

BATRACHOTOXIN ÉS AKONITIN HATÁSA VÁZIZMOK MEMBRÁNPOTENCIÁLJÁRA ÉS TRANSZPORT FOLYAMATAIRA

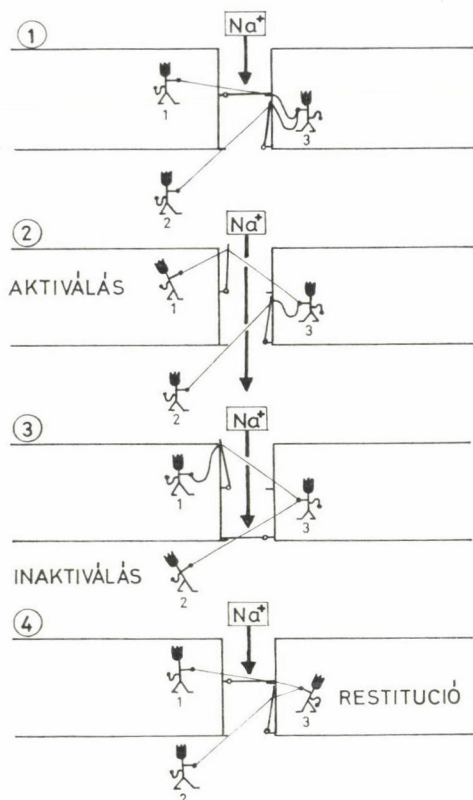
VARGA EMIL és DANKÓ MIKLÓS

Debreceni Orvostudományi Egyetem Élettani Intézete

Az ingerületvezető membránok működését vizsgálva különös jelentőségűnek tűnik a membrán nátrium-csatornájának szerepe. HODGKIN alapvető vizsgálatai óta bizonyított, hogy az ingerületi folyamat kialakulásában ezeknek a struktúráknak nélkülözhetetlen szerepük van. A nyugalomban lévő izommembrán nátrium permeabilitása átlagosan egyszázada a kálium-permeabilitásnak. Az ingerületi folyamat alatt a nátrium-permeabilitás kb. 500-szorosára nő, s így válik lehetővé, hogy a gyors nátrium-csatornán keresztül a kb. 10-szeres iongrádiens, valamint a membrán belső oldalán lévő negatív töltések a nátrium beáramlásának gyors, de átmeneti növekedését hozzák létre (18—24).

A nátrium-csatorna működésére vonatkozó gazdag irodalomból KAUFMANN modelljét mutatom be az első ábrán (26). Mint látható, a nátrium-csatornának tulajdonképpen két kapuja van, egy külső, mely a membránfelszínhez van közelebb s egy belső. A nyugalomban lévő membránon a külső kapu zárva van s így ezen keresztül nátrium ionok nem juthatnak be. Az ingerület — fizioiógias körülmények között a propagáló akciós áram — aktiválja a nátrium-csatornát, azaz kinyílik a külső kapu és megindul a nátrium ionok gyors beáramlása. Ez a folyamat azonban rendszerint ms-nál rövidebb ideig tart, mert az aktiválódás következményeként zárul a belső kapu, azaz bekövetkezik az inaktiválódás és a további nátrium beáramlás megszűnik. Az egész folyamat reverzibilis, s az ingerületi folyamat lezajlása után mindkét kapu visszaáll a nyugalmi helyzetébe.

A nátrium-csatorna működésének mechanizmusa érthető módon egyre inkább az érdeklődés előterébe kerül, mert csak így juthatunk közelebb az ingerületi folyamat megértéséhez, és így ismerhetjük meg az ingerületi folyamat befolyásolhatóságának új útjait. Ilyen irányú vizsgálatok egyik gyümölcsöző útja olyan viszonylag szelektív drogok alkalmazása, melyek a csatorna működését befolyásolják. Jellemző példa erre vonatkozóan a tetrodotoxin (TTX). E halméregről kimutatták, hogy még 10^{-8} g/ml koncentrációban is viszonylag szelektíven gátolja a gyors nátrium-csatornát s ezért megakadályozza a nátrium-permeabilitás növekedését, a nátrium beáramlás fokozódását s így az ingerületi folyamat nem jöhet létre (17, 25, 30, 31). Ugyanakkor a membrán



1. ábra. KAUFMANN modellje a gyors Na-csatorna működésére vonatkozóan. A csatornának 2 kapuja van. A külső viszonylag közelebb van a membrán külső felszínéhez, míg a belső kapu a membrán belső felszínén található. Nyugalomban (1. fázis) a külső kapu zárva van. Depolarizáció hatására megnyílik (2. fázis) egy különleges aktiváló mechanizmus eredményeként (1. sz. ördög). A Na-ionok elektrokémiai grádiensüknek megfelelően haladhatnak át a membránon. Ez váltja ki az inaktíválódási mechanizmust (2. sz. ördög), amely zárja a belső kaput (3. fázis) és leállítja a további ion-áramot. A csatorna vezetőképessége restituuálódik (4. fázis), a külső kapu újra becsukódik, míg a belső kapu kinyílik (3. sz. ördög). (KAUFMANN 11)

egyéb sajátságait hasonló koncentrációban nem befolyásolja. Ily módon a TTX segítségével az ingerületi folyamat mechanizmusára vonatkozóan sok hasznos információt nyertünk.

A DOTE Élettani Intézetében az elmúlt 10 évben behatóan tanulmányoztuk a különböző veratrum alkaloidák vázizom membránra kifejtett hatását. Megállapítottuk, hogy a veratrum alkaloidák nemcsak depolarizálják az izommembránt, hanem a membránpotenciál kifejezett és szabályos ritmusú ingadozását, oszcillációját is kiváltják, mely megfelelő kísérleti körülmények között 15–20 órán keresztül is megfigyelhető (36, 38, 39). Eredményeink szerint a veratrum alkaloidák sem depolarizációt, sem membránpotenciál oszcillációt nem váltanak ki, ha az alkaloidával való kezelés előtt az izmot nátrium mentes oldatban ekvilibráltatjuk (9, 36). Ezen túlmenően a már kialakult membrán-

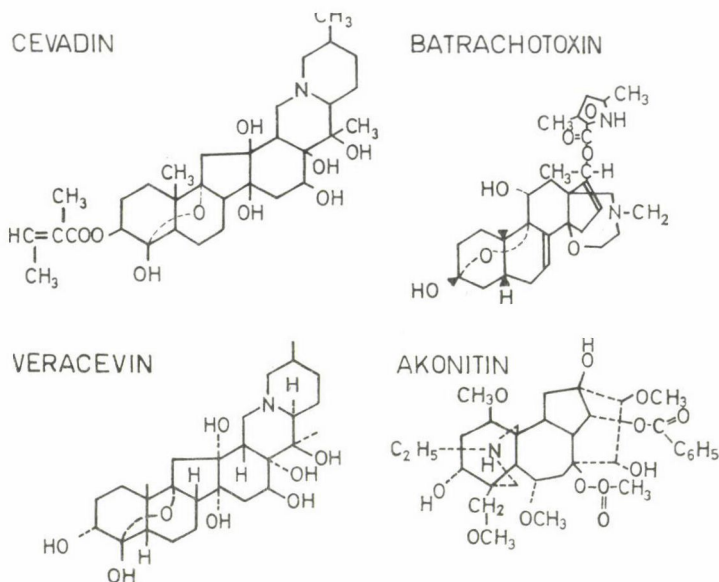
hatások is reverzálhatók ha nátrium mentes oldatban folytatjuk a normál Ringerben cevadinnal kiváltott membránjelenség regisztrálását (9). E megfigyelések egyértelműen bizonyították az extracelluláris nátrium-ionok nélkülözhetetlen voltát a veratrum alkaloidákkal kiváltott membránhatásokban. Ezen túlmenően az is bebizonyosodott, hogy az úgynevezett gyors nátrium-csatornák játszanak szerepet ezekben a folyamatokban, amennyiben TTX kezeléssel meg lehet akadályozni a veratrum alkaloidák membránhatásainak kialakulását, sőt a már kialakult membránhatások is megszűnnek TTX hatására (9, 36).

Az említett eredmények meggyőzően bizonyították, hogy a veratrum alkaloidák valóban hasznosak lehetnek a nátrium-csatorna működésének tanulmányozásában. E vonatkozásban figyelemre méltó az a megfigyelésünk, mely szerint a cevadin hatására kifejlődött legelső potenciál változások időparamétereire több nagyságrenddel eltérnek egymástól és jogosnak látszik az a feltevés, hogy az egymást követő potenciál változások egyes paramétereinek jelentős változása a nátrium-csatorna átalakulásával magyarázható (11).

Elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt érdemes figyelni a nátrium-csatorna működését többé-kevésbé szelektíven befolyásoló alkaloidák hatása és szerkezete közötti összefüggést. A veratrum alkaloidák vonatkozásában pl. OHTA és NARAHASHI vetették fel, hogy összefüggés lehet az egyes veratrum alkaloidák C₄ és C₉ atomjai közötti oxigénhid és az illető alkaloidák depolarizáló hatása között (33). Az általunk eddig vizsgált és hatásosnak talált veratrum alkaloidák valóban tartalmaznak oxigénhidat a C₄ és C₉ atomok között s így lényegében saját eredményeink egybehangzóak voltak OHTA és NARAHASHI előbb említett feltevésével. A drogok struktúrája és membránhatásai közötti összefüggések vonatkozásában kíváncsúnak látszott, hogy a veratrum alkaloidákkal végzett kísérleteinket kiterjesszük más olyan drogokra is, melyek viszonylag szelektíve befolyásolják a nátrium-csatornát, de szerkezetük lényegesen eltérő. Ilyen szempontok alapján választottuk ki a batrachotoxint (BTX) és az akonitint, melyek a veratrum alkaloidákéhoz némileg hasonló módon befolyásolják a nátrium-csatorna működését, de csak a BTX tartalmaz oxigénhidat a C₃ és C₉ atomok között, az akonitin nem (1, 3, 4, 7, 14, 28, 29, 32), (2. ábra).

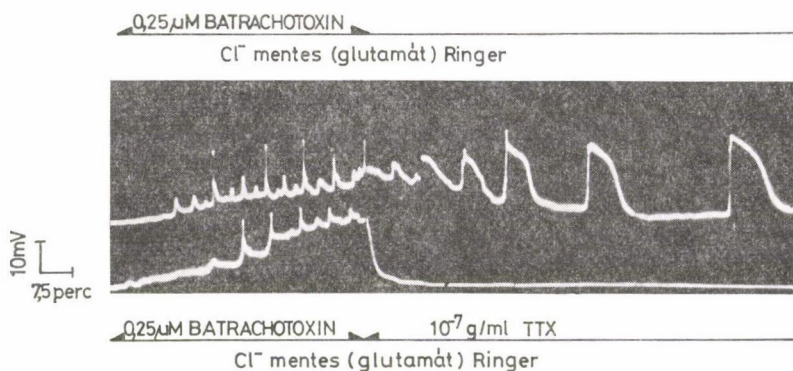
Első kísérleteinkben normál Ringerben inkubált sartorius izmokon vizsgáltuk 1 μ M BTX hatását. Megállapítottuk, hogy 30–60 perc alatt $55,0 \pm 12$ mV-os depolarizáció alakult ki, de membránpotenciál oszcillációt egy kísérletben sem figyeltünk meg. Ezért a továbbiakban klorid-mentes (glutamát) Ringer oldatban inkubált izmokon végeztünk kísérleteket, minthogy korábbi eredményeink szerint a vázizom membrán érzékenyebbé válik a veratrum alkaloidákkal szemben klorid-mentes milióban (10 12.).

Egy jellemző regisztrátum látható a 3. ábrán. E kísérleteinkben az izompár mindkét tagját úgynevezett szeparáló kádban inkubáltuk, mely lehetővé



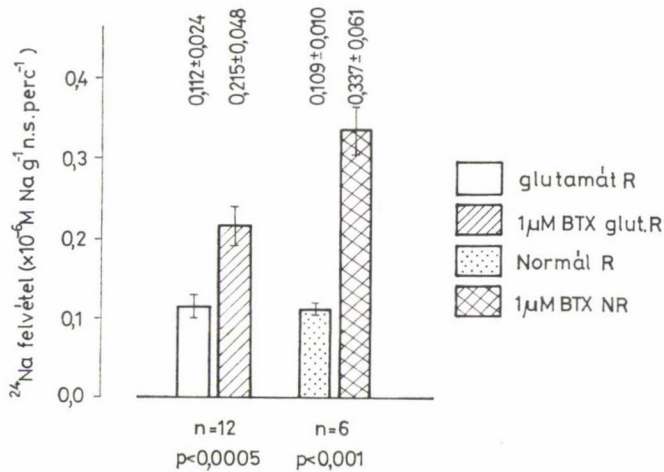
2. ábra. A kísérletekben alkalmazott drogok szerkezeti képlete

teszi az izom véglemez mentes (aneurális) részének gumi-membránnal való elkülönítését a neurális résztől (15, 16). A neurális részt nátrium-mentes (kolin) Ringer oldatban inkubáltuk, hogy az izomnak erre a részére az aneurális részről a depolarizációs folyamatok ne terjedhessenek át. Az izmokat a BTX kezelés előtt 2 órán át klorid-mentes (glutamát) Ringer oldatban ekvilibráltattuk, majd a pár mindkét tagját BTX-al kezeltük. Látható, hogy a pár mindkét tagján depolarizáció alakult ki BTX hatására, de ezenkívül mindkét izmon membránpotenciál oszcilláció is látható. A BTX kezelés befejezése után az izompár egyik tagját BTX-mentes Ringerben inkubáltuk tovább s a felső görbe mutatja,



3. ábra. Batrachotoxin depolarizáló és membránpotenciál oszcillációt kiváltó hatásának regisztrálása szeparáló kádban inkubált m. sartoriusok aneurális részén extracelluláris elvezetéssel

hogy a BTX membránhatása reverzibilis. Kétségtől megglehetősen hosszú idő volt szükséges mind a repolarizációhoz, mind a membránpotenciál oszcilláció megszűnéséhez. Jellemzőnek tartjuk azt a megfigyelést, hogy a repolarizációval egyidejűleg nő az oszcillációs hullámok amplitúdója. Hasonló megfigyelésünk már a veratrinnal is volt, amikor a már kialakult membránpotenciál oszcilláció stádiumában alkaloida mentes Ringer oldattal mostuk, ill. inkubáltuk az izmot (40). Az ábra alsó görbéje azt mutatja, hogy ha 10^{-7} g/ml TTX-el kezeljük az



4. ábra. Batrachotoxin hatása normál és glutamát Ringerben inkubált izmok ^{24}Na felvételére. Az izompárok egyik tagját 2 óráig ekvilibráltattuk glutamát Ringerben. Ezt követően a teszt izmokat 45 percig $1 \mu\text{M}$ batrachotoxint tartalmazó inaktív majd 20 percig ^{24}Na -ot tartalmazó aktív glutamát Ringerben inkubáltuk. Egyidejűleg a kontroll izmok 45 percig inaktív majd 20 percig aktív glutamát Ringerben voltak. Az oszlopok magassága a ^{24}Na felvétel átlagértékét, a függőleges vonalak a szórását (S. D.) mutatják

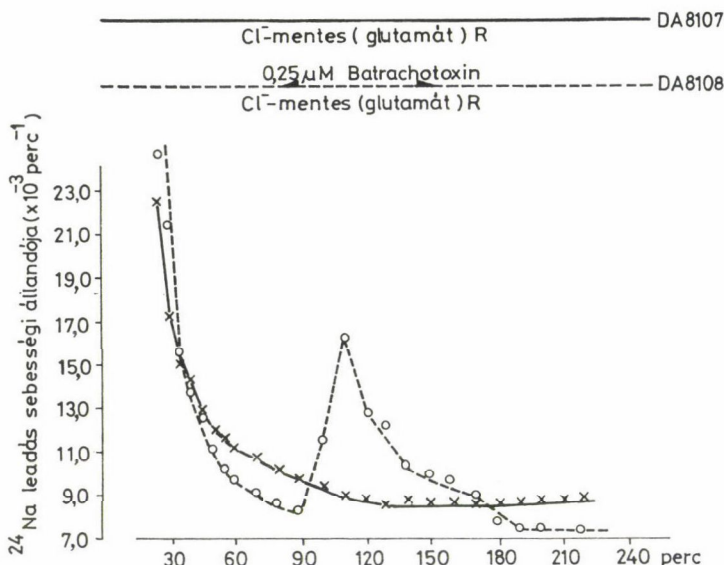
izmot, akkor a membránpotenciál oszcilláció azonnal megszűnik és a membrán viszonylag gyorsan repolarizál. E megfigyelések részben arra engednek következtetni, hogy az oszcillációs aktivitás és a depolarizáció is a gyors nátrium-csatorna működéséhez kötött folyamat. Másrészt az oszcilláció amplitúdójának a repolarizációval egyidejűleg megfigyelt növekedése valószínűleg a jelenség membránpotenciál függésével magyarázható, amint azt a cevadinra vonatkozóan már bebizonyítottuk (13).

Ezek után érdemesnek látszott a BTX nátrium transzportra kifejtett hatását is párhuzamba állítani a veratrum alkaloidák nátrium transzportra kifejtett hatásával. A ^{24}Na -al végzett nátrium-felvételt és leadást KEYNES és SWAN (27) módszerével, a számításokat pedig CALDWELL és KEYNES (2) eljárása szerint végeztük.

A 4. ábrán mutatjuk be 12, ill. 6 izompáron végzett kísérletünk átlageredményeit. Az első oszloppár mutatja, hogy a glutamát Ringerben inkubált

izmokon kb. 2-szeresére nőtt az izmok ^{24}Na felvétele $1\ \mu\text{M}$ BTX hatására. Látványosabbá, hogy az izmok nyugalmi ^{24}Na felvétele normál Ringerben és klorid-mentes milióban hibahatáron belül azonos. Végül a második oszloppár azt mutatja, hogy a normál Ringerben inkubált izmok $1\ \mu\text{M}$ BTX háromszorosára növeli az izmok ^{24}Na felvételét.

További kísérleteinkben a nátrium leadásra kifejlett BTX hatást vizsgáltuk. Az 5. ábrán illusztrált kísérlet típusban a ^{24}Na -ot az izompár mindkét tagján klorid-mentes glutamát Ringerben adattuk le. A deszaturációs periódus 90. percétől 1 órán át az izompár egyik tagját BTX-el kezeltük. Mint látható,



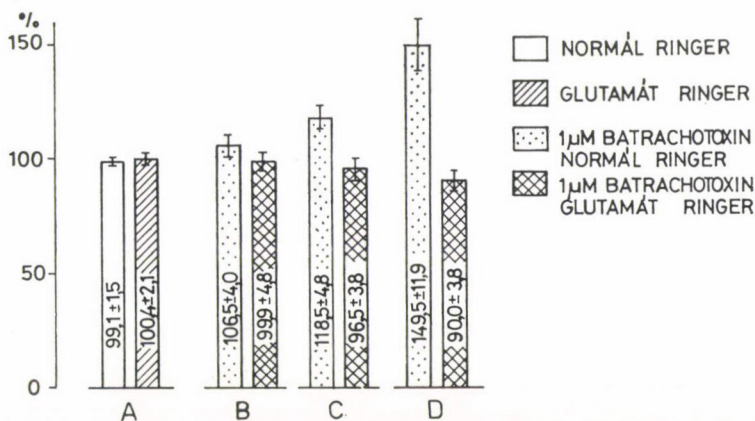
5. ábra. Batrachotoxin hatása normál és glutamát Ringerben inkubált izmok ^{24}Na leadására. Az izompárokat 2 óráig inaktív glutamát Ringerben majd 3 óráig ^{24}Na -t tartalmazó aktív glutamát Ringerben tartottuk. Az izmok deszaturációját is glutamát Ringerben végeztük

BTX hatására a ^{24}Na leadás sebességi állandója átmenetileg kb. kétszeresére nő. Hangsúlyozzuk a változás átmeneti jellegét, mert rendszerint még a BTX kezelés közben csaknem a kezelés előtti szintre áll vissza a ^{24}Na leadás sebességi állandója. Ez a megfigyelés is teljes mértékben megegyezik a veratrum alkaloidakkal végzett hasonló kísérletek eredményeivel (39). A mechanizmust illetően ez esetben is úgy gondoljuk, hogy tulajdonképpen nem a BTX közvetlen ^{24}Na leadást fokozó hatásáról van szó, hanem a BTX által kiváltott depolarizáció növeli átmenetileg a nátrium leadás rate-koefficiensét.

Minthogy a nátrium-transzport vonatkozásában a fentiek szerint a BTX hatását hasonlóan találtuk a veratrum alkaloidák nátrium-transzportra kifejlett hatásával, feltételeztük, hogy hasonló lehet víztranszportra kifejlett

hatásuk is. Korábban ugyanis megállapítottuk, hogy a veratrum alkaloidák hatására jelentős vízfelvétel figyelhető meg a vázizmokon (5, 6). Nagyon valószínűnek látszott, hogy ez a kifejezett vízfelvétel a fokozott nátrium felvétel következménye vagy kísérő jelensége. Ebben a vonatkozásban már a cevadin-nal végzett kísérletek érdekes összefüggésre hívták fel a figyelmet, amennyiben megállapítottuk, hogy a veratrum alkaloidákra jellemző fokozott vízfelvétel elmarad klorid-mentes Ringerben ekvibráltatott izmokon (12).

A 6. ábrán mutatjuk be 10 izompáron végzett kísérletünk átlag eredményeit. A párok egyik tagját normál, a másik tagját glutamát Ringerben inkubáltuk a kísérlet egész ideje alatt. Mint az „A” oszloppár mutatja, a kétórás

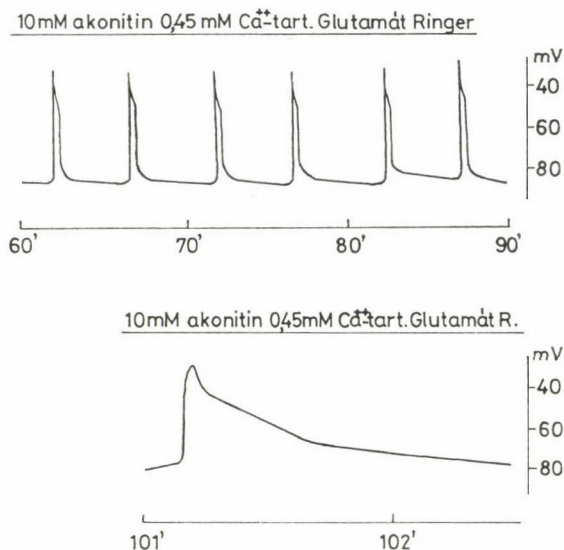


6. ábra. Batrachotoxin hatása normál és glutamát Ringerben inkubált izmok nedves-súly változására. Az „A” oszloppár 2 órás normál, illetve glutamát Ringeres, a „B”, „C”, illetve „D” oszloppár a batrachotoxin kezelés 1., 2., ill. 16. órájának végén mért nedves-súlyt mutatja a kiindulási érték százalékában. A kísérlet kezdetén mért súlyt tekintettük 100%-nak

normál, ill. glutamát Ringeres inkubálás után nem volt értékelhető különbség. Ezt követően az izmokat 1 μM BTX-el kezeltük. Mint látható, a normál Ringerben inkubált izmok ugyanúgy vizet vesznek fel BTX hatására, mint veratrin hatására. Látható továbbá, hogy klorid-mentes (glutamát) milióban ez a vízfelvételt növelő hatás elmarad. Az a tény, hogy a 16 óráig glutamát Ringerben inkubált izmok átlagos nedves-súlya 10%-os csökkenést mutat a kiindulási értékhez viszonyítva, nem a BTX kezelés következménye, mert kb. hasonló nedves-súly csökkenést tapasztaltunk korábbi kísérleteinkben is, melyekben alkaloida mentes glutamát Ringerben inkubáltuk az izmokat hasonlóan hosszú ideig.

Végül a bevezetésben említett szempontok alapján további kísérleteinkben az akonitin vázizom membránra kifejtett hatását tanulmányoztuk. Normál Ringerben inkubált izmokon lényegében a BTX-hez hasonló eredményeket kaptunk, amennyiben csak depolarizáció fejlődött ki akonitin hatására, de membránpotenciál oszcilláció nem.

A 7. ábrán látható egy jellemző kísérletünk, melyben alacsony Ca tartalmú glutamát Ringerben inkubáltuk az izmokat. Mint látható, az akonitin kezelés 3. félórájában intracelluláris regisztrálással nyert görbe szabályos membránpotenciál oszcillációt mutat, kb. 50 mV-os amplitudójú és nagyon alacsony frekvenciájú hullámokkal. Az ábra alsó részén lévő nagyobb időfelbontással regisztrált hullám ugyanazokat a jellegzetességeket mutatja, mint a veratrum alkaloidák hatására kialakult hullámok.



7. ábra. Akonitin hatására kialakuló membránpotenciál változások intracelluláris regisztrátuma. Az akonitin kezelés előtt 2 órán át alacsony Ca tartalmú glutamát Ringerben ekvilibráltattuk az izmot. Az abszcissa az akonitin kezelés kezdete óta eltelt időt mutatja. Az ábra alsó része egy oszcillációs hullámot a felső részhez viszonyítva 15-ször nagyobb időfelbontással ábrázol

Az akonitinnel végzett kísérletek kiegészítéseként 6 órán keresztül kloridmentes Ringer oldatban akonitinnel kezelt izmok nedves-súlyát hibahatáron belül változatlanul találtuk.

Az ismertetett eredmények azt mutatják, hogy az oxigénhidat tartalmazó BTX valamint az oxigénhidat nem tartalmazó akonitin egyaránt képesek megfelelő kísérleti feltételek között depolarizálni az izommembránt és kiváltani a membránpotenciál tartós oszcillációját. E megfigyelés alapján nem tudjuk megerősíteni OHTA és NARAHASHI már említett feltevését, mely szerint az oxigénhídnak különös szerepet tulajdonítottak a veratrum alkaloidák depolarizáló hatásában.

Ezen túlmenően felvetődik a kérdés, hogy nem jelent-e a membránpotenciál oszcilláció mechanizmusát illetően hasznos információt az a tény, hogy a veratrum alkaloidákétól eltérő struktúrájú drogok megfelelő kísérleti feltételek

között képesek membránpotenciál oszcillációt kiváltani. Korábbi vizsgálataink közben, melyekben a membránpotenciál oszcilláció mechanizmusát vizsgáltuk (8), már felvetődött az a lehetőség, hogy tulajdonképpen az általunk megfigyelt jelenség fizioiógias körülmények között is működik és azonos a SINZ és ISENBERG (34) által leírt kis amplitúdójú, ritmikus potenciál ingadozásokkal. A most ismertetett eredmények alapján feltételezhetőnek látszik, hogy a veratrum alkaloidák, valamint a BTX és akonitin hatása annyiban közös, hogy az izommembrán nátrium-permeabilitását jelentősen és tartósan megnövelik. E feltevés szerint az általunk leírt membránpotenciál oszcilláció a kezeletlen izmokon is megvan és a veratrum alkaloidák, valamint a BTX és az akonitin a nátrium-permeabilitás megnövelésével teszik azt kifejezetté.

SMYTHIES szerint a BTX állandóan nyitva tartja a nátrium-csatornát, míg a veratridin csak az inaktíválást gátolja s az aktivációs folyamat (HODGKIN-HOROWICZ „m” kapu) még működhet (35). Saját, már említett vizsgálataink szerint a veratrum alkaloidák nátrium-permeabilitást növelő hatása részben a csatornák aktiválásával, azaz a külső kapuk kinyitásával, részben az inaktíválás gátlásával magyarázhatók.

Az ismertetett eredmények azt bizonyítják, hogy a BTX kifejezetten növeli a vázizom ^{24}Na felvételét, de jelentős különbség van a normál Ringerben és a klorid-mentes (glutamát) Ringerben inkubált izmok ^{24}Na felvételének fokozásában. Az eredmények gyakorlatilag megegyeznek a cevadinnal végzett kísérletek adataival, mely szerint a cevadin ugyancsak átlagosan háromszorosára növeli a normál Ringerben inkubált izmok ^{24}Na felvételét és csak kétszerezése a klorid-mentes (glutamát) miliőben inkubált izmok nátrium felvételét. Ily módon az a kérdés merült fel, hogy vajon a cevadinnal, valamint BTX-el fokozott nátrium-transzport egy része nem klorid-dependens-e. Ez a kérdés a nátrium-transzportra vonatkozó ismereteink szempontjából különös figyelmet érdemel. Vázizomra vonatkozóan nem ismerünk olyan irodalmi adatokat, mely a nátrium-transzport klorid-függésére vonatkozna. Ebben a vonatkozásban lényegesnek látszik, hogy a nyugalomban lévő izmok ^{24}Na felvétele normál, ill. klorid-mentes (glutamát) Ringerben azonos. Lehetségesnek látszik tehát, hogy nem a nyugalmi, hanem az ingerület alatti fokozott nátrium-felvétel egy része (kb. 50%-a) klorid függő.

Valószínűnek látszik, hogy a BTX és cevadin hatására normál Ringerben következetesen megfigyelhető vízfelvétel fokozódás a fokozott nátrium-felvétellel függ össze. Másrészt, sem a cevadin, sem a BTX, sem az akonitin hatására nem növekszik az izmok víztartalma a klorid-mentes miliőben inkubált izmokon. Ezek alapján felvethető, hogy a fokozott vízfelvétel, mely az említett drogok hatására normál Ringerben következetesen megfigyelhető, esetleg éppen a klorid jelenlétéhez kötött nátrium-transzporttal áll összefüggésben. Erre vonatkozóan azonban csak akkor lehet állást foglalni, ha bebizonyosodik, hogy más aniont tartalmazó klorid-mentes Ringerben is hasonló

eredményeket kapunk a nátrium- és víztranszportra vonatkozóan. Mindaddig ugyanis nem lehet kizárni, hogy adott esetben nem a klorid hiánya, hanem éppen a glutamát jelenléte okozza a nátrium- és víztranszportban megfigyelt különbségeket.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetünket fejezzük ki e helyen is J. W. Daly-nek (Laboratory of Bioorganic Chemistry NIAMDD, Bethesda, USA) a BTX preparátum rendelkezésünkre bocsátásáért.

Köszönjük továbbá Komlóssi Gyuláné, Sárkány Sándorné és Dr. Varga Attiláné asszisztensnőknek a kísérletek kivitelezésében nyújtott lelkes és precíz munkáját.

IRODALOM

1. ALBUQUERQUE, E. X., DALY, J. W.: Batrachotoxin, a selective probe for channels modulating sodium conductances in electrogenic membranes. In: *The Specificity and Action of Animal, Bacterial and Plant Toxins (Receptors and Recognition, Series B. Vol. 1.)* Ed.: P. Cuatrecasas, Chapman and Hall, London pp. 299—338 (1976).
2. CALDWELL, P. C., KEYNES, R. D.: The exchange of ^{22}Na between frog sartorius muscle and bathing medium. In: Passow, H., Stämpfli, R. (Eds.): *Laboratory Techniques in Membrane Biophysics*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York pp. 63—69 (1969).
3. CATTERALL, W. A.: Activation of the action potential Na^+ ionophore of cultured neuroblastoma cells by veratridine and batrachotoxin. *J. Biol. Chemistry* **250**, 4053—4059 (1975).
4. CATTERALL, W. A.: Neurotoxins as allosteric modifiers of voltage-sensitive sodium channels. In: *Advances in Cytopharmacology*, Vol. 3, Eds.: B. Ceccarelli, F. Clementi, Raven Press, New York pp. 305—316 (1979).
5. CSERI, J., DANKÓ, M., GESZTELYI, I., VARGA, E.: Veratrin hatása az izom vízfelvételére. *Kísér. Orvostud.* **29**, 67—74 (1977).
6. CSERI, J., VARGA, E.: Effect of veratrine on water, sodium and potassium transport in the frog sartorius muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **51**, 1—12 (1976).
7. DALY, J. W., WITKOP, I.: Antagonism of carbamylcholine-induced depolarization by batrachotoxin and veratridine. *Molec. Pharmacol.* **14**, 111—121 (1978).
8. DANKÓ, M., DOMONKOS, J., SZÜCS, G., VARGA, E.: Effect of inhibitors of aerobic and anaerobic metabolism on the membranepotential oscillation induced by veratrine. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **52**, 41—51 (1978).
9. DANKÓ, M., VARGA, E.: Sodium dependence of membrane potential oscillation induced by veratrine. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **55**, 319—327 (1980).
10. DANKÓ, M., CSERI, J., VARGA, E.: Role of Cl^- ions in transport processes of skeletal muscle membrane treated with cevadine. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **56**, 22 (1980).
11. DANKÓ, M., CSERI, J., VARGA, E.: Parameters of the potential changes induced by cevadine on striated frog muscle membrane. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **58**, 103—118 (1981).
12. DANKÓ, M., CSERI, J., VARGA, E.: Cevadine induced changes of membrane potential and sodium transport of muscle membrane in chloride-free environment. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* In press.
13. DANKÓ, M., CSERI, J., VARGA, E.: Membrane potential dependence of potential oscillation induced by cevadine in striated muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **58**, 275—283 (1981).
14. ELLIS, K. O., BRYANT, SH. H.: Aconitine-induced repetitive firing in frog skeletal muscle and the effect on cable properties. *Life Sci.* **13**, 1607—1622 (1973).
15. GESZTELYI, I., KOVÁCS, L.: New method of the electrophysiological analysis of the separated neural and aneural part of frog sartorius muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **38**, 347—353 (1970).
16. GESZTELYI, I.: Continuous recording of the membrane potential's changes of frog sartorius muscle in a separating chamber. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **43**, 321—327 (1973).

17. HILLE, B.: Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature (Lond.)* **210**, 1220–1222 (1966).
18. HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F., KATZ, B.: Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid. *Arch. Sci. physiol.* **3**, 129–150 (1949).
19. HODGKIN, A. L., KATZ, B.: The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.* **103**, 37–77 (1949).
20. HODGKIN, A. L.: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.* **26**, 339–409 (1951).
21. HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F., KATZ, B.: Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* **116**, 424–448 (1952).
22. HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F.: Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* **116**, 449–472 (1952).
23. HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* **116**, 473–496 (1952).
24. HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F.: Movement of radioactive potassium and membrane current in a giant axon. *J. Physiol.* **121**, 403–414 (1953).
25. KAO, C. Y.: Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena. *Pharmacol. Rev.* **18**, 997–1049 (1966).
26. KAUFMANN, R.: VI. Calcium movements controlling cardiac contractility: Cellular control systems and sites of action. In: *Progress in Pharmacology*, Vol. 2, Eds. P. A. van Zweiten, E. Schönbaum, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart–New York pp. 25–30 (1978).
27. KEYNES, R. D., SWAN, R. C.: The permeability of frog muscle fibres to lithium ions. *J. Physiol. (Lond.)* **147**, 626–638 (1959).
28. LAZDUNSKI, M., BALERNA, M., CHICHEPORTICHE, R., FOSSET, M., JACQUES, Y., LOMBET, A., ROMEY, G., SCHWEITZ, H.: Interaction of neurotoxins with the selectivity filter and the gating system of the sodium channel. In: *Advances in Cytopharmacology*, Vol. 3, Eds.: B. Ceccarelli, F. Clementi, Raven Press, New York pp. 353–361 (1979).
29. MATTHEWS, J. C., ALBUQUERQUE, E. X., ELDEFRAWI, M. E.: Influence of batrachotoxin, veratridine, grayanotoxin I and tetrodotoxin on uptake of Na-22 by rat brain membrane preparations. *Life Sci.* **25**, 1651–1658 (1979).
30. NAKAMURA, Y., NAKAJIMA, S., GRUNDFEST, H.: The action of tetrodotoxin on electrogenic components of squid axons. *J. gen. Physiol.* **48**, 985–996 (1965).
31. NARAHASHI, T., MOORE, J. W., SCOTT, W. R.: Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons. *J. gen. Physiol.* **47**, 965–974 (1964).
32. NARAHASHI, T., ALBUQUERQUE, E. X., DEGUCHI, T.: Effects of batrachotoxin on membrane potential and conductance of squid giant axons. *J. gen. Physiol.* **58**, 54–70 (1971).
33. OHTA, M., NARAHASHI, T., KEELER, R. F.: Effects of veratrum alkaloids on membrane potential and conductance of squid and crayfish giant axons. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **181**, 143–154 (1972).
34. SINZ, R., ISENBERG, G.: Minuten-rhythmische Spontandepolarizationen des Ruhe-Membranpotentials von Skelett-Muskelfasern. *Acta biol. med. germ.* **29**, 247–257 (1972).
35. SMYTHIES, J. R., BENINGTON, F., BRADLEY, R. J., BRIDGER, W. F., MORIN, R. D.: The molecular structure of the sodium channel. *J. theor. Biol.* **43**, 29–42 (1974).
36. VARGA, E., KOVÁCS, L., GESZTELYI, I.: Depolarizing effects of veratrine on frog skeletal muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **41**, 81–93 (1972).
37. VARGA, E., KOVÁCS, T., SZABÓ, B.: The effect of veratrine on the ion transport of frog skeletal muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **41**, 265–277 (1972).
38. VARGA, E., GESZTELYI, I., DANKÓ, M.: New data on the mechanism of the depolarizing action of veratrine on skeletal muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **45**, 259–270 (1974).
39. VARGA, E., GESZTELYI, I., DANKÓ, M.: Újabb adatok a membránpotenciál szabályozásában szereplő anyagcsere folyamatokra vonatkozóan. *MTA Biol. Oszt. Közl.* **18**, 119–136 (1975).
40. VARGA, E., GESZTELYI, I., DANKÓ, M.: Concentration dependence of the veratrine effect on inducing depolarization and membrane potential oscillation in skeletal muscle. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **47**, 117–125 (1976).