

ĆELIJSKA MEMBRANA

Ravnotežni i akcioni potencijal

Ćelija - osnovna jedinica građe i funkcije svih živih bića

- ❖ Voda je jedna od glavnih komponenti živih sistema i čini čak 50-95% težine ćelije. Osim u samoj ćeliji, voda se nalazi u međućelijskim prostorima i krvi životinja.
- ❖ Neorganske soli koje disocijacijom daju anjone i katjone (naelektrisane čestice!)
- ❖ Organska jedinjenja: ugljeni hidrati, lipidi, proteini, nukleinske kiseline

Joni - nosioci električnih pojava

	Ekstracelularna tečnost	Intracelularna tečnost
Na^+	142 mmol/L	10 mmol/L
K^+	4 mmol/L	140 mmol/L
Ca^{++}	1,2 mmol/L	0,00005 mmol/L
Mg^{++}	0,6 mmol/L	29 mmol/L
Cl^-	103 mmol/L	4 mmol/L
HCO_3^-	28 mmol/L	10 mmol/L
fosfati	2,2 mmol/L	42 mmol/L
SO_4^{--}	0,5 mmol/L	1 mmol/L
glukoza	5 mmol/L	0 – 1,1 mmol/L
aminokiseline	0,3 g/L	2 g/L ?
kolesterol		
fosfolipidi	5 g/L	20 – 950 g/L
neutralne masti		
P_{O_2}	4,7 kPa	2,7 kPa ?
P_{CO_2}	6,1 kPa	6,7 kPa ?
pH	7,4	7,0
bjelančevine	20 g/L	160 g/L

Joni

- ✿ Mnoge supstance u kristalnom stanju imaju jonsku strukturu (npr. metalne soli kao što je NaCl)
- ✿ Rastvaranjem ovakvih supstanci u vodi joni se mogu osloboditi privlačnih elektrostatičkih sila koje su ih vezivale u kristalu
- ✿ Razdvajanje jona naziva se disocijacija
- ✿ Pozitivni joni katjoni (npr. Na^+ predaje jedan elektron i dobija elektronsku strukturu neon-a)
- ✿ Negativni joni anjoni (npr. Cl^- prima jedan elektron i dobija elektronsku strukturu argona)
- ✿ Joni se bitno razlikuju od samih atoma (npr. Na^+ ne reaguje sa vodom)

Ćelijska membrana

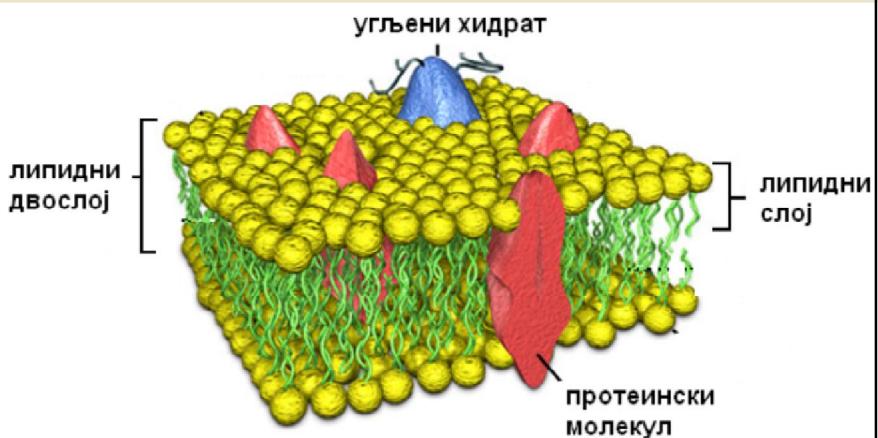
"Biološki sloj" koji odvaja ćeliju od ekstracelularne tečnosti nazivamo ćelijska membrana ili ćelijska opna.

Nastanak i oblici života na zemlji se povezuju sa razvojem biološke membrane, a današnja istraživanja u razvoju bioloških struktura namenjenih regeneraciji ili stvaranju novih oblika života razmatraju mogućnosti stvaranja novih materijala koji imaju osobine koje su dovoljno slične osobinama biološke membrane.

Značaj ćelijske membrane

- ★ Omogćuje stvaranje nehomogene strukture unutar vodenog rastvora
- ★ Preduslov za formiranje ćelije i njen razdvajanje od ekstracelularne tečnosti
- ★ Preduslov za kontrolisani razmenu materija

Struktura ćelijske membrane



Sastav ćelijske membrane

- Osnovne supstance koje čine ćelijsku membranu su masti (lipidi), koje formiraju lipidni dvosloj, najveći deo lipida sadrži fosfatne grupe i nazivamo ih fosfolipidi;
- Velik broj molekula belančevina (proteina) plutaju u lipidnom dvosloju, brojni proteini penetriraju celu širinu lipidnog dvosloja;
- Lipidni dvosloj predstavlja barijeru između ekstracelularne i intracelularne tečnosti, proteinski molekuli prekidaju kontinuitet lipidnog dvosloja i stvaraju alternativne puteve kroz ćelijsku membranu.
- U složenim enzimskim procesima proteini proizvode visoko energetske molekule (npr. na membrani mitohondrije), kao što je ATP - adenozin trifosfat



Uloga proteina u ćelijskoj membrani

Pored proizvodnje energije proteini u ćelijskoj membrani imaju zadatak i da:

- 1) reaguju sa antitelima i tako uspostavljaju imunološku funkciju,
- 2) svojim položajem, koji može da zauzima prostor kroz čitavu membranu, deluju kao kanal kroz koju joni mogu da prolaze sa jedne na drugu stranu membrane, i
- 3) prenose materiju kroz membranu tzv. aktivnim mehanizmom.



Uzroci kretanja jona

- ✳ Kretanje usled gradijenta električnog polja
- ✳ Joni kao nanelektrisane čestice kreću se pod dejstvom električnog polja
- ✳ Kretanje usled gradijenta koncentracije (hemski gradijent) - DIFUZIJA
- ✳ Difuzija se definiše kao prostorno rasprostiranje usled haotičnog kretanja čestica
- ✳ Veća verovatnoća prelaska čestice iz područja veće koncentracije u područje manje nego obrnuto

Pasivni transport materije kroz ćelijsku membranu

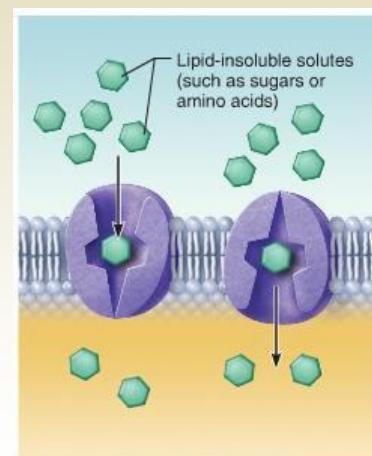
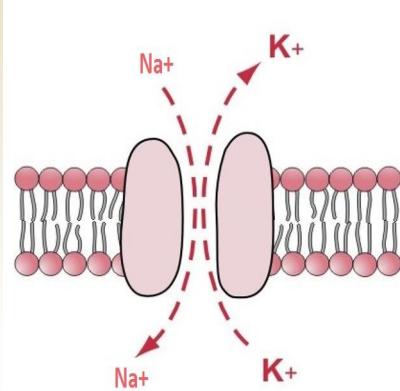
★ Prosta difuzija:

- Kretanje kroz otvore na membrani
- Kretanje kroz lipide (za jone rastvorljive u lipidima)

★ Facilitarna (olakšana) difuzija – proteinski nosač se povezuje sa molekulom i u tom obliku prolaze kroz membranu nakon čega se razdvajaju

★ Pasivni transport je u smeru elektrohemiskog gradijenta i vrši se bez utroška energije

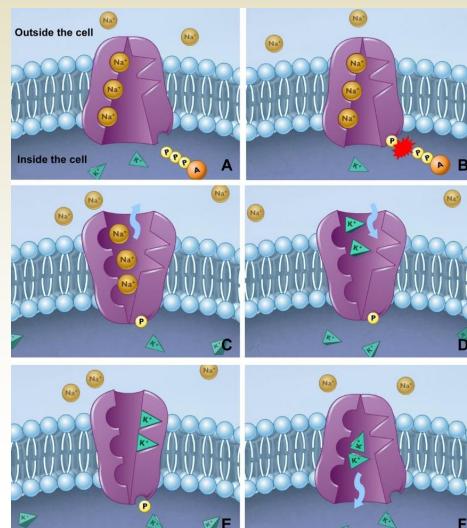
Pasivni transport materije kroz membranu



Aktivni transport materije kroz ćelijsku membranu

- Ulaganjem energije omogućuje se kretanje molekula i protiv elektrohemijskog gradijenta
- Energija se dobija razlaganjem ATP molekula
- Prenos jona uz pomoć proteinskog nosača, ali za razliku od olakšane difuzije, proteinski nosač troši energiju potrebnu za transport jona protiv elektrohemijskog gradijenta
- Natrijumsko-kalijumska pumpa: izbacuje jone Na^+ i ubacuje jone K^+ uz utrošak ATP molekula protiv električnog i koncentracijskog gradijenta

Na – K pumpa



Ravnotežni potencijal ćelijske membrane

Ćeliju u ravnotežnom stanju možemo svrstati u neravnotežni stacionarni sistem.

Za održavanje ravnoteže potrebno je stalno dodavanje energije koja će održati razliku koncentracija pojedinih različitih jona sa raznih strana ćelijske membrane.

Ravnotežni potencijal

Da bismo lakše ispitali da li je neka materija u ravnotežnom stanju uvešćemo pojam elektrohemiskog potencijala.

Ovaj koncept proširuje pojam električnog potencijala time što posmatra i razliku u koncentracijama jona pojedinih materija.

Rad električnog polja

- ❖ Električni potencijal je sposobnost električnog polja da izvrši rad.
- ❖ Za prenošenje pozitivnog nanelektrisanja od Q Kulona, sa referentnog potencijala $0V$ na potencijal U potrebno je izvršiti rad:

$$W_e = QU [J].$$

Rad električnog polja

- 1 mol jonizovane jednovalentne supstance ima nanelektrisanje od $F=9.6 \times 10^4 C$ (F je Faradejeva konstanta).
- Za supstancu sa valencom Z_s , smatrujući da su svi elektroni sa spoljne ljeske atoma eksitovani, rad će se povećati Z_s puta.
- Na osnovu Faradejevog zakona sledi:

$$W_e = Z_s F U_i$$

Hemijski rad

- ❖ Mehanički rad koji treba izvršiti u cilju promene koncentracije neke supstance naziva se "hemijski" rad.
- ❖ Rad izvršen u cilju povećanja do koncentracije $[C]$ sa koncentracije 1 mol/dm³ je

$$W_C = RT \ln [C]$$

$$R = 8.314 \text{ J/mol K}$$

Nerstova jednačina

$$Z_s F U_i + RT \ln [C_i] = Z_s F U_o + RT \ln [C_o]$$

$$U_m = U_i - U_o \quad U_m = \frac{RT}{Z_s F} \ln \frac{[C_o]}{[C_i]}$$

$$U_m = \frac{61}{Z_s} \log_{10} \frac{[C_o]}{[C_i]}$$

Nernstova jednačina daje razliku potencijala na ćelijskoj membrani potrebnu da se održi razlika koncentracija bilo kog jona unutar i izvan ćelije

$$E_{Na^+} = + 61 \text{ mV}$$

$$E_{K^+} = - 94 \text{ mV}$$

$$E_{Ca^{2+}} = + 133 \text{ mV}$$

$$E_{Cl^-} = - 86 \text{ mV}$$

Gibbs-Donnanov uslov ravnoteže

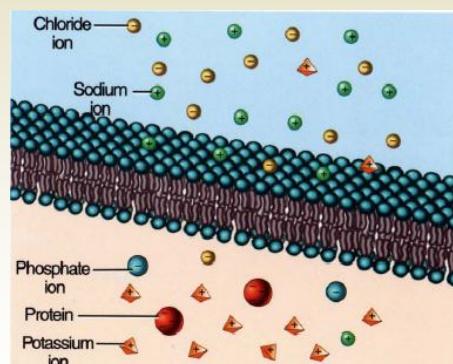
$$U_m = \frac{RT}{Z_1 F} \ln \frac{[C_{1o}]}{[C_{1i}]} = \frac{RT}{Z_2 F} \ln \frac{[C_{2o}]}{[C_{2i}]}$$

$$\left(\frac{[C_{1o}]}{[C_{1i}]} \right)^{1/Z_1} = \left(\frac{[C_{2o}]}{[C_{2i}]} \right)^{1/Z_2}$$

$$\frac{[C_{K_o^+}]}{[C_{K_i^+}]} = \frac{[C_{Na_o^+}]}{[C_{Na_i^+}]} = \frac{[C_{Cl_i^-}]}{[C_{Cl_o^-}]}$$

Raspodela jona

- ✿ Joni koji su najbitniji za formiranje membranskog potencijala mišićnih i nervnih ćelija:
 - ◆ K^+ joni kalijuma (potassium ion)
 - ◆ Na^+ joni natrijuma (sodium ion)
 - ◆ Cl^- joni hlorja (chloride ion)



Ravnotežni potencijal

supstanca	[C _o]	[C _i]
Na ⁺	145	12
K ⁺	4	155
Cl ⁻	120	4
drugi anjoni	7	155

$$\begin{array}{ccc} \text{spolja} & & \text{unutra} \\ U_o & & U_i \\ [C_o] & & [C_i] \\ Z_s F U_o + \\ RT \log [C_o] & \text{MEMBRANA} & Z_s F U_i + \\ & & RT \log [C_i] \end{array}$$

Očevidno Gibson-Donnanov uslov ravnoteže ne važi za ćelijsku membranu; na ravnotežni potencijal utiču i druge pojave osim difuzije i gradijenta električnog polja

$$C_{Na^+}/C_{Na^+} = 12$$

$$C_{K^+}/C_{K^+} = 0.0258$$

$$C_{Cl^-}/C_{Cl^-} = 0.033$$

Selektivnost ćelijske membrane u ravnoteži

- ❖ Selektivnost – poprečni presek, oblik i priroda električnog naboja unutar kanala čine ga selektivnim za određenu grupu jona
- ❖ Pasivni kanali koji su uvek otvoreni propusni su za jone K⁺ oko 100 puta više nego za jone Na⁺
- ❖ Membrana je nepropusna za anjone
- ❖ Joni K⁺ teže da napuste ćeliju zbog gradijenta koncentracije ovih jona i propusnosti ćelijske membrane za njih
- ❖ Izlaskom K⁺ jona iz ćelije iznosi se pozitivno nanelektrisanje, pa se izlasku ovih jona iz ćelije suprotstavljaju anjoni svojim negativnim nanelektrisanjem
- ❖ Anjoni se skupljaju na unutrašnjoj površini ćelijske membrane formirajući negativan nabor na unutrašnjem zidu membrane

Goldmanova jednačina

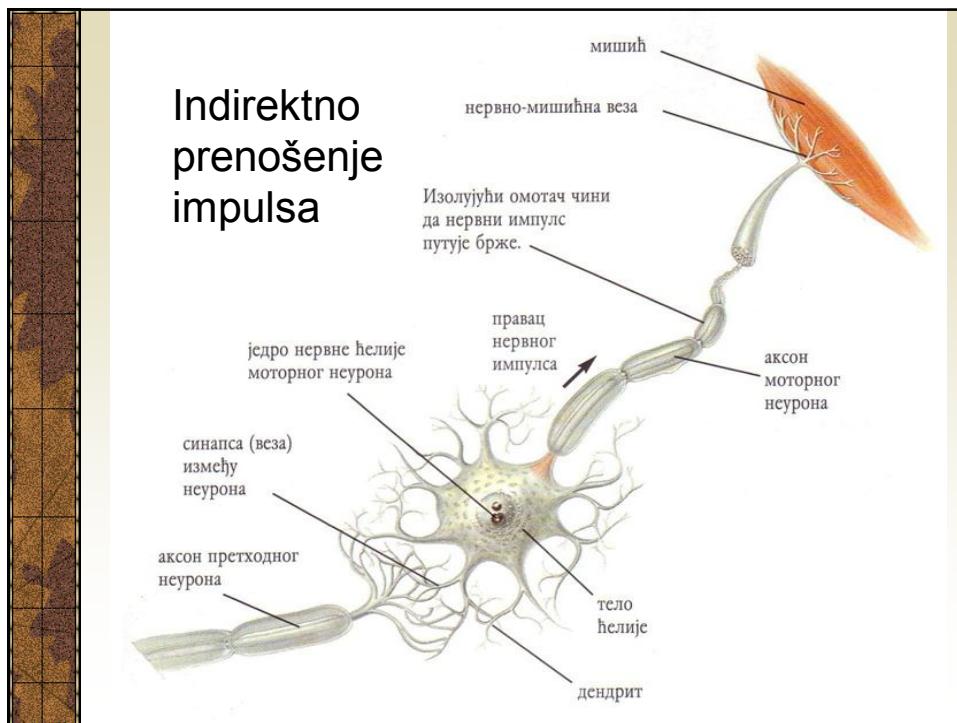
$$U_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{q[C_{Na_o^+}] + [C_{K_o^+}]}{q[C_{Na_i^+}] + [C_{K_i^+}]}, \quad q = \frac{P_{Na}}{P_K}$$

P_{Na} – permeabilnost membrane za jone Na^+

P_K – permeabilnost membrane za jone K^+

Ravnotežni potencijal ćelijске membrane

- ❖ Nernstov potencijal za kalijum je -94mV
- ❖ Nernstov potencijal za natrijum je +61mV
- ❖ Na osnovu Goldmanove jednačine $U_m = -86mV$
- ❖ Na^+-K^+ pumpa daje doprinos membranskog potencijala od -4mV
- ❖ Ukupan ravnotežni potencijal ćelijске membrane iznosi oko -90mV
- ❖ U tankim nervnim i mišićnim vlaknima može da bude između -40 i -60mV

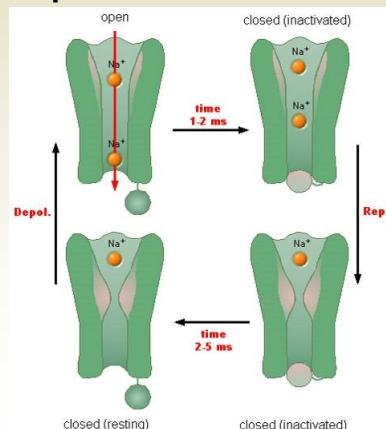


Kontrola permeabilnosti kanala

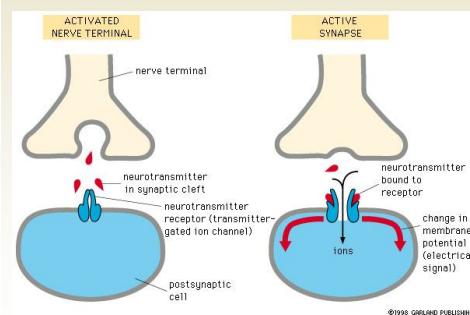
- ✳ Kontrolabilni kanali poseduju "vrata" koja se mogu otvarati i zatvarati promenama u samom obliku molekula proteina - kanala
 - Voltažna kontrola – promena permeabilnosti je posledica promene električnog polja na membrani
 - Hemiska kontrola – promena permeabilnosti je posledica vezivanja nekog molekula (neurotransmitera npr. acetilholina) za protein
- ✳ Kontrolabilni kanali omogućuju kontrolisanu promenu razlike potencijala na ćelijskoj membrani odnosno generisanje akcionog potencijala

Kontrolabilni kanali

Naponski



Hemijski



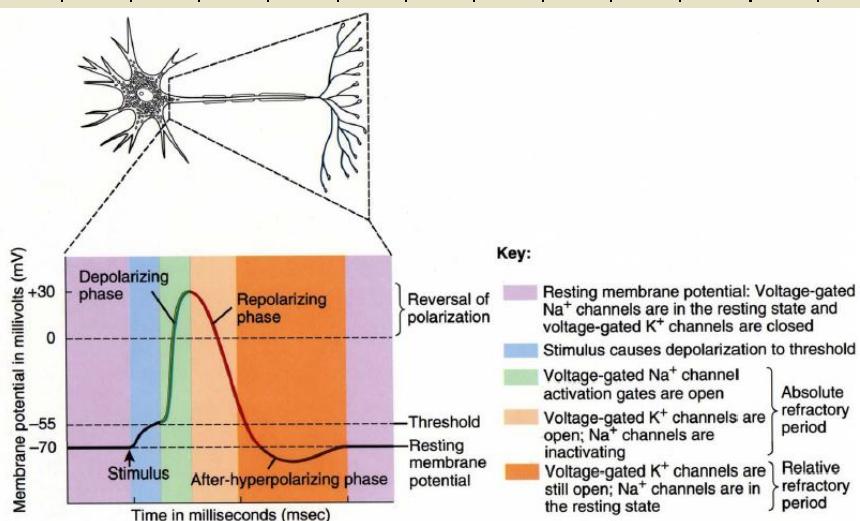
Akcioni potencijal

- ★ Nagla promena električnog potencijala na ćelijskoj membrani
- ★ Depolarizacija nakon dostizanja depolarizacionog praga (npr. usled stimulusa)
- ★ Otvaranje Na kanala, usled koncentraciskog i naponskog gradijenta joni Na^+ poput lavine prodiru u ćeliju i menja se potencijal na ćelijskoj membrani sa -90mV na oko $+30\text{mV}$
- ★ Na kanali ostaju otvoreni samo nekoliko milisekundi

Akcioni potencijal i repolarizacija

- Usled novonastalog koncentraciskog i naponskog gradijenta joni K^+ napuštaju ćeliju i dolazi do repolarizacije
- Potencijal unutrašnje strane ćelijske membrane postaje negativan usled izlaska K^+ jona (nešto negativniji od normalnog – hiperpolarizacija)
- “Inverzna” populacija jona na ćelijskoj membrani – na unutrašnjoj strani je povećan broj Na^+ jona, a smanjen broj K^+ jona
- Uspostavljanje ravnotežnog rasporeda jona ostvaruje Na^+-K^+ pumpa uz utrošek energije

Nastanak akcionog potencijala

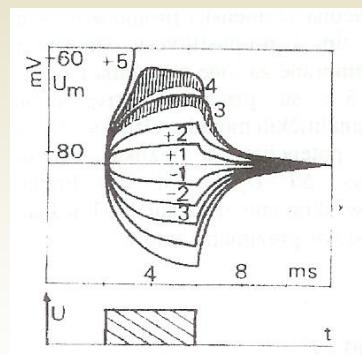


Refrakcioni period

- Period vremena nakon akcionog potencijala u kom ćelija ne može generisati novi akcioni potencijal
- Apsolutni refrakcioni period – u ovom periodu je nemoguće pobuditi ćeliju da generiše akcioni potencijal
- Relativni refrakcioni period – u ovom periodu ćelija može biti stimulisana da generiše novi akcioni potencijal ali sa znatno jačim stimulusom od normalnog

Akcioni potencijal

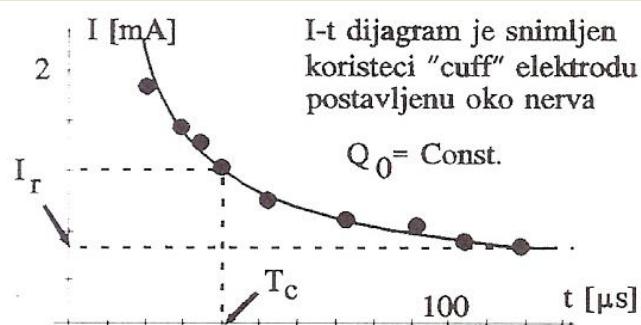
Akcioni potencijal pri promeni amplitude aktivacionog napona (struje). Primena "negativnih" impulsa dovodi do hiperpolarizacije, primena malih pozitivnih impulsa ne dovodi do akcionog potencijala. Primena dovoljno velikog napona (>5 V) dovodi do depolarizacije, tj. akcionog potencijala.



Akcioni potencijal

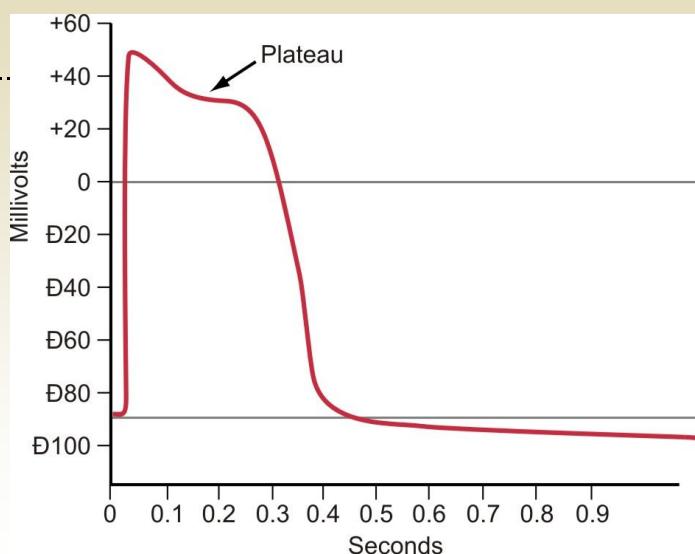
- ❖ Ako stimulus dosegne depolarizacioni prag akcioni potencijal se generiše i ne zavisi od intenziteta stimulusa
- ❖ Ako stimulus ne dosegne depolarizacioni prag akcioni potencijal se ne generiše
- ❖ Prenošenje akcionog potencijala sa jedne ćelije na drugu se ostvaruje putem neurotransmitera:
 - Kad akcioni potencijal dođe do dendrita to prouzrokuje oslobođanje hemijskog transmitera u sinaptički procepu između neurona
 - Hemijski receptori sledećeg neurona bivaju stimulisani i taj neuron generiše svoj akcioni potencijal
- ❖ Akcioni potencijal je osnova svih električnih aktivnosti u živim organizmima! Svi električni signali u živim sistemima se prenose putem akcionog potencijala!

Kronaksija (I-T kriva)



Plato u nekim akcionalim potencijalima

- repolarizacija ne usledi odmah, već potencijal ostane na platou blizu vrha šiljastog potencijala nekoliko milisekunda pre repolarizacije
- plato produžuje vreme depolarizacije
- srčana mišićna vlakna (plato traje 2-3 desetinke sekunde)



Plato – razlozi nastajanja

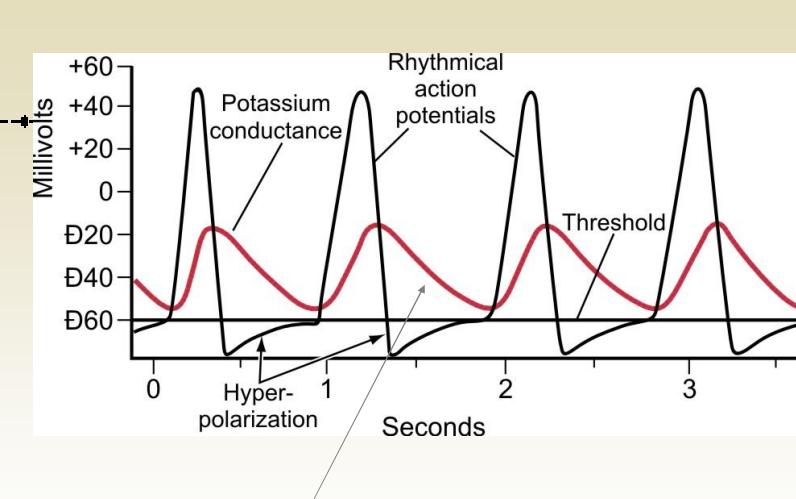
- aktivacija uobičajenih naponom aktiviranih Na^+ kanala – šiljasti dio akcioneog potencijala
- aktivacija sporih Ca^{2+} kanala – spor i produžen ulazak Ca^{2+} iona u ćeliju – plato (+ sporije otvaranje K^+ kanala regulisanih naponom)

Ritmičnost – spontano ponovljeno okidanje

- 1) srce – ritmični rad srca
 - 2) većina glatkog mišića – peristaltika
 - 3) mnogi neuroni – disanje
- sva druga eksitabilna tkiva mogu ponovljeno okidati ako se prag aktivacije spusti dovoljno nisko (tetanija)

Proces ponovnog pobuđivanja

- membrana i u normalnim uvetima mora biti dovoljno propusna za Na^+ (ili za Na^+ i Ca^{2+}) ione – automatska depolarizacija
- potencijal membrane u mirovanju takvih tkiva manje negativan (-60 do -70 mV) – Na^+ i Ca^{2+} kanali nisu potpuno zatvoreni



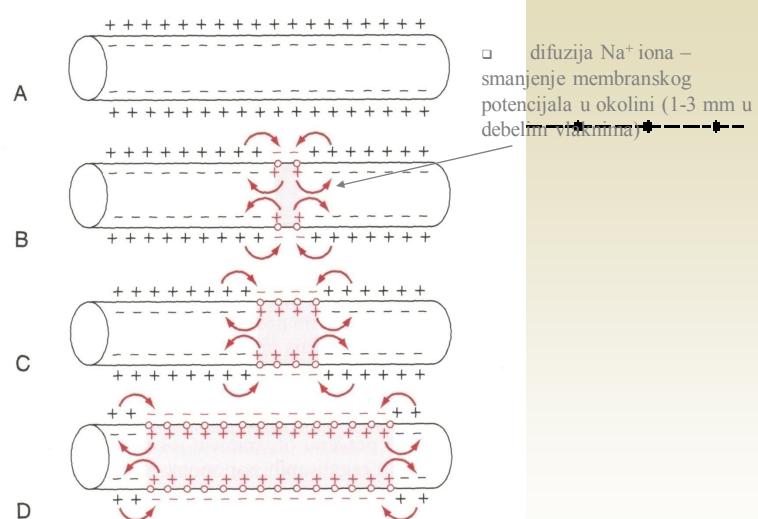
- zbog čega se membrana ne depolarizira odmah nakon repolarizacije?
 - K^+ "curi" vani, a s njim i pozitivni naboji
 - to traje gotovo sekundu i dovodi do hiperpolarizacije
 - dok traje hiperpolarizacija nema ponovnog samopobuđivanja

Vođenje signala u nervima

nerv:

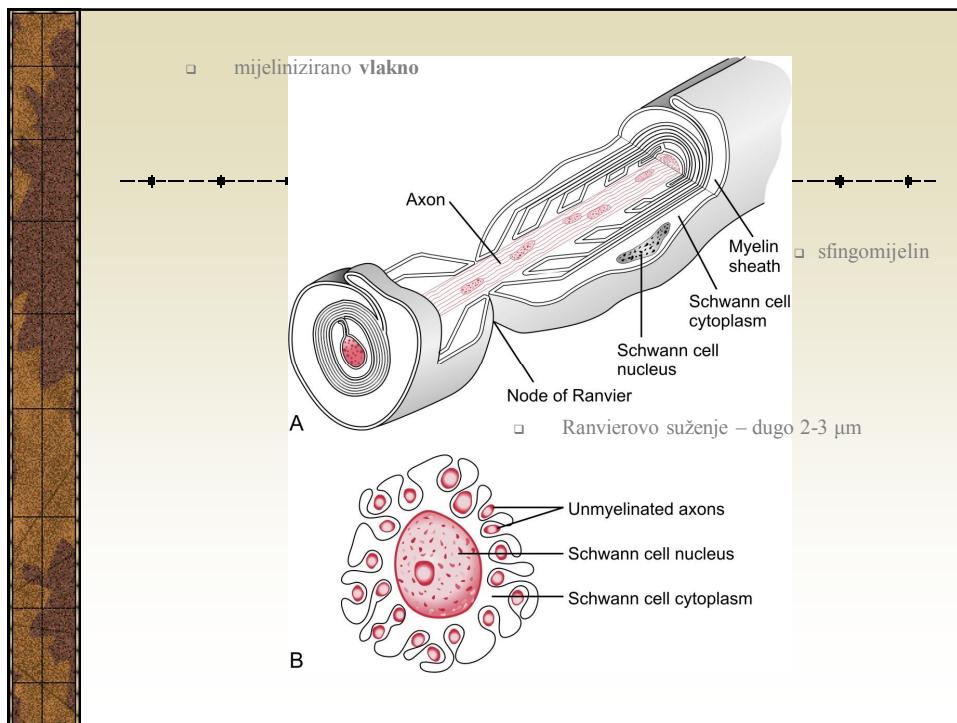
- debela nervna vlakna – mijelinizirana
- tanka nervna vlakna – nemijelinizirana

prosječno 2x više nemijeliniziranih



SLIKA 5-11

Širenje akcijskih potencijala u oba smjera uzduž vodljivog vlakna.



Skokovito vođenje

- joni ne mogu prolaziti kroz debeli mijelinski omotač mijeniliziranog vlakna
- “lako” prolaze kroz Ranzierova suženja, gdje se može pojaviti akcioni potencijal
 - poveća se brzina vođenja 5-50x
 - štedi se energija aksona (gubitak jona manji 100x)
 - brzine od 0,25 m/s do 100m/s

