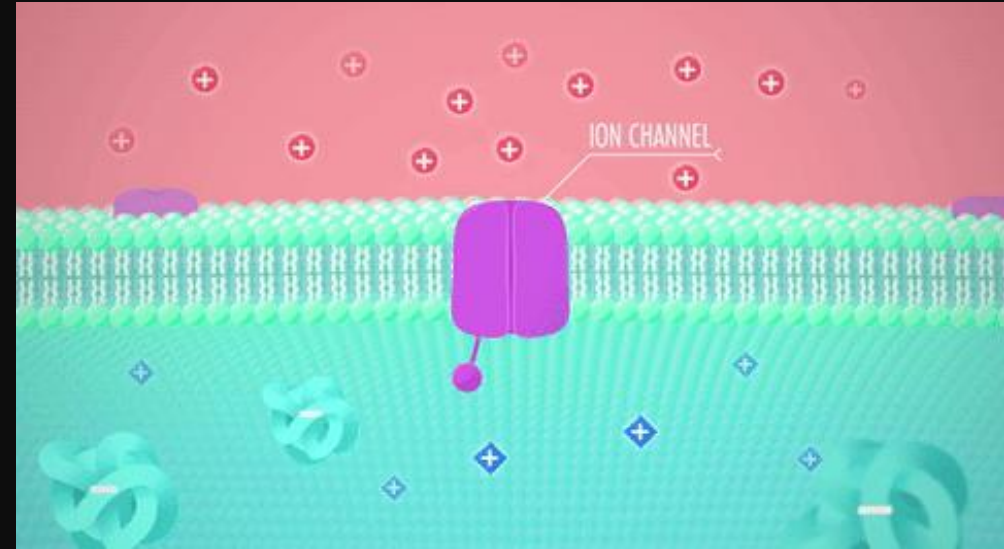
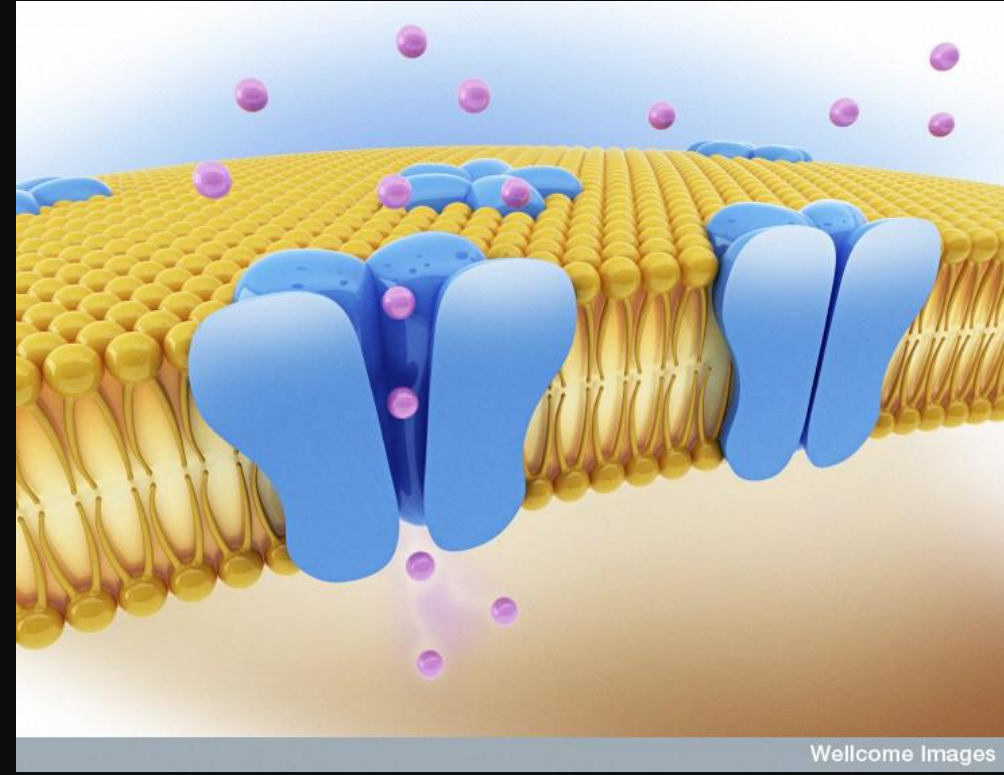
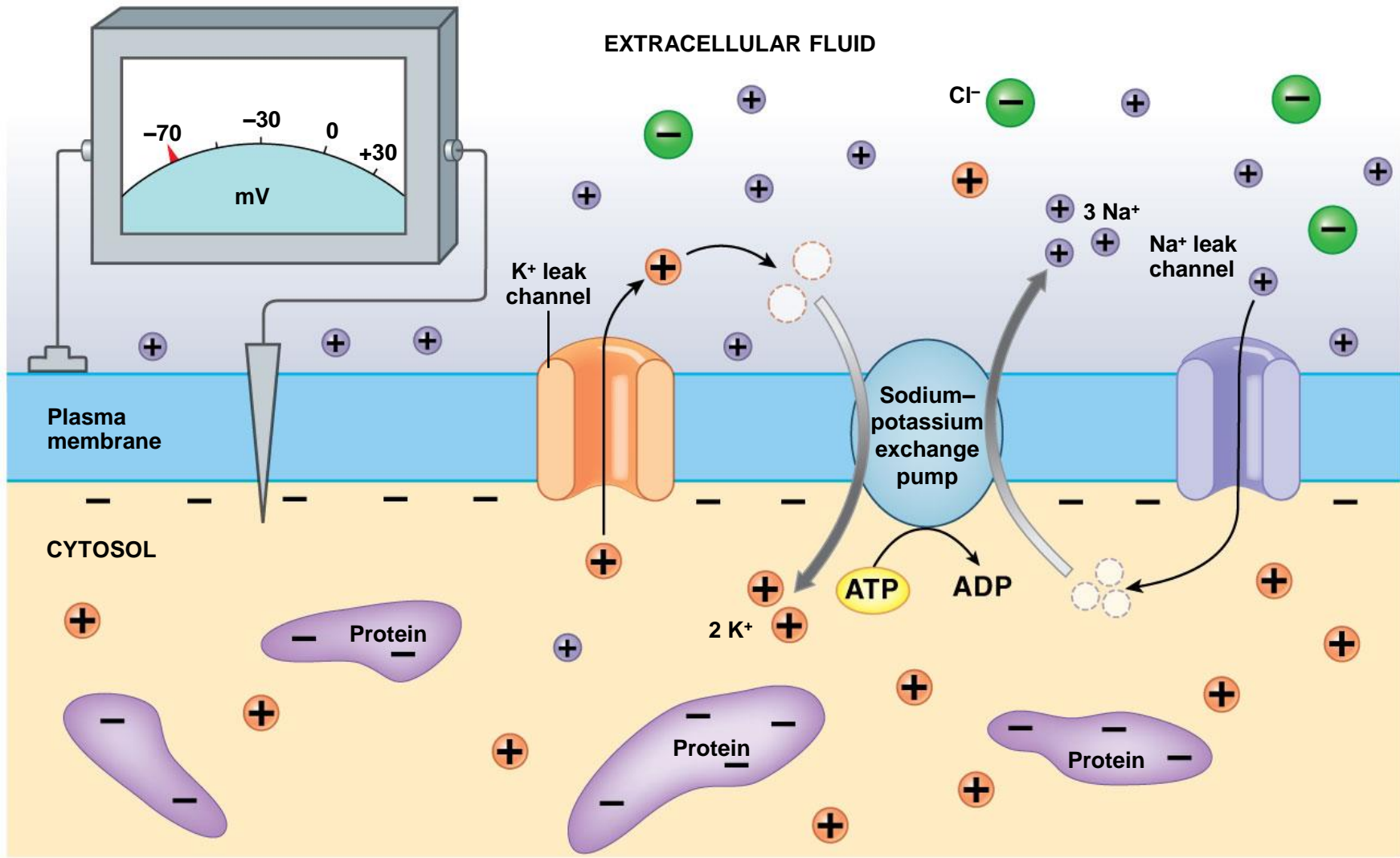


İyon kanallarının yapıları ve fonksiyonları

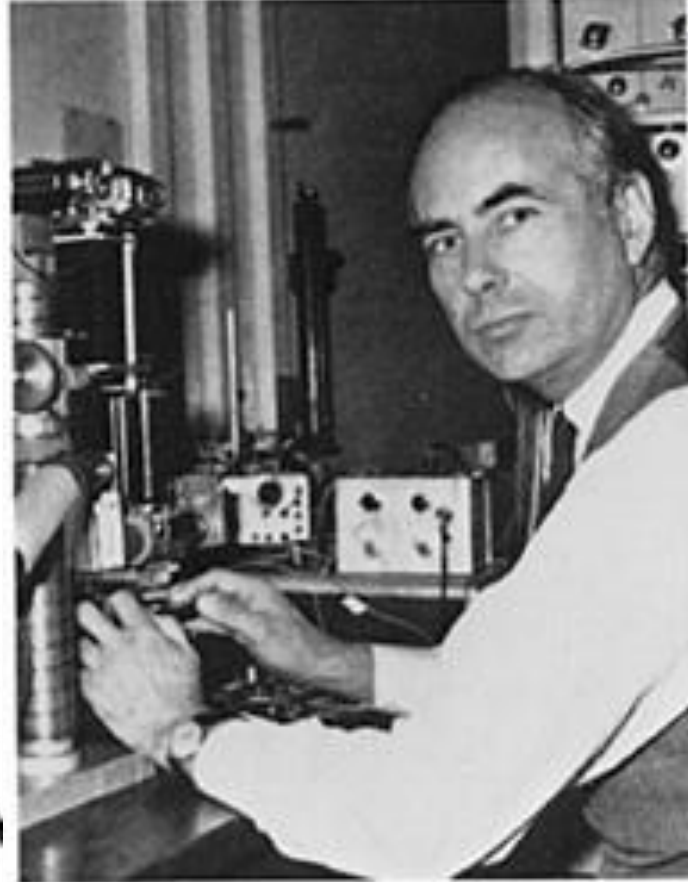
- Doç. Dr. Erkan Tuncay
Biyofizik Anabilim Dalı





- ⊕ Sodium ion (Na⁺)
- ⊕ Potassium ion (K⁺)
- ⊖ Chloride ion (Cl⁻)

Alan Hodgkin ve Andrew Huxley

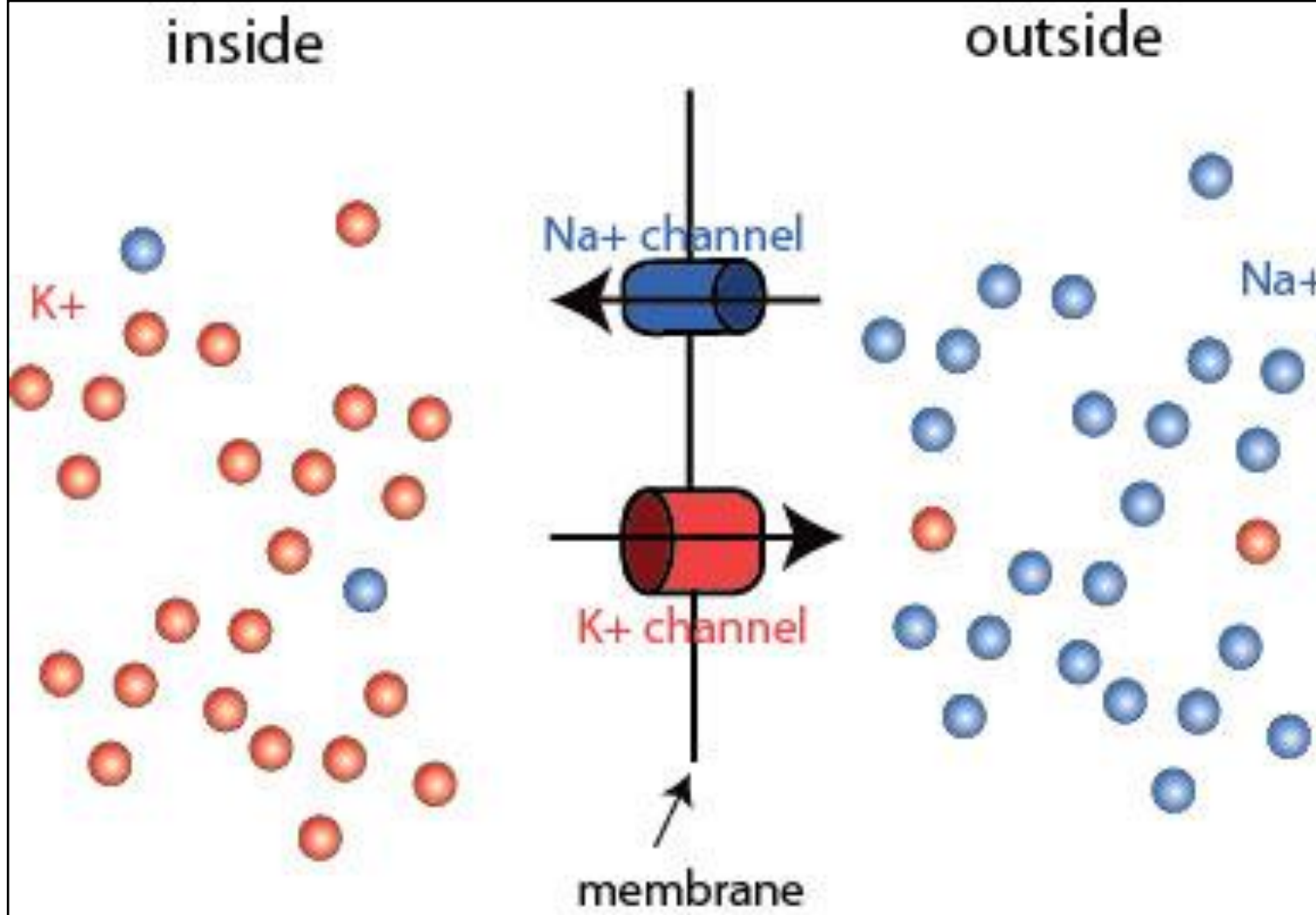


Voltage-clamp analysis of the active conductances underlying the action potential

They hypothesized the existence of [ion channels](#), which were isolated only decades later.



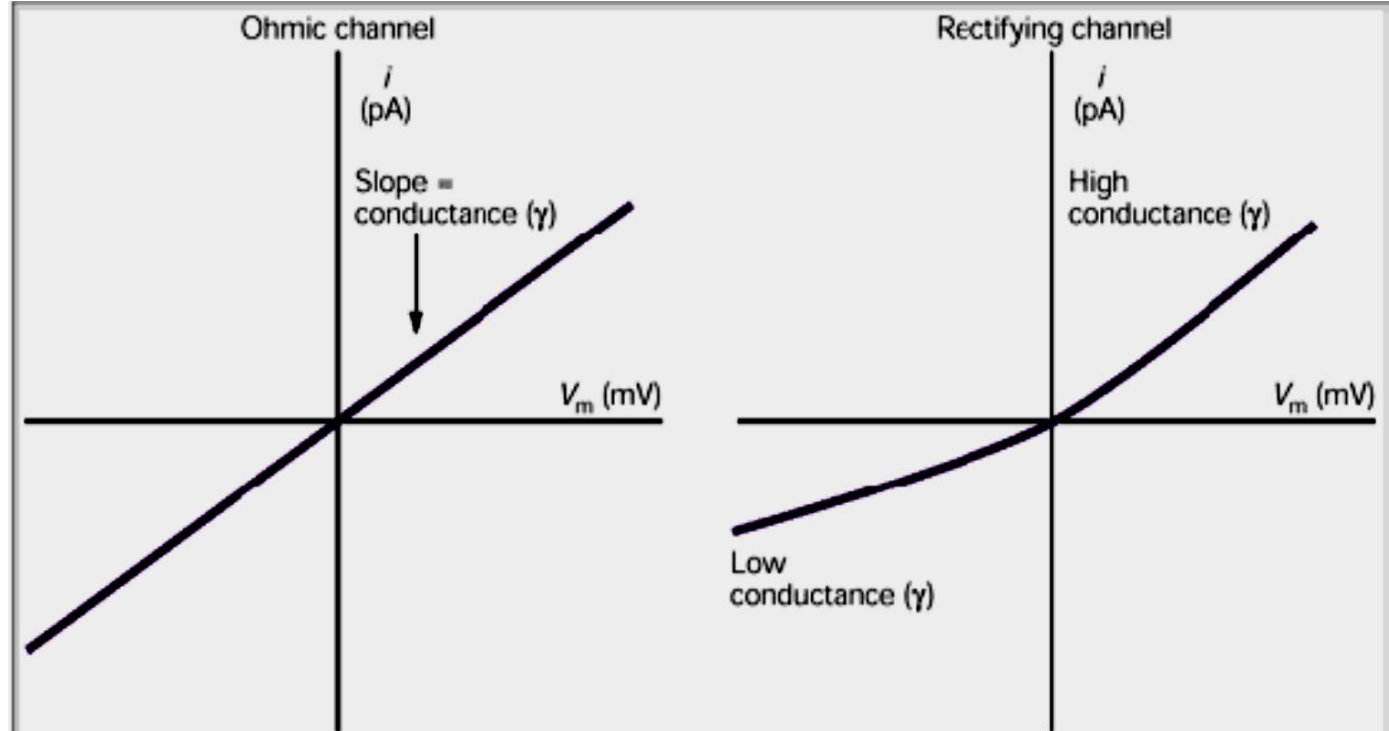
iyon Kanalları



- **Kapısız (pasif) kanallar**
- **Kapılı (aktif) kanallar**
Kapılı-kanalların açılıp kapanması farklı uyarılarla kontrol edilir

İyon Kanalları

İyon kanalları lipid çift tabaka içine gömülü ve iyonların zarı geçmesi için yol sağlayan integral proteinlerdir.

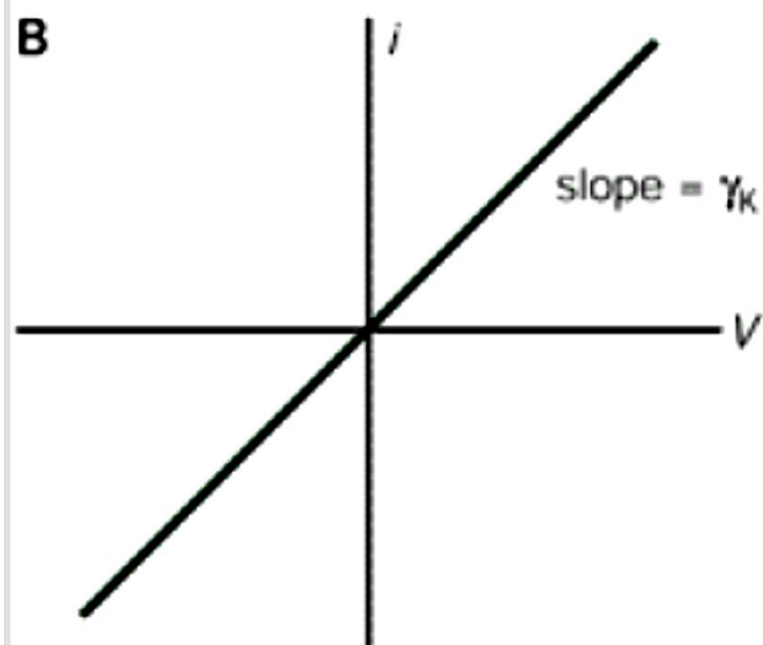
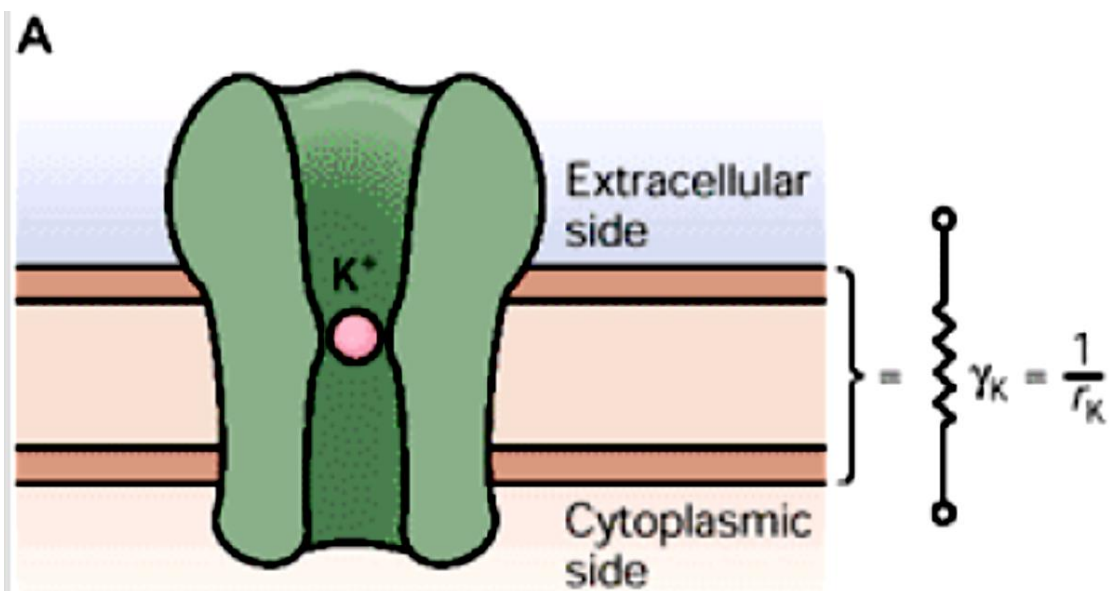


Ohm Yasası

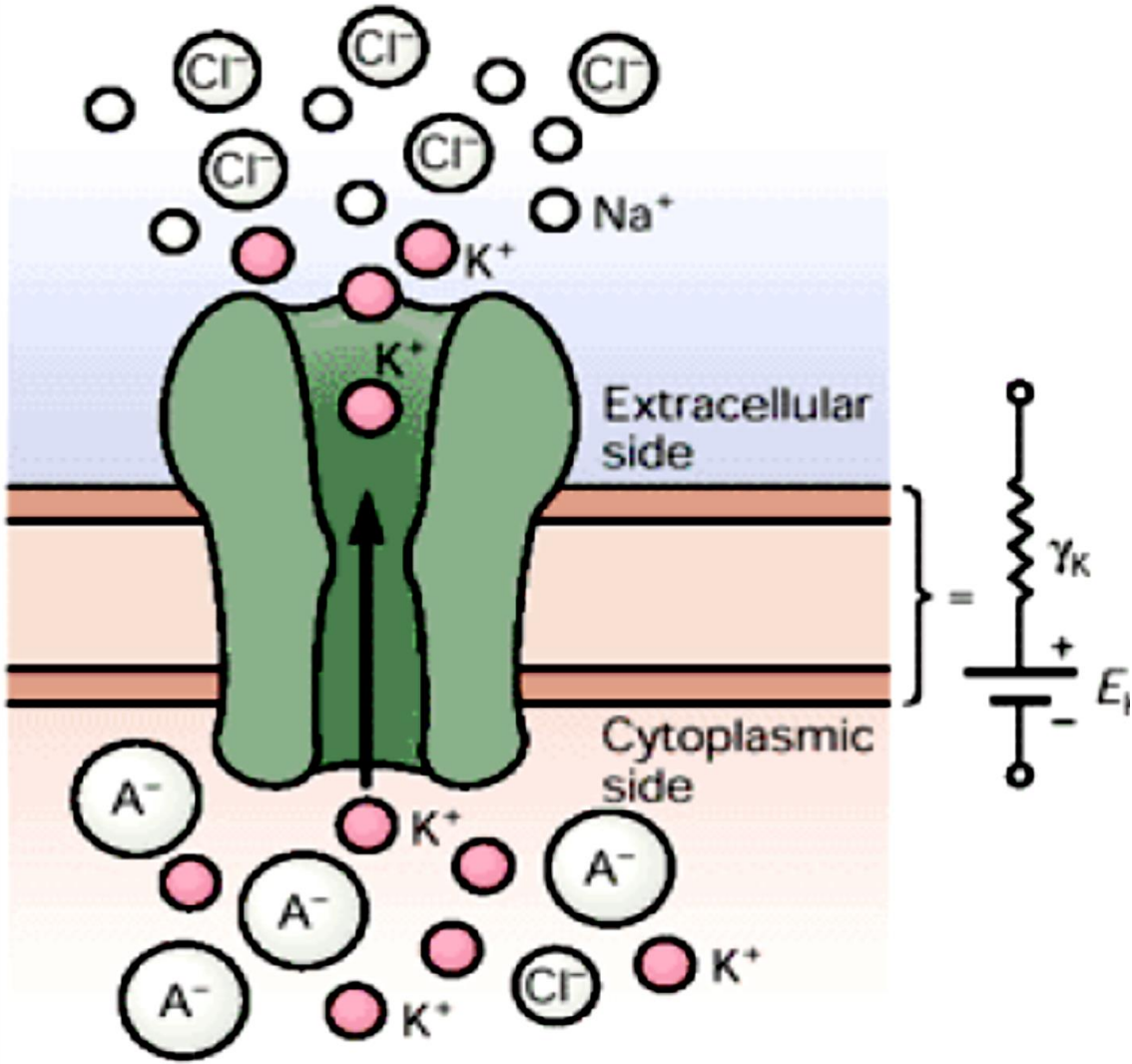
$$V = IR$$

Ya da;

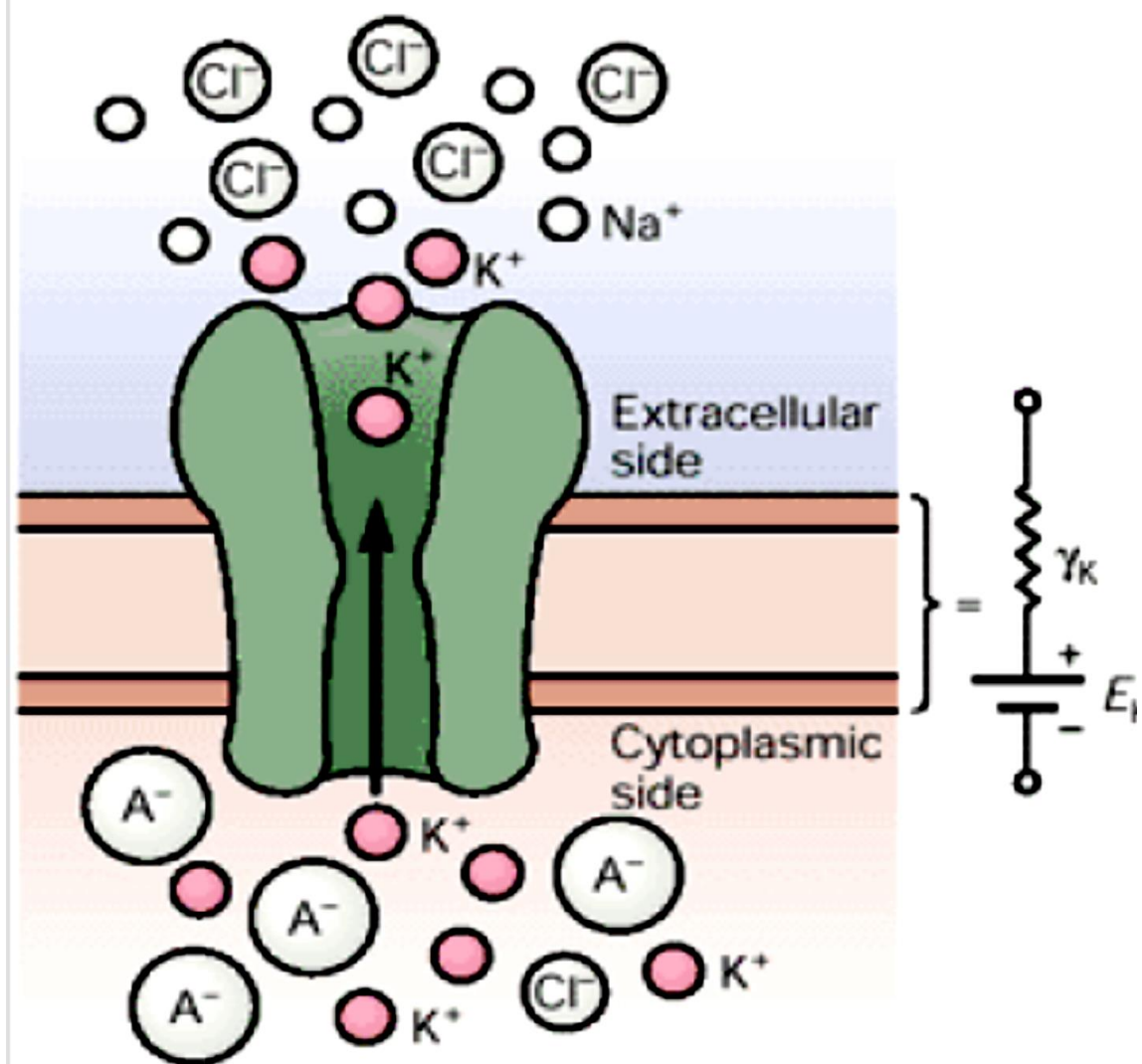
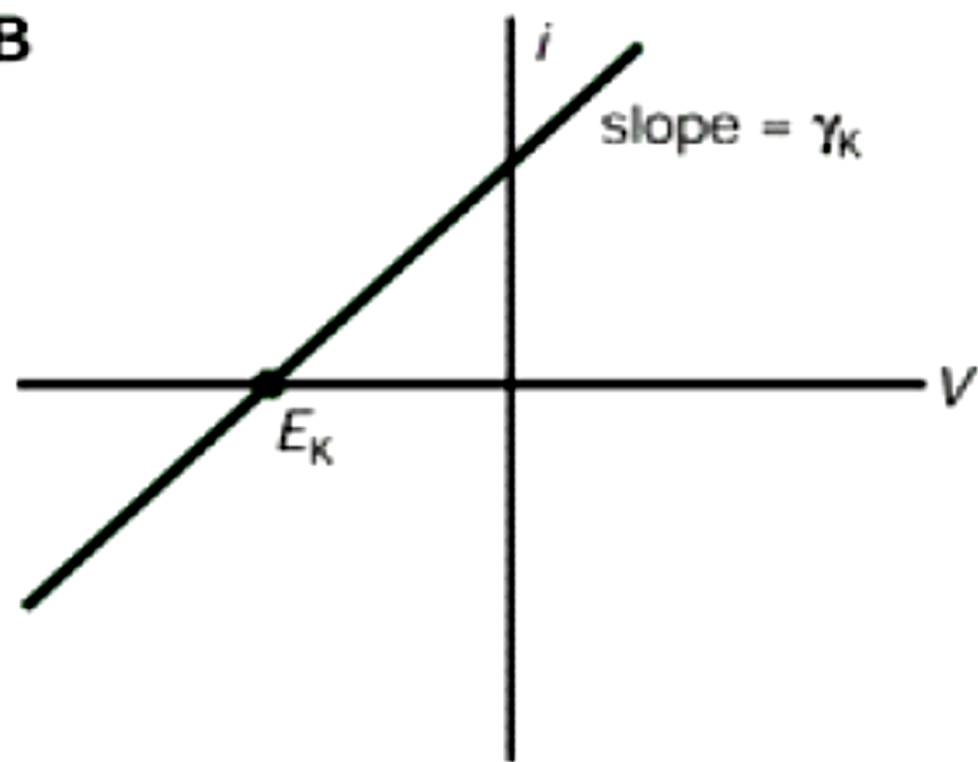
$$V \neq IR$$

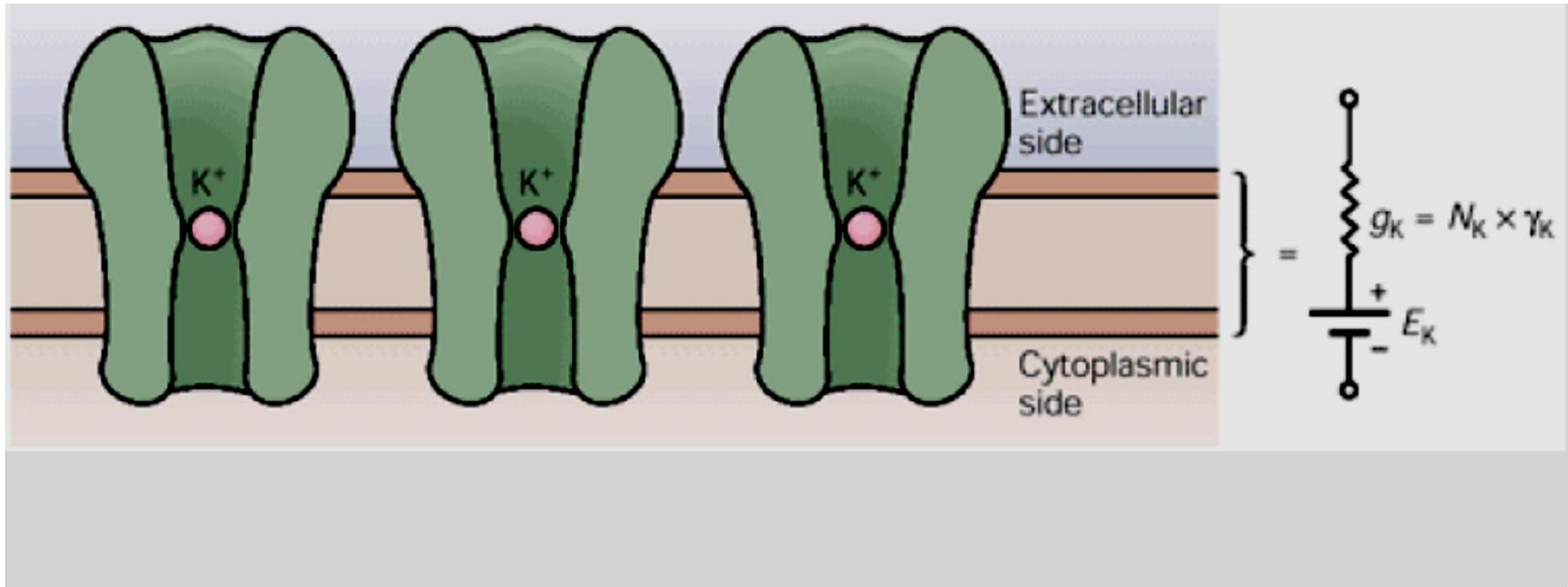


A

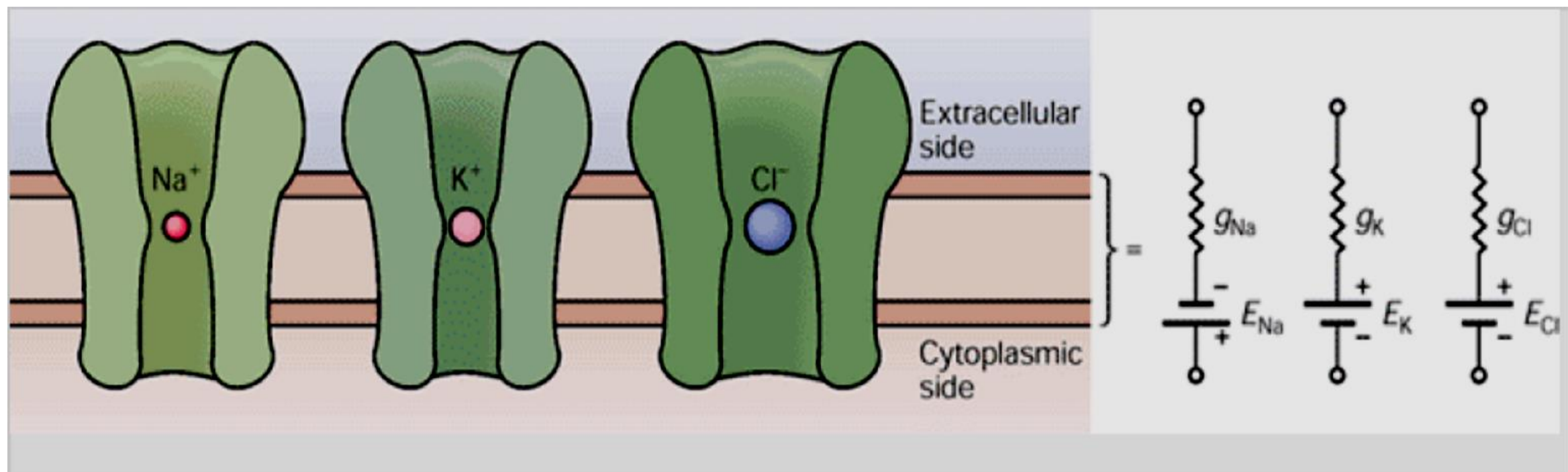


Tek bir potasyum kanalının kondüktansı

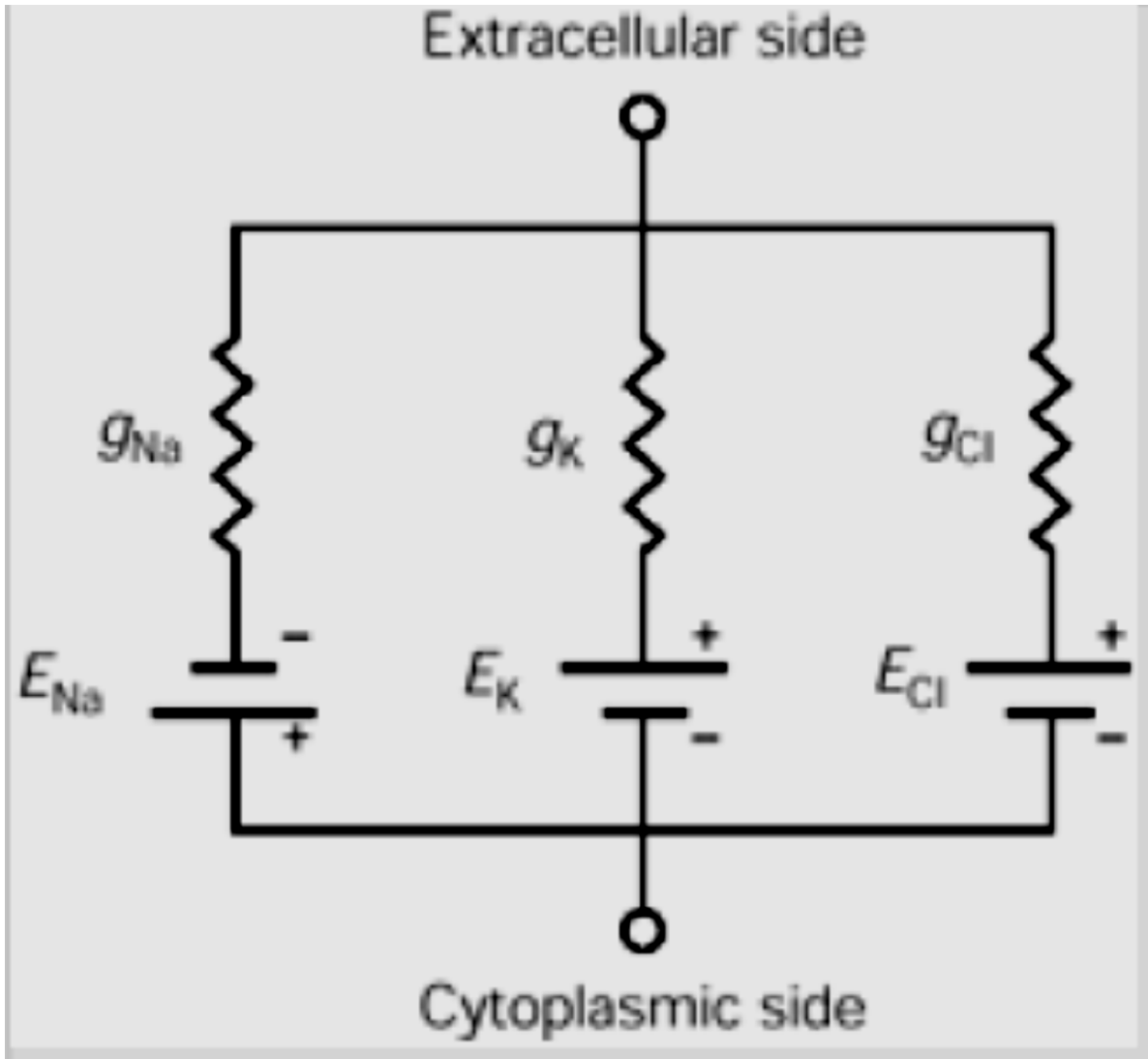
A**B**



$N_K \rightarrow$ Pasif K kanallarının sayısı



Pasif Membran Modeli

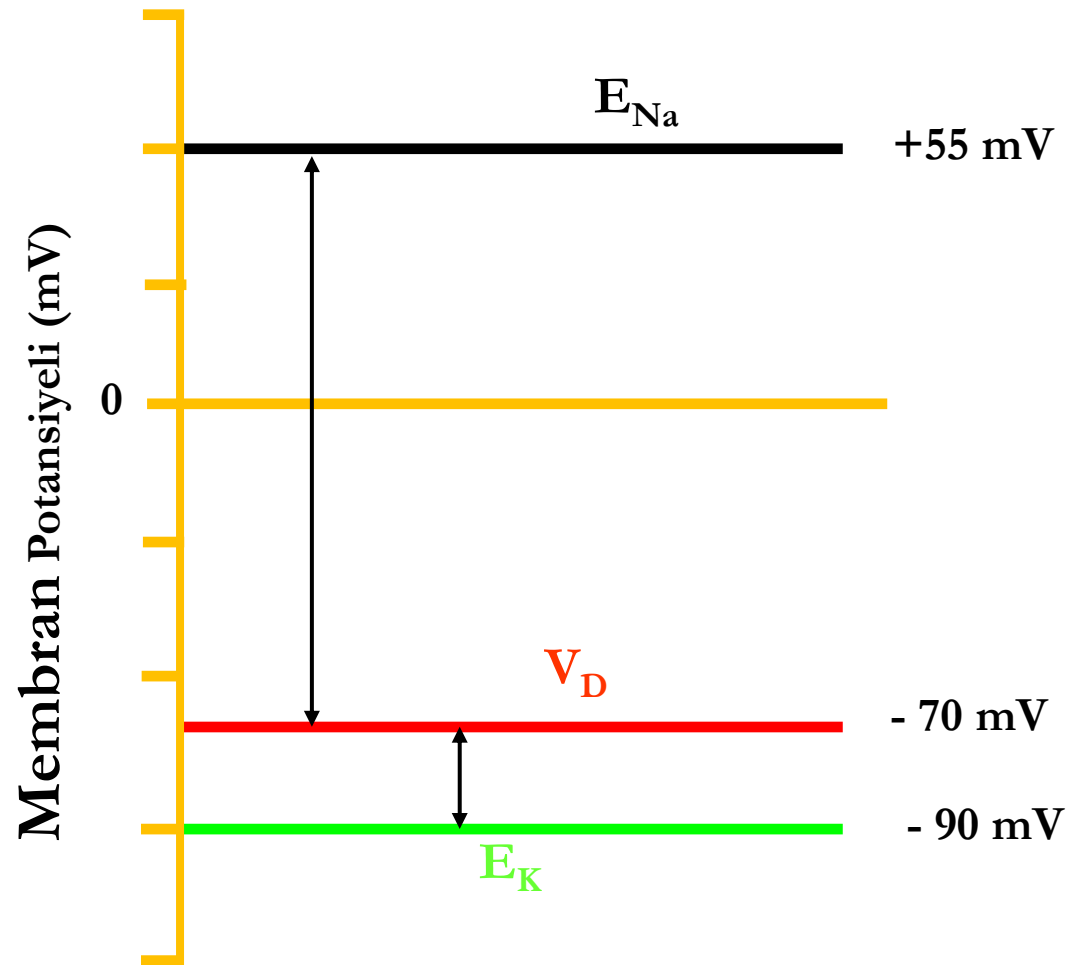


□ Ohm's Yasası:

$$V = IR \Leftrightarrow$$

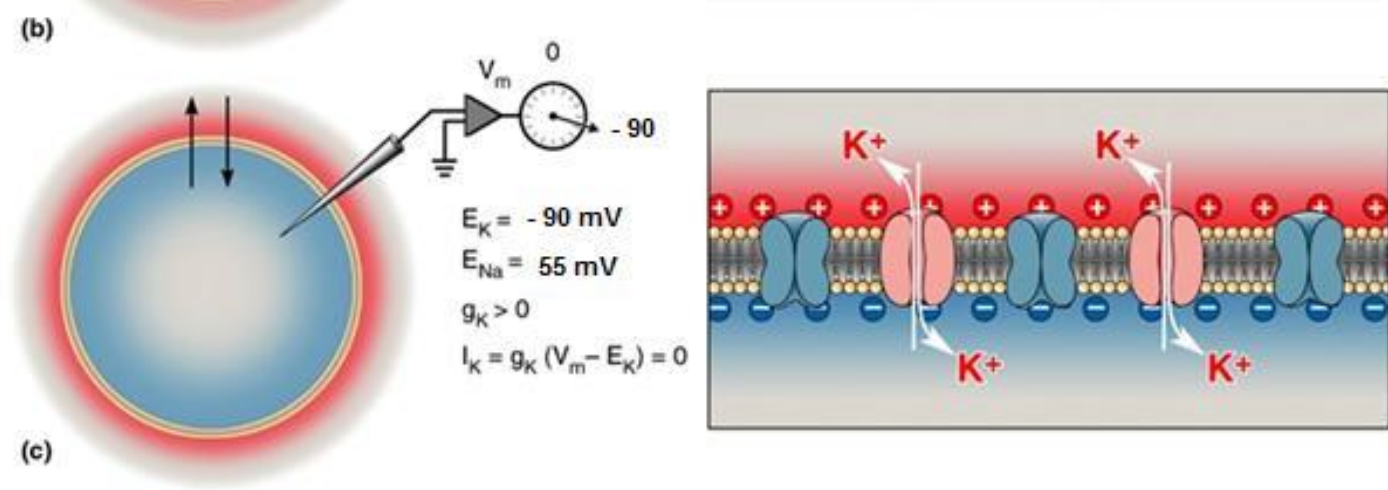
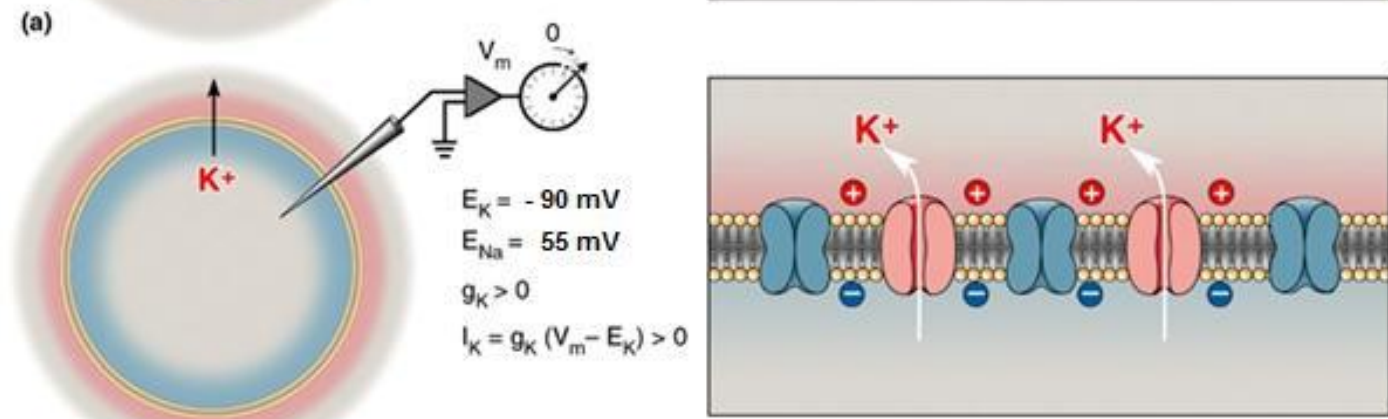
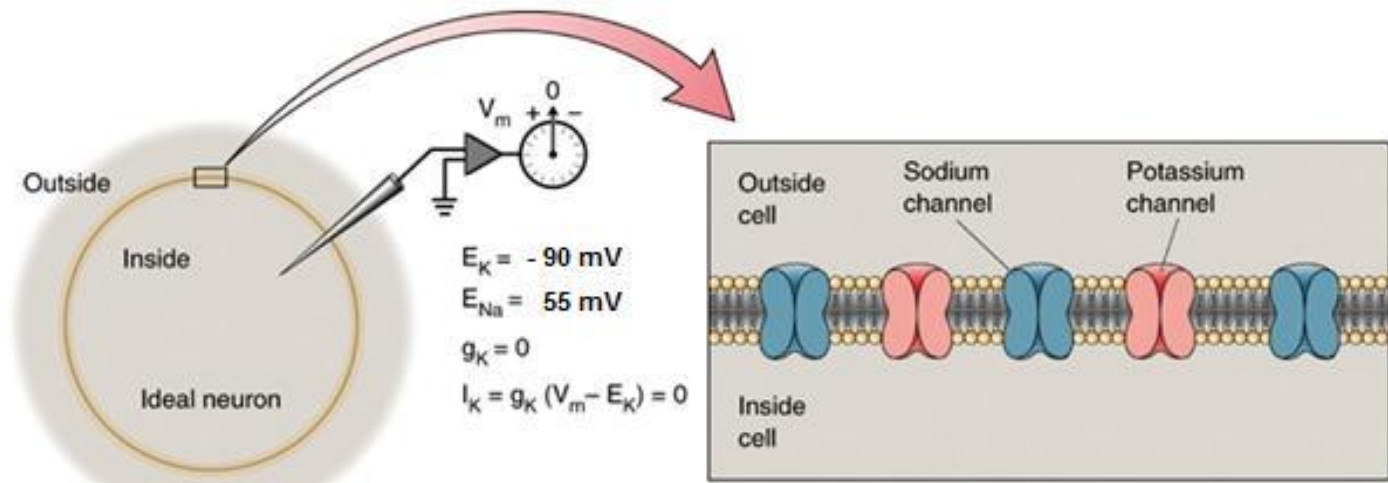
$$I = (1/R) V \Leftrightarrow I = g V$$

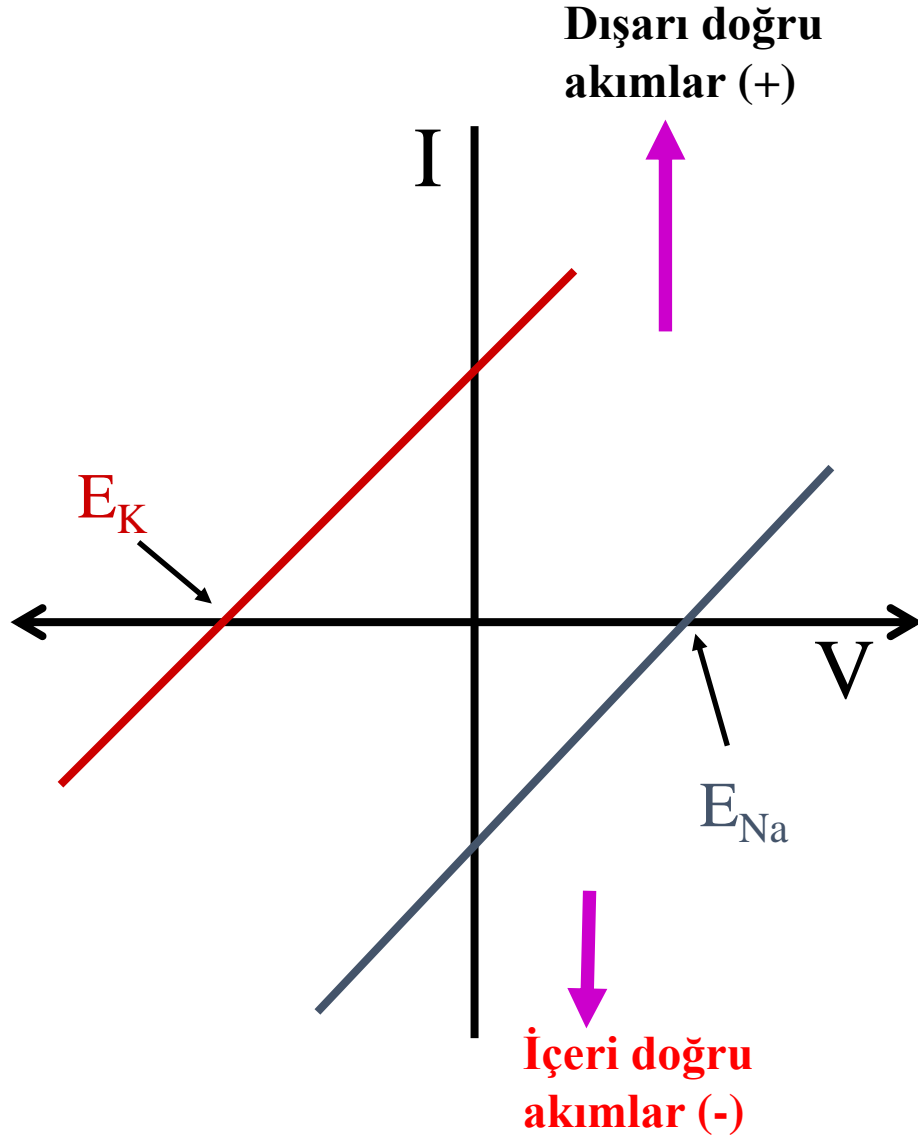
$$I = g (V - E_{iyon})$$



Farklı iyonlar için elektrokimyasal sürücü kuvvetler

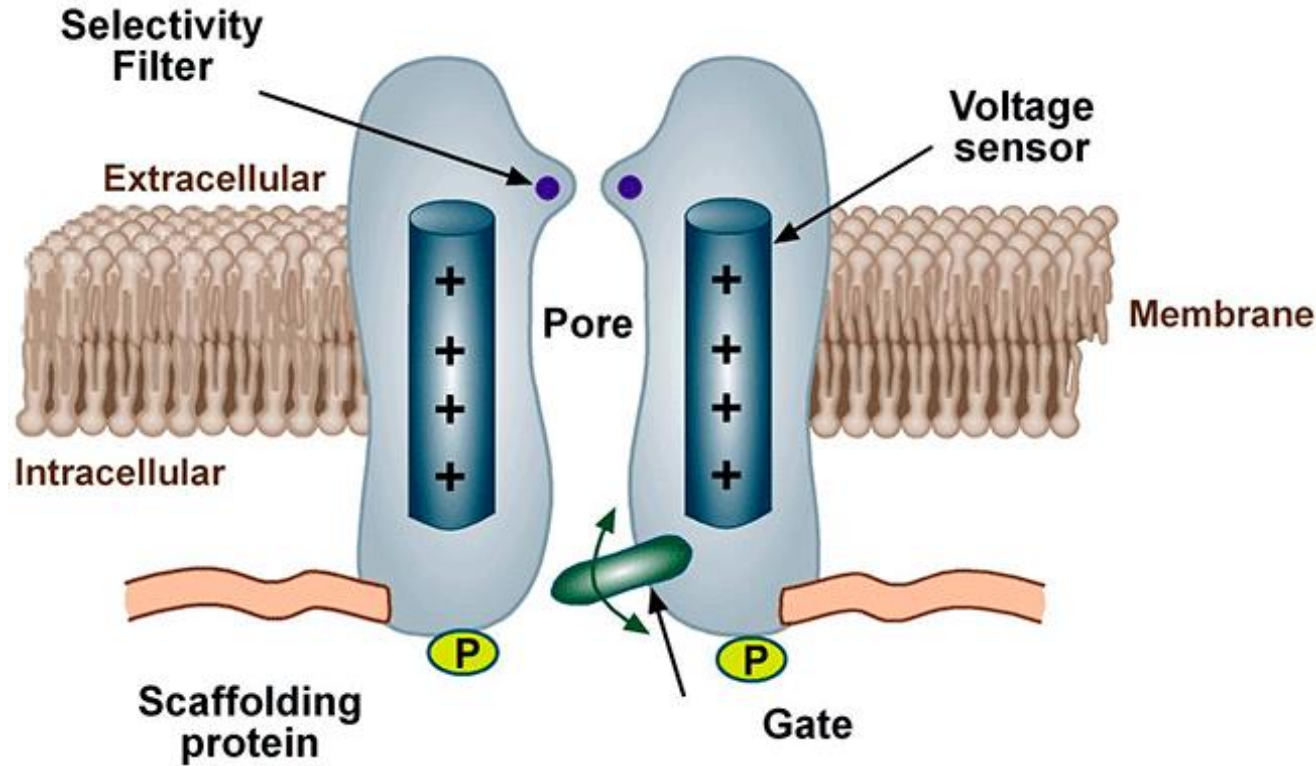
- $V_M = -70\text{mV}$ olursa, Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} için sürücü kuvvet:
- $(V_M - E_{\text{Na}}) = -70\text{ mV} - (+55\text{ mV}) = -125\text{ mV}$
- $(V_M - E_{\text{K}}) = -70\text{ mV} - (-90\text{ mV}) = +20\text{ mV}$
- $(V_M - E_{\text{Ca}}) = -70\text{ mV} - (+120\text{ mV}) = -190\text{ mV}$
- Negatif işaret iyonun içeri doğru sürüklendiğini gösterir (içeri akım).
- Pozitif işaret iyonun dışarı doğru sürüklendiğini gösterir (dışarı akım).





- Farklı membran potansiyellerinde iyonik akımların çizdirilmesi ile **akım-voltaj eğrileri (I-V)** oluşur.
- Bu eğriler farklı V_M değerlerinde akımların büyüklüğü ve yönü hakkında bilgi verir.
- Aynı zamanda E_{iyon} bilgisini verir.
- Konvansiyonel olarak içeri akımlar negatif, dışarı doğru akımlar ise pozitiftir.

İyon kanalları



- İyon hareketlerinin yönü ve miktarı elektrokimyasal gradyentler tarafından belirlenir.
- Kanallar yolu ile iyon taşınımı saniyede 10^7 iyon kadardır

• İyon kanalları:

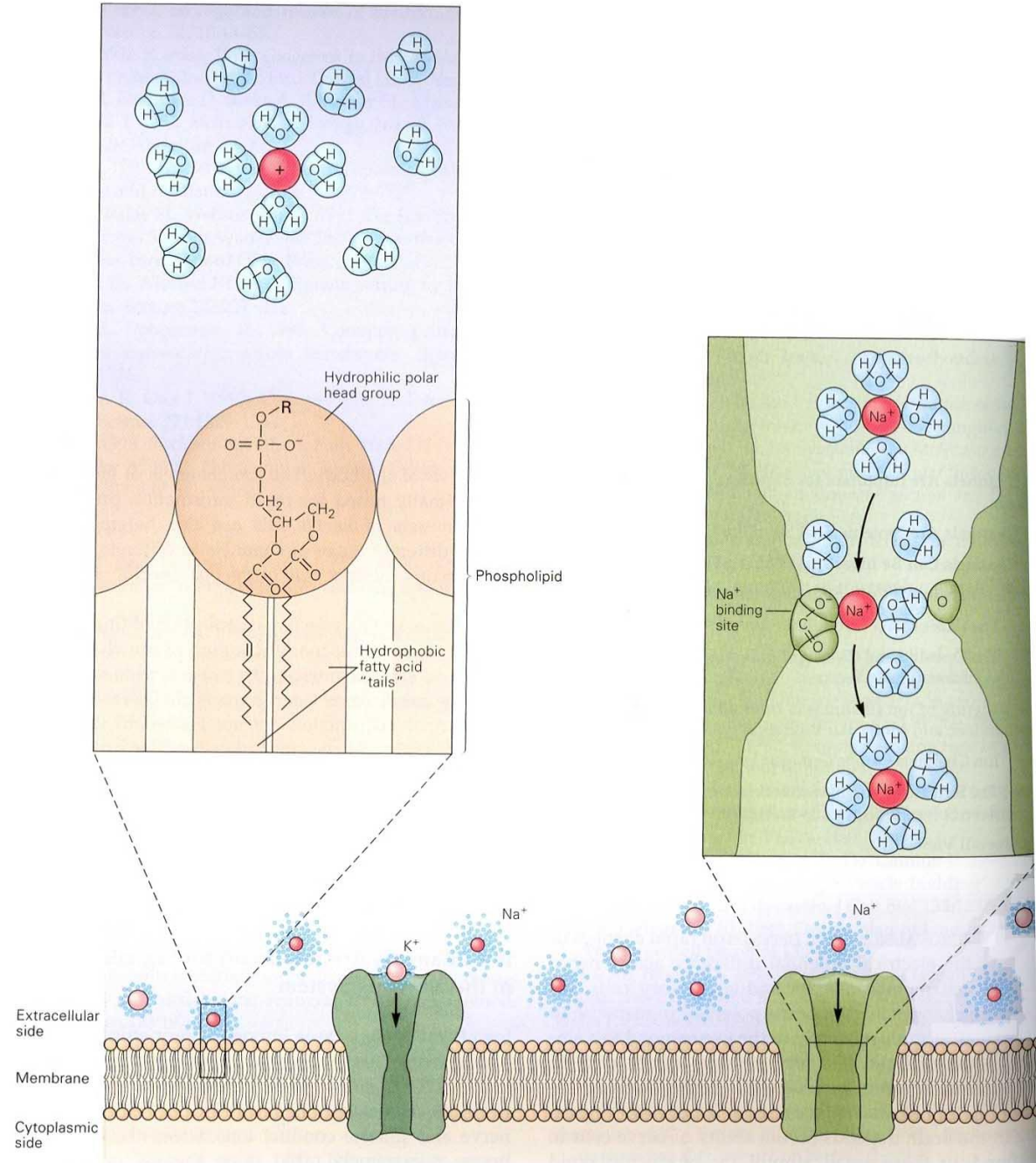
-Membran proteinleridir.

-İyon taşıır

-Belli bir iyonu karşı spesifiktir

-Çeşitli uyarılar ile açılıp kapanırlar. Bu uyarılar:

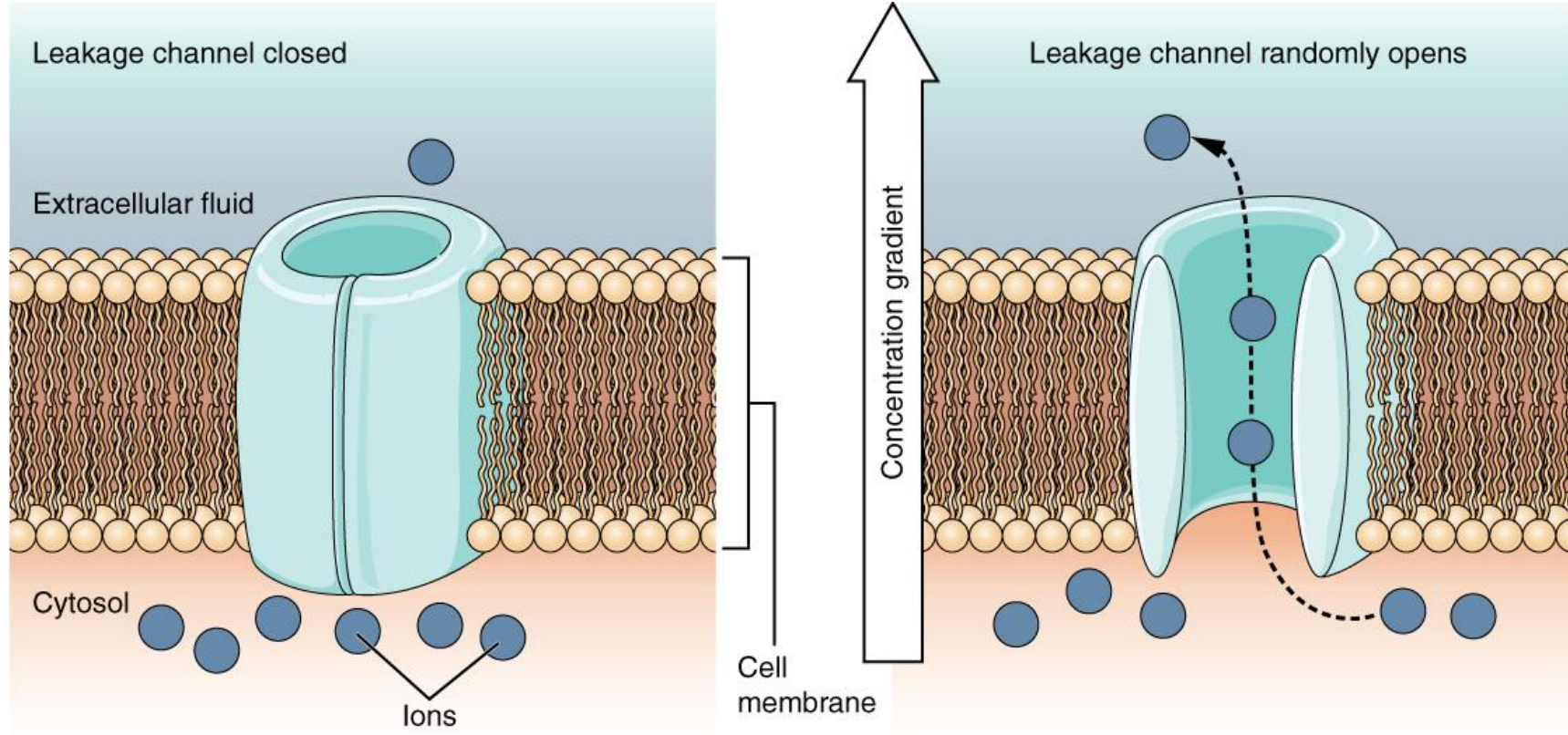
- elektriksel
- mekaniksel
- kimyasal
- ısı
- ışık
- Hücre içi uyarılar ile



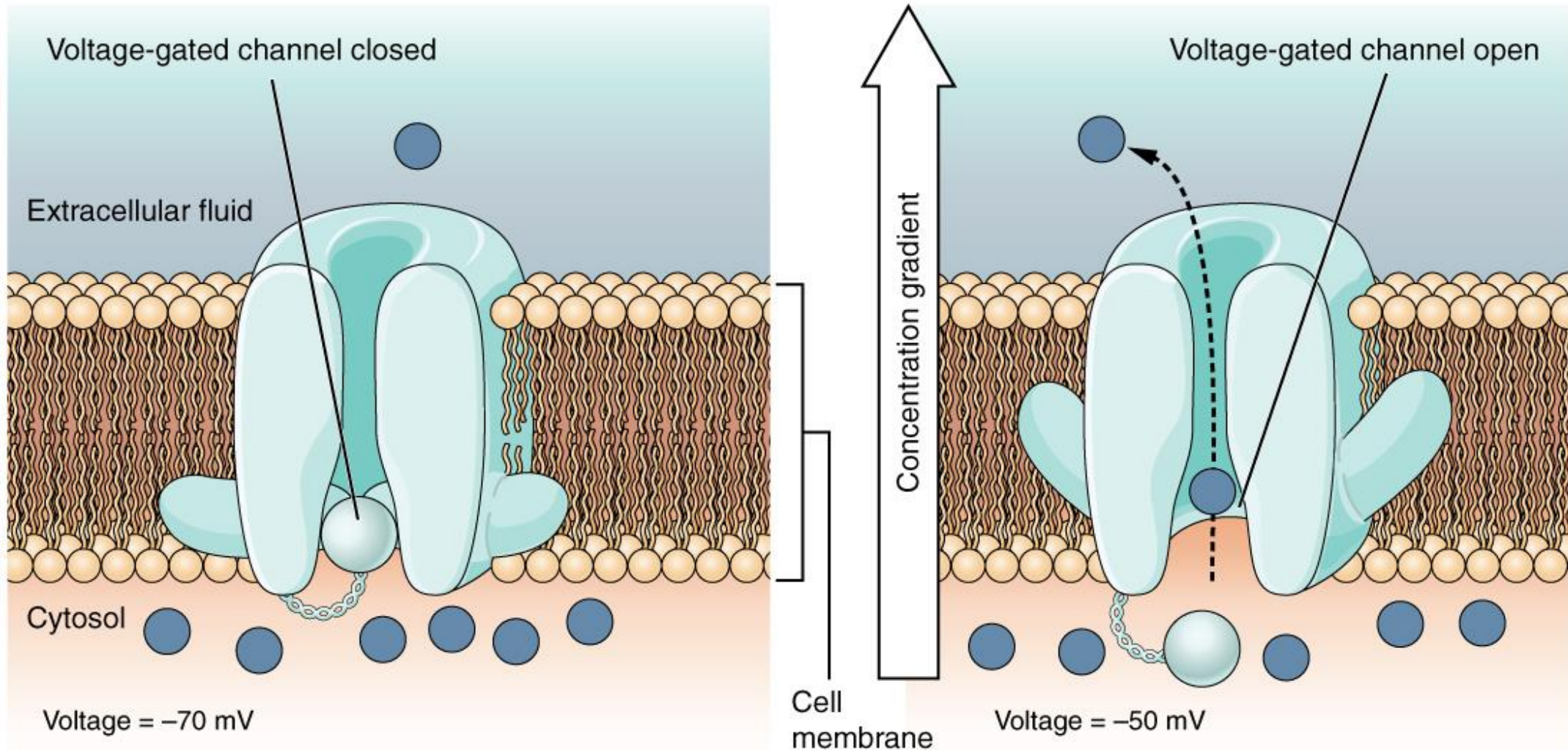
iyon kanalları

Uyarıya bağlı olarak iyon kanallarının çeşitleri:

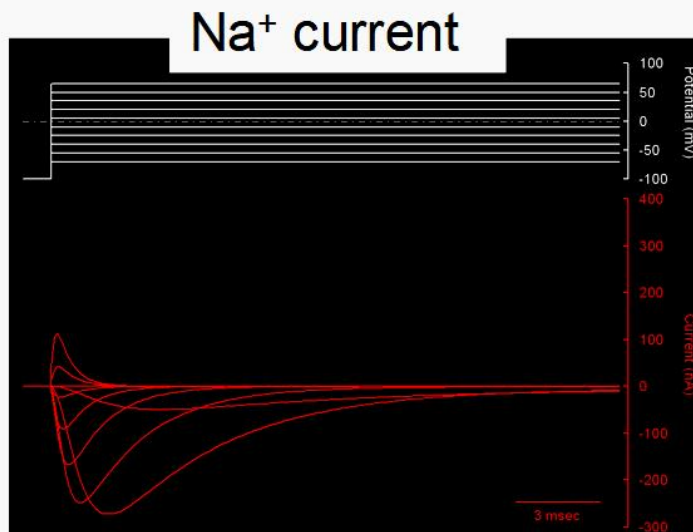
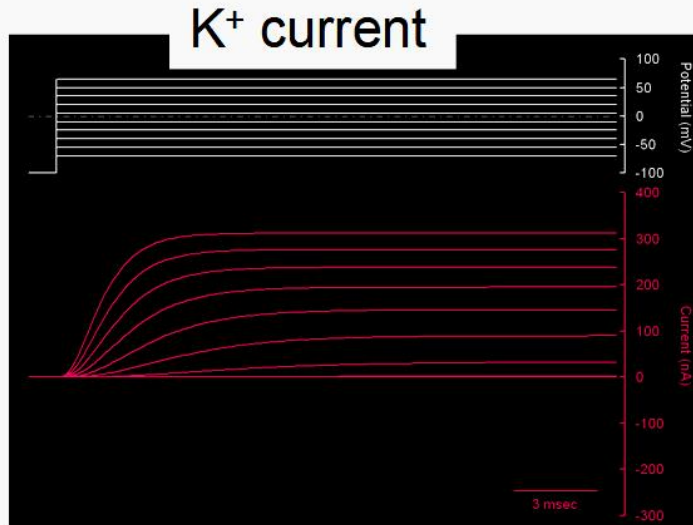
1. Sızıntı kanalları: açılıp kapanmaları rastgeledir.



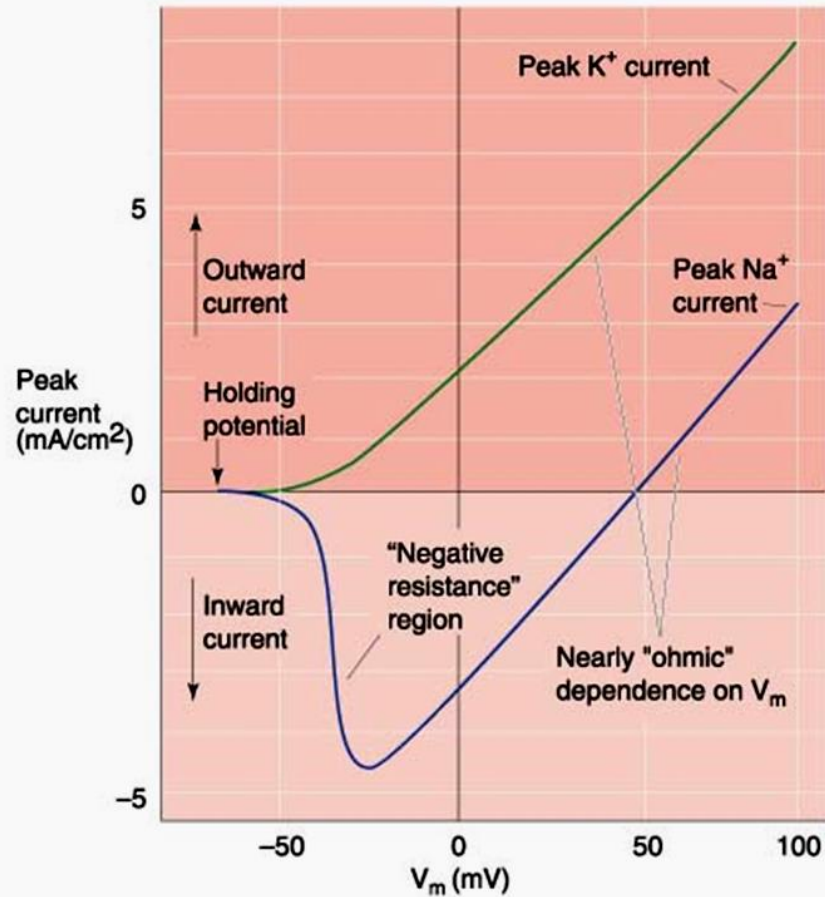
2. Voltaj kapılı kanallar



Na ve K kanallarının akım-voltaj karakteristikleri



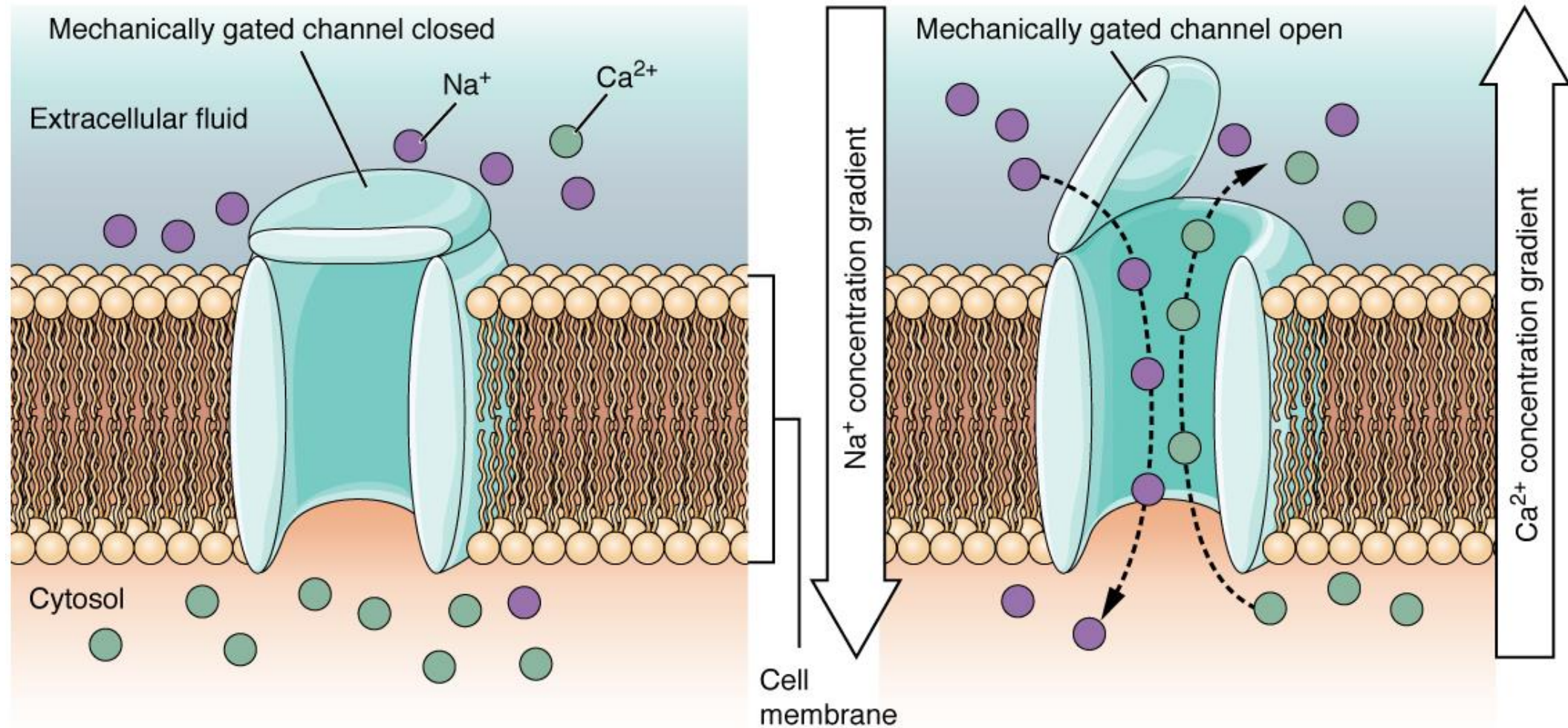
D MACROSCOPIC PEAK I-V CURVES



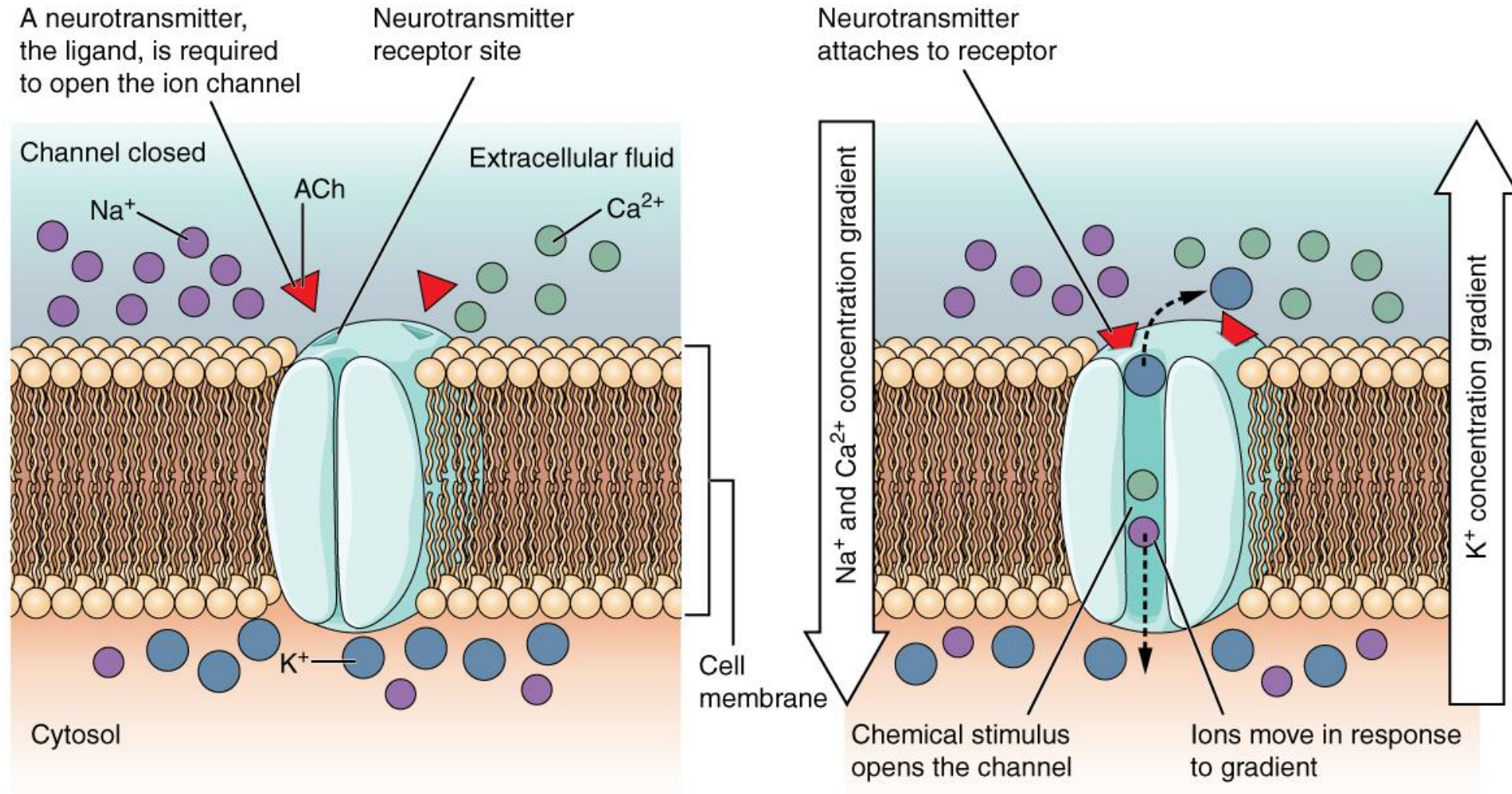
Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

$$I_x = G_x (V_m - E_x)$$

3. Mekanik kapılı kanallar



4. Ligand kapılı kanallar

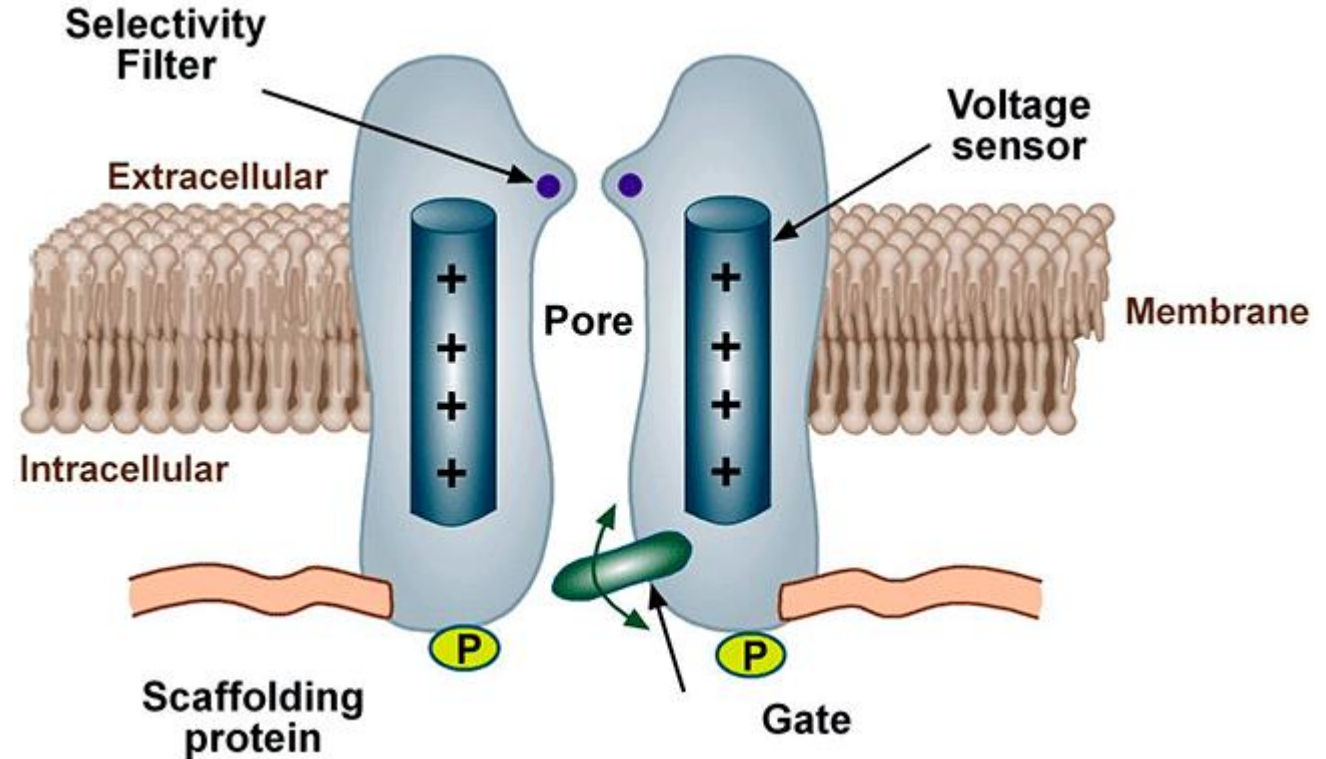


Ligand kapılı kanalların çeşitleri:

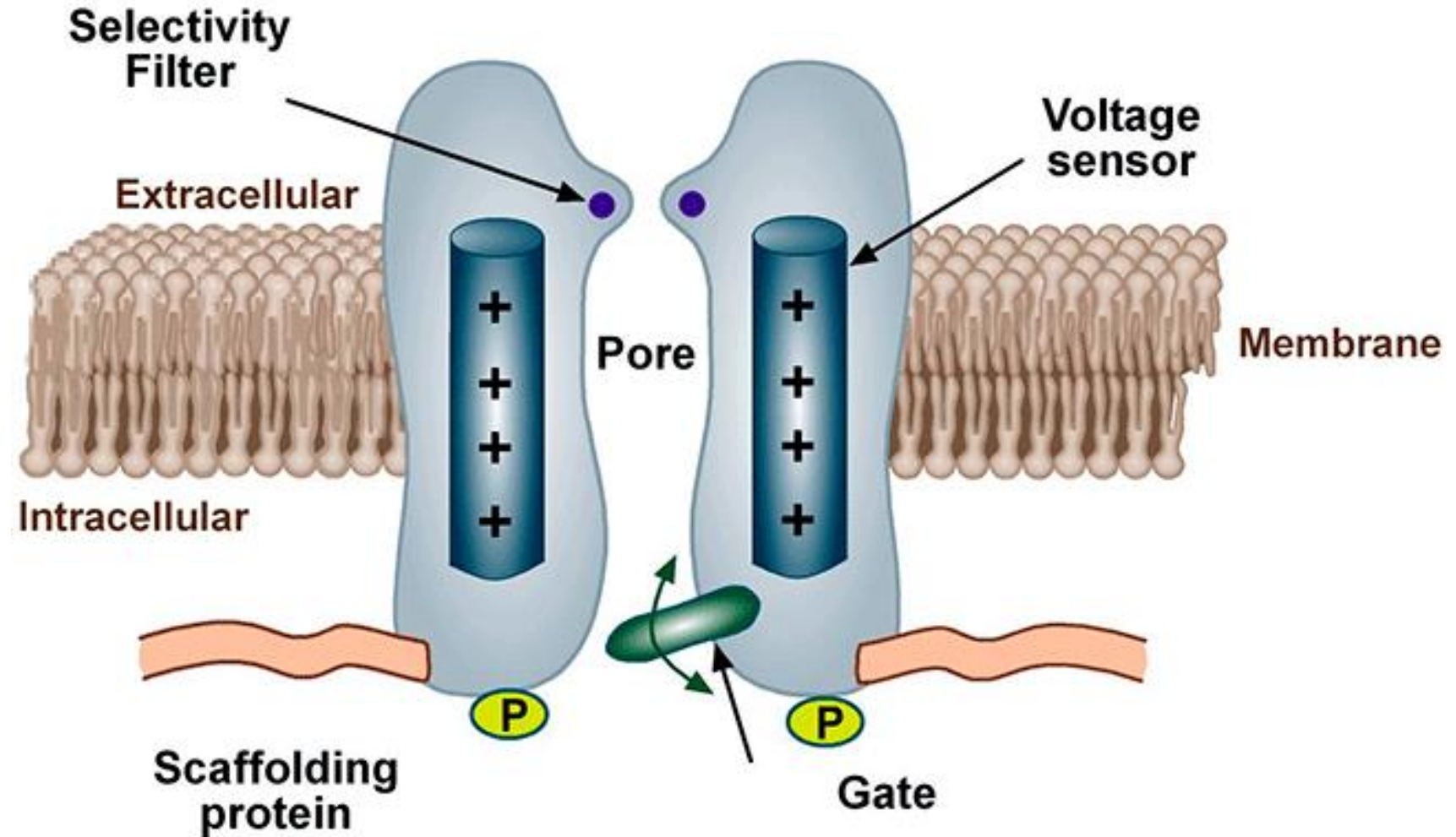
- 1. Hücre dışı uyarılar ile aktive olan ligand kapılı kanallar
 - The receptors of the cys-loop family (nicotinic receptors, 5-HT₃, GABA_A and GABA_C, glycine and serotonin)
 - The glutamate activated cationic channels (NMDA, AMPA, kainate receptors)
- 2. Hücre içi uyarılar ile aktive olan ligand kapılı kanallar
 - ATP sensitive potassium pump
 - Calcium activated-potassium pump, chloride pump
 - G-protein activated potassium pump
 - Aquaporin (cGMP gated ion channels)

İyon kanallarının yapısı:

- Voltaj bağımlı iyon kanallarının yapısını,
 - Seçicilik özelliğini belirleyen seçici filtreler
 - Sahip oldukları kapılar
 - voltaj sensörleri



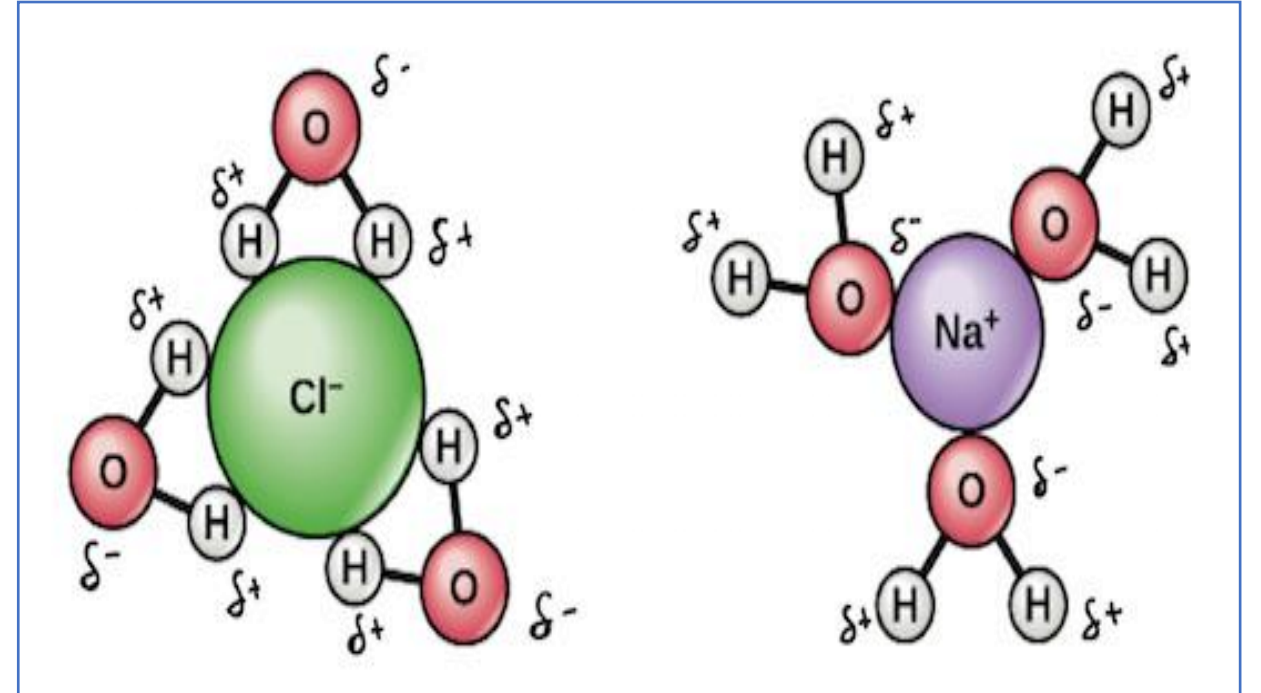
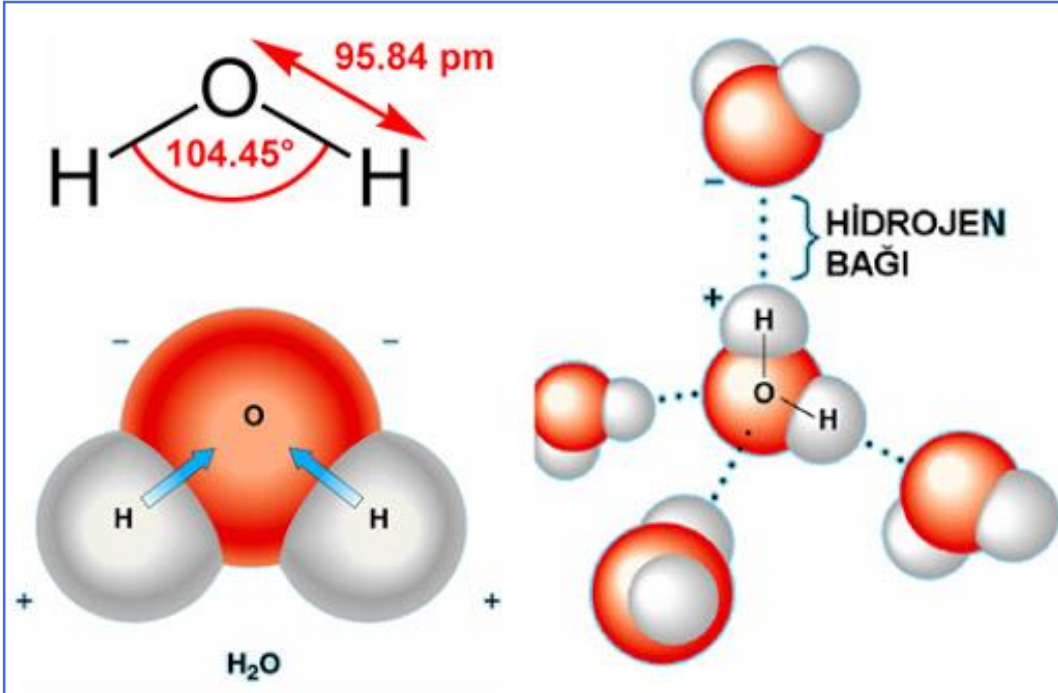
Seçicilik



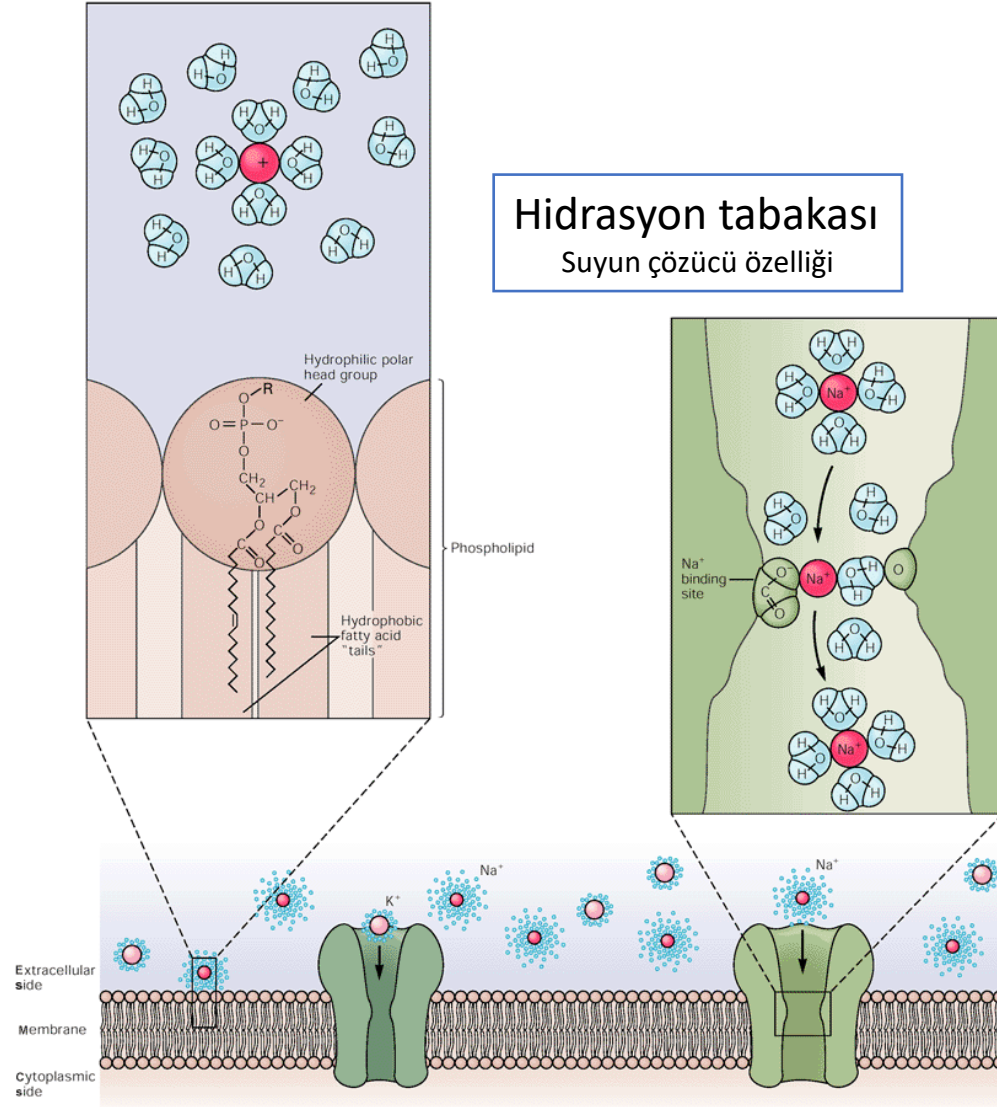
İyon kanallarının seçiciliği

- Çoğu çözünüeni çözebilmesinden dolayı suya "evrensel çözücü" de denir.
- Su genellikle iyonları ve polar molekülleri çok iyi çözerken apolar molekülleri çözmekte o kadar da iyi değildir.

Su molekülündeki eşit olmayan yük dağılımı oksijenin hidrojene bağlı olarak daha büyük bir elektronegatiflik (ya da elektron isteği) göstermesine neden olur : O-H bağlarında paylaşılan elektronlar O atomunda H atomundan daha fazla zaman geçirirler.



İyon Kanalları



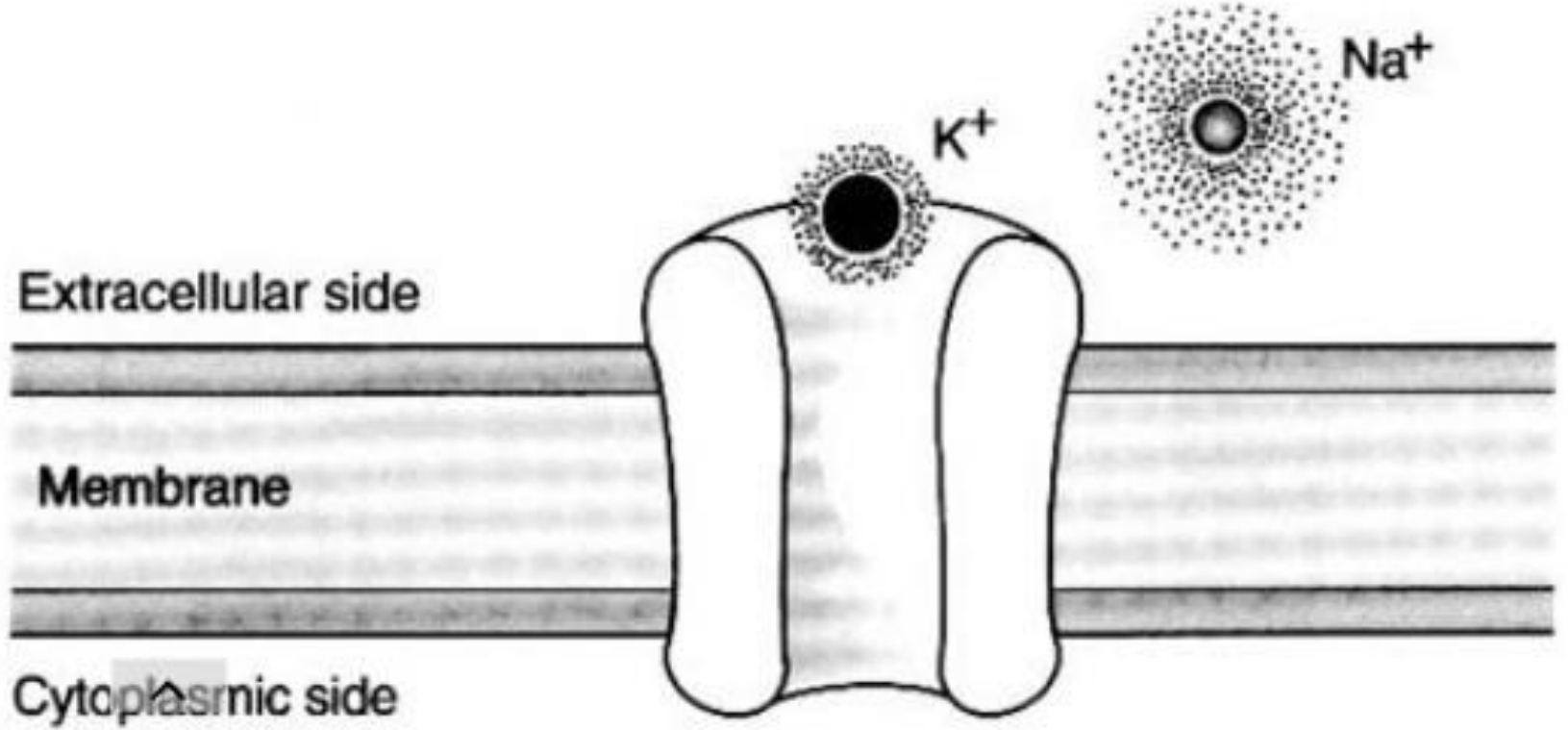
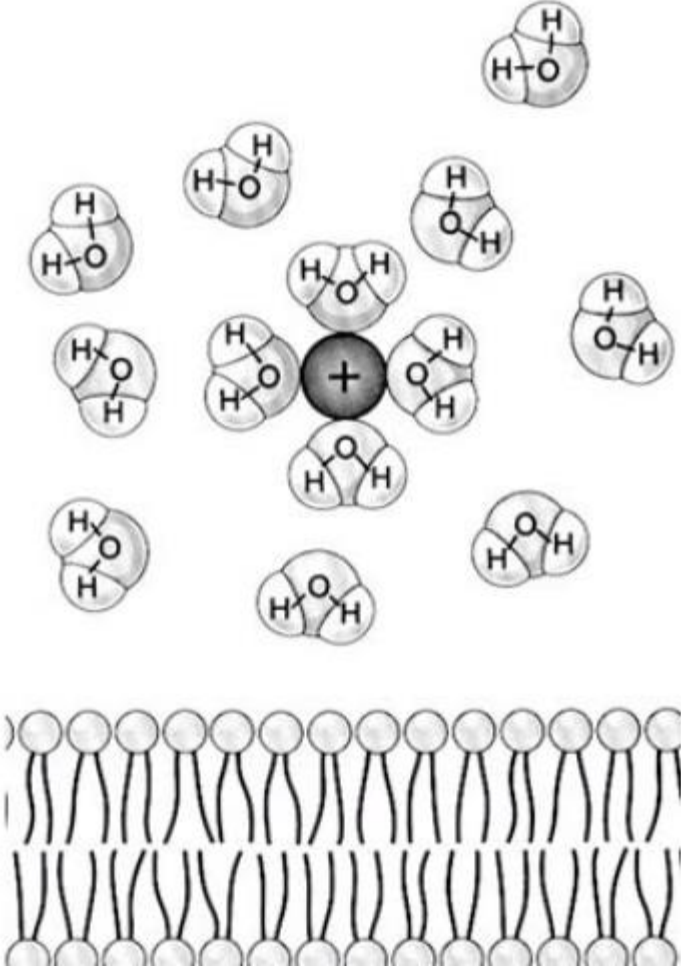
İyonik geçirgenlik

- membranın hidrofobik özelliğine
- Su ile etkileşimine (hidrasyon tabakası)
- İyon kanalının seçiciliğine bağlıdır

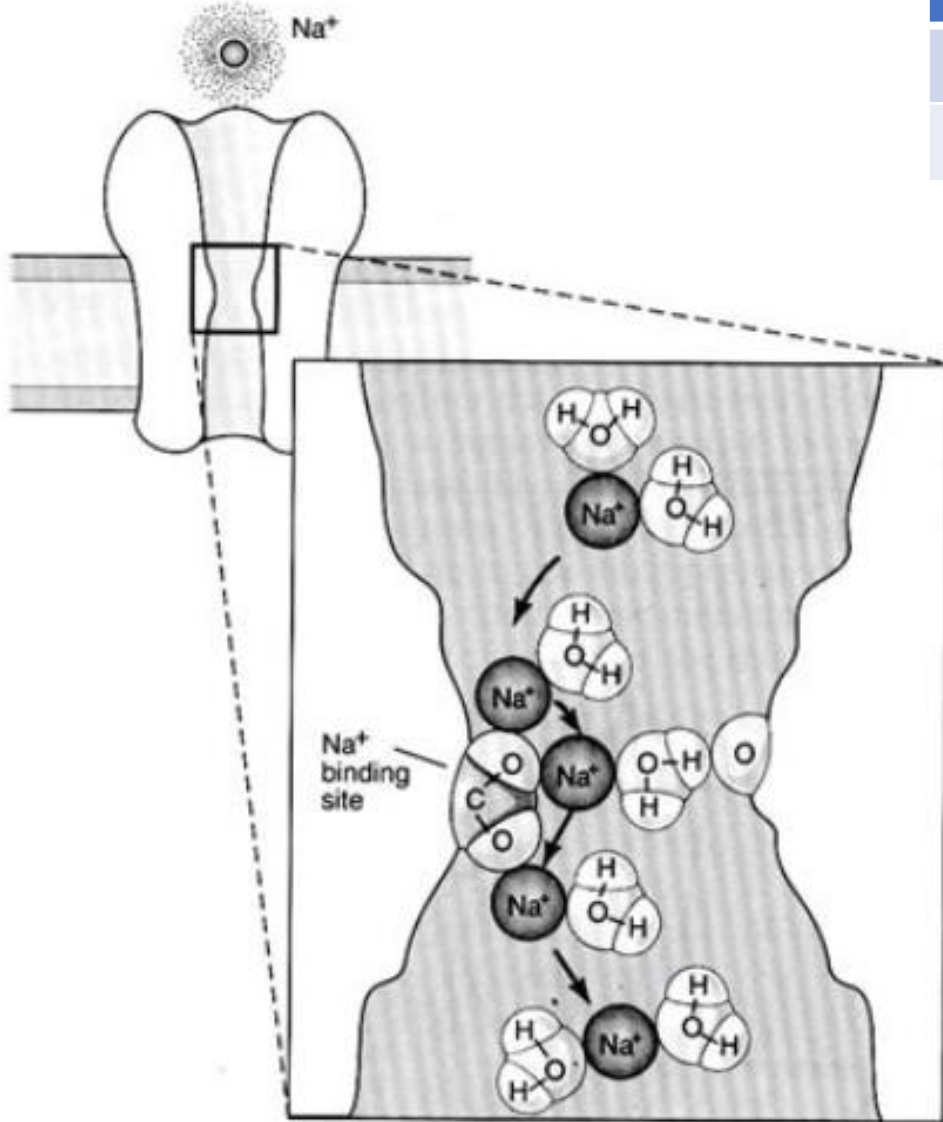
**Na ve K hidrasyon tabakasına
dikkat ediniz**

Seçicilik

İyon	Atom ağırlığı	Kristal örgüdeki yarıçapı (nm)	Çözeltide etkin yarıçapı (nm)
Na ⁺	22.99	0.098	0.185
K ⁺	39.10	0.133	0.126



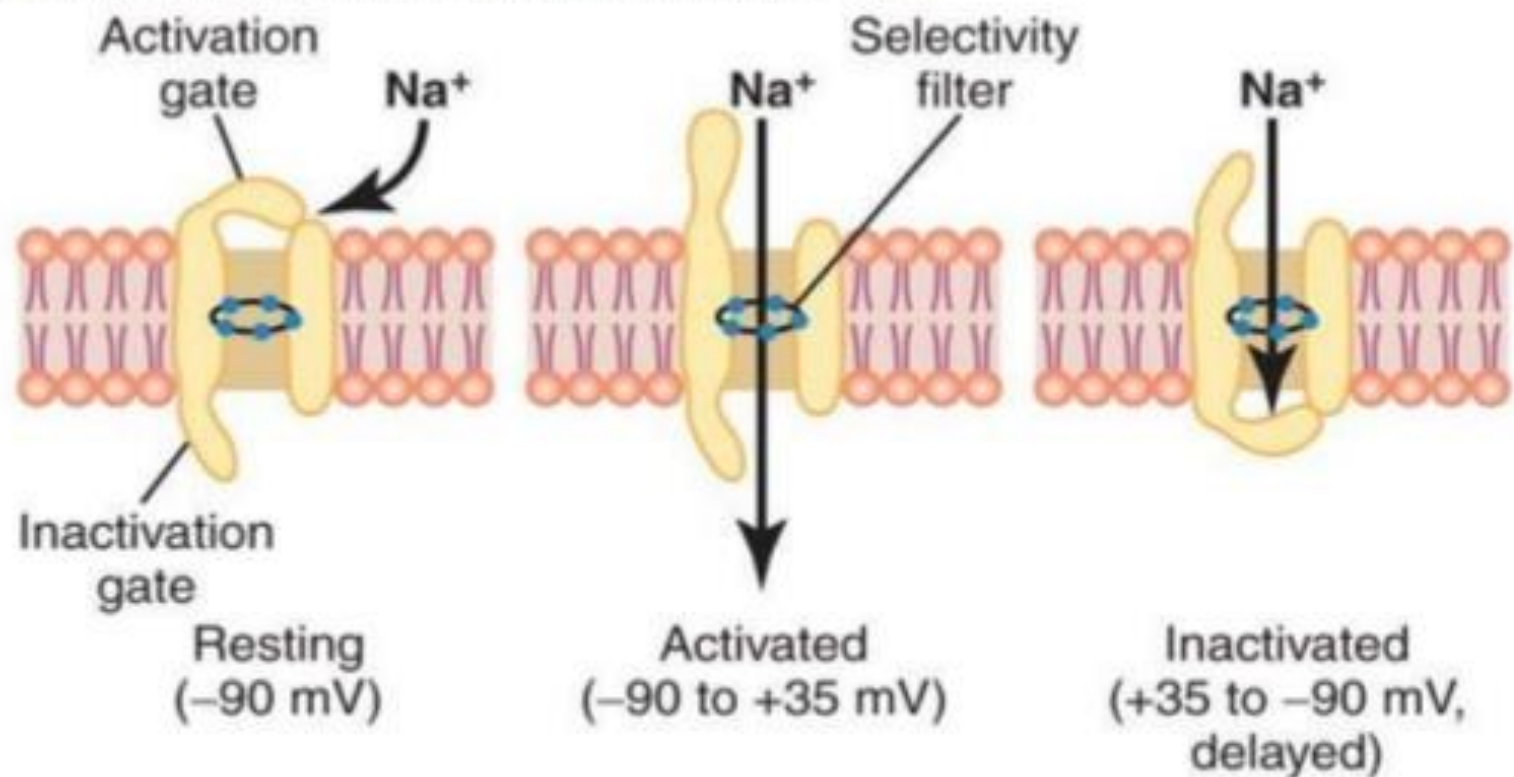
Seçicilik



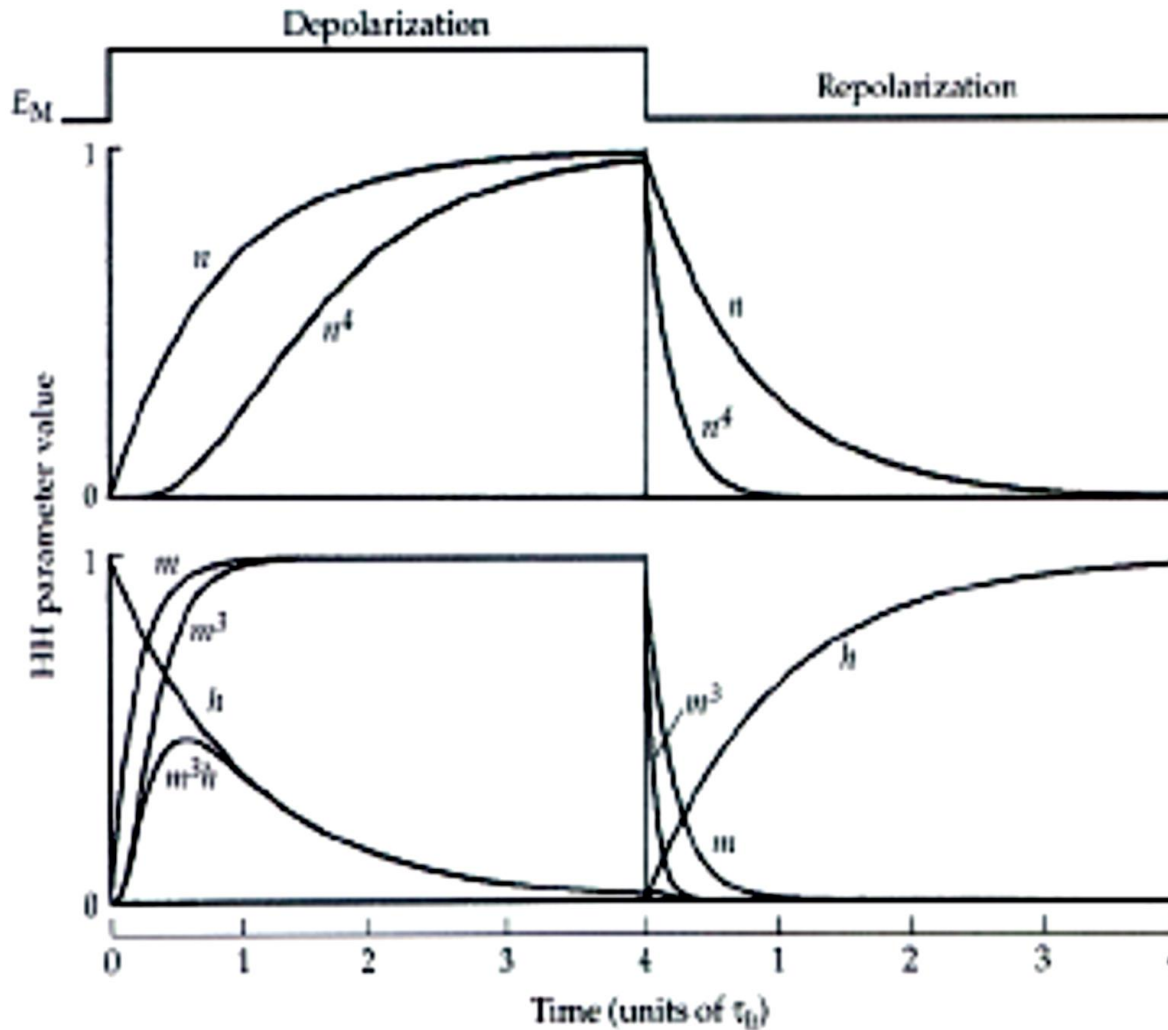
İyon	Atom ağırlığı	Kristal örgüdeki yarıçapı (nm)	Çözeltide etkin yarıçapı (nm)
Na ⁺	22.99	0.098	0.185
K ⁺	39.10	0.133	0.126

STATES OF ION CHANNEL- CLOSED, OPEN, INACTIVATED

Voltage-Gated Sodium Channel Activation and Inactivation of the Channel



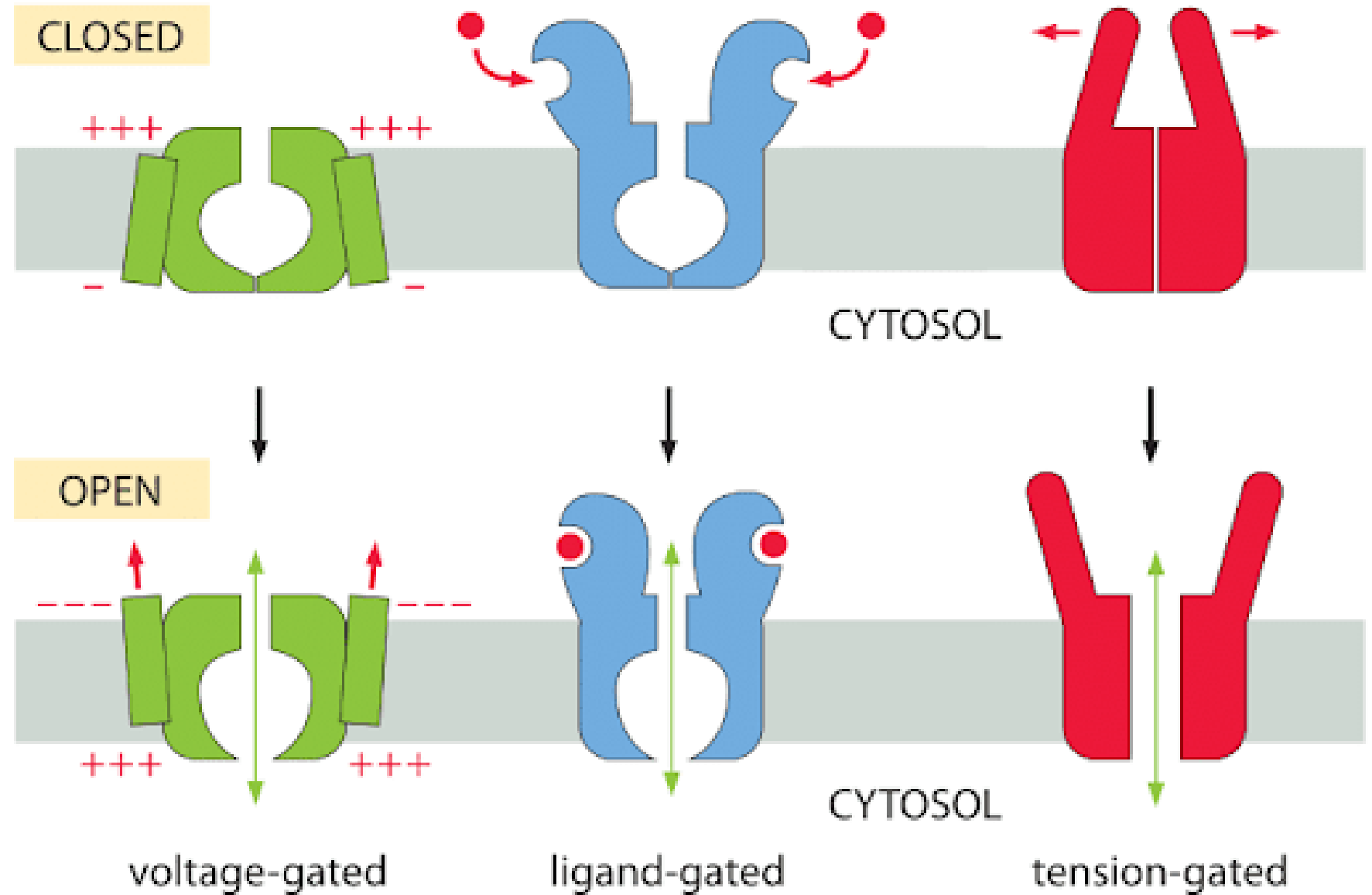
Hodgkin-Huxley analizi: gating particles



2.16 Time Course of HH Model Parameters A purely hypothetical

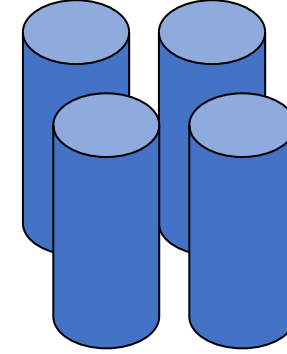
- Hodgkin & Huxley K^+ ve Na^+ kondüktanslarının voltaj ve zamanın non-linear fonksiyonları olduğunu gösterdiler;
 - Bu dinamikleri tanımlamak için kapılama parçacıkları (gating particles) fikrini öne sürdüler
 - Farklı membran potansiyellerinde kondüktansın büyüklüğünü ve zamansal değişimini belirlediler
 - Ölçülen parametreler üzerinden membran potansiyelinin değişimini açıklayan ampirik bir model geliştirdiler.

Gating:

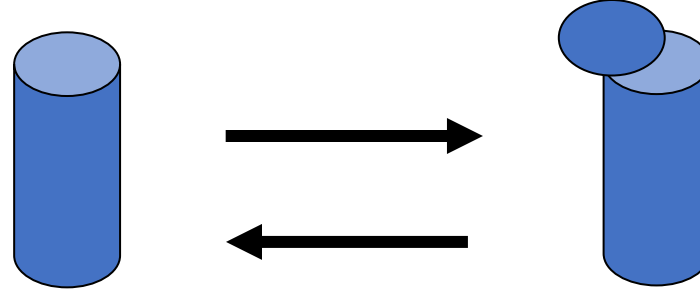


Potasyum Kanalı

- Voltaj bağımlı potasyum kanalının açılıp kapanmasını sağlayan birbirine benzer 4 ünitesi var



- Her ünite “açık” veya “kapalı” durumda olabilir



- Kanal ancak bu 4 parçacık aynı anda açık duruma geldiğinde açıktır; yani iyon geçirebilir

Potasyum Kanalı

- Bir ünitenin açık olma olasılığı:
- Kanalın açık olma olasılığı:
- Bir membran parçasının bütün kanallar açık iken K^+ kondüktansı:
- Bir ünitenin açık olma olasılığı n iken membran parçasının K^+ kondüktansı :



$$I_m = I_i + I_C$$

$$I_m = I_{Na} + I_K + I_L + I_C$$

$$I_m = g_{Na}(V - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + g_L(V - E_L) + C \frac{dV}{dt}$$

n

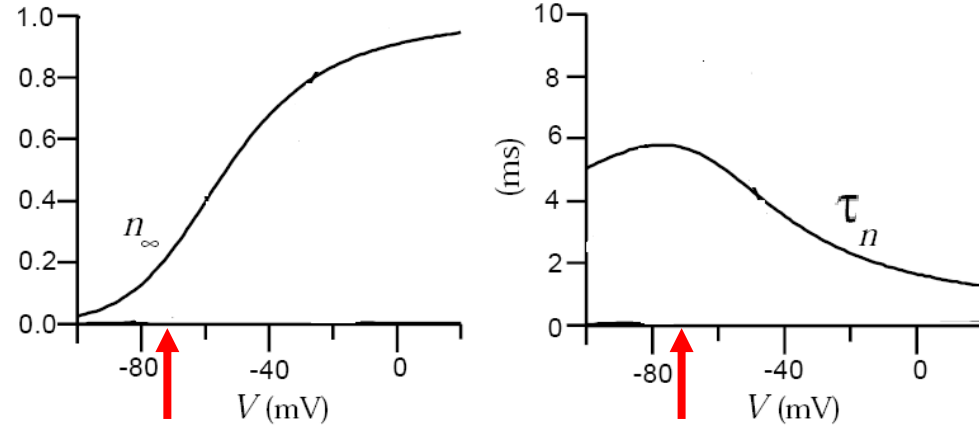
$$n.n.n.n = n^4$$

\bar{g}_K

$$g_k = \bar{g}_K n^4$$

Potasyum kanal parametrelerinin membran potansiyeliyle iliřkisi

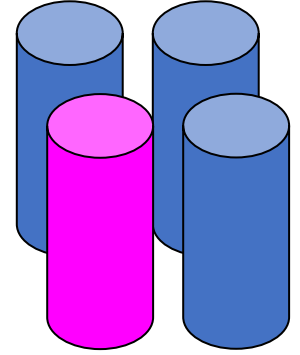
Dinlenim zar potansiyelinde K^+ kanalı kapalıdır



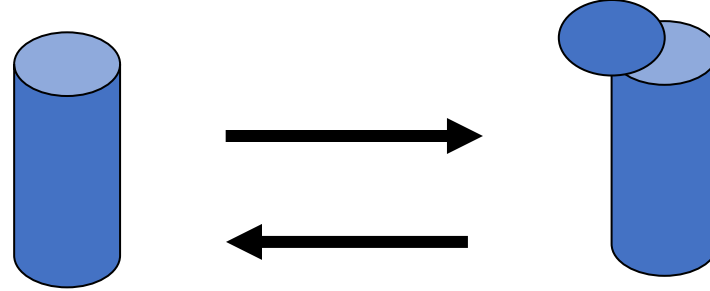
- n kapısı depolarizasyonla açılır ve zaman sabiti kısalır (kinetiği hızlanır)
- Yüklü parçacıkların hareketi hem **zamana** hem **voltaja** bağımlı

Sodyum Kanalı

- Sodyum kapısı 3 adet birbirine benzer *hızlı (aktivasyondan sorumlu)* üniteyle bir adet *yavaş (inaktivasyondan sorumlu)* üniteden oluşur



- Her ünite “açık” veya “kapalı” durumda olabilir



- Kanal ancak bu 4 parçacık aynı anda açık konuma geldiğinde açıktır; yani iyon geçirebilir

Sodyum Kanalı

- Bir hızlı ünitenin açık olma olasılığı: m
- Bir yavaş ünitenin açık olma olasılığı: h
- Kanalın açık olma olasılığı: $m^3 h$
- Bir membran parçasının bütün kanallar açık iken Na^+ kondüktansı: \bar{g}_{Na}
- Bir membran parçasının Na^+ kondüktansı: $g_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h$

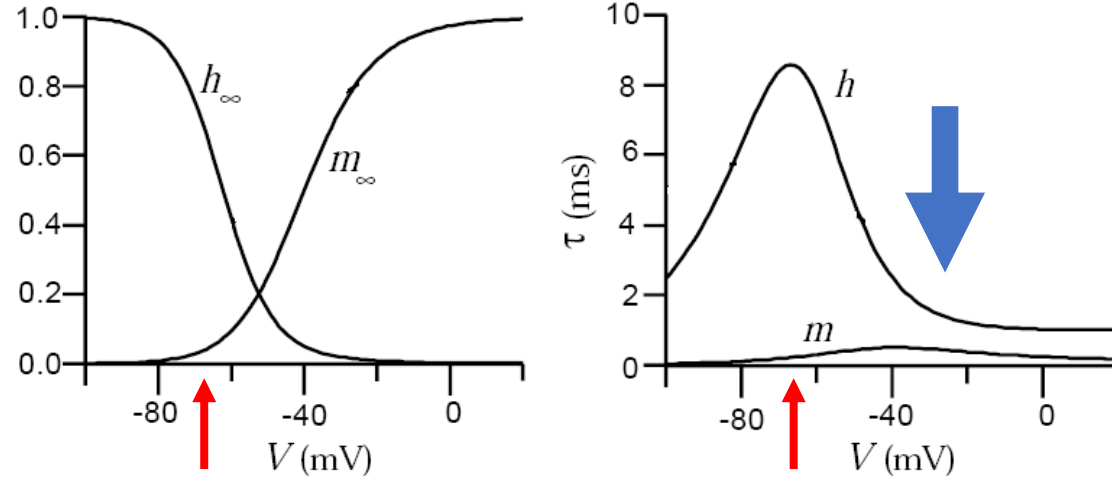


$$I_m = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}} + I_{\text{C}}$$

$$I_m = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) + \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V - E_{\text{K}}) + g_{\text{L}} (V - E_{\text{L}}) + C \frac{dV}{dt}$$

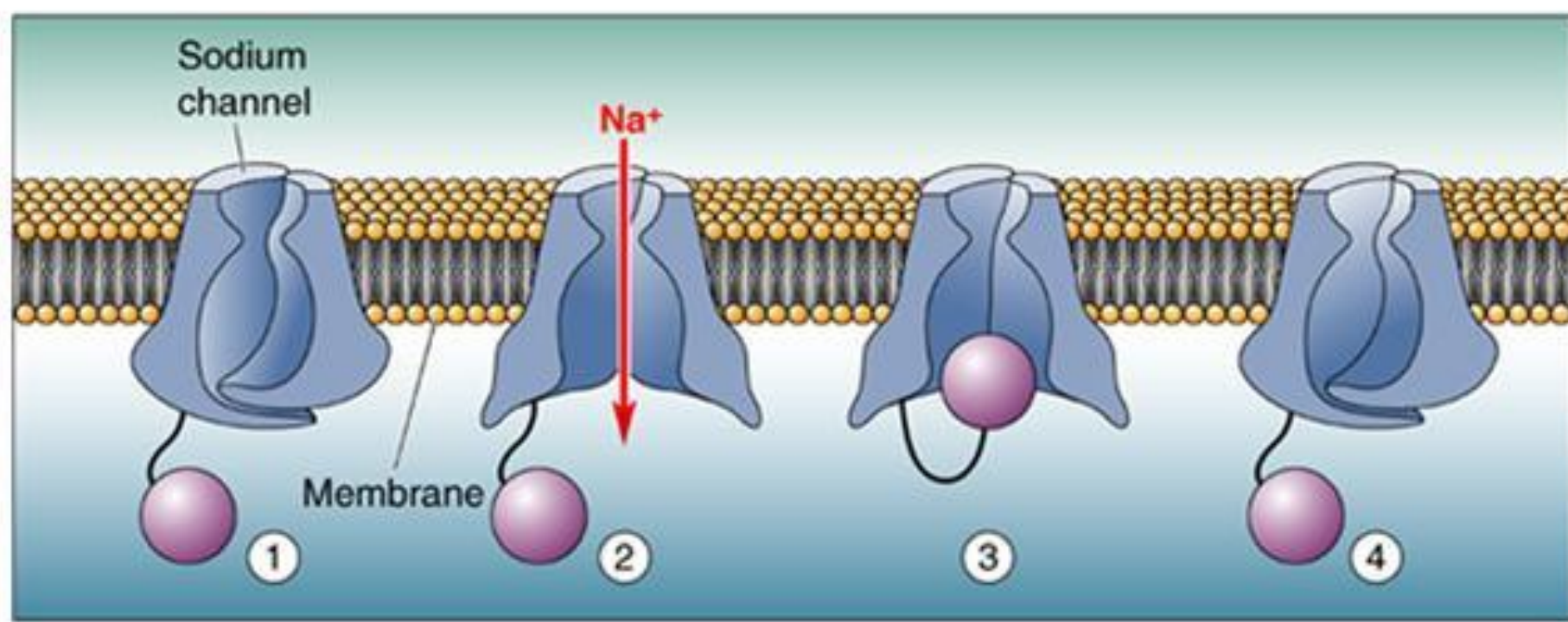
Sodyum kanal parametrelerinin membran potansiyeliyle iliřkisi

Dinlenim zar potansiyelinde yavaş olan h kapısı açık
Dinlenim zar potansiyelinde hızlı olan m kapısı kapalı

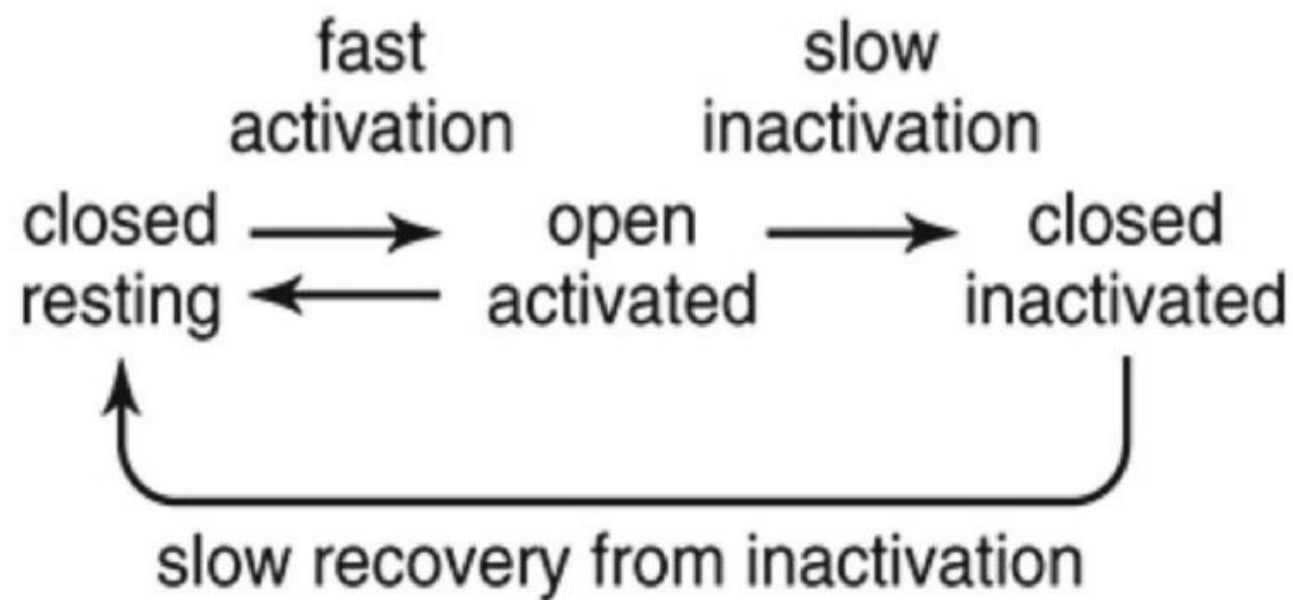


m (aktivasyon) kapısı depolarizasyonla açılırken h (inaktivasyon) kapısı kapanır ve zaman sabitleri de değişir (kinetiği voltajla değişir)

Yüklü paracıkların hareketi hem **zamana** hem **voltaja** bağımlı



(c)



Aktif Membranda Akımlar

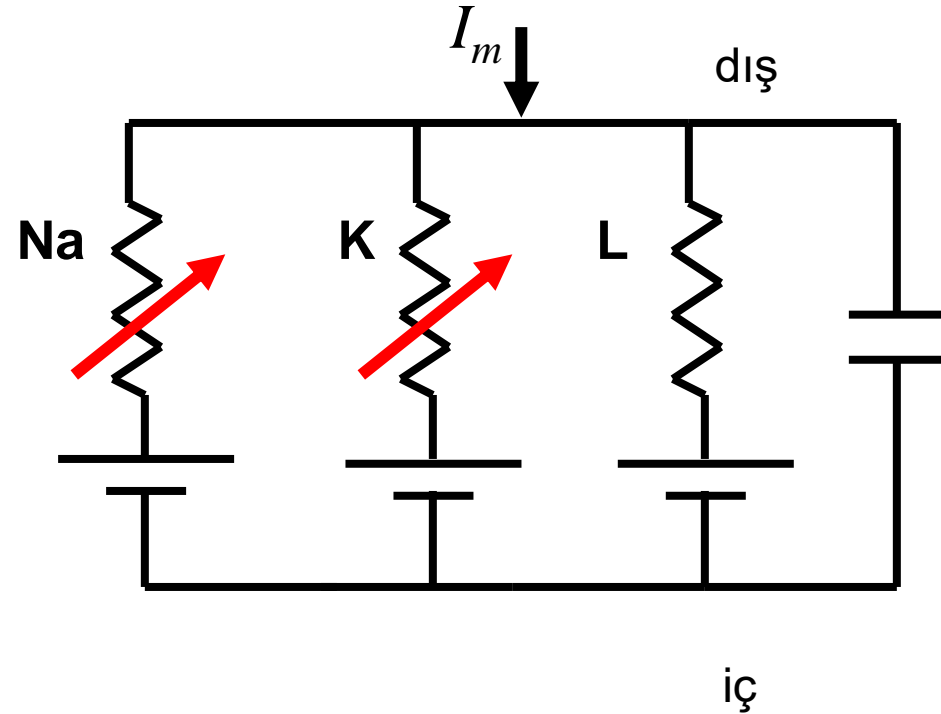
$$I_m = I_{Na} + I_k + I_L + I_C$$

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na})$$

$$I_k = g_k(V - V_k)$$

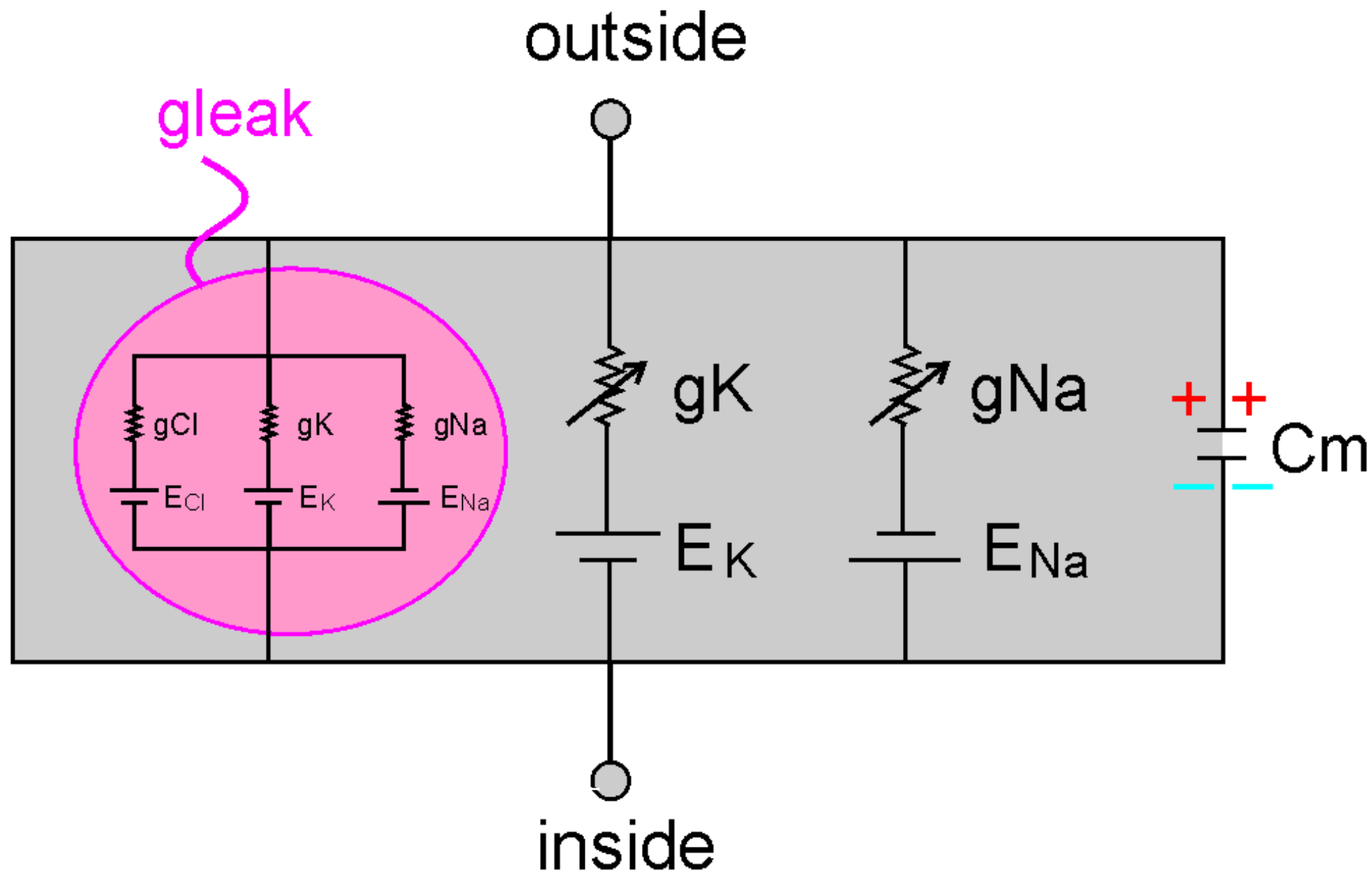
$$I_L = g_L(V - V_L)$$

$$I_C = C \frac{dV}{dt}$$



$$I_m = g_{Na}(V - E_{Na}) + g_K(V - E_K) + g_L(V - E_L) + C \frac{dV}{dt}$$

Aktif membran modelinde bazı kondüktanslar zamana ve membran potansiyeline bağlı olarak değişebilir (voltaj kapılı kanallar).



Voltaj-Kapılı Sodyum Kanalı

- Polipeptid yapıdaki dört üniteden oluşur
- Çok küçük bir gecikmeyle açılır (aktivasyon süresi kısa)
- Açık kalma süresi ortalama 1 ms civarındadır.
- İnaktivasyon: Bu süreçte depolarizasyon da olsa tekrar açık konuma gelemez.
- Mutlak (Absolute) refrakter periyodun temel nedenidir: Kanallar inaktif durumdadır, yeni bir uyarı oluşamaz.

Voltaj-Kapılı Sodyum Kanalı

Genetik hastalıklar – channelopathies

Toksinler;

- Puffer fish: Tetrodotoxin (TTX)- Na⁺ kanalını tıkama.
- Red Tide: Saxitoxin- Na⁺ kanalını bloke eder
- Batrachotoxin (frog): Kanalın inaktivasyonunu engeller, kanal sürekli açık kalır.
- Veratridine (lilies): Kanalları aktive eder.
- Aconitine (buttercups): Kanalları aktive eder.

Voltaj Kapılı Potasyum Kanalı

Sodyum Kanalı gibi polipeptid yapıdaki dört üniteden oluşur.

- Depolarizasyonla açılır**
- Sodyuma göre oldukça yavaş açılır.**
- Açık kalma süresi uzundur.**
- Membran potansiyelini dinlenim haline getirir.**