Voltaj kapalı Sodyum Kanalları-Kanalların Aktivasyonu Ve İnaktivasyonu

- Zarda depolarizasyon arttığında yani dinlenim zar potansiyeli -90 mvolttan sıfıra doğru yükselirse; genellikle -70 ve -50 mvolt arasında Na kanalları açılmaya başlar. Bu sürece Na kanallarının *aktivasyonu* denir.

Kapının açık durumda olması *aktif* olarak adlandırılır.

- Aksiyon potansiyeli tepe noktasına ulaştınca Na kanalları kendiliğinden kapanmaya başlar ve bu sürece *inaktivasyon* denir.

Bu sırada açılan K kanalları sayısı da artmaktadır, K kanallarında depolarizasyonla aktive olurlar fakat daha yavaş bir süreçte gerçekleşir.



ŞEKİL 5 - 9

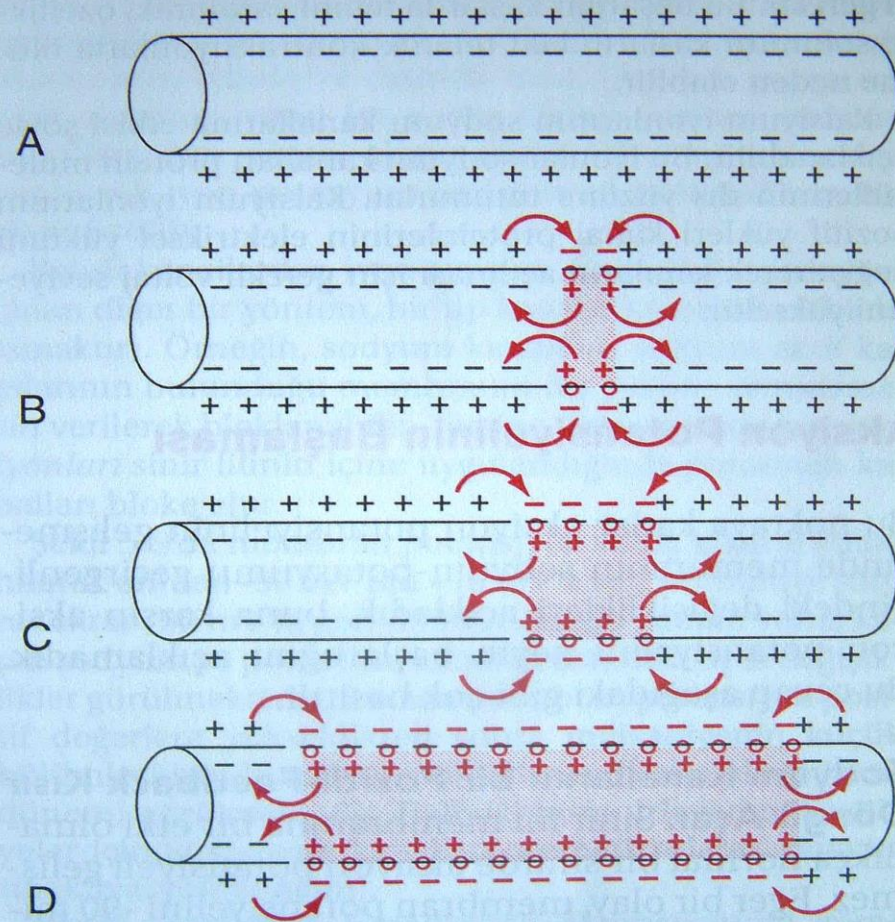
Sodyum-potasyum iyon kanallarının iletkenliğinde; membran potansiyelinin 2 milisaniye için istirahat değeri olan -90 milivolttan, +10 milivolta çıkışı sırasındaki tipik değişimi. Şekil; sodyum kanallarının açılıp (aktivasyon), 2 milisaniye bitmeden önce kapandığını (inaktivasyon); bu sırada potasyum kanallarının sadece açıldığını (aktivasyon) ve potasyum kanallarının açılma hızının sodyum kanallarına göre çok çok yavaş olduğunu gösteriyor.

Aksiyon Potansiyeli Nasıl Yayılır?

Yayıma yönü;

Uyarılan membranda tek bir yönde yayılım yoktur. Her iki yönde yayılım vardır.

Hep-Hiç yasası;

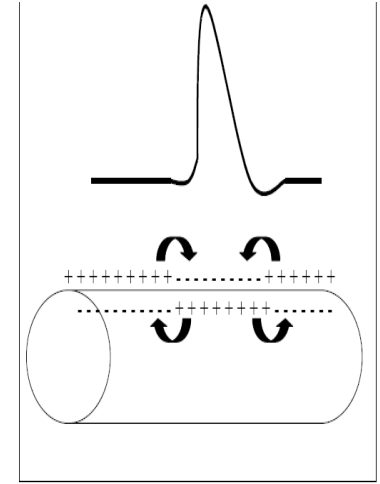


ŞEKİL 5 - 11

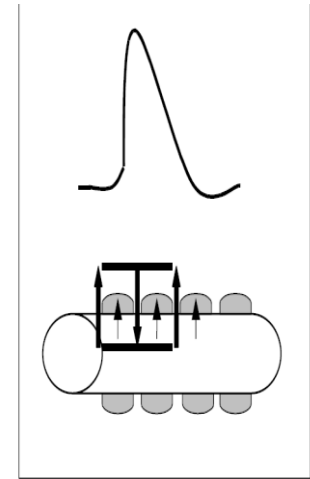
Aksiyon potansiyelinin iletken bir lifte iki yönde yayılması.

➤ Aksiyon potansiyeli miyelinsiz sinirler üzerinde, küçük adımlar halinde ve her adımda rejenere olarak yayılır.

➤ Miyelinli sinir lifleri sadece Ranvier düğümündeki voltaj kapılı sodyum kanallarının açılması ile depolarize olurlar. Ranvier düğümündeki akson membranı depolarizasyonu kolaylaştıracak elektriksel özelliklere sahiptir.



Miyelinsiz sinirde aksiyon potansiyeli iletimi.

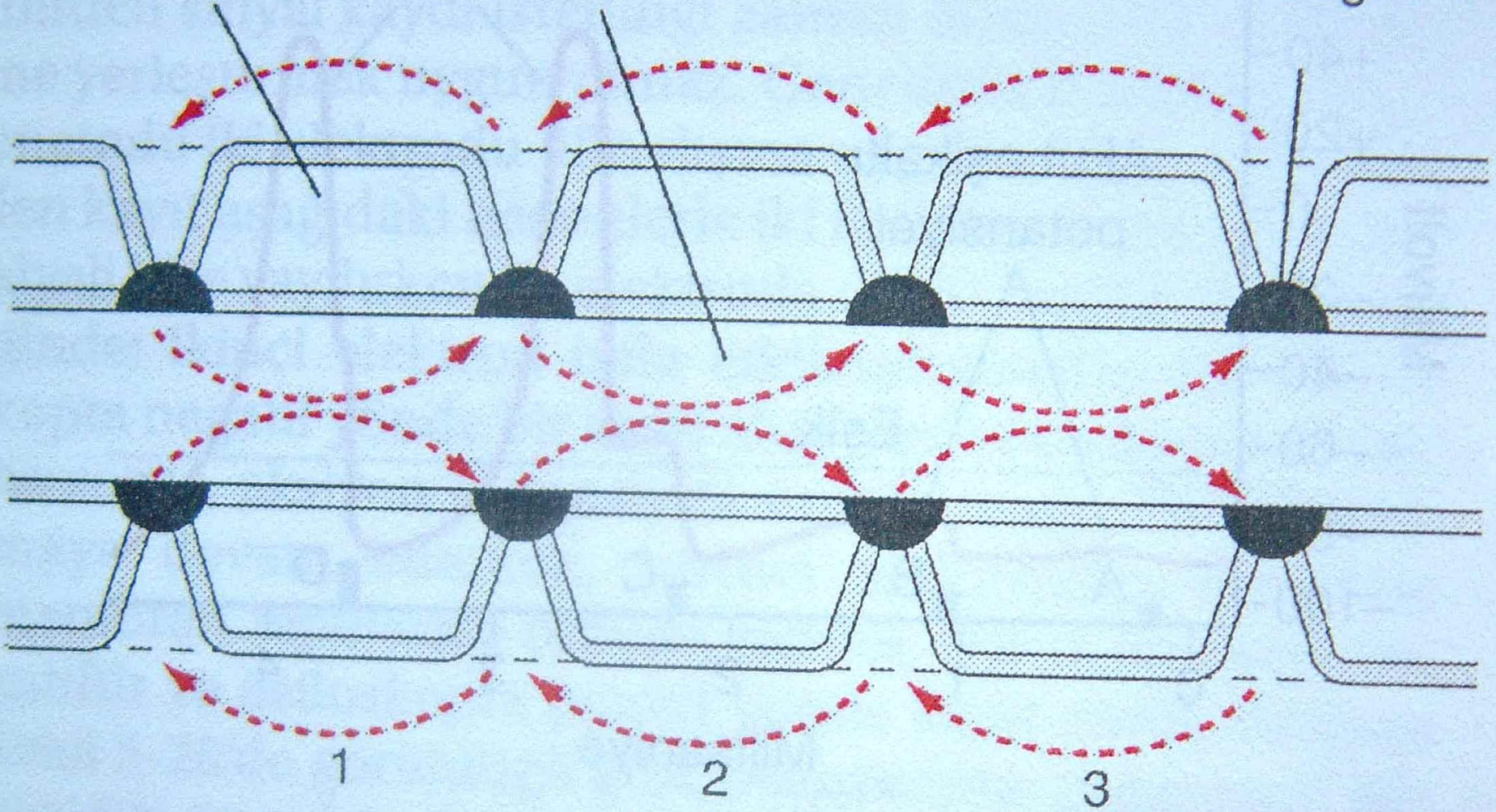


Miyelinli sinirde aksiyon potansiyeli iletimi (sıçrayıcı, saltatuar ileti).

Miyelin kılıfı

Aksoplazma

Ranvier düğümü

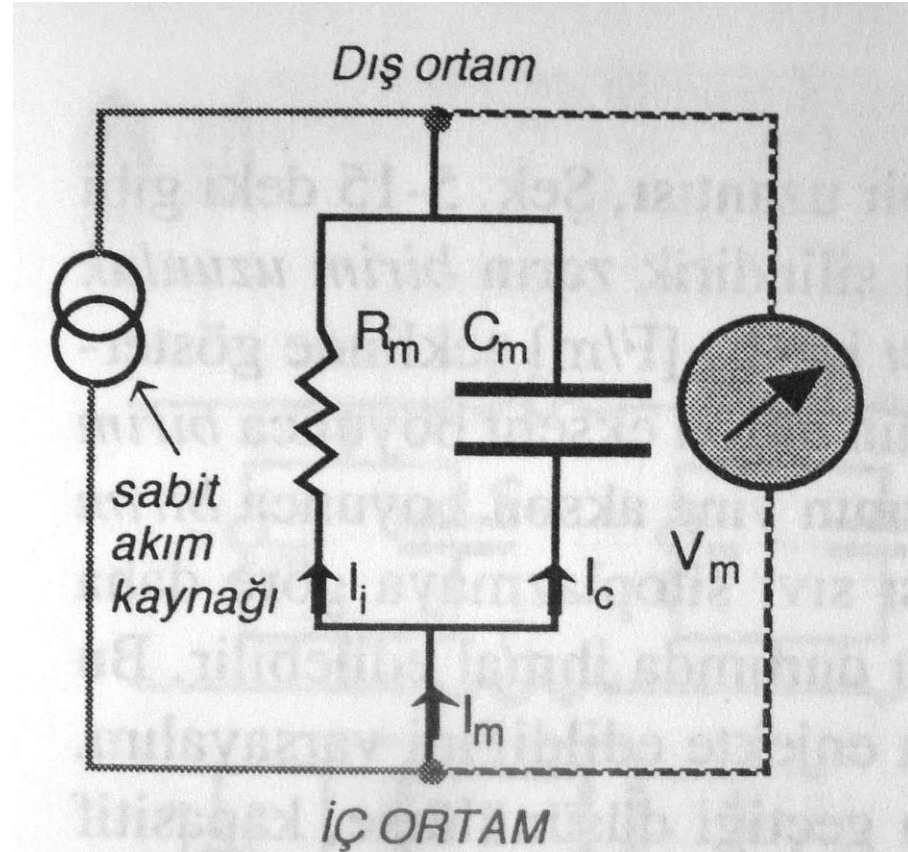


ŞEKİL 5 - 17

Miyelinli bir aksonda sıçrayıcı ileti.

Pasif Zar Modeli ve Kablo Kuramı Nedir?

- Hücrede uyarılmanın oluşumu ve yayılması ile ilgili gözlenen olayları açıklamak için ileri sürülen modele *Pasif Zar Modeli* ve bu modele dayalı kurama da *Kablo Kuramı* denir.
- Sinir lifleri de, zarlarının yüksek dirençleri nedeni ile birer kablodur.



Şek. 5-13. Pasif zarda kapasitif etkiyi incelemek için deney düzeneği ilke şeması.

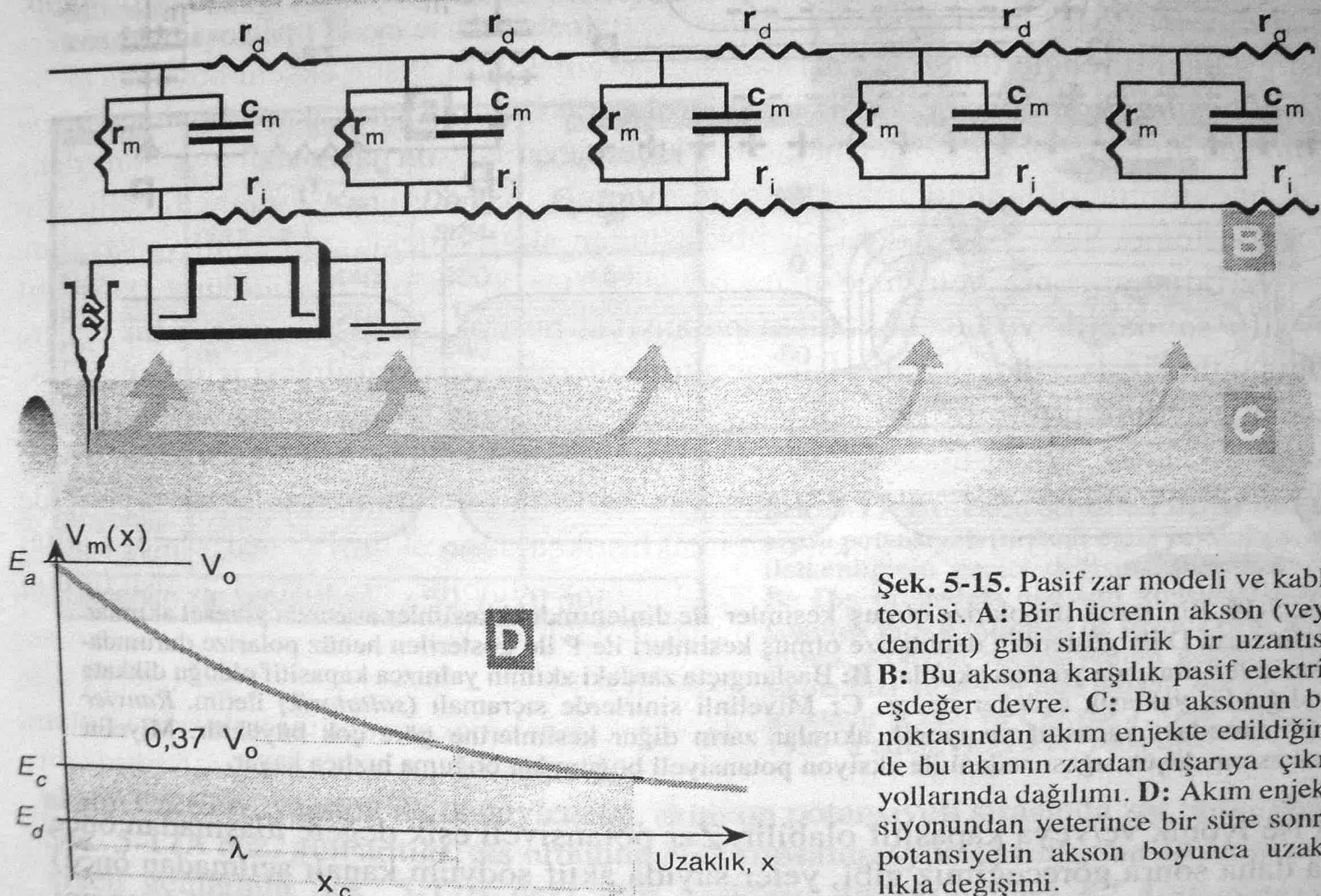
- Akım uygulandıktan sonra potansiyelin zamanla değişimi,

$$V_m(t) = I_m \cdot R_m \left[1 - e^{-t/\tau} \right]$$

şeklinde ifade edilmektedir. Burada,

$$\tau = R_m \cdot C_m$$

zarın zaman sabitidir. Zaman sabiti küçük olan zarlar kolay ve çabuk depolarize olabilirler ve bu nedenle hızlı iletilirler.



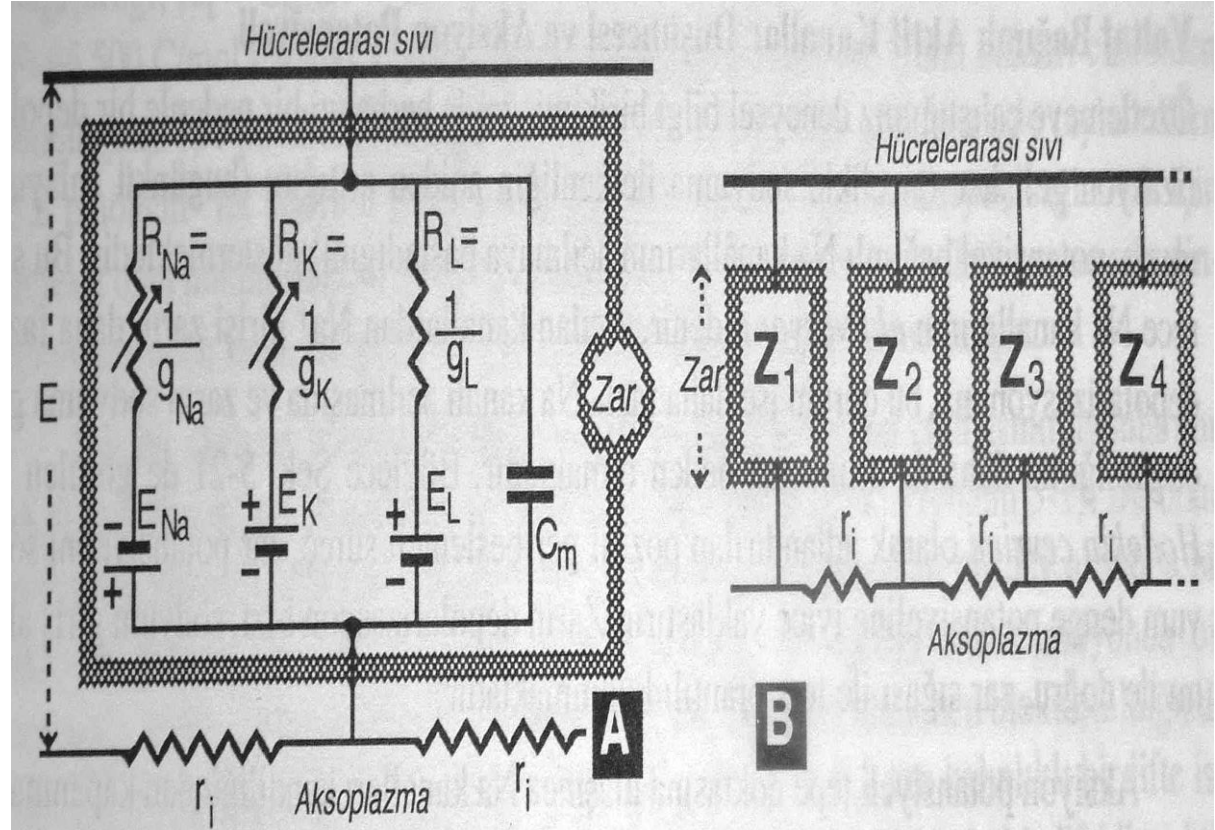
Şek. 5-15. Pasif zar modeli ve kablo teorisi. **A:** Bir hücrenin akson (veya dendrit) gibi silindirik bir uzantısı. **B:** Bu aksone karşılık pasif elektrik eşdeğer devre. **C:** Bu aksonun bir noktasından akım enjekte edildiğinde bu akımın zardan dışarıya çıkış yollarında dağılımı. **D:** Akım enjeksiyonundan yeterince bir süre sonra potansiyelin akson boyunca uzaklıkla değişimi.

Zar aktivasyonu sonrasında aktif zar için elektriksel eşdeğer devre nasıldır?

Aktif elektriksel eşdeğer devrede zar potansiyeli,

$$E_m = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}$$

şeklinde bulunmaktadır.



Şek. 5-22. Bir akson için elektriksel eşdeğer devre. A: Zarın çok küçük bir parçası için elektriksel eşdeğer devre. Hücrelerarası sıvının direnci ihmal edilmiştir. B: Şekil A daki devrenin ardışık olarak yinelenmesi ile oluşturulmuş, zarın tümüne karşılık elektriksel eşdeğer devre.

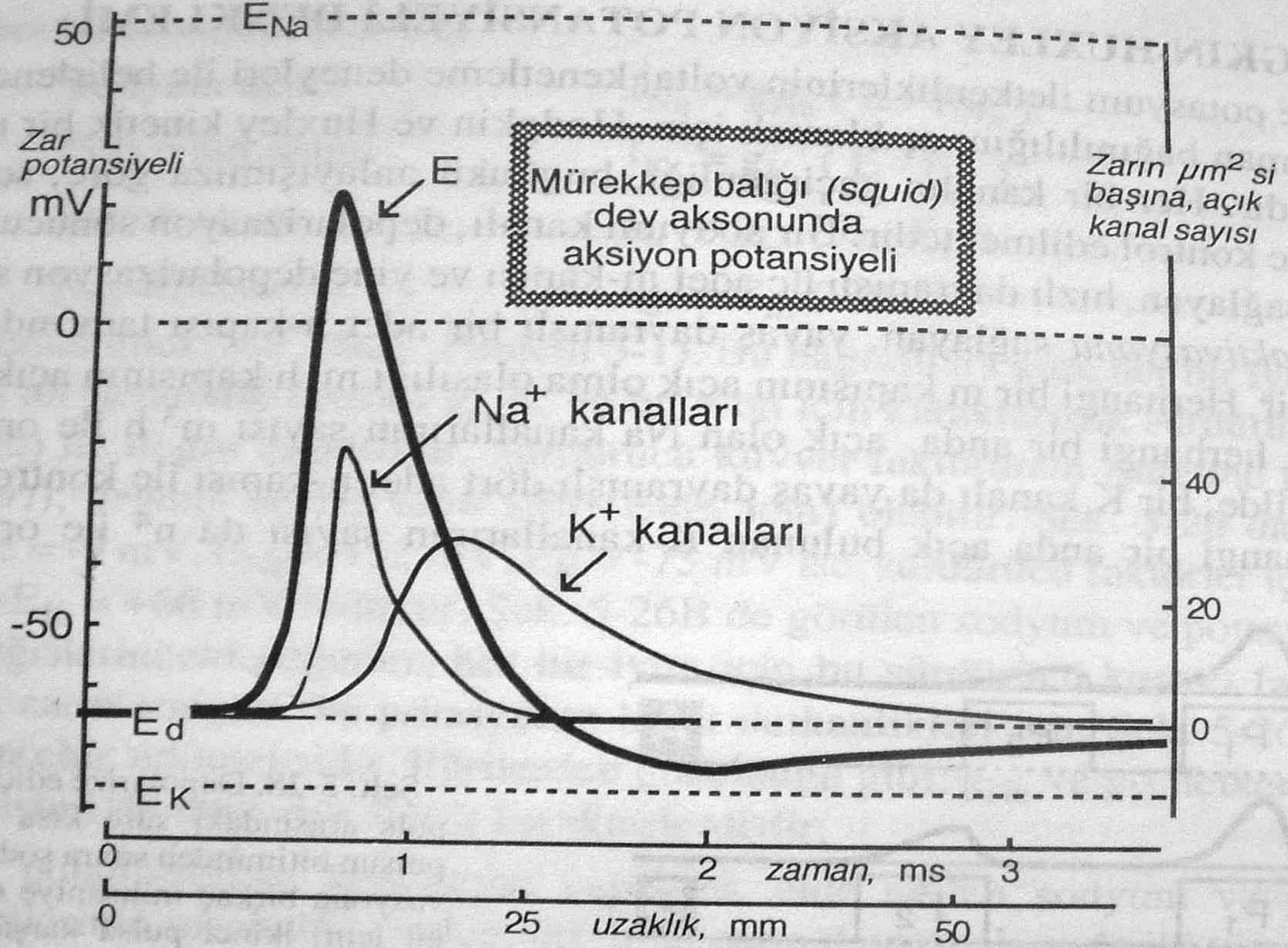
HODGKIN-HUXLEY AKSİYON POTANSİYELİ DENKLEMİ

- Bir Na kanalı, depolarizasyon sonucu açılıp aktivasyonu sağlayan, hızlı davranışlı üç adet m kapısı ve yine depolarizasyon sonucu kapanarak inaktivasyonu sağlayan, yavaş davranışlı bir adet h kapısı tarafından kontrol edilmektedir.
- K kanalı da yavaş davranışlı dört adet n kapısı ile m kontrol edilmektedir.

Na ve K kanallarının açık olmalarına karşılık maksimum iletkenlikler sıra ile \bar{g}_{Na} , \bar{g}_K ile gösterilirse,

$$\frac{a}{2\rho_i v^2} \frac{d^2 E}{dt^2} = m^3 h \bar{g}_{Na} (E - E_{Na}) + n^4 \bar{g}_K (E - E_K) + \bar{g}_L (E - E_L) + C \frac{\partial E}{\partial t}$$

elde edilen bağıntı, **Hodgkin-Huxley yayılan aksiyon potansiyeli denklemini** olarak adlandırılır.



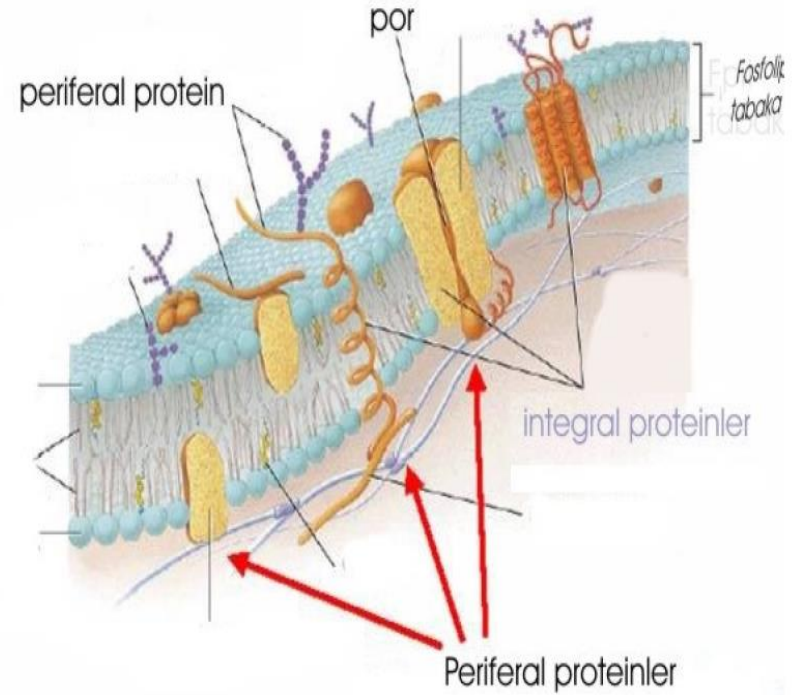
Şek. 5-29. Hodgkin-Huxley modeline göre bir aksiyon potansiyeli ve bu sırada açılan sodyum ve potasyum kanallarının sayısı. Aksiyon potansiyeli sönümlenmeyen bir dalga olduğundan, şekil aksonun bir noktasında olayların zamanla değişimini gösterdiği gibi, eşdeğer olarak, uyarı sağdan sola doğru yayılıyorken, belirli bir andaki olayların uzaysal dağılımını da göstermektedir (HODGKIN ve HUXLEY 1952 ve HILLE, 1992 den birleştirilerek ve değiştirilerek).

- Çok kısa süre içinde,
- Çok hızlı bir şekilde,
 - İletişim kurmanın,
 - bilgi alma,
 - yorumlama ve
 - gerekli cevapların iletilmesinin en iyi yolu...

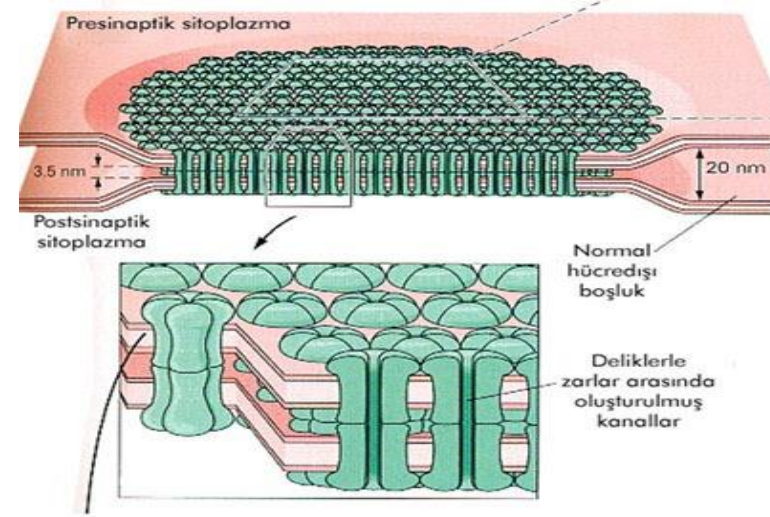
Aksiyon potansiyeli

Voltaj Bağımlı İyon Kanalları

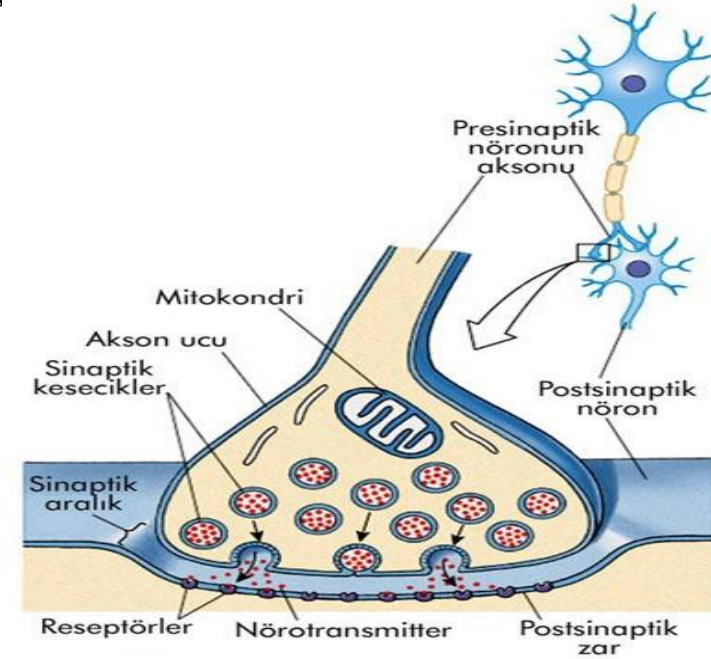
- İntegral(içsel) proteinlerden oluşurlar.
- Çeperlerinde polar gruplar bulunur ve içi su dolu bir gözenek oluşturmaktadır.
- Kanallar yarı açık yada kapalı halde bulunurlar



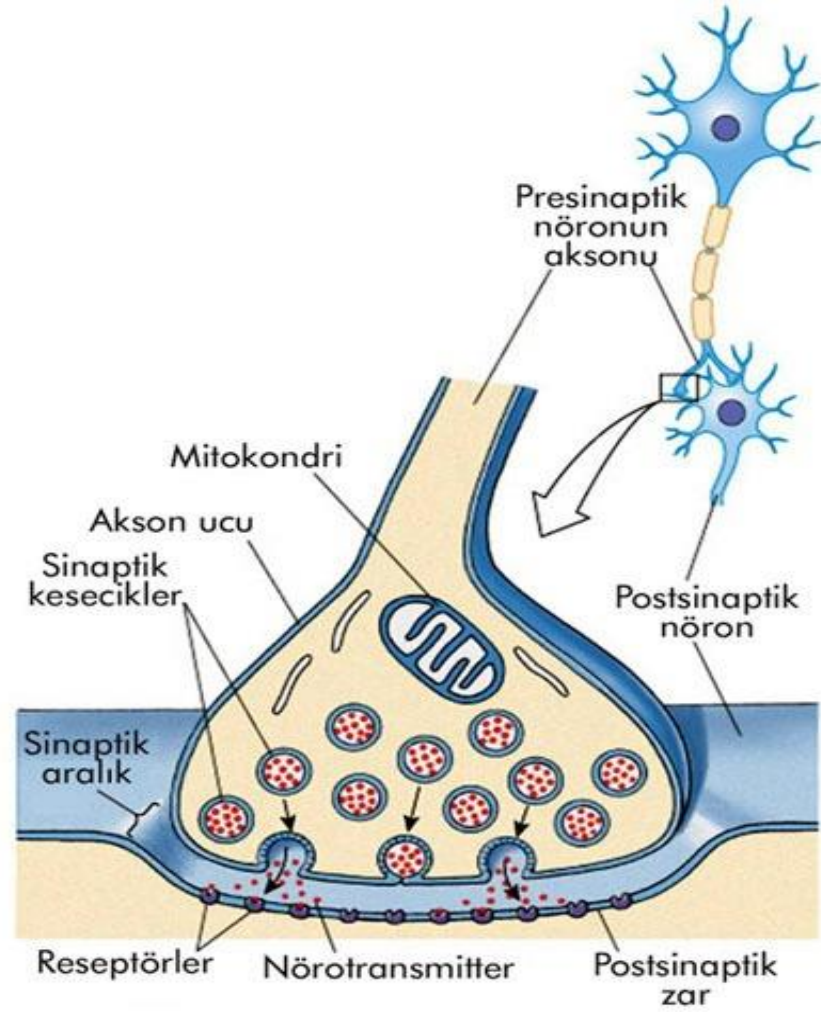
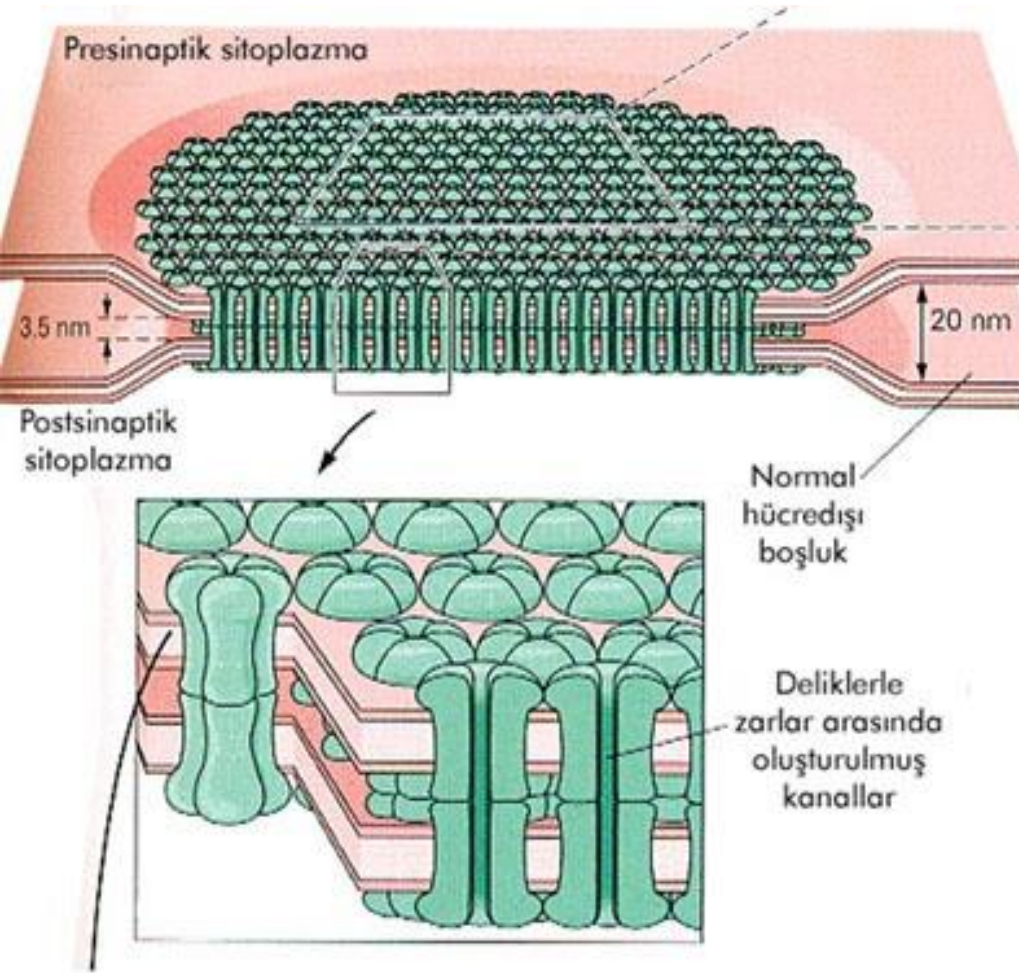
- Gözenekler iyondan daha geniştir ve atomik boyutlara kadar daralmaktadır, bu dar bölge iyon seçici filtre gibi davranır.
- Kapılı kanalların açık ve kapalı olmak üzere iki konformasyonu vardır.
- Yüklü veya dipolar yapıdaki bir voltaj sensörüne etkileyen elektriksel kuvvetlerle, veya nörotransmitter moleküllerin bağlanmasından doğan elektriksel kuvvetlerle bu kapılar yönetilirler.



Şekil a: Elektriksel kuvvetlerle yönetilir



Şekil b: Nörotransmitter moleküllerin bağlanmasından doğan elektriksel kuvvetlerle kapılar yönetilir



- Uyarı yayılması ile ilgili en önemli kanallar Na, K ve Ca kanallarıdır.
- Bir nöronun farklı bölgelerinde kanal dağılımı farklılıklar gösterir. Böylece nöronun farklı bölgeleri farklı işlevler üstlenmektedir.

Örneğin, Ca^{2+} kanalları sinir son uçlarında çok yoğun ve bu kanallardan içeri Ca^{2+} girişi ile transmitter madde salınır.

Kanalların yapısal ve işlevsel özelliklerinin araştırılmasında istenen hedefler nelerdir?

- İlk hedef, kanal proteininin birincil yapısının, yani zincirde aminoasit diziliminin ortaya çıkarılmasıdır.
- Sonraki hedef, aminoasit rezüdülerinin hidrofobikliklerini dikkate alarak, zinciri zarın kaç kez geçtiğinin, zarın içinde ve dışında kalan kısımlarının ve proteinin zardaki konumunun üç boyutlu modelinin tahmin edilmesidir.

- Günümüzde kanalların işlevlerinin incelenmesinde Patch Klamp yöntem yaygın kullanılmaktadır.

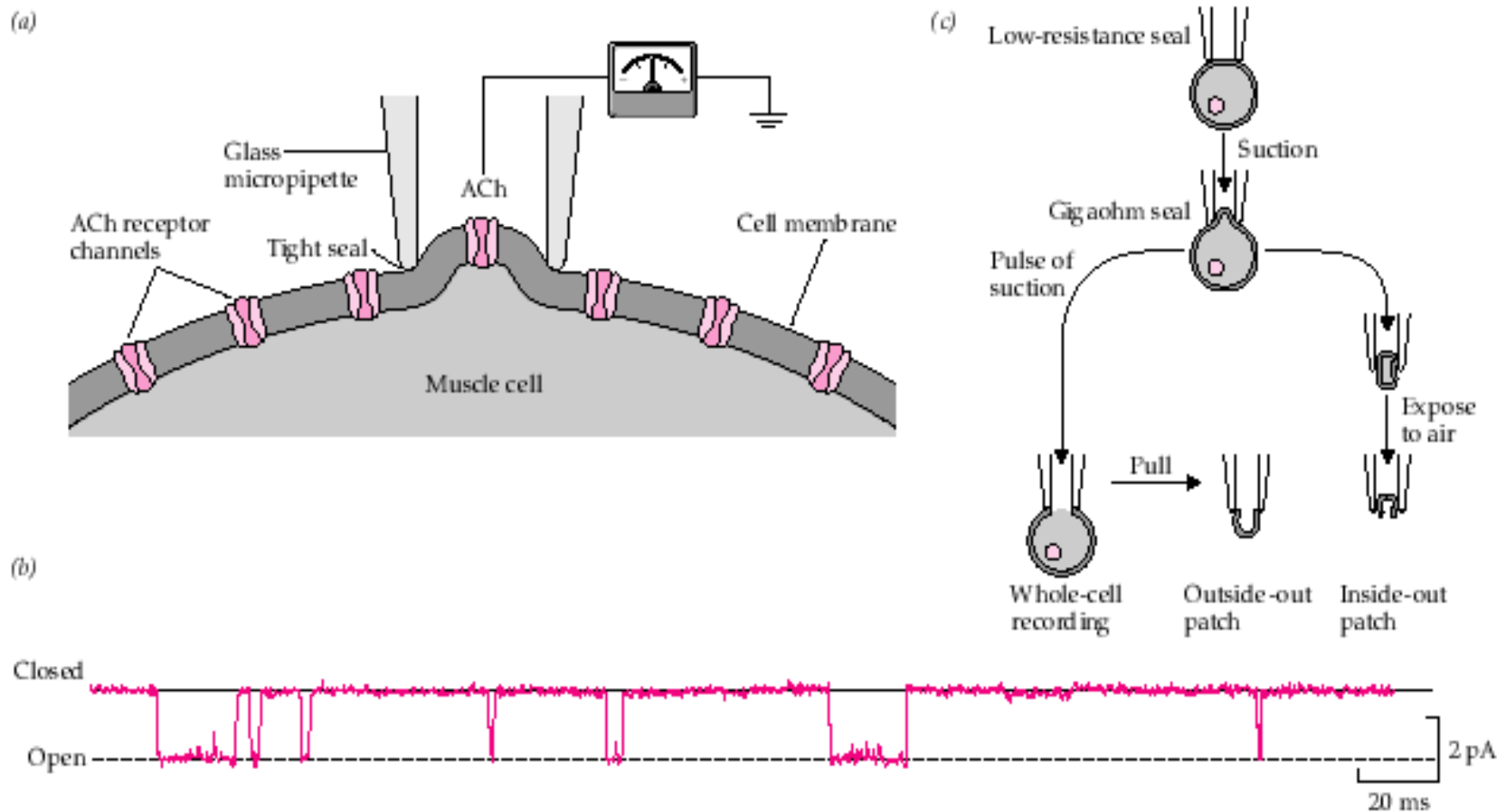
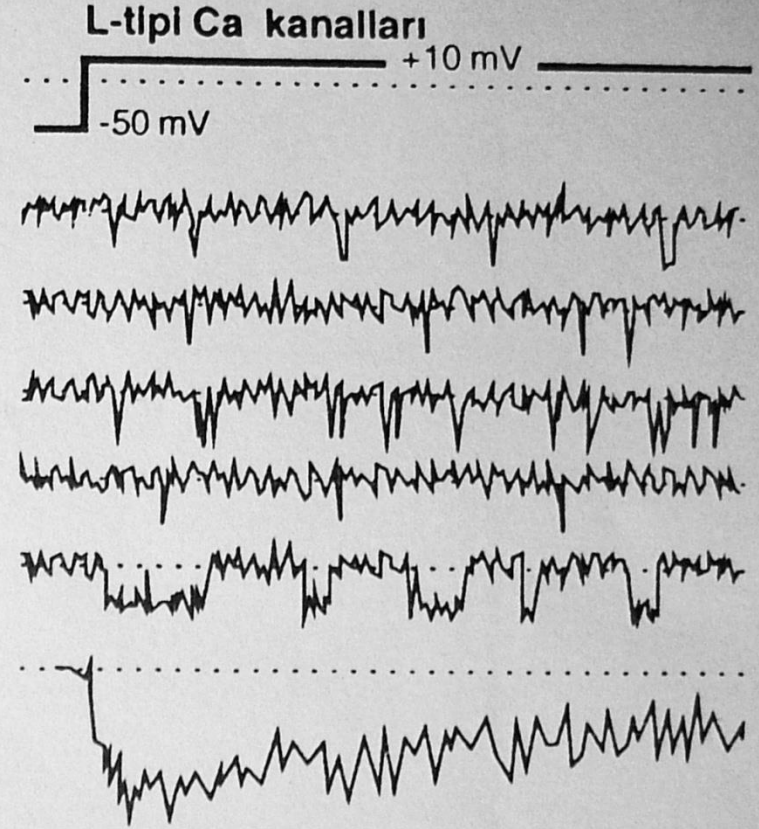
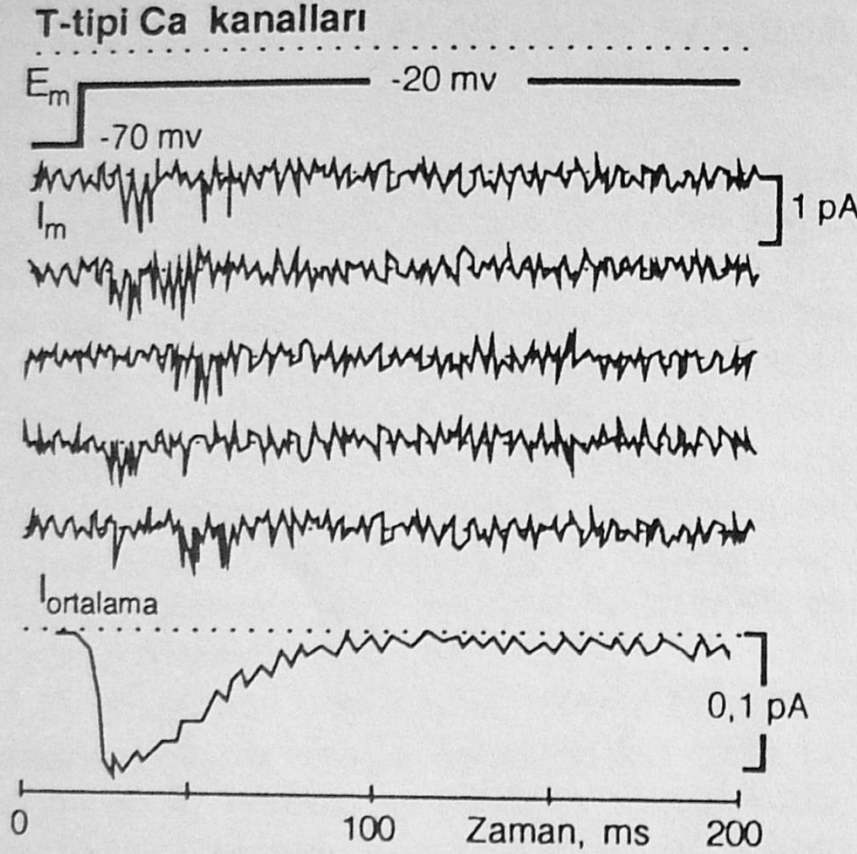


Fig 5.2 A patch Clamp Setup



Şek. 5-40. İki tip Ca kanalı için hücre-üzerinde (on-cell) patch kenetleme yöntemi ile guinea pig kalp ventriküllerinden kaydedilmiş tek kanal akımları. **A:** T-tipi akımlar, **B:** L-tipi akımlar. Her iki şekilde, üstteki eğriler zar potansiyelini, sonraki beş eğri tek kanal akımı örnek kayıtlarını, alttaki eğriler ise 280 adet tek kanal eğrileri ortalamasını ve dolayısı ile kanal açılması olasılığının zamanla değişimini göstermektedir (HILLE, 1992 den kısmen değiştirilerek).

Voltaj Bağımlı İyon Kanallarının Akım-Voltaj Karakteristikleri (1)

Ohm Kanununa göre; G iletkenine ve I akımına sahip bir akım hattı tarafından bağlanan iki nokta arasındaki potansiyel farkı:

$$\Delta V = IR = I/G \text{ (units: volts)} \quad (2)$$

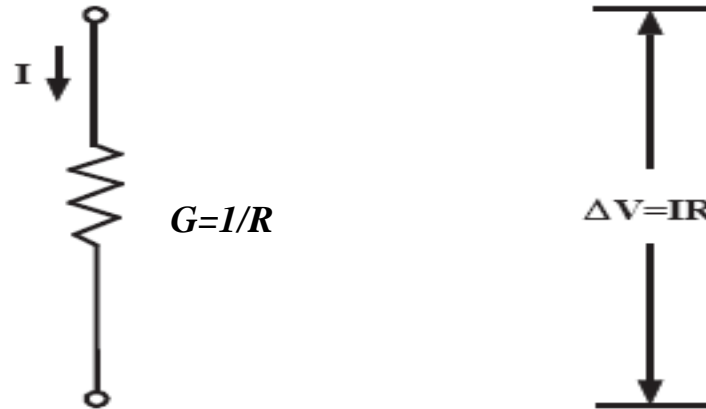


Figure 1.5: Ohm's law.

İletkenliği voltajla belirli bir şekilde değişen bir devre parçası için akım voltaj karakteristiği

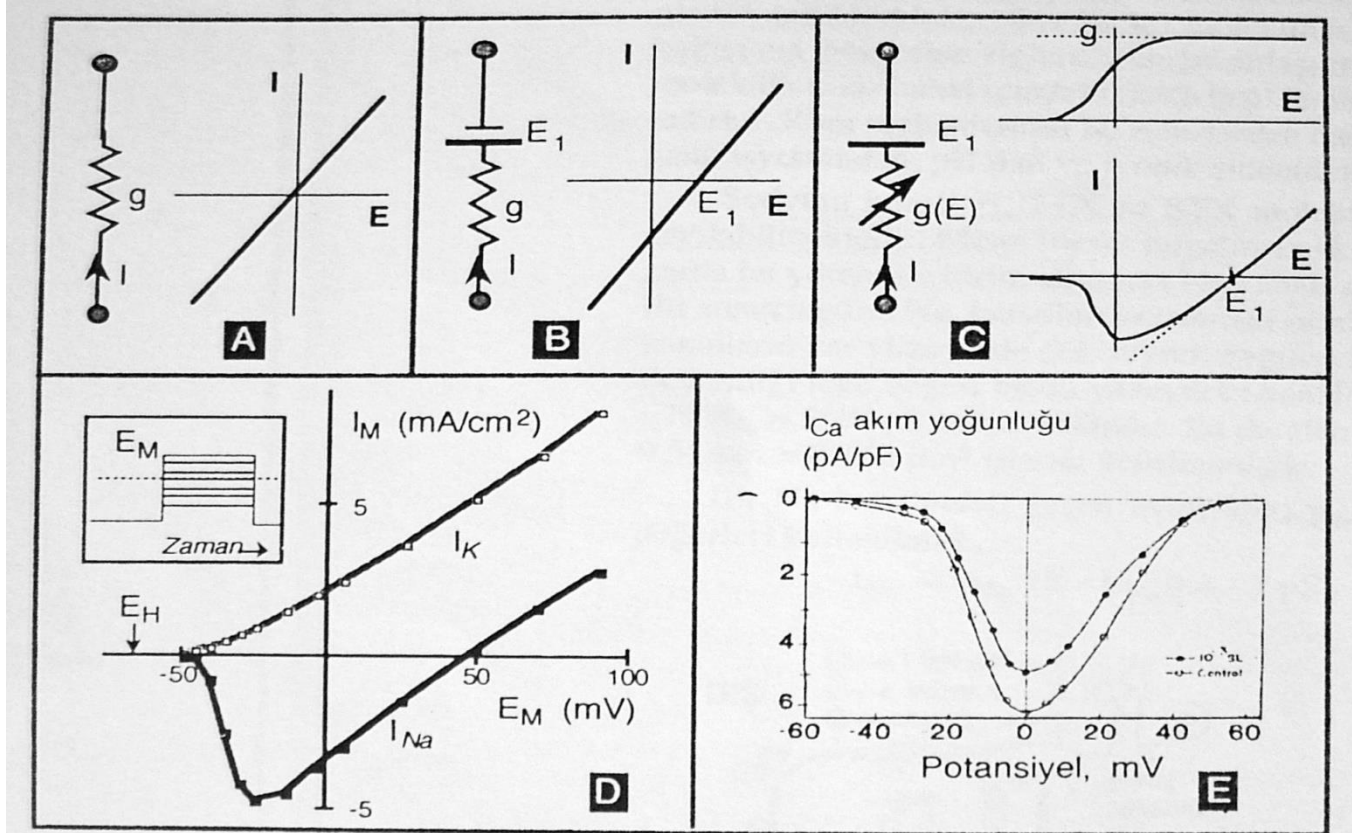
$$I_i = g_i (E - E_i)$$

İyon akımı Zar potansiyeli İyon iletkenliği İyon potansiyeli

Örneğin, $g_{Na}=7pS$, $E=-60mV$ ve $E_{Na}=+50mV$ değerlerinden iyon akımı;

$I_{Na}=g_{Na}(E-E_{Na})=-7.110=-0.77pA$ olarak bulunur.

Voltaj Bağımlı İyon Kanallarının Akım-Voltaj Karakteristikleri (2)



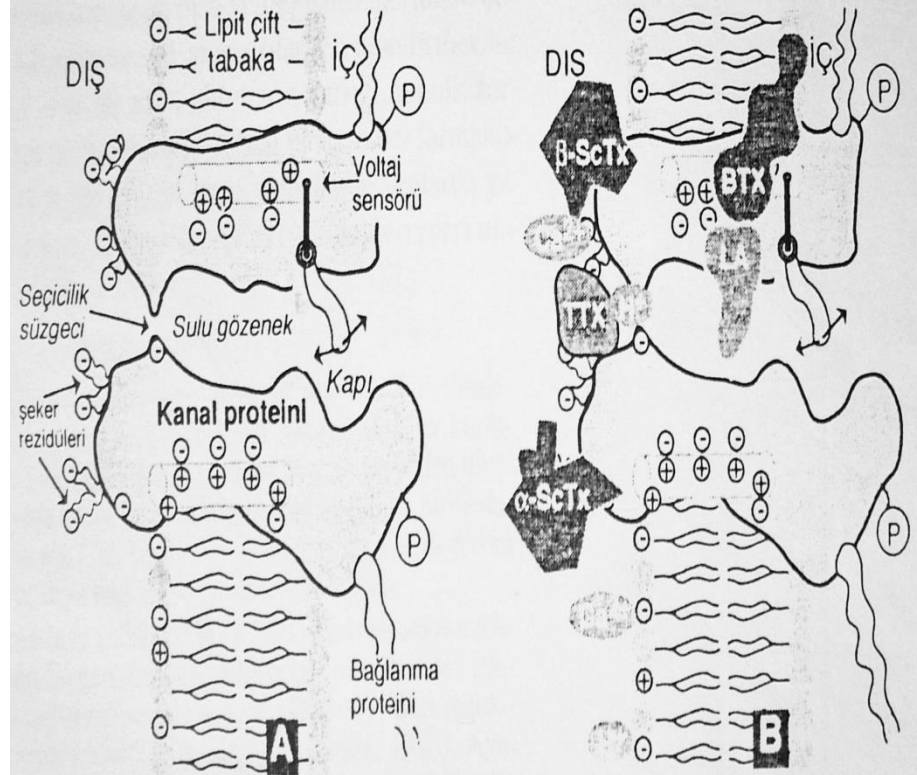
Şek. 5-35. Pasif ve aktif elemanlar içeren devre parçaları ve bazı kanal tipleri için akım-voltaj (I-V) karakteristikleri. A: Pasif bir direnç için I-V eğrisi. B: Pasif bir direnç ve bir elektromotor kuvvet içeren bir devre parçası için I-V eğrisi. C: Aktif bir direnç (değeri potansiyel ile değişen) ve bir elektromotor kuvvet içeren bir devre parçası için I-V eğrisi. D: *Squid* dev axonunda, voltaj kenetleme koşullarında, değişik test potansiyellerine kenetleme yapılarak kayıtlanmış sodyum akımı tepe değerleri ile potasyum kararlı durum akımının test potansiyeline göre değişimleri (HILLE, 1992 ye göre COLE ve MOORE, 1960 dan). E: İzole rat ventrikül hücrelerinde tüm-hücre yöntemi ile kaydedilmiş kalsiyum akımı tepe değerlerinin test potansiyellerine göre değişimleri. Na kanalları TTX ile bloke edilmiştir. Üstteki eğri 10^{-3} M selenyum iyonlarının varlığının kalsiyum I-V karakteristiğine etkisini göstermektedir (TURAN ve ark., 1996 dan).

Sodyum Kanalları:

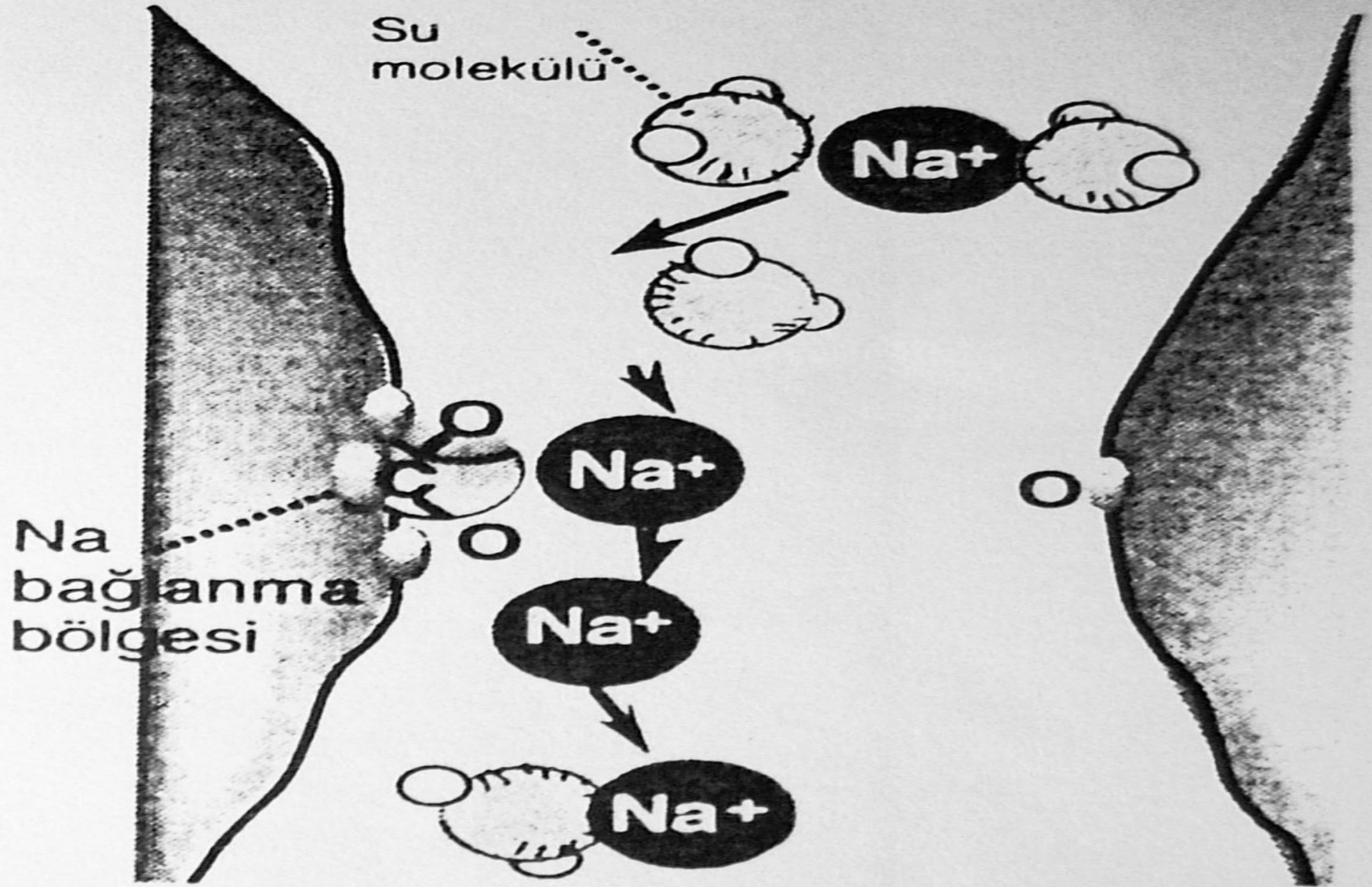
- Uyarılabilir hücre zarlarındaki tüm Sodyum kanalları küçük ayrıntılar dışında benzerlik göstermektedir.
- Kanal proteinine dış yüzünde yüzlerce şeker rezidüsü kovalent bağlanmıştır.

Bir Na kanalından geçen akım için, $\gamma_{Na} = 7 \text{ pS}$, $E = -60 \text{ mV}$, $E_{Na} = +50 \text{ mV}$ değerleri kullanılarak,

$$i_{Na} = \gamma_{Na} (E - E_{Na}) = -7 \text{ pS} \cdot 110 \text{ mV} = -0,77 \text{ pA}$$



Şek. 5-36. Bir sodyum kanalının işlevsel şematik yapısı. A: Kanalın işlevsel öğeleri. B: Kanalın ilaç-reseptör etkileşim bölgeleri (HILLE, 1992 s.:66 ve s.:470 den birleştirilerek ve kısmen değiştirilerek). TTX: Tetrodotoxin (STX, saxitoxin de aynı bağlanma yerine sahiptir). ScTx: Scorpion toxin (α biçimi inaktivasyonu değiştirerek, β biçimi aktivasyonu değiştirerek etki yapmaktadır).



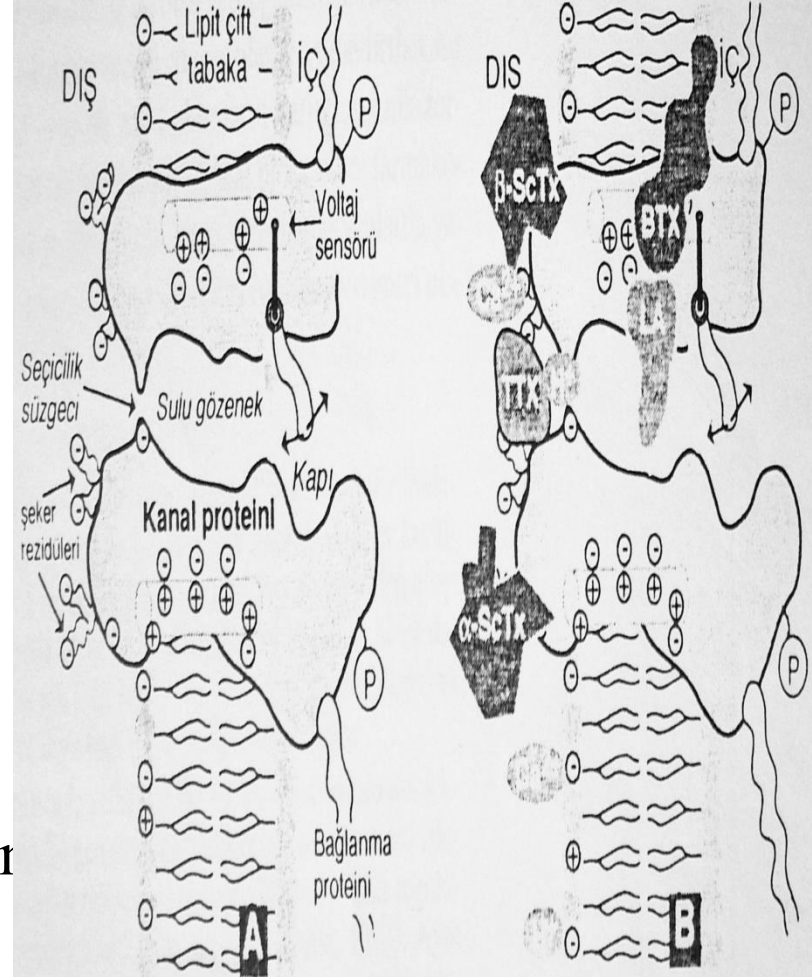
Şek. 5-39. Sodyum kanal seçici geçirgenliği için Hille modeli (HILLE, 1992 ve SIEGELBAUM ve KOESTER, 1991 den birleştirilerek ve değiştirilerek).

Sodyum Kanalları Özellikleri

- Bu kanallar Paralitik ve öldürücü etkileri olan, suda çözünebilir iki önemli zehir tetrodotoksin (TTX) ve Saxitoxin tarafından bloke edilmektedir.
- Bazı lokal anestetik molekülleri ise kanal içindeki farklı bağlanma yerlerine bağlanarak kanalı bloke etmektedirler.
- Kapı mekanizması bu zehirlerden başka dış ortamdaki iki değerlikli iyon konsantrasyonundan, pH ve iyonik şiddetten etkilenmektedir.

Bir Na kanalından geçen akım için, $\gamma_{Na} = 7 \text{ pS}$, $E = -60 \text{ mV}$, $E_{Na} = +50 \text{ mV}$ değerleri kullanılarak,

$$i_{Na} = \gamma_{Na} (E - E_{Na}) = 7 \text{ pS} \cdot 110 \text{ mV} = -0.77 \text{ pA}$$



Şek. 5-36. Bir sodyum kanalının işlevsel şematik yapısı. A: Kanalın işlevsel öğeleri. B: Kanalın ilaç-reseptör etkileşim bölgeleri (HILLE, 1992 s.:66 ve s.:470 den birleştirilerek ve kısmen değiştirilerek). TTX: Tetrodotoksin (STX, saxitoxin de aynı bağlanma yerine sahiptir). ScTx: Scorpion toxin (α biçimi inaktivasyonu değiştirerek, β biçimi aktivasyonu değiştirerek etki yapmaktadır).

Sodyum Kanalları Özellikleri

- Miyelinsiz aksonları ve iskelet kası lifleri dahil bir çok zarda birim alandaki Na kanalı sayısı $70-500 \text{ 1}/\mu\text{m}^2$ olarak belirlenmiştir.
- Na kanalları arasındaki ortalama uzaklık 100nm ,
- Kanal iletkenliği (g_{Na}), $2-10\text{pS}$,
- En daralan yerinde Na kanal genişliği ise $0,158\text{nm}^2$ olarak belirlenmiştir.
- İyon akı yoğunluğu, $\Phi = I_{\text{Na}}/Q \approx 5 \cdot 10^6 \text{ Na iyonu/s}$ bulunur.

Sodyum Kanalları Özellikleri

NOT:

- Deneyler tüm aksonlardaki Na kanallarının benzer kinetik özelliklere sahip, aynı işlevi gördüklerini göstermektedir.
- Miyelinlilerde dahi aynı özelliklere sahip oldukları, ancak zarda birim yüzeydeki sayılarının değiştiği anlaşılmıştır.

Sodyum Kanalları Özellikleri

KAPI AKIMLARI:

Sodyum kanallarını kontrol eden kapının, açık ve kapalı durumlar arasındaki geçişler, ayrıntılı moleküler mekanizmaları henüz bilinmemektedir.

İlk olarak; Hodgkin ve Huxley tarafından tahmin edilmiştir. Zar içindeki voltaja duyarlı bölge yüklü bir grup veya elektriksel dipol olabilir.

Sodyum Kanalları Özellikleri

SODYUM KANALININ SEÇİCİLİĞİ:

- Sodyum kanalları düşük pH larda bloke olmaktadır.

Berti Hille sodyum kanal seçici geçirgenliği için kanalın kinetik özelliklerini, kanaldaki enerji engellerini dikkate alarak bir model ileri sürmüştür. Bu modele göre; katyonların kanalı geçmesinde kanal içindeki iyonlaşmış bir karboksil grubu (COO^-) yardımcı olmaktadır.

Potasyum Kanalları Özellikleri

- Aksonlarda aksiyon potansiyelinin repolarizasyon evresinde rol alan tek tipte K kanalı vardır.
- Aksonlar dışındaki uyarılabilir zarlarda çok değişik tiplerde K kanalları ile karşılaşılabilmektedir.
- Tetraetilamonyum(TEA) tarafından bloke edilmektedir.
- K Kanal iletkenliği(g_{Na}), 4-14pS,
- En daralan yerinde K kanal genişliği ise $0,086\text{nm}^2$ olarak tahmin edilmektedir.

Kalsiyum(Ca) Kanalları Özellikleri(1)

- Her ne kadar aksonlarda aksiyon potansiyeli iletiminde Na ve K kanalları işlev görürse de diğer bir çok uyarılabilir hücrede Ca kanalları da önemlidir.
- Düz kaslarda, kalpte pacemaker hücrelerinde, embriyonik kas ve sinirlerde Na kanalları çok az bulunur veya bulunmaz. Hodkin çemberine benzer bir çevrimi Ca kanalları bu hücrelerde başarmaktadır.
- Na kanalları çok kısa süreli ve hızlı yükselen aksiyon potansiyelleri veririrken, Ca kanalları uzun süren ve yavaş yanıtlar verirler.

Kalsiyum(Ca) Kanalları Özellikleri(2)

- Kalsiyum kanalları, Ca^{2+} dan başka Ba^{2+} ve Sr^{2+} iyonlarına da çok iyi geçirgendir ve BAY K 8644 madde etkisinde kanalın açılma olasılığı artmaktadır.
- Organik maddeler(verapamil ve türevi D600, dilitazem, nifedipine) ve inorganik maddeler(La^{3+} > Co^{2+} > Mn^{2+} > Ni^{2+} > Mg^{2+} >) Ca kanallarını bloke etmektedir.
- Zayıf olan Ca^{2+} akımları ancak “Patch kenetleme tekniği” nin gelişimi ile ayrıntılı incelenmeye başlanmıştır.

Klor(Cl) Kanalları Özellikleri

- Kalpte pacemaker hücreleri ve purkinje liflerinde ve bazı , negatif potansiyelerde açılmakta, pozitif potansiyelerde kapanmakta, Cs^+ ve Rb^+ ile bloke olmaktadır.
- Bu kanallar Na^+ ve K^+ iyonlarına hemen hemen aynı derecede geçirgendir.
- Canlılarda bol bulunan Cl^- iyonlarınının zarın iki tarafındaki dağılımı dengededir ve klor denge potansiyeli E_{Cl} dinlenim zar potansiyeli civarlarındadır.
- Çok farklı tipleri saptanmış Cl kanallarının en önemli işlevi, zar potansiyelini stabilize etmektir.

SİNAPTİK İLETİM (BÖLÜM VII)

Çok hücreli canlılarda hücreler arası iletişim nasıl kurulur ?

Hücreler birbirinden çok uzakta ise bu bilgi aktarımı nasıl sağlanır?

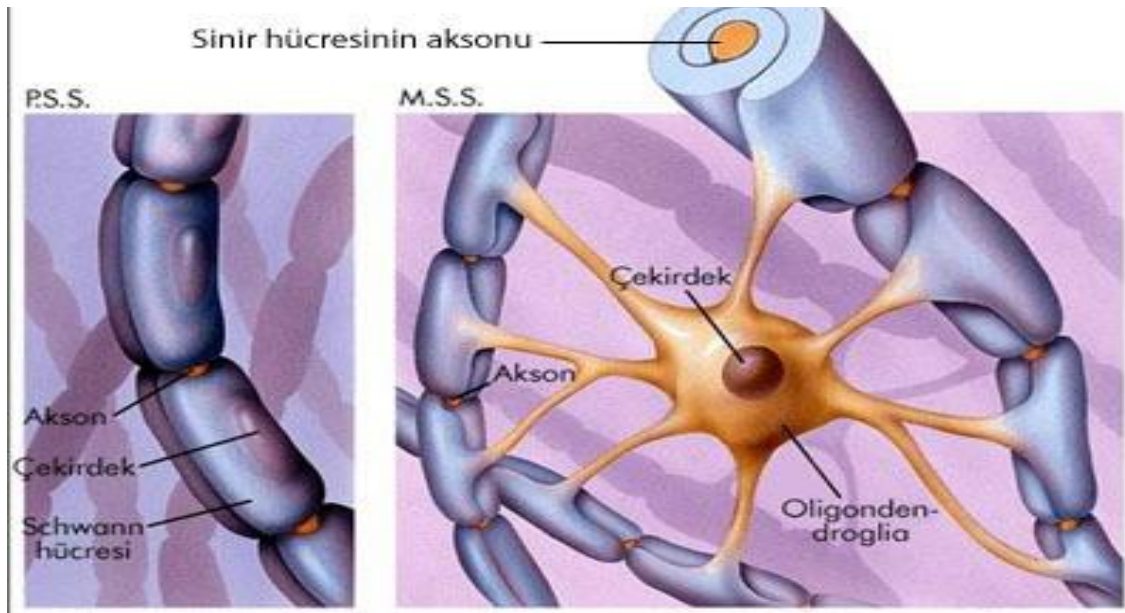
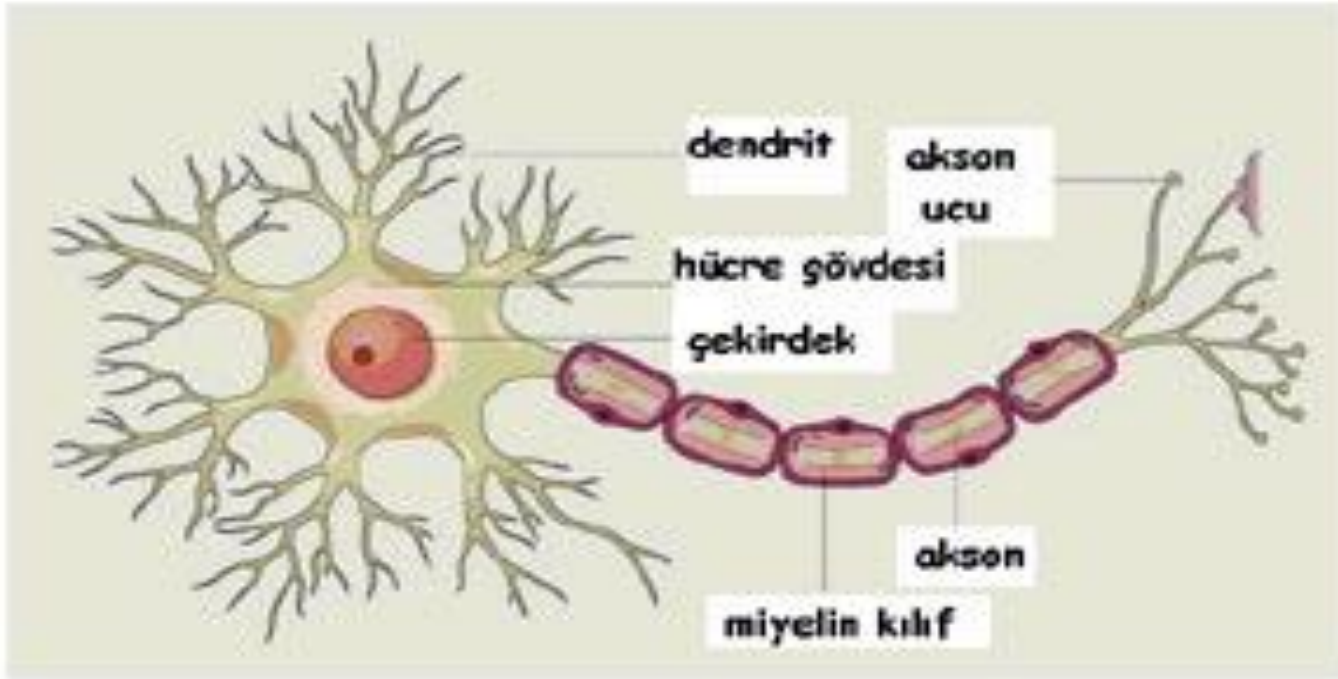
Komşu sinir hücreleri veya kas hücreleri arasındaki bilgi nasıl aktarılır?

Sinir sistemini,

- Sinir hücresi veya nöron adı verilen hücreler oluşturur.

Nöron,

- a) Hücre çekirdeğini içeren bir gövde,
 - b) Dendirit,
 - c) Sinir lifi veya akson olarak adlandırılan uzun ve silindirik bir uzantıdan oluşur.
- İki nöron arasında bilgi alış verişini *sinaps* lar ile sağlar.



- Çok hücreli canlıların çoğu işlevleri hücreler arasında iletişim kurulmasını gerektirir.
- Hücreler arası mesafe çok uzak ise bu iletim kimyasal ajanlar aracılığı ile gerçekleşir.
- Endokrin bir organ tarafından salınıp uzaktaki hedef hücreye doğru giden böyle bir ajana **hormon** adı verilir.

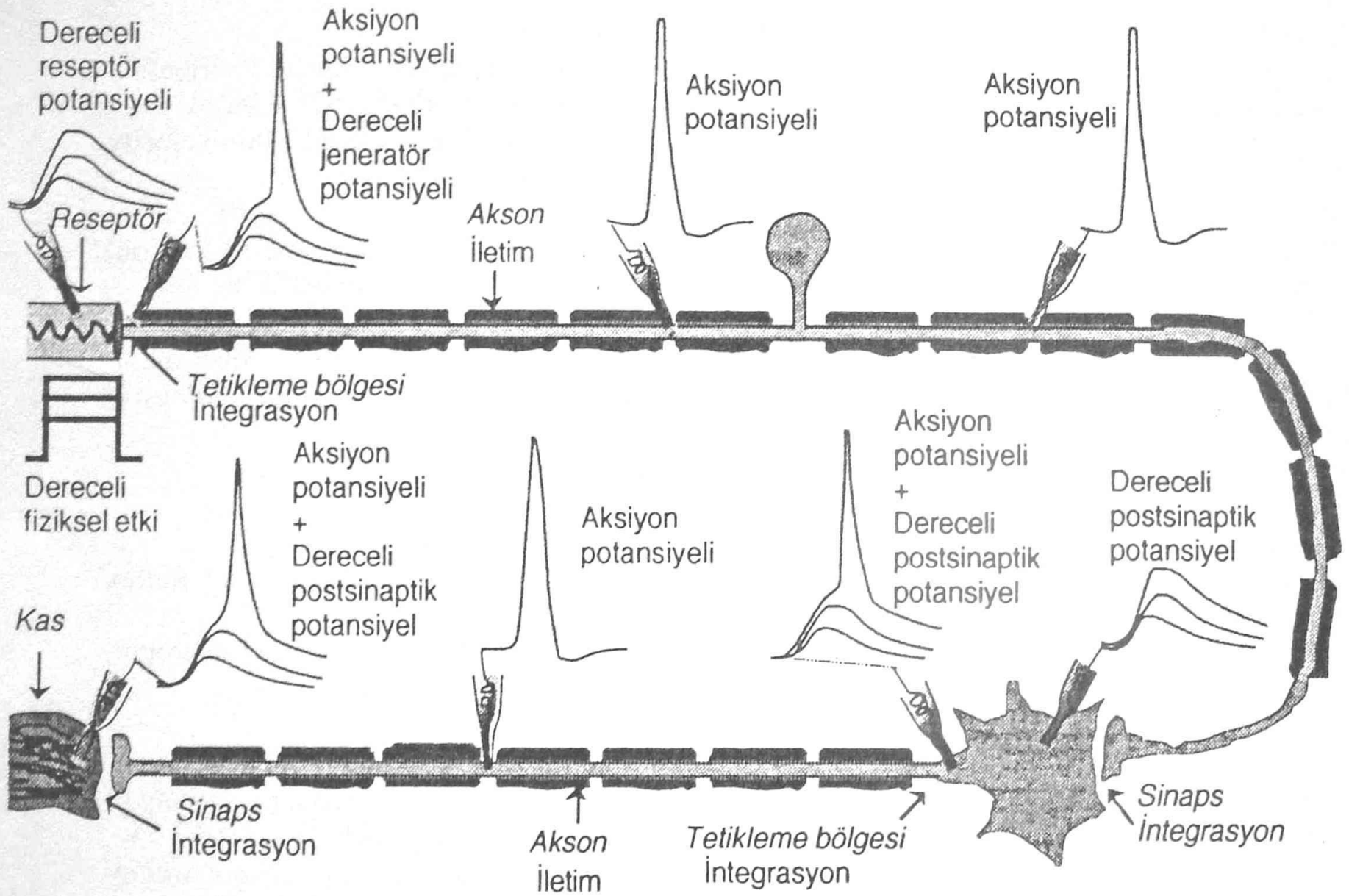
Sinaptik İletim ve Sinaps Nedir?

*Komşu sinir hücreleri arasında veya komşu bir sinir hücresi ile bir kas hücresi arasında bilgi aktarımına **sinaptik iletim**,*

*komşu hücreler arasında bu iletişimin gerçekleştiği, yapısal ve işlevsel özelleşmiş bölgelere ise **sinaps** adı verilir.*

*Mesajı gönderen hücre **presinaptik**, mesajı alan hücre **postsinaptik** hücre olarak adlandırılır.*

- *Nöronların birbirleriyle haberleşmesi pek çok fiziksel ve kimyasal olay barındırıyor. Bu iletimde etkili olan en önemli dengelerden biri de hücre içi ve dışındaki iyon yoğunluklarıdır.*
- *Yediğimiz yemeklerden ve içtiğimiz sıvılardan vücudumuza aldığımız iyonlar pek çok sistemde olduğu gibi sinir sisteminde de büyük önem taşıyor.*
- *Sinir sisteminde adını sıkça duyacağımız iyonlar sodyum, klorit ve potasyum.*
- *Bu iyonların hücre içi ve dışındaki yoğunluk oranları, sinir hücrelerinin uyarılma ya da uyarılmama durumunu birebir etkiliyor.*



Şek. 7-1. Uyarılabilir hücreler arasında bilgi aktarımı sırasında gözlenen özel adlı potansiyel değişimleri ve hücreler boyunca bilgi iletimine aracılık eden aksiyon potansiyelleri.

Kaç Farklı Sinaptik İletim Vardır?

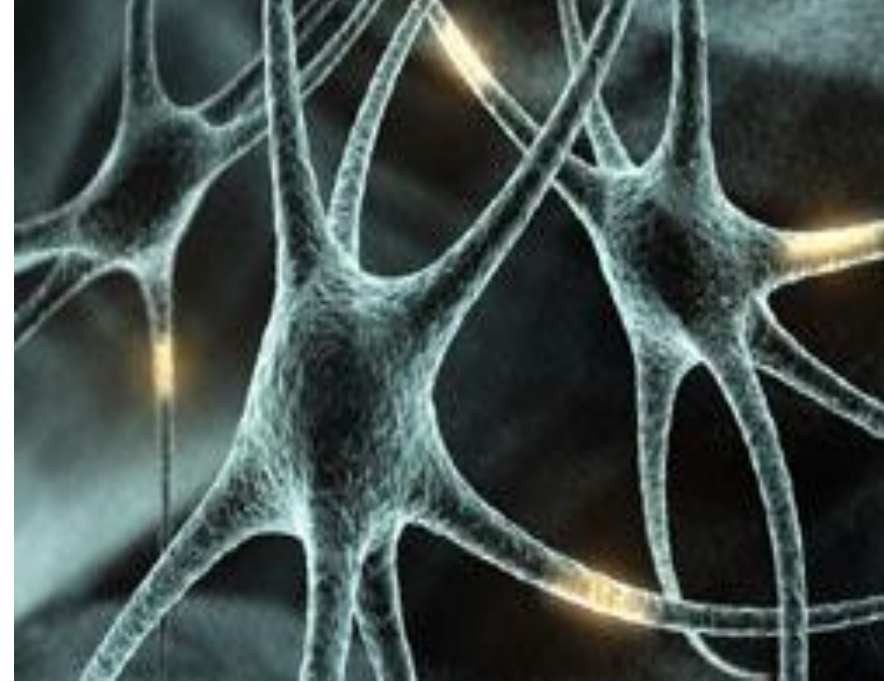
- *Elektriksel Sinapslar,*

Hücreden hücreye iletimin tamamen elektriksel yoldan gerçekleştiği sinapslara denir. Bunlara köprülülü veya gedik kavşak da adı verilir.

Elektriksel sinapslarda, iki zar birbirine 2nm kadar yaklaşır ve aralarında kurulan köprüler aracılığı ile iki hücrenin sitoplazması temas halindedir.

İki yönlü ileti olur.

İletim oldukça çabuk gerçekleşir.



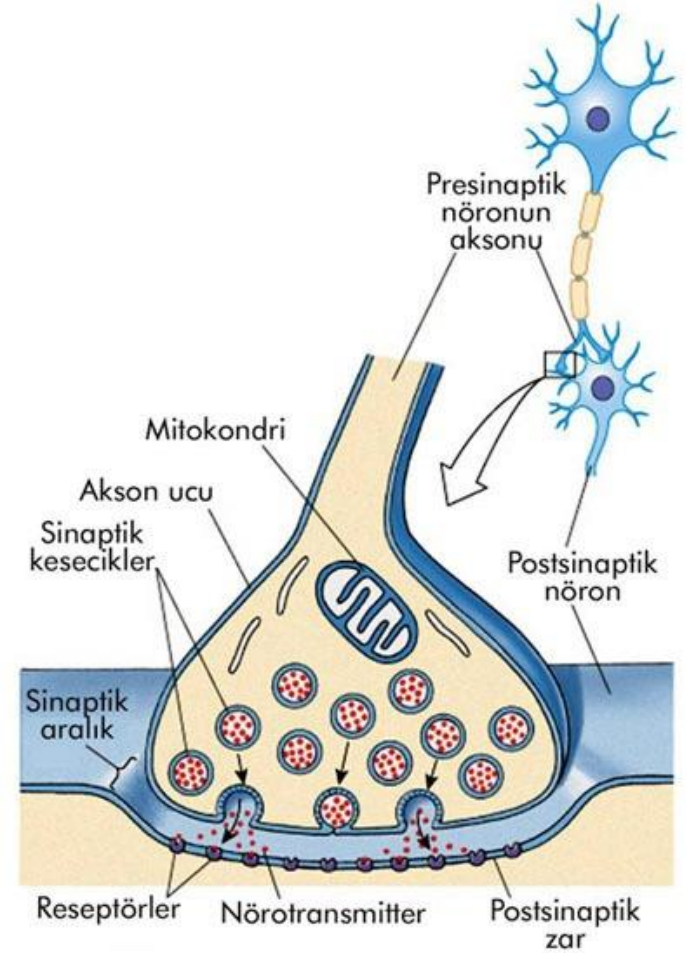
- *Elbette ki elektriksel sinapslar iletimde çok daha hızlı. Ancak kalp ve çizgisiz kaslarımızda bolca bulunmalarına rağmen memelilerin sinir sistemindeki baskın sinapslar kimyasal olanlar.*

- *Kimyasal sinapslar,*
iletimin maddeler aracılığı ile
gerçekleştiği sinapslara
denir.

Tek yönlü ileti gerçekleşir.

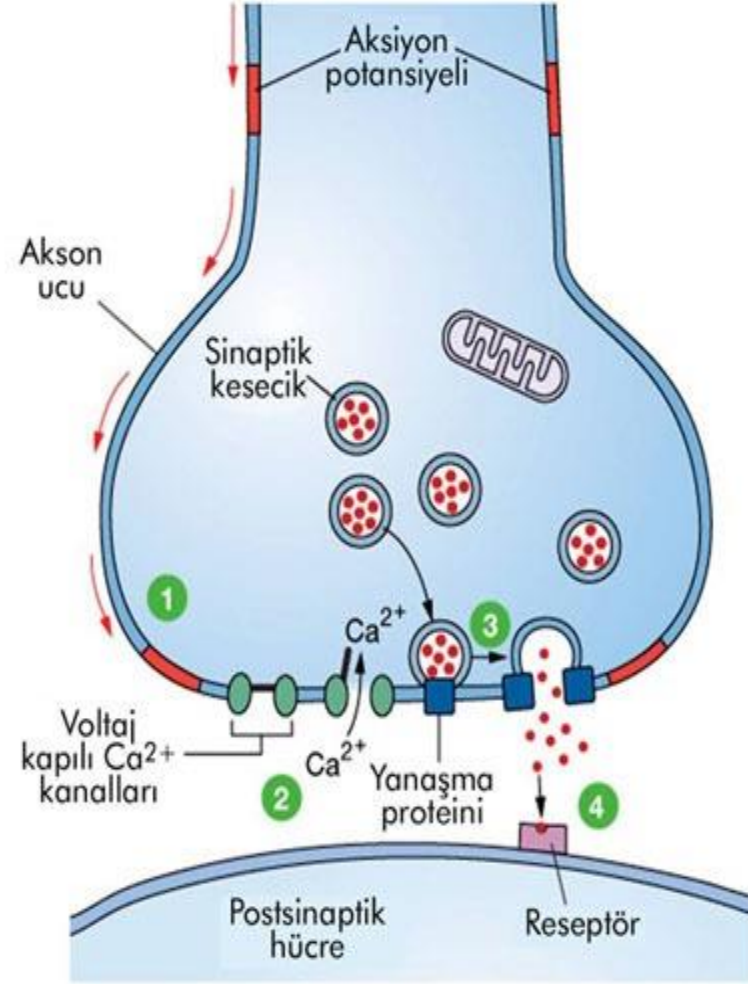
Elektriksel sinapslara göre
daha geç iletim olur.

İki hücrenin sitoplazması
arasında doğrudan bir
bağlantı yoktur.



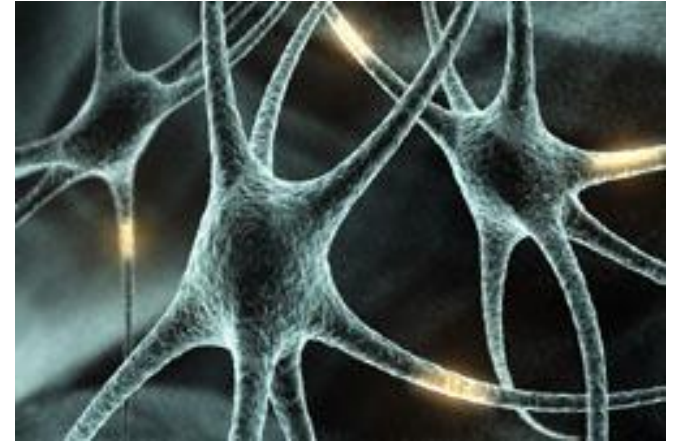
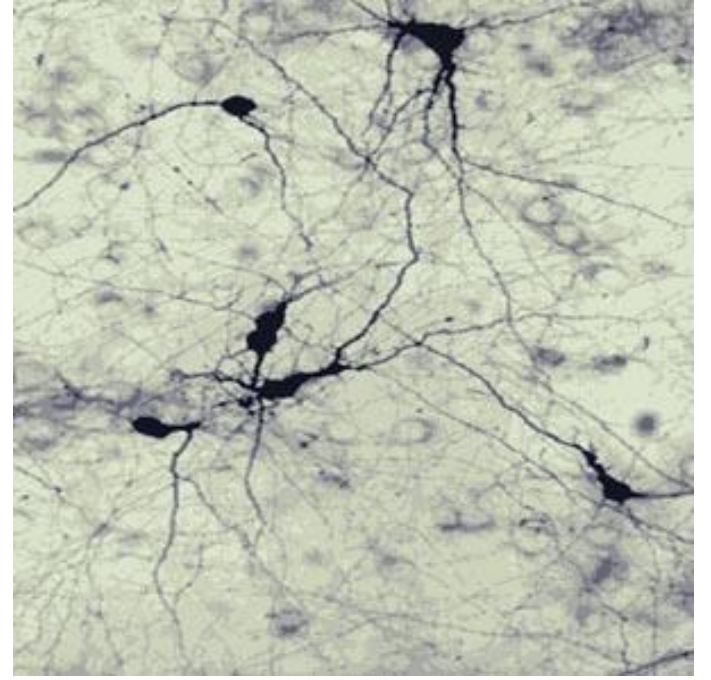
Bir kimyasal sinapsın çalışma prensibi:

1. Eylem potansiyeli aksonun ucuna (presinaptik uca) ulaşır
2. Eylem potansiyelinden kaynaklanan voltaj değişikliği, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur
3. Hücre dışında içine göre fazla miktarda olan kalsiyum hücre içine girerek bazı moleküler mekanizmaları harekete geçirir ve içlerinde sinir ileti maddesi bulunan salgı keseciklerini hücre zarının iç kısmına degecek şekilde hareketlendirir
4. Keseciklerin zarı ile hücre zarının karmaşık moleküler mekanizmalar ile kaynaşması sonucunda keseciklerin içinde bulunan ileti maddeleri sinaptik aralığa salgılanır ve hızla dağılan ileti maddesi molekülleri, karşı (postsinaptik) hücredeki kendisine özgü algılayıcılara (reseptör) bağlanır. Böylece karşı hücrede oluşturulacak olan etkinin ilk adımı gerçekleşmiş olur.



Elektriksel sinirsel iletim, kan yoluyla gerçekleşen hormonal iletimden çok daha hızlı.

Beraber bu iki sistem iç organların işleyişlerini kontrol altında tutup, adına insan davranışı dediğimiz pek çok süreci düzenliyor.



Şekillerde sinir hücreleri arasındaki elektriksel iletimi görüyoruz

- *Elektriksel sinapslar kalp ve diz kas gibi organlarda çok işlevsel olsa da, yön seçiciliğinin olmaması (uyarıyı her yönde iletmeleri) ve yapısal bazı yetersizlikleri nedeniyle beyin işlevlerini yerine getirmek için uygun değildirler.*
- *Sinir sisteminde bilgi işleme sürecinin esas aktörleri kimyasal sinapslar olarak bildiğimiz özel iletişim bölgesidir.*

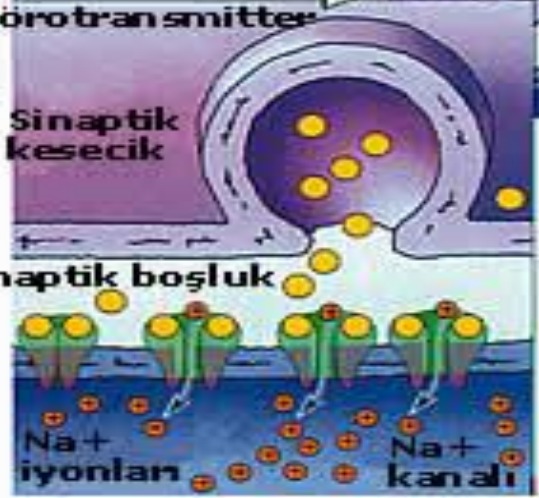
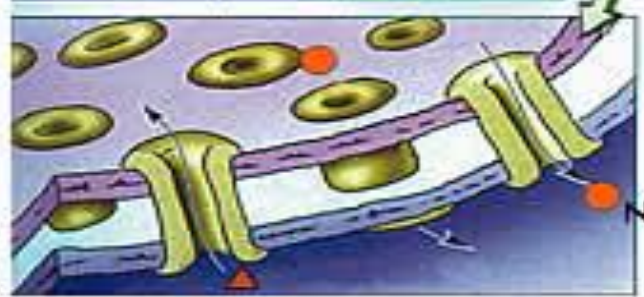
Nöron

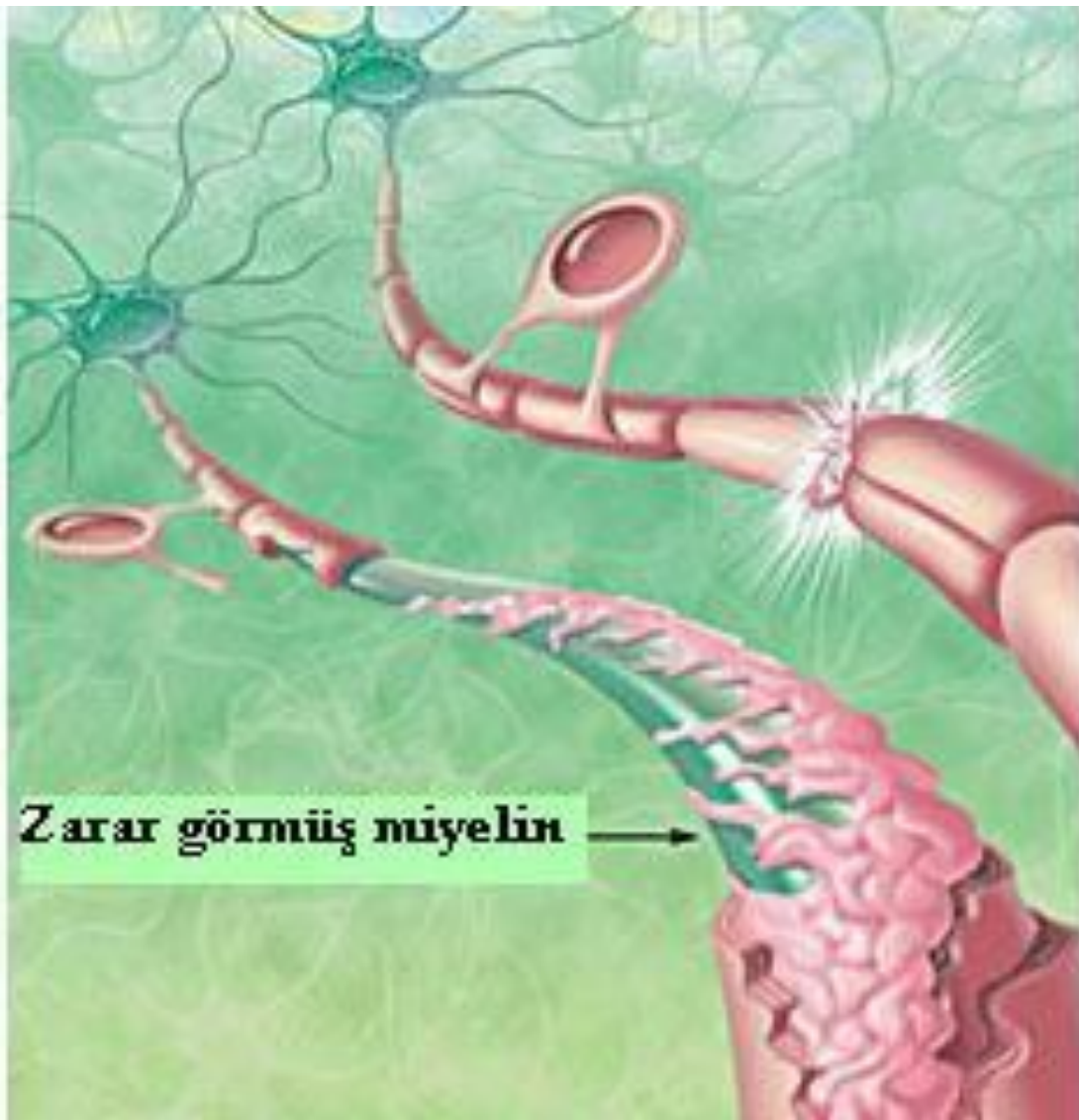
Uyarının yönü

Sinaps

Elektriksel sinaps

Kimyasal sinaps

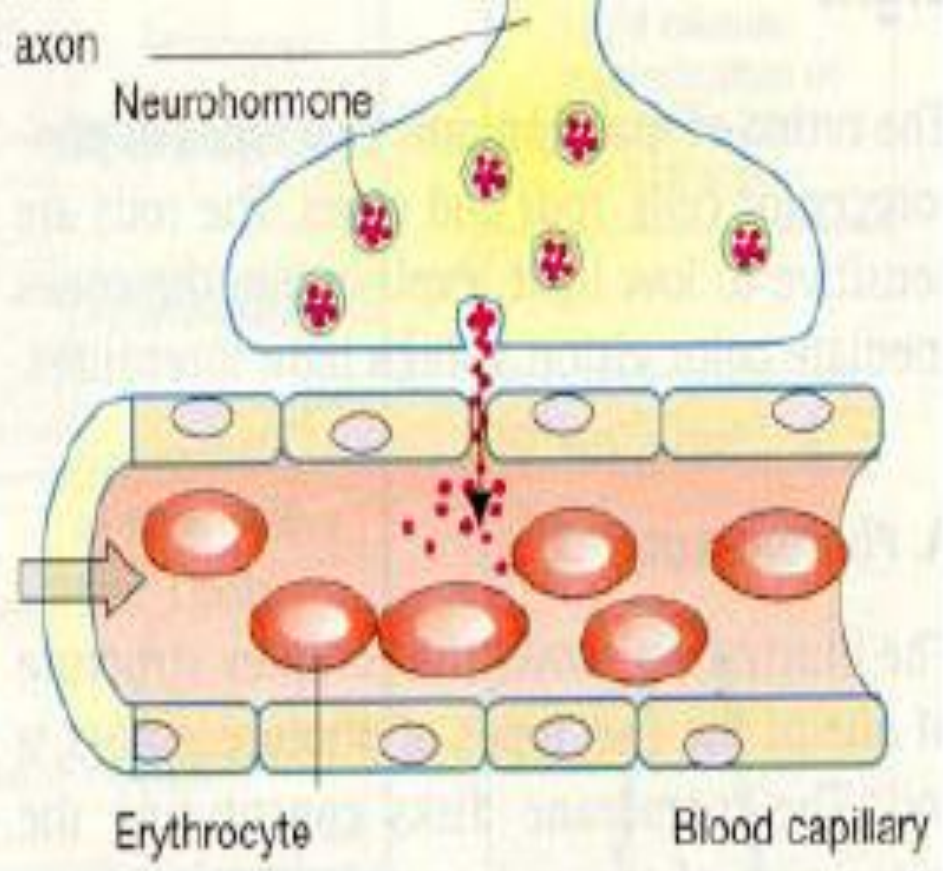
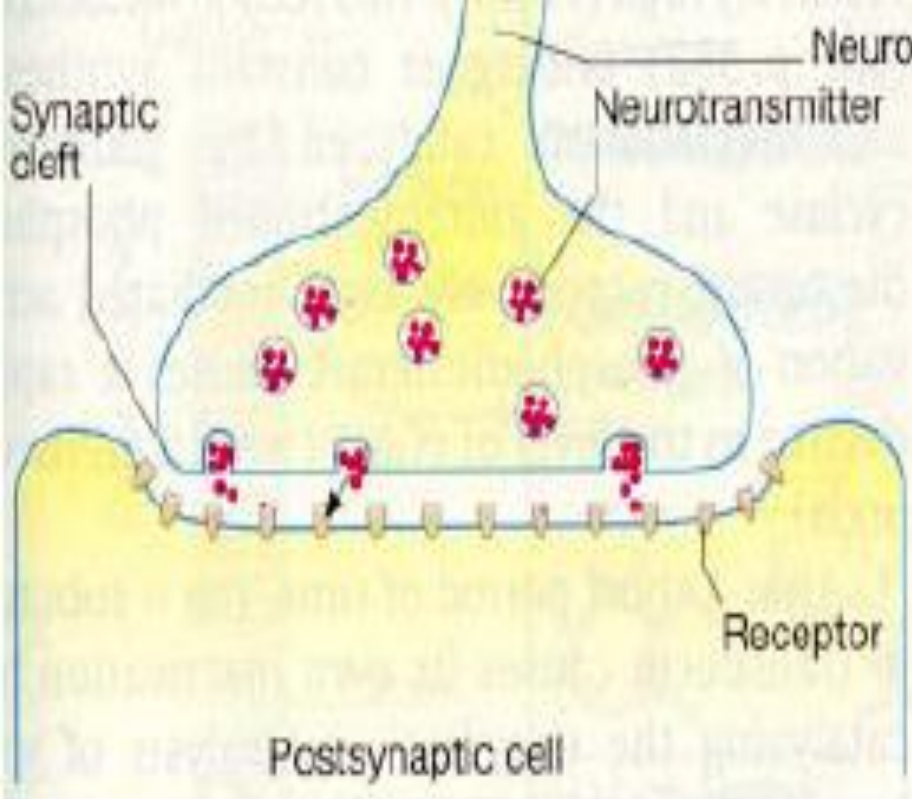




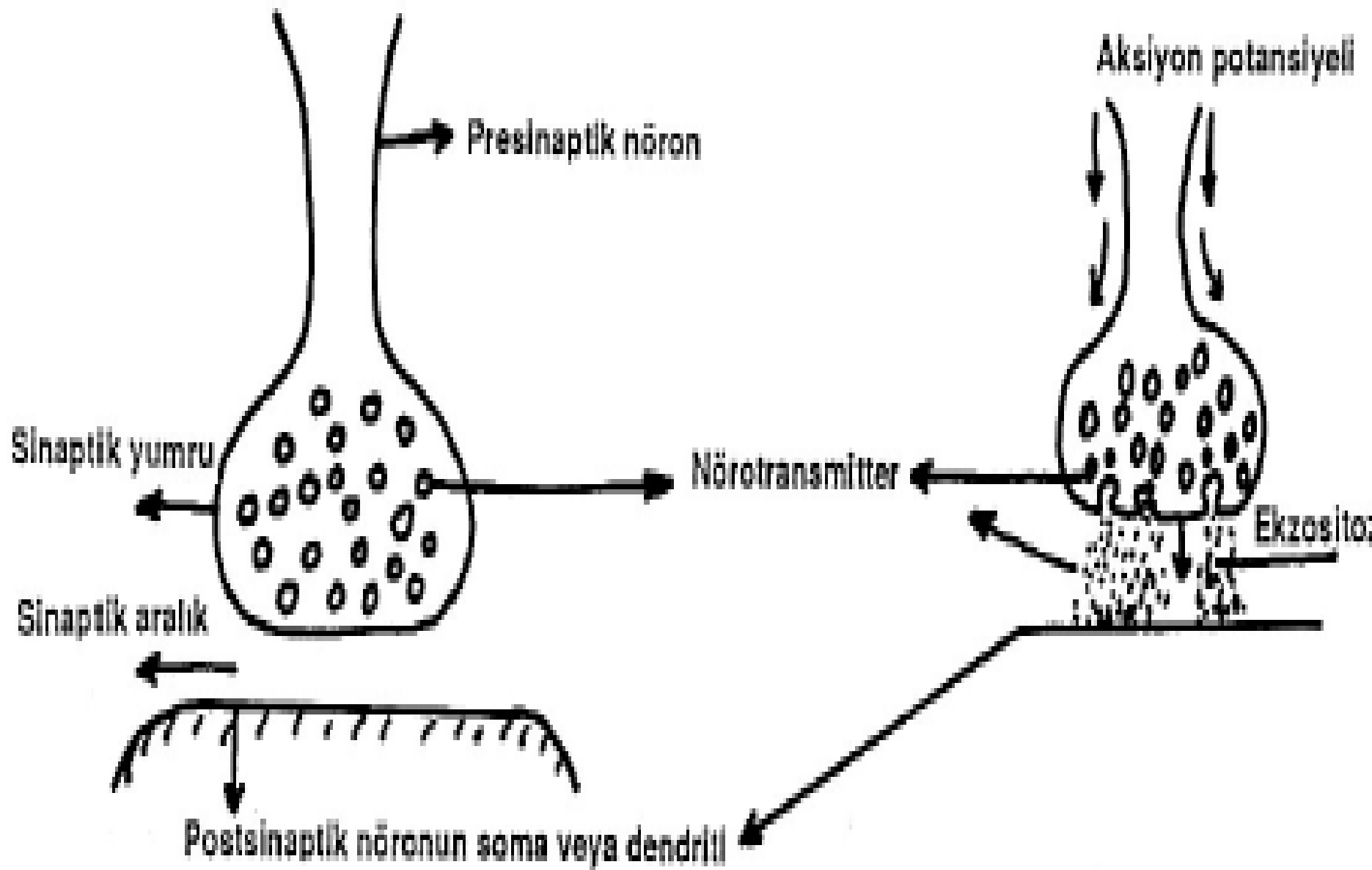
Sinir sistemindeki Miyelin kılıflar zarar gördüyse sinirsel iletim büyük ölçüde aksıyor ve çeşitli hastalıklar baş gösteriyor. MS hastalığı da bunlardan biri

Nörotransmitterler nedir?

- Presnaptik memrandan sinaps aralığına salıverilen,
- postsinaptik memranda bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturan,
- ve böylece uyarıyı ileten kimyasal maddelerdir.



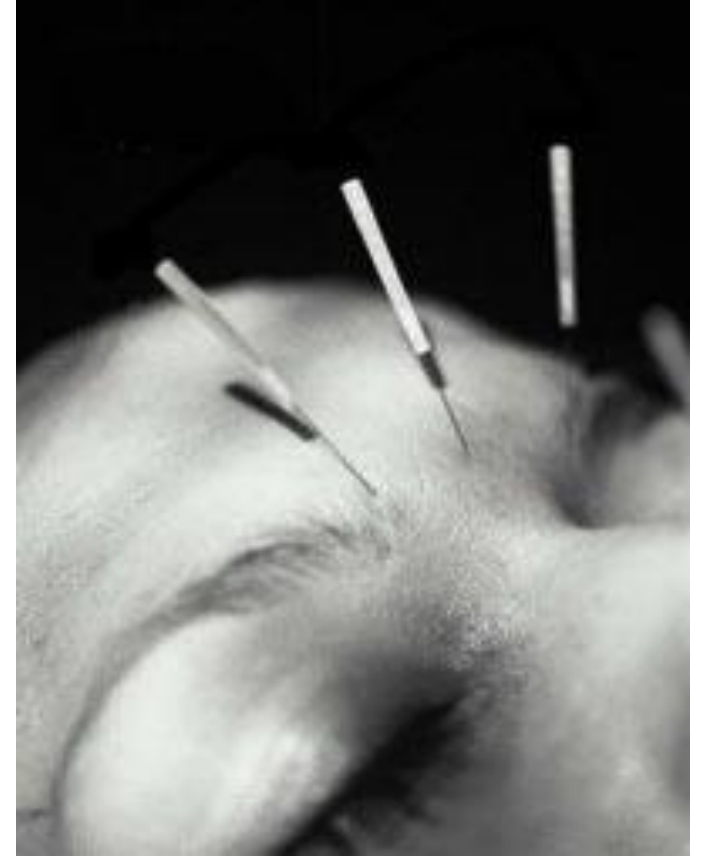
Nörotransmitterlerin bazıları **uyarıcı (stimülator)**, bazıları ise **inhibe edici (inhibitör)** etkilidirler. Membran depolarizasyonuna neden olan nörotransmitterler uyarıcı, hiperpolarizasyon başlatan nörotransmitterler ise inhibitör etkilidirler. Asetilkolin, noradrenalin, serotonin, histamin, glutamat ve aspartat **stimülator** nörotransmitterlerdir. Dopamin, GABA ve glisin ise **inhibitör** nörotransmitterlerdir.



- *NÖROTRANSMİTER BAZI BİLİNER ETKİLERİ:*
- *Glutamat,*
Sinir sistemi boyunca nöronların uyarılması.
- *GABA,*
Beyindeki nöronların bastırılması.
- *Glisin,*
Omurilik ve alt beyindeki nöronların bastırılması.
- *Dopamin,*
Duygusal uyarım, zevk ve ödül, istemli hareket, dikkat.

- *Serotonin,*
Uyku ve duygusal uyarım, öfke, acı, duygu durum.
- *Asetilkolin,*
Öğrenme ve bellek.
- *Endorfin & Enkefalin,*
Vücutta ağrının kesilmesi.
- *Efinefrin & Norefinefrin,*
Duygusal uyarım, kaygı ve korku.

Vücuttaki endorfin salınımının tetiklenmesi, akupunktur tedavilerindeki ağrı kesici etkinin nedenlerinden biri olarak görülüyor.

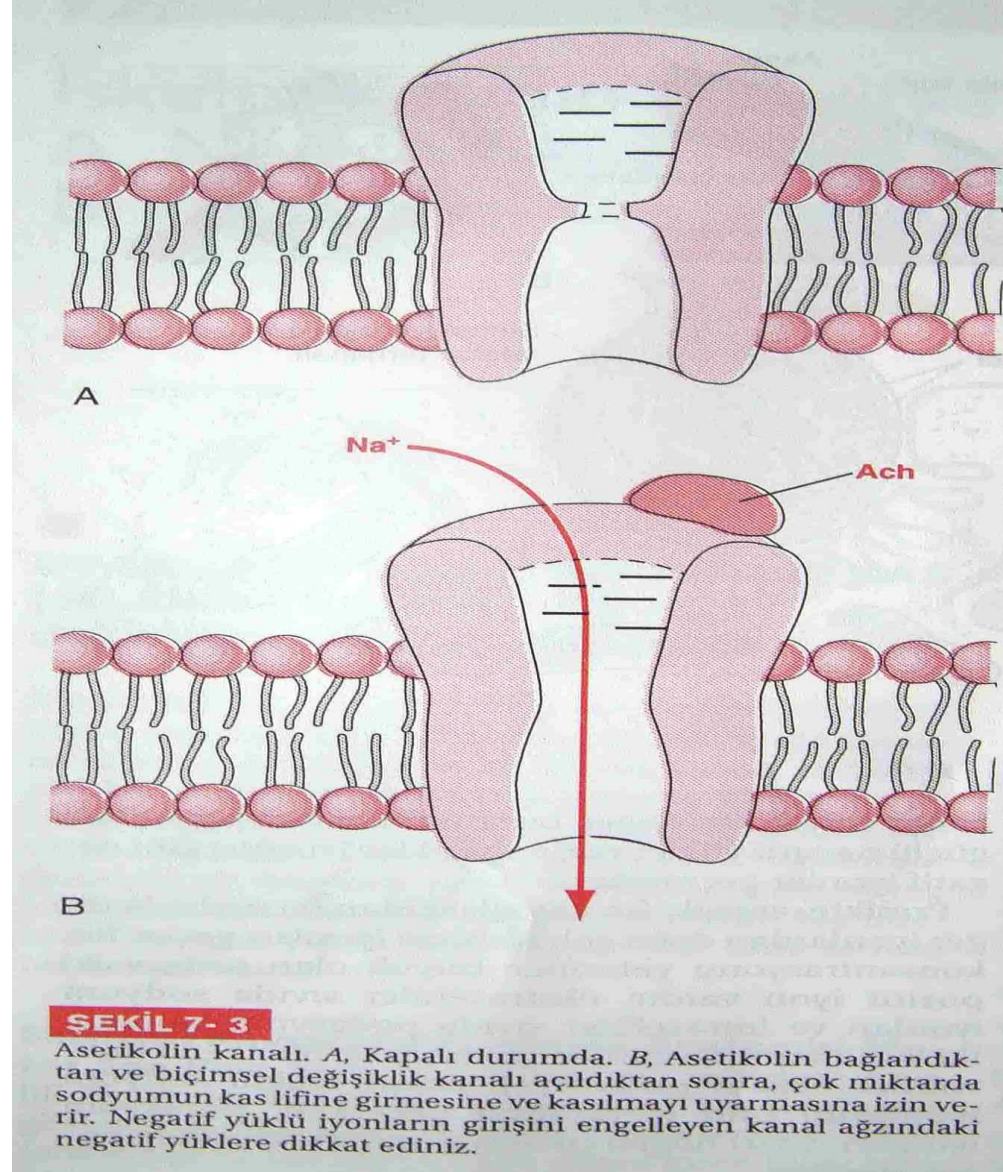


Sinir–kas kavşağının temel aracı maddesi nedir?

- Asetikolin (ACh), sinir son ucunda sentezlenir ve kas lifini uyarır.
- Sinaps aralığına salınan ACh bir kısmı postsinaptik zardaki reseptörlerle birleşmektedir.
- Reseptör ACh kompleksinde meydana gelen konformasyon sonucu, postsinaptik kas lifi zarı hem Na hem K ya geçirgen hale gelir.
- *Asetilkolinin kalp atışlarını yavaşlatma, arteriyelleri genişletme, bronşları daraltma gibi çeşitli farmakolojik etkileri vardır.*

Asetikolinin kas memranında aksiyon potansiyeli oluşumuna katkısı nasıl gerçekleşir?

- Asetikolinin Postsinaptik memranda iyon kanallarını açıcı etkisi vardır.



Asetilkolin

Asetilkolin preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin bazı postganglionik nöronlarında sinaptik transmitter olarak görev yapar. Asetilkolin *kolinasetiltransferaz* etkisiyle kolin ve asetil-CoA'dan oluşur:

Özetle asetikolin yardımı ile sinaptik iletim nasıl olur?

- Akson boyunca ilerleyen impulslar, uçlara gelince depolarize durumdaki akson zarında kapalı voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılır, ekstraselüler sıvıdaki Ca^{+2} iyonları akson içine girer, onları uyarır ve vezükülün nörosekresyonuna neden olur.
- Böylece A.Ch sinaptik aralığa yayılır ve impuls karşı tarafa geçer.
- Ach daha sonra asetilkolinesteraz yardımıyla asetat ve koline ayrılır,
- Ayrılma impulsun sinapstan geçmesine mani olur ve böylece hücrenin devamlı uyarılması engellenmiş olur.
- Kolin kullanılmak üzere akson ucuna geri döner.

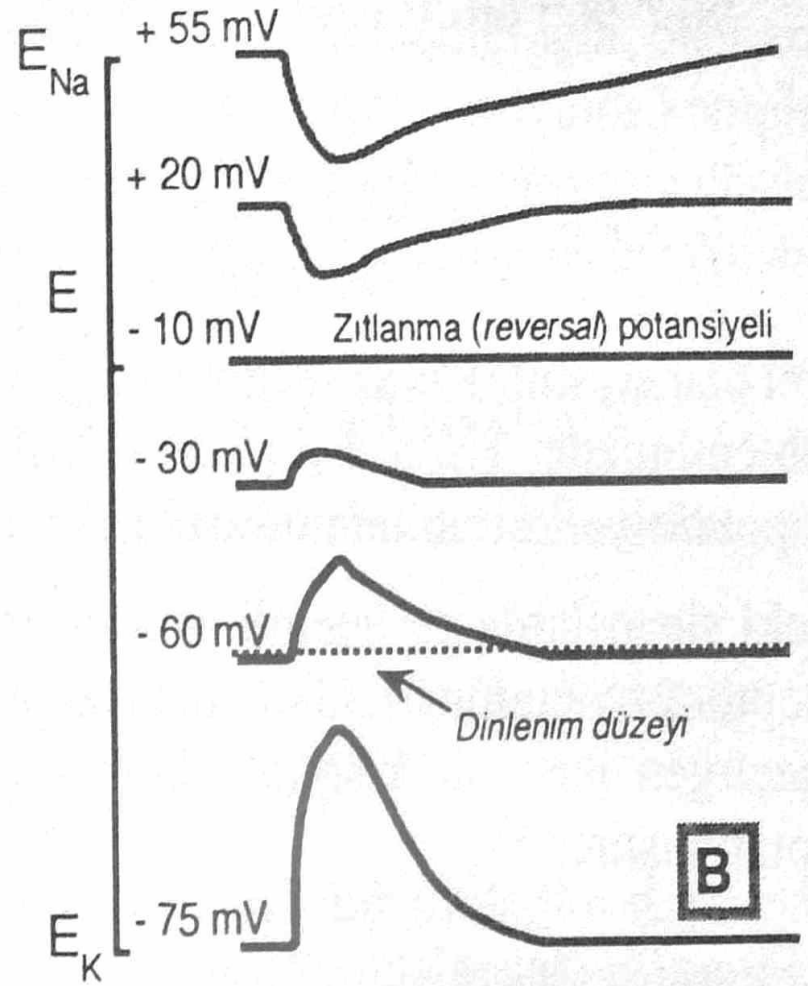
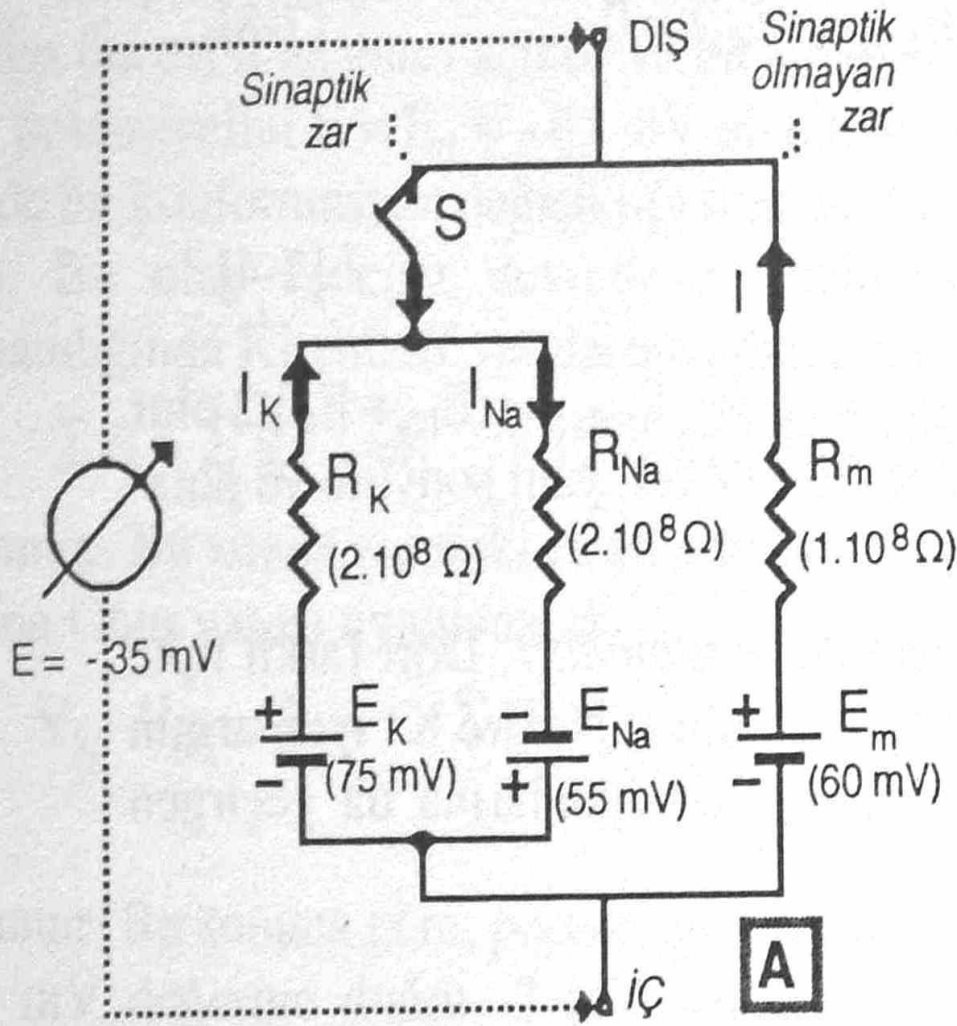
Asetikolinin Kuantumlu Salınması

- *Sinir son uçlarındaki ACh kesecikleri, zaman zaman olgunlaşıp kendiliğinden içini boşaltabilmekte ve son plakta depolarizasyonlara neden olmaktadır.*
- *Minyatür son plak potansiyel dalgalanmaları olarak adlandırılan bu dalgalanmalar incelendiğinde, asetikolin moleküllerinin kuantumlar şeklinde salındığı anlaşılmıştır.*
- *Prisinaptik son uçta n tane birim varsa ve bir impuls etkisinde bir birimin ACh salma olasılığı p ise ($p \ll 1$), bir impuls etkisinde ortalama $m=np$ sayıda paketcik salınır.*
- *$p \ll 1$ olduğundan bir impuls karşısında x paketcik salınma olasılığı,*

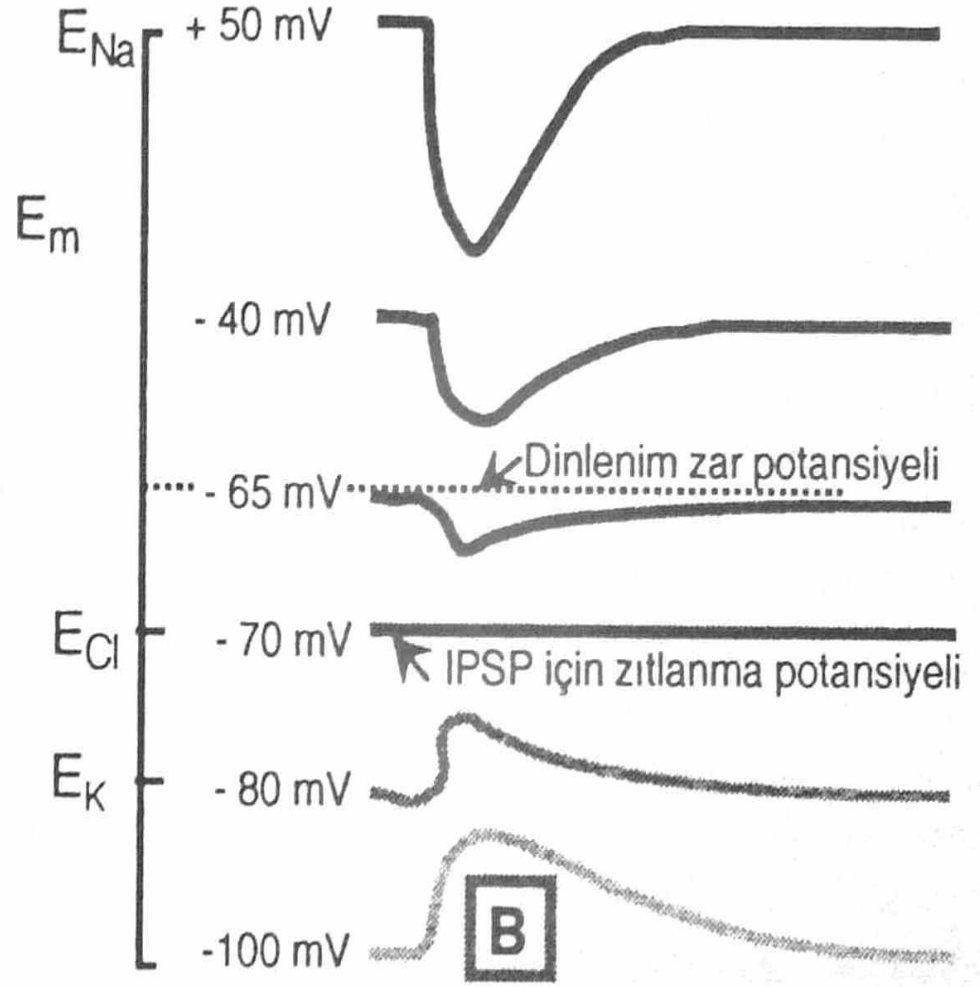
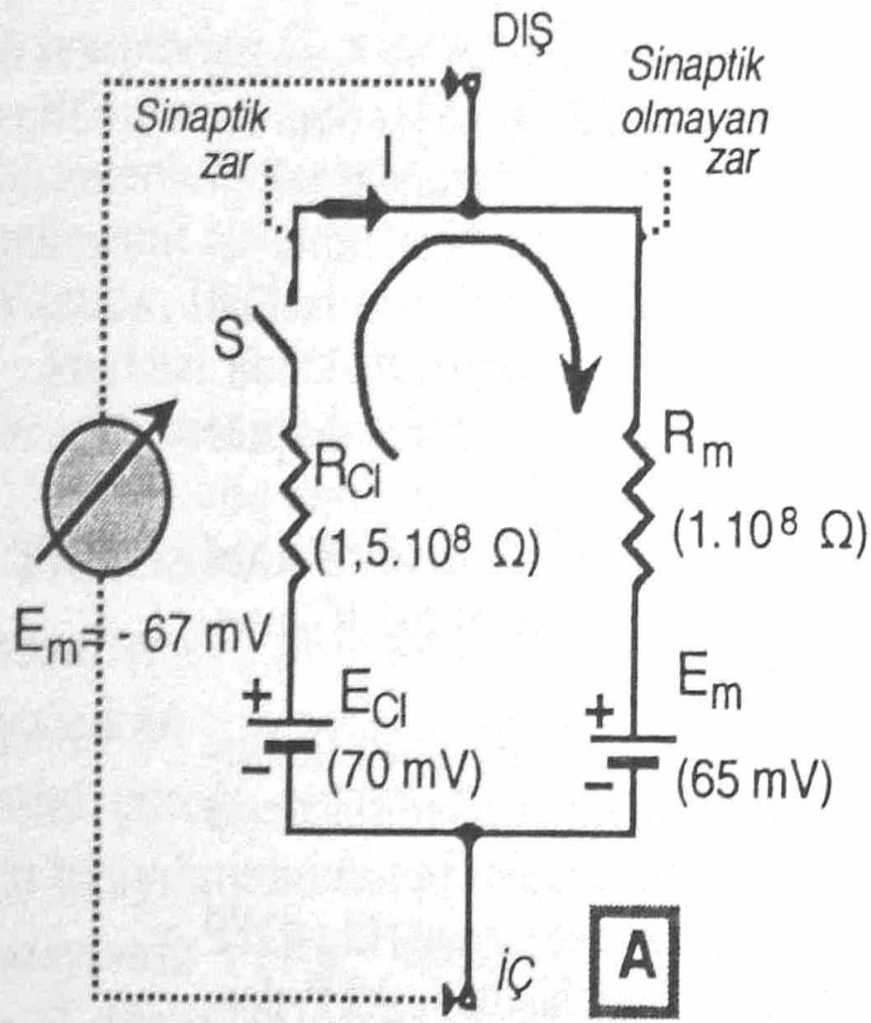
$$P(x) = \frac{m^x}{x!} e^{-m}$$

UYARICI VE ENGELLEYİCİ SİNAPTİK İLETİMLER

- Postsinaptik zarlarda elektriksel yanıtlar iki türde incelenebilir, *uyarıcı ve engelleyici sinaptik iletim*.
- Sinaptik iletim nedeni ile postsinaptik zar depolarize oluyorsa, sinaptik iletime, *uyarıcı veya eksitatör*, hiperpolarize oluyorsa *engelleyici veya inhibitör sinaps* adı verilir.
- Postsinaptik zarlarda gözlenen potansiyel değişikliklerine de *uyarıcı veya eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP)* ve *engelleyici veya inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP)* denir.
- Örneğin, sinir-kas kavşağında gözlenen son plak potansiyeli uyarıcı türden bir postsinaptik potansiyeldir.



Şek. 7-11. Sodyum ve potasyum iletkenliklerindeki eşdeğer artmaya göre işleyen uyarıcı (eksitator) bir sinaps. A: Uyarıcı sinaps elektriksel eşdeğer devresi. B: Zar potansiyelinin farklı başlangıç değerleri için postsinaptik potansiyeller. Bu örnekte, EPSP için zıtlanma (reversal) potansiyeli -10 mV dur. Postsinaptik zar başlangıçta -10 mV dan daha yüksek bir potansiyele depolarize edilirse, sinaptik iletim sonucu bu potansiyele göre zar depolarize olacağına hiperpolarize olur.



Şek. 7-12. Klor iletkenliğindeki artmaya göre işleyen, engelleyici (*inhibitör*) bir sinaps. **A**: Engelleyici sinaps eşdeğer devresi. **B**: Zar potansiyelinin farklı başlangıç değerleri için, postsinaptik potansiyel değişimleri. Bu örnek için, zar potansiyeli başlangıçta -70 mV ta tutulursa, sinaptik iletim sonrası zar potansiyelinde hiç bir değişiklik olmaz. Zar başlangıçta, IPSP için *zıtlanma potansiyeli* (*reversal potential*) olarak adlandırılan bu potansiyelden daha negatif değerlere hiperpolarize edilmişse, sinaptik iletim nedeni ile zar hiperpolarize olacağına depolarize olur.