



ĆELIJSKA MEMBRANA

Ravnotežni i akcioni potencijal
ćelije

Joni

- ❖ Mnoge supstance u kristalnom stanju imaju jonsku strukturu (npr metalne soli kao što je NaCl)
- ❖ Rastvaranjem ovakvih supstanci u vodi joni se mogu oslobooditi 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)



Kretanja jona

- ❖ Difuzija - kretanje jona od mesta sa višom koncentracijom ka mestu sa nižom koncentracijom
- ❖ Joni su naelektrisani i pod dejstvom spoljnog električnog polja dolazi do njihovog usmerenog kretanja u rastvoru – jonska električna struja
- ❖ Elektroliza - proces “skupljanja” katjona na katodi i anjona na anodi

Ćelijska membrana

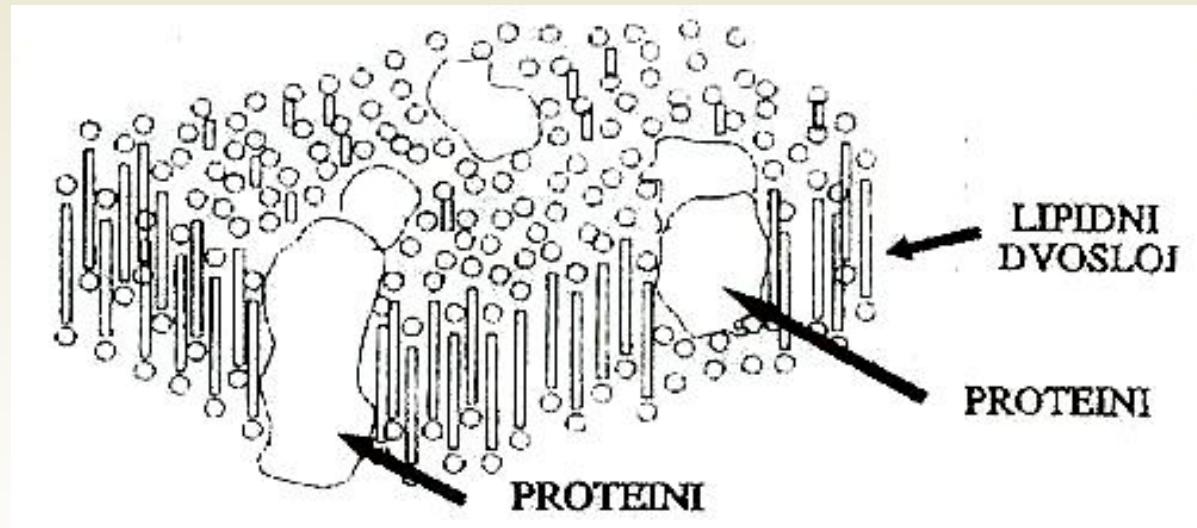
"Biološki sloj" koji odvaja ćeliju od ekstracelularne tečnosti nazivamo ćelijska membrana ili ćelijska opna.

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 vodenog rastvora
- ★ Preduslov za formiranje ćelije i njen razdvajanje od ekstracelularne tečnosti
- ★ Preduslov za kontrolisani razmenu materija

Struktura ćelijске membrane



Šematski prikaz strukture biološke membrane. Proteinski molekuli se "slobodno" kreću po površini membrane - lipidnog dvosloja.

Sastav ćeljske membrane

- Osnovne supstance koje čine ćeljsku 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 ćeljsku membranu.
- U složenim enzimskim procesima proteini proizvode visoko energetske molekule (npr. na membrani mitohondrije), kao što je ATP - adenosin 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.



Pasivni mehanizmi prenosa jona kroz ćelijsku membranu

- ✿ Kretanje usled gradijenta električnog polja
- ✿ Difuzija nasumično kretanje molekula usled energije normalnog kinetičkog kretanja materije:
 - ◆ 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



Aktivni mehanizmi prenosa jona kroz ćelijsku membranu

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

---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*

* C:\Documents and Settings\Nikola\My Documents\My Lectures\Biomedicinski Inzenjering\GetBodySmart\ap\nervoussystem\neurophysiology\menu\menu.html

Ravnotežni potencijal

Klasična termodinamika se pretežno bavi ravnotežnim stanjima u kojima su promenljive stanja (temperatura, zapremina, koncentracija materija, i slobodna energija) konstantne.

Pri ovome je pitanje konstantnosti slobodne energije posebno značajno.

U klasičnoj termodinamici se razmatraju i pitanja neravnotežnih stacionarnih stanja i kojima se ravnoteža održava stalnim dodavanjem energije.

Ravnotežni potencijal

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 ćeljske 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.

Ravnotežni potencijal

Električni potencijal je sposobnost električnog polja da izvrši rad.

Za prenošenje pozitivnog nanelektrisanja od Q Kulona, sa referentnog potencijala $U = 0$ na potencijal U_i (potencijal sa unutrašnje strane membrane) potrebno je brojno QU_i Džula. Ako sa istog potencijala prenesemo 1 mol materije, a ta materija ima valencu Z_s električni rad će biti

$$W_e = Z_s F U_i$$

Ravnotežni potencijal

Ovaj izraz sledi iz Faradejevog zakona i formule za električni rad. Rad u elektrostatičkom polju se izračunava iz jednačine $W_e = QU$, gde je Q količina elektriciteta, a U potencijalna razlika. Na osnovu Faradejevog zakona 1 mol jonizovane supstance ima $F = 9.6 \times 10^4 \text{ C}$, a veličina F se naziva Faradejeva konstanta. Ako posmatramo supstancu sa valencom Z_s , smatrajući da su svi elektroni sa spoljne ljeske atoma eksitovani, rad će se povećati Z_s puta.

Ravnotežni potencijal

Pored električnog rada treba izvršiti i mehanički rad u cilju promene koncentracije. Ovaj rad se često naziva "hemski" rad. Rad izvršen u cilju povećanja do koncentracije $[C]$ sa koncentracije 1 mol/dm^3 je

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

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

Ravnotežni potencijal

Izvešćemo prethodnu jednačinu polazeći od jednačine gasnog stanja, posmatrajući jone kao slobodne čestice gasa u odabranom prostoru oblika kocke zapremine V . Jednačina gasnog stanja je:

$$pV = nRT$$

gde je p pritisak u posmatranom prostoru, V zapremina posmatranog prostora koji supstanca ravnomerno ispunjava, a n broj mola supstance.

Ravnotežni potencijal

$$dW = \vec{F} \cdot d\vec{s} = -F ds \quad F = p S' \quad dV = S' ds$$

$$dW = -p dV$$

$$V = n / [C] \quad dV = -n \frac{d[C]}{[C]^2} \quad pV = nRT$$

$$\frac{dW}{n} = RT \frac{d[C]}{[C]}$$

Integracijom se dobija:

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

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

i-unutrašnjost, a *o*-spoljašnjost ćelije

Ravnotežni potencijal

$$Z_s F U_i + R T \ln [C_i] =$$

$$Z_s F U_o + R T \ln [C_o]$$

$$U_m = U_i - U_o$$

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

$$U_m = \frac{RT}{Z_s F} \ln \frac{[C_o]}{[C_i]} \quad U_m = \frac{60}{Z_s} \log_{10} \frac{[C_o]}{[C_i]}$$

Ravnotežni potencijal

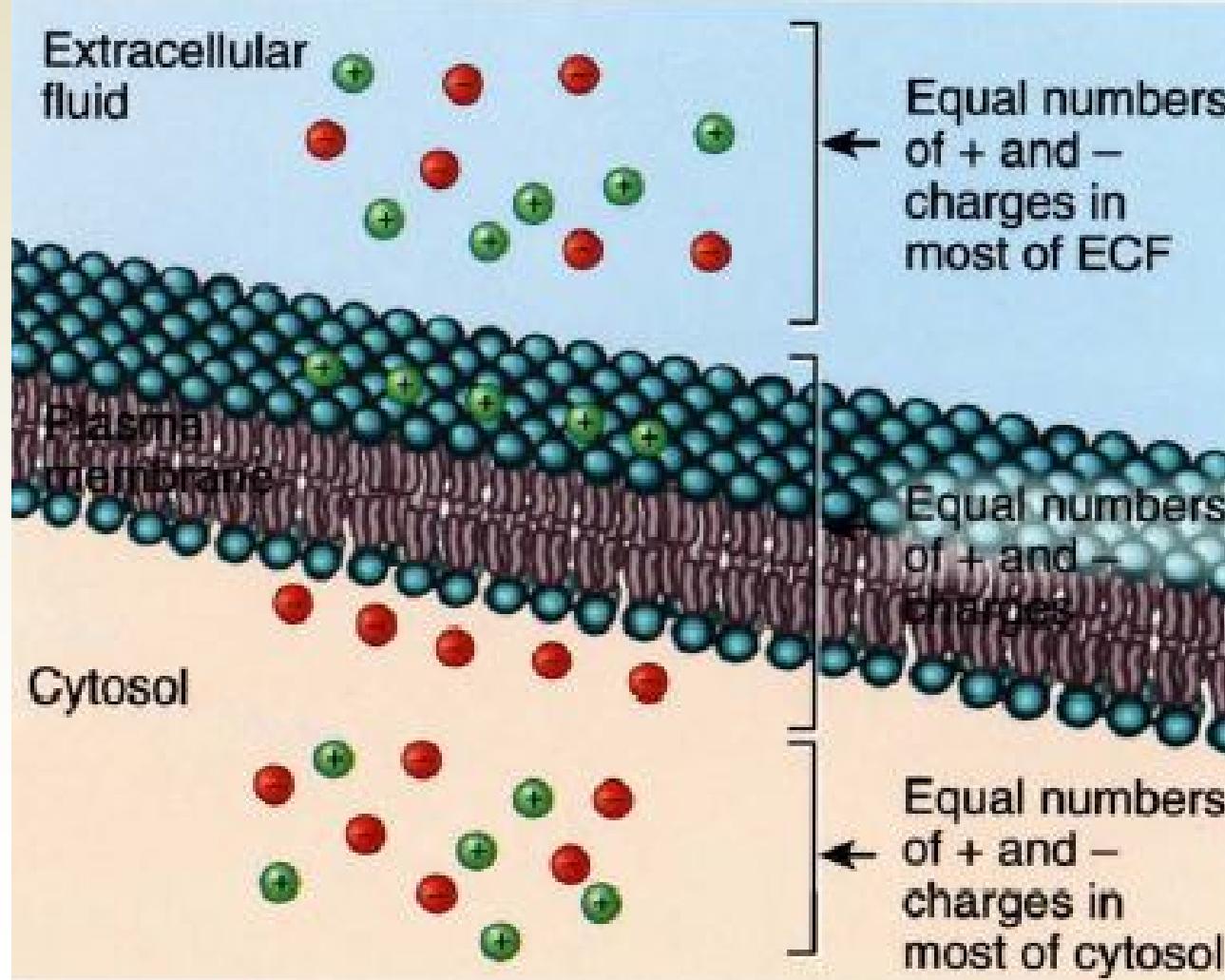
$$U_m = \frac{RT}{Z_1 F} \ln \frac{[C_{1o}]}{[C_{1i}]} = \frac{RT}{Z_2 F} \ln \frac{[C_{2o}]}{[C_{2i}]}$$

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

Donnanov (Gibbs-Donnanov) uslov ravnoteže

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

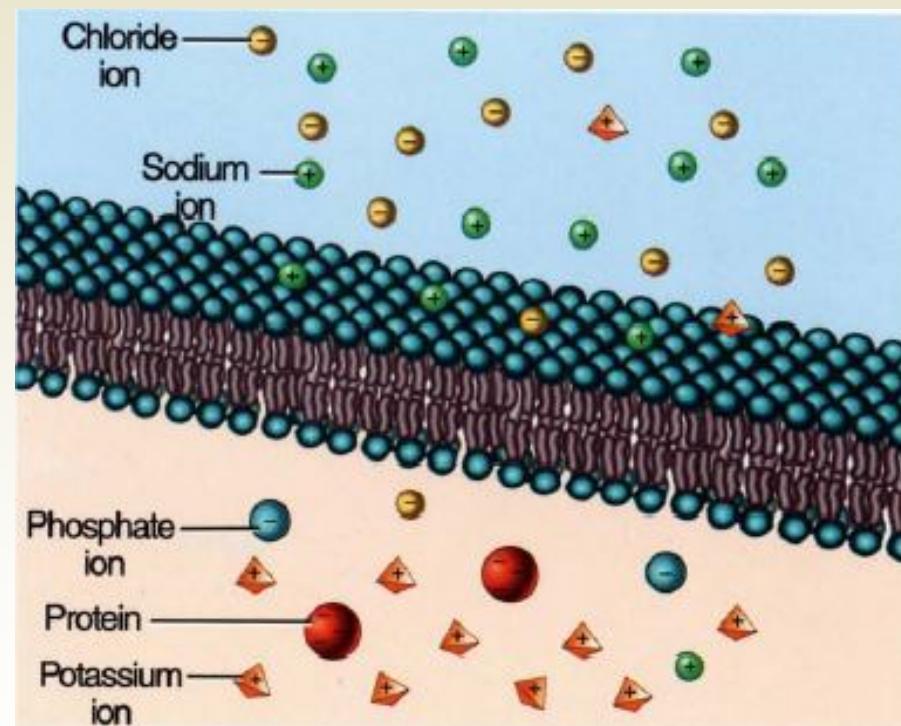
Raspodela n elektrisanja



Raspodela jona

✿ Joni koji su bitni za formiranje membranskog potencijala mišićnih i nervnih ćelija:

- ◆ K^+ joni kalijuma (potassium ion)
- ◆ Na^+ joni natrijuma (sodium ion)
- ◆ Cl^- joni hlora (chloride ion)



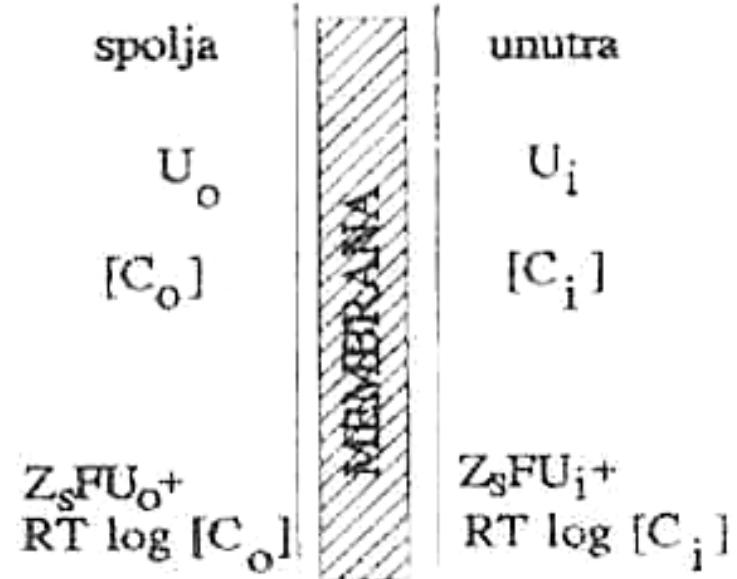
RAVNOTEŽNI POTENCIJAL

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

spolja	MEMBRANA	unutra
U_o		U_i
$[C_o]$		$[C_i]$
$Z_s F U_o +$ $RT \log [C_o]$		$Z_s F U_i +$ $RT \log [C_i]$

Ravnotežni potencijal

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



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

$$C_{\text{Na}^+o}/C_{\text{Na}^+i} = 12 \quad C_{\text{K}^+o}/C_{\text{K}^+i} = 0.0258 \quad C_{\text{Cl}^-i}/C_{\text{Cl}^-o} = 0.033$$



Karakteristike proteinskih kanala

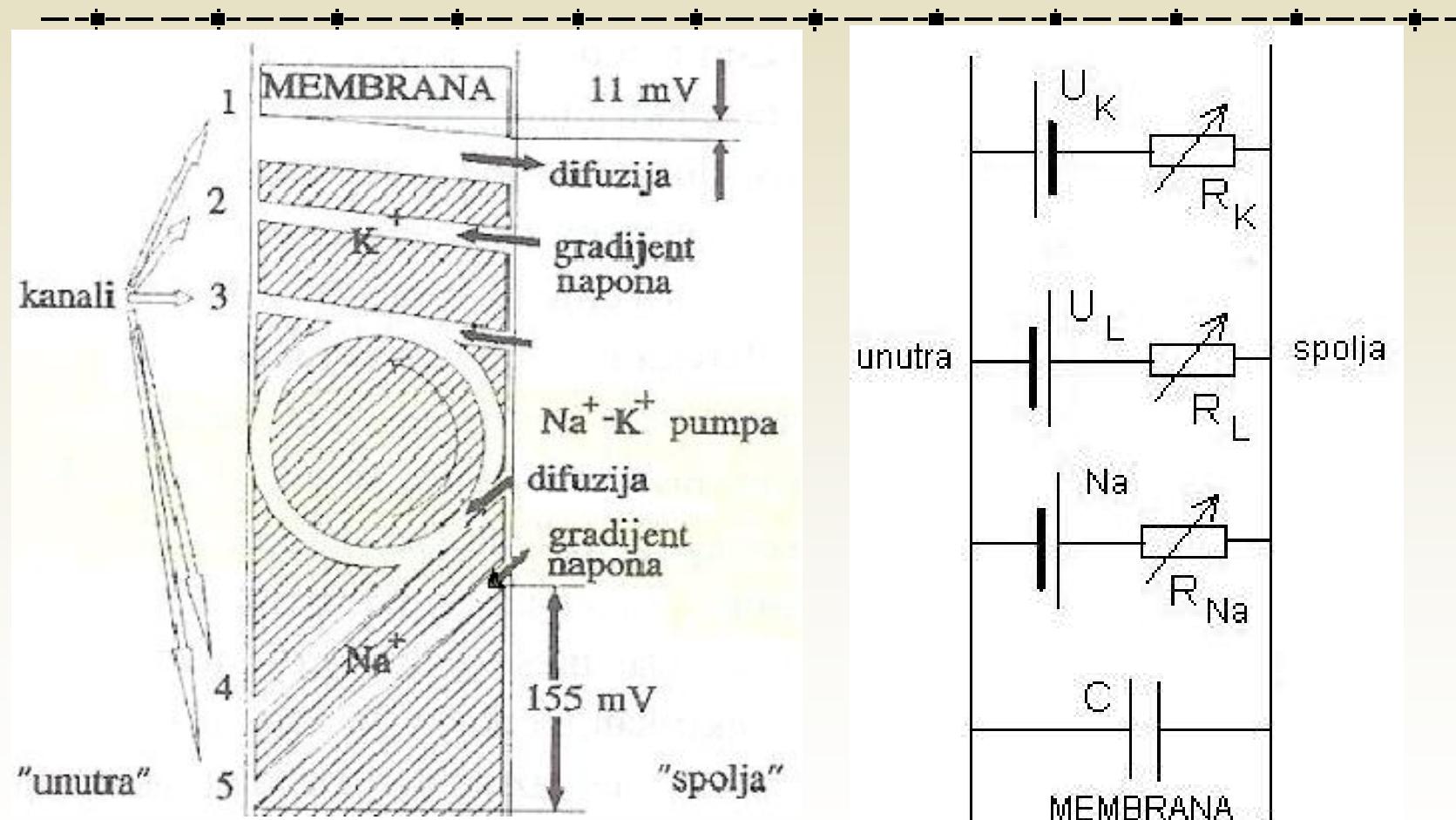
- ❖ Selektivnost – poprečni presek, oblik i priroda električnog naboja unutar kanala čine ga selektivnim za određenu grupu jona
- ❖ Kontrola permeabilnosti kanala – kanali poseduju “vrata” koja se mogu otvarati i zatvarati promenama u samom obliku molekula proteina
 - ◆ Voltažna kontrola – promena permeabilnosti je posledica promene električnog polja na membrani
 - ◆ Hemijska kontrola – promena permeabilnosti je posledica vezivanja nekog molekula za protein



Selektivnost ćelijske membrane

- ✿ Propusna za K^+ katjone – pasivni kanali koji su uvek propusni
- ✿ Nepropusna za anjone
- ✿ Selektivno propusna za Na^+ katjone – aktivni kanali koji se otvaraju stimulacijom (električnom ili hemijskom)
- ✿ 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 naboj na unutrašnjem zidu membrane, ne mogu proći kroz membranu

Model ćelijske membrane



Električni model membane

Membranski potencijal

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

Goldmanova
jednačina

$$J_s = \frac{kU_m}{e^{kU_m} - 1} P_s ([C_i] e^{kU_m} - [C_o])$$

$$J_s = kU_m P_s [C_i], \text{ za } U_m \ll 0$$

Struja kroz
membranu

$$J_s = kU_m P_s [C_o], \text{ za } U_m \gg 0$$



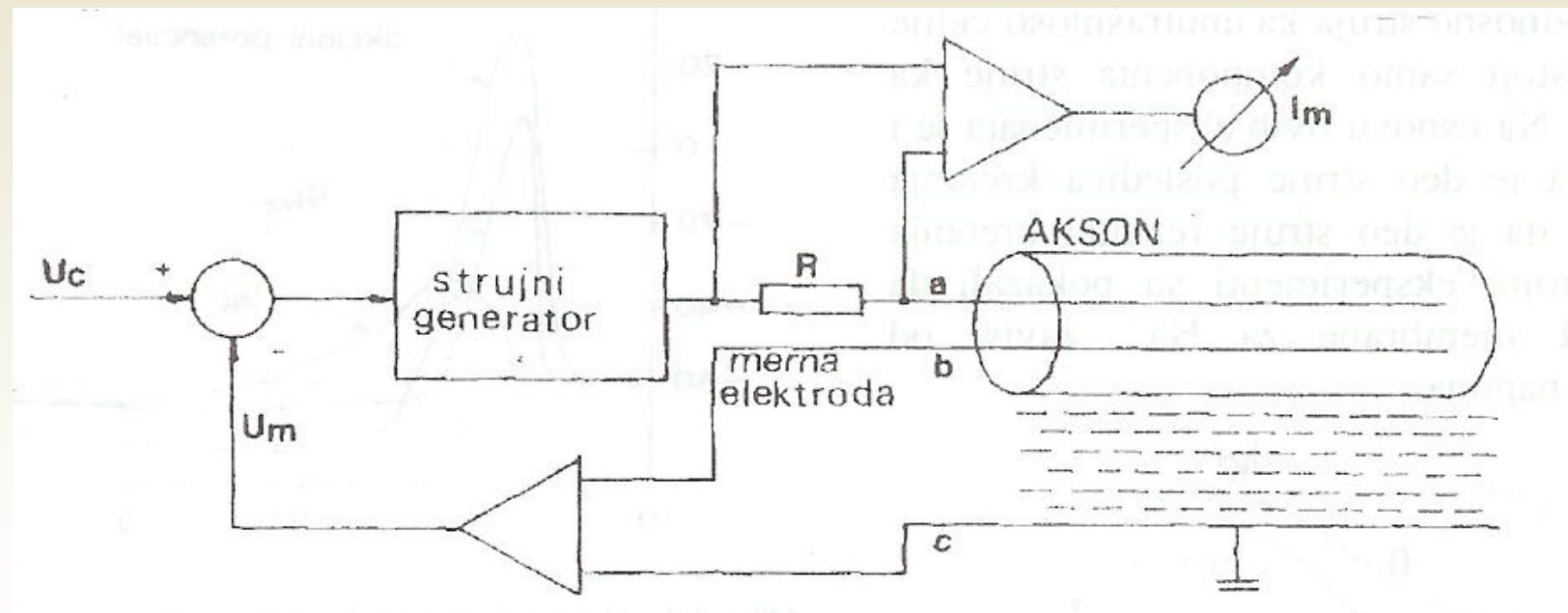
Ravnotežni potencijal ćelijske membrane

- ❖ Nernstov potencijal za kalijum je -94mV
- ❖ Nernstov potencijal za natrijum je +61mV
- ❖ U ravnotežnom stanju permeabilnost membrane za kalijum je oko 100 puta veća nego za natrijum
- ❖ Na osnovu Goldmanove jednačine $U_m = -86\text{mV}$
- ❖ $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ pumpa daje doprinos membranskog potencijala od -4mV
- ❖ Ukupan ravnotežni potencijal ćelijske membrane iznosi oko -90mV
- ❖ U tankim nervnim i mišićnim vlaknima može da bude između -40 i -60mV

---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*

* C:\Documents and Settings\Nikola\My Documents\My Lectures\Biomedicinski Inzenjering\GetBodySmart\ap\nervoussystem\neurophysiology\menu\menu.html

Akcioni potencijal

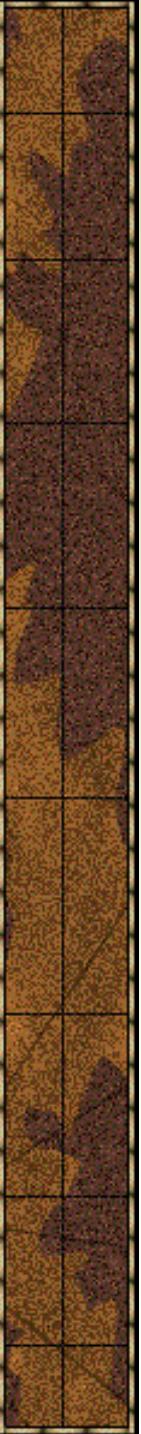


Šema "voltage clamp" metode za merenje struje kroz membranu. Metoda je razvijena na nervnoj ćeliji sipe.



Akcioni potencijal i depolarizacija

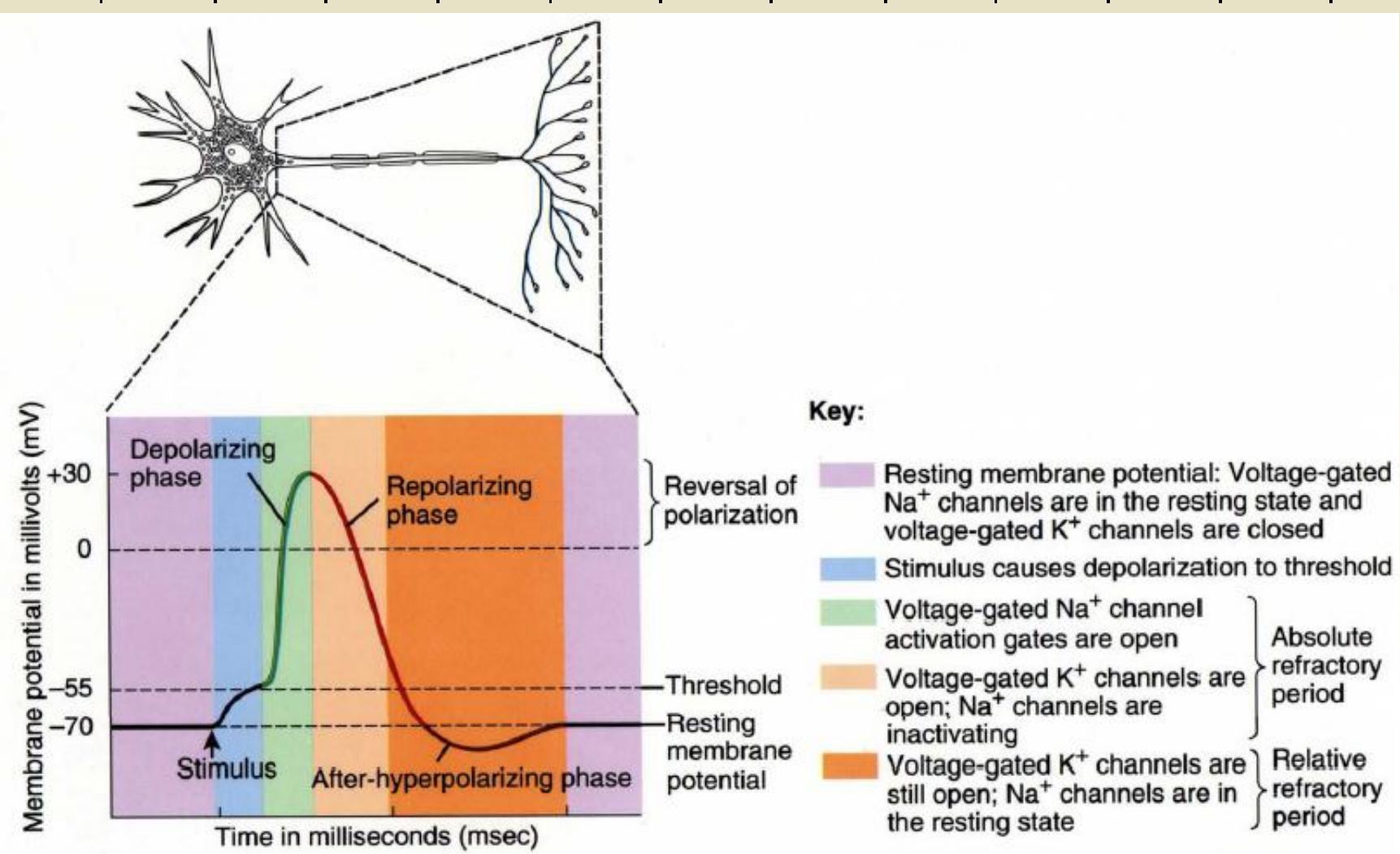
- ★ Nagla promena električnog potencijala na ćelijskoj membrani
- ★ Depolarizacija nakon dostizanja depolarizacionog praga (npr usled stimulusa)
- ★ Otvaranje Na kanala, usled koncentraciskog i naponskog gradijenta joni Na^+ poput lavine prodiru u ćeliju i menja se potencijal na ćelijskoj membrani sa -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 u ćeliji – povećan broj Na^+ jona, a smanjen broj K^+ jona
- ❖ Uspostavljanje ravnotežnog rasporeda jona ostvaruje $Na^+ - K^+$ pumpa uz utrošek energije

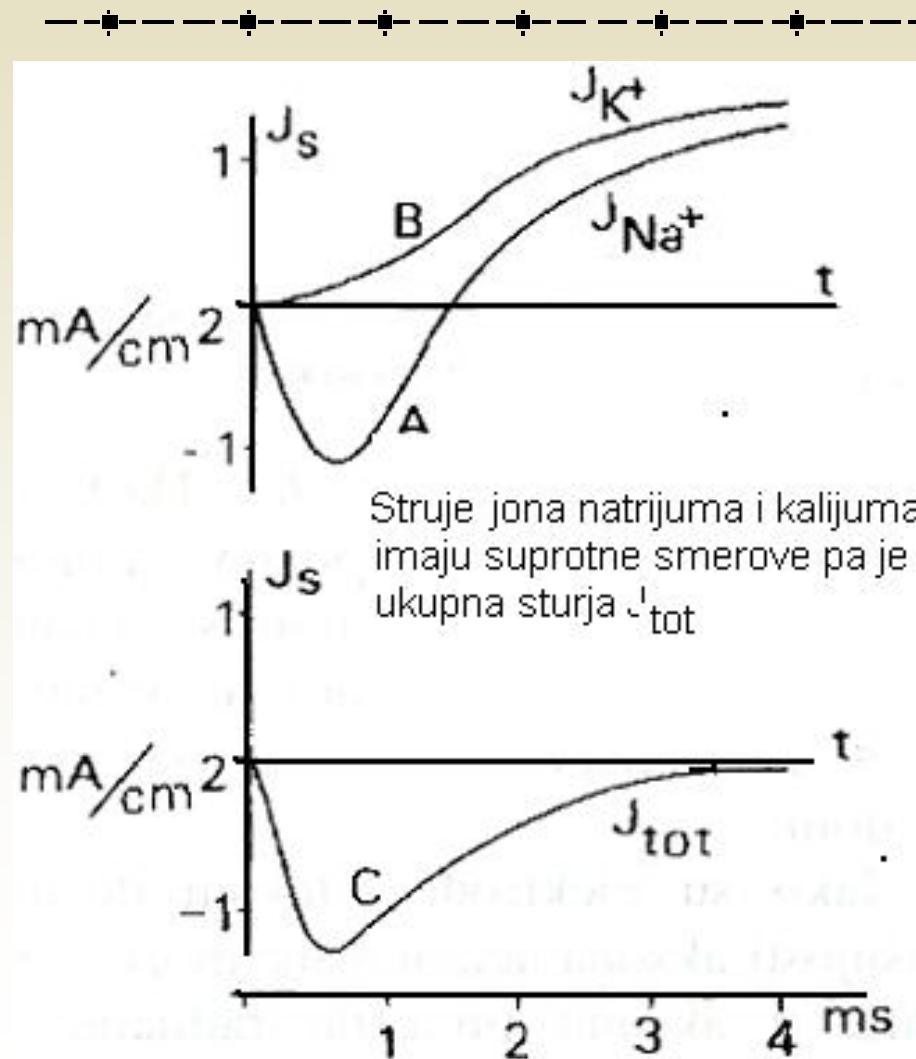
Nastanak akcionog potencijala



Refrakcioni period

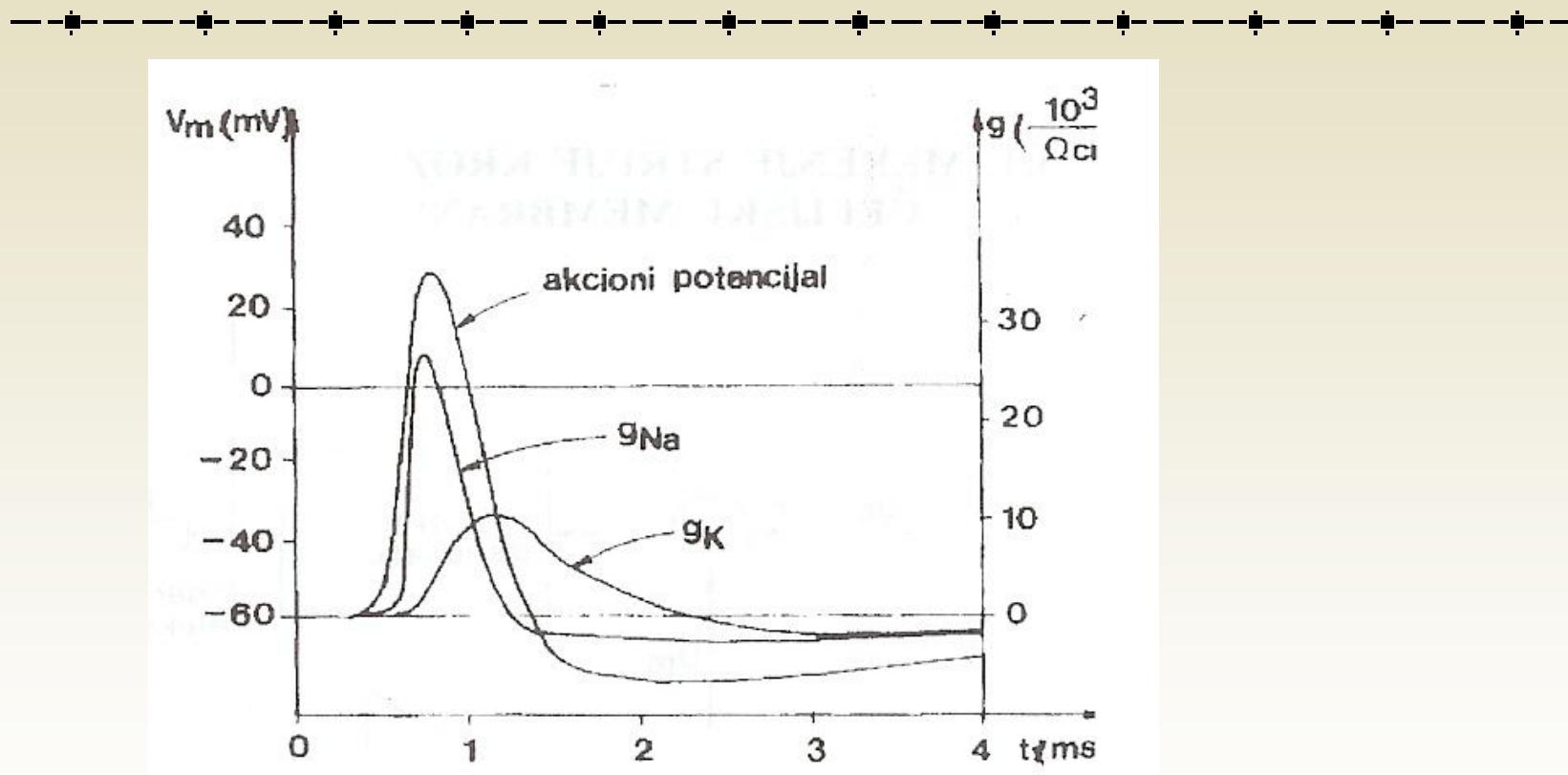
- ★ Period vremena nakon akcionog potencijala u kom ćelija ne može generisati novi akcioni potencijal
- ★ Apsolutni refrakcioni period – u ovom periodu je nemoguće pobuditi ćeliju da generiše akcioni potencijal
- ★ Relativni refrakcioni period – u ovom periodu ćelija može biti stimulisana da generiše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

Akcioni potencijal



Jonski tokovi struja kroz ćelijsku membranu pri skokovitoj promeni membranskog napona

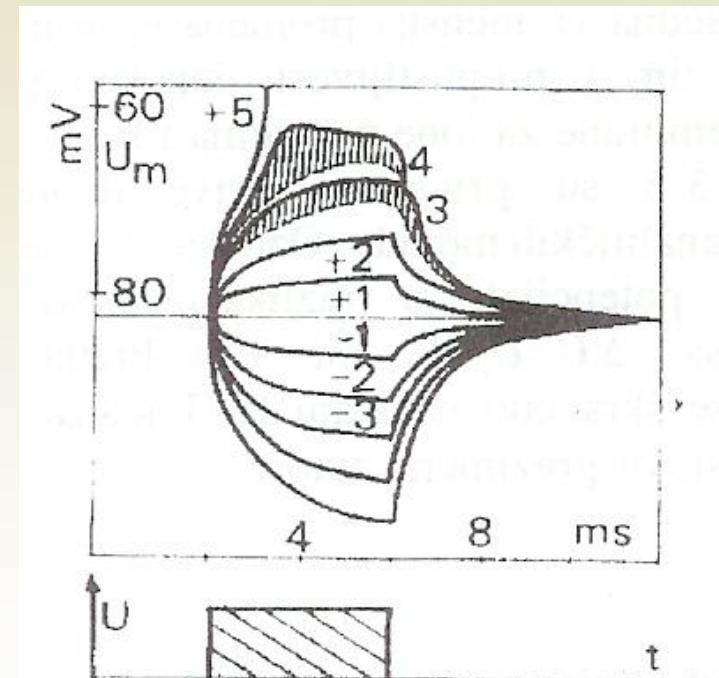
Akcioni potencijal



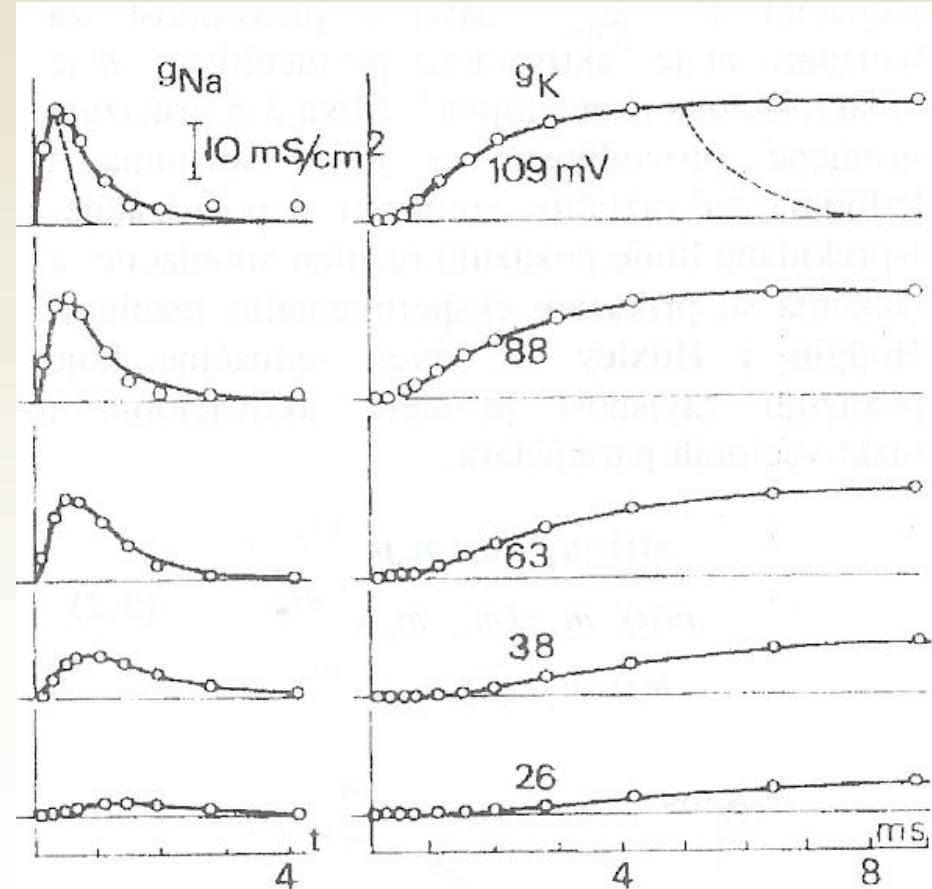
Akcioni potencijal U_m i provodnost g ćelijske membrane za jone Na^+ i K^+

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.



Promene električne provodnosti za jone Na^+ i K^+ za različite vrednosti napona depolarizacije u funkciji vremena



Hodgin-Huxljeve jednačine

$$I = C \frac{\partial U}{\partial t} + (U - U_K) g_k + (U - U_{Na}) g_{Na} + (U - U_L) g_L$$

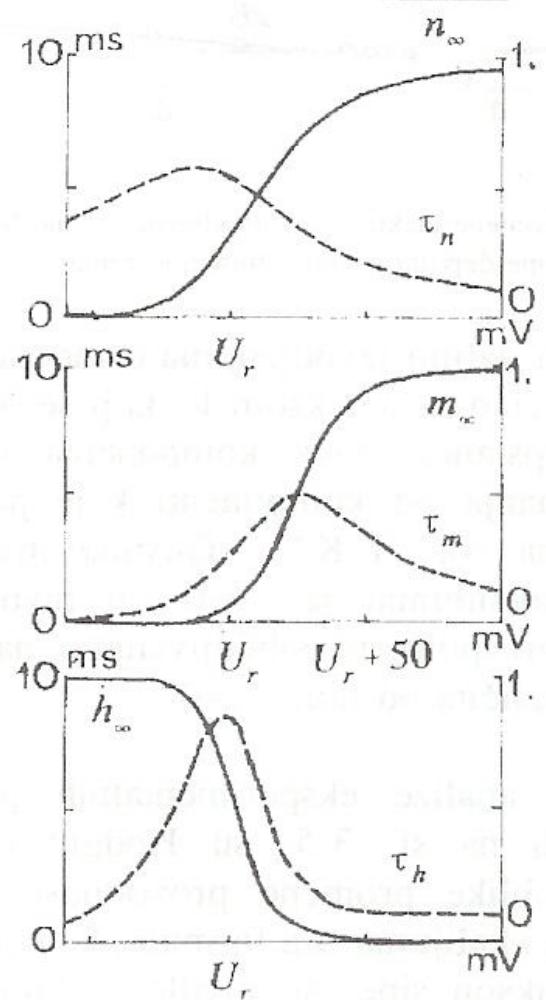
$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

$$n(t) = n_\infty - (n_\infty - n_0) e^{-t/\tau_n}$$

$$m(t) = m_\infty - (m_\infty - m_0) e^{-t/\tau_m}$$

$$h(t) = h_\infty - (h_\infty - h_0) e^{-t/\tau_h}$$

6 najvažnijih parametara Hodgin-Huxlievih jednačina



$$n(t) = n_{\infty} - (n_{\infty} - n_0)e^{-t/\tau_n}$$

$$m(t) = m_{\infty} - (m_{\infty} - m_0)e^{-t/\tau_m}$$

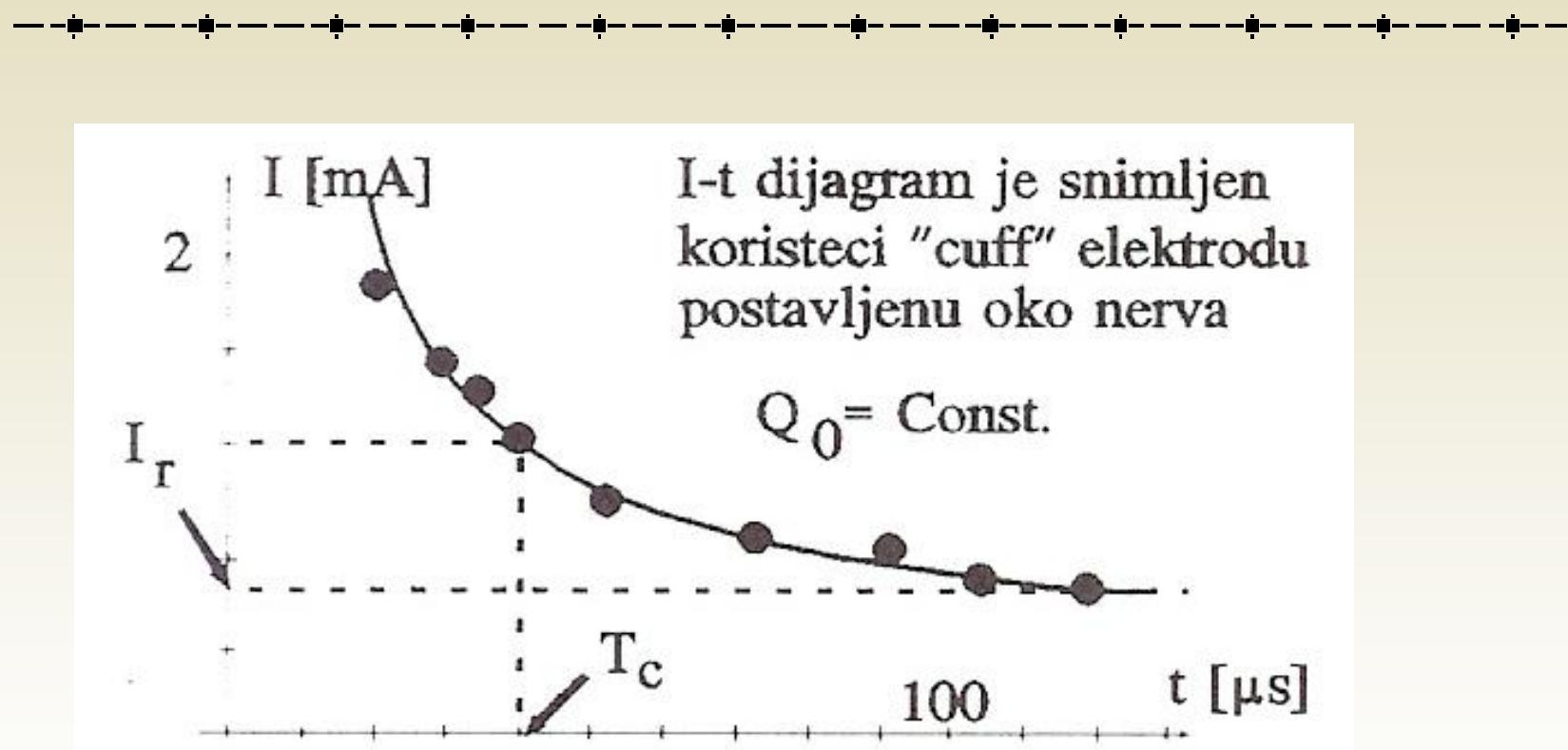
$$h(t) = h_{\infty} - (h_{\infty} - h_0)e^{-t/\tau_h}$$

U_i je ravnotežni potencijal
ćelijske membrane

Akcioni potencijal

- ✿ Ako stimulus dosegne depolarizacioni prag akcioni potencijal se generiše i ne zavisi od inteziteta 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 procep 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!

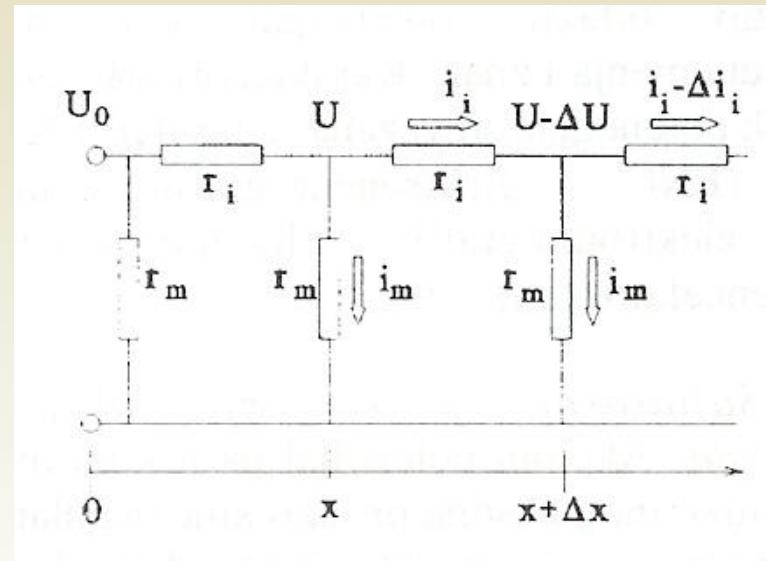
Kronaksija (I-T kriva)



Prostiranje akcionog potencijala

$$U = U_0 e^{-x/\lambda}$$

$$\lambda = \sqrt{r_m / r_i} .$$



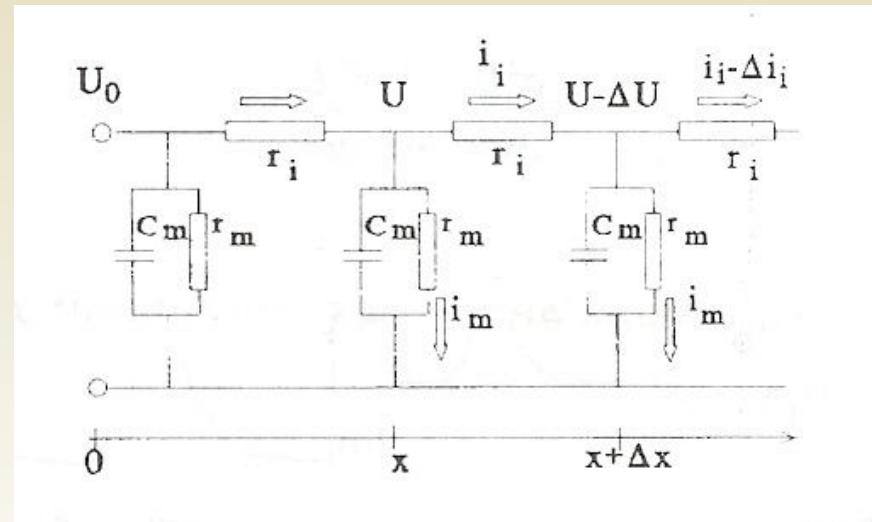
$$i_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial U}{\partial x} , \quad i_m = -\frac{\partial i_i}{\partial x} = \frac{U}{r_m}$$

$$\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} = \frac{r_i}{r_m} \frac{\partial^2 U}{\partial t^2}$$

Prostiranje akcionog potencijala

$$i_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial U}{\partial x}$$

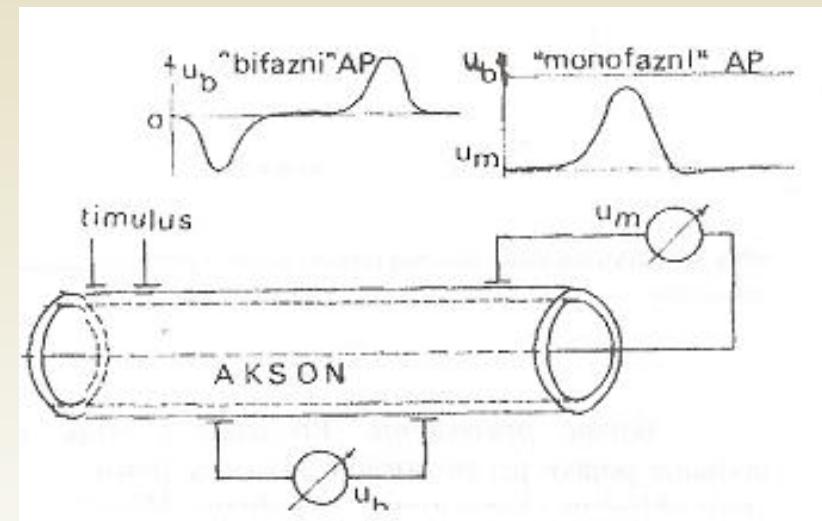
$$i_m = -\frac{\partial i_i}{\partial x} = \frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}$$



$$\frac{\rho}{2R} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} = C \frac{\partial U}{\partial t} + g_K(U - U_K)$$

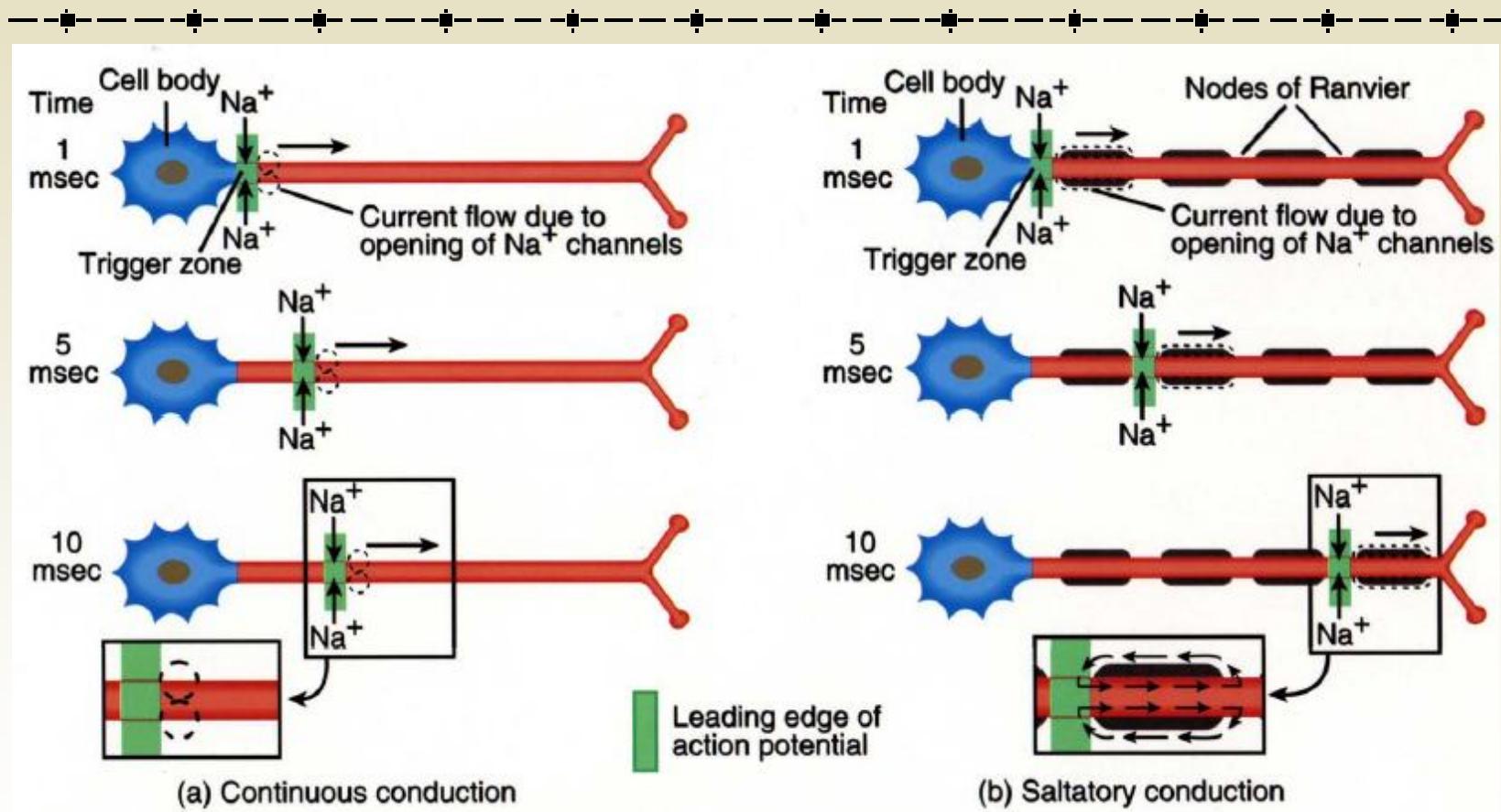
$$+ g_{Na}(U - U_{Na}) + g_e(U - U_e)$$

Prostiranje akcionog potencijala



$$\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 U}{\partial t^2}$$

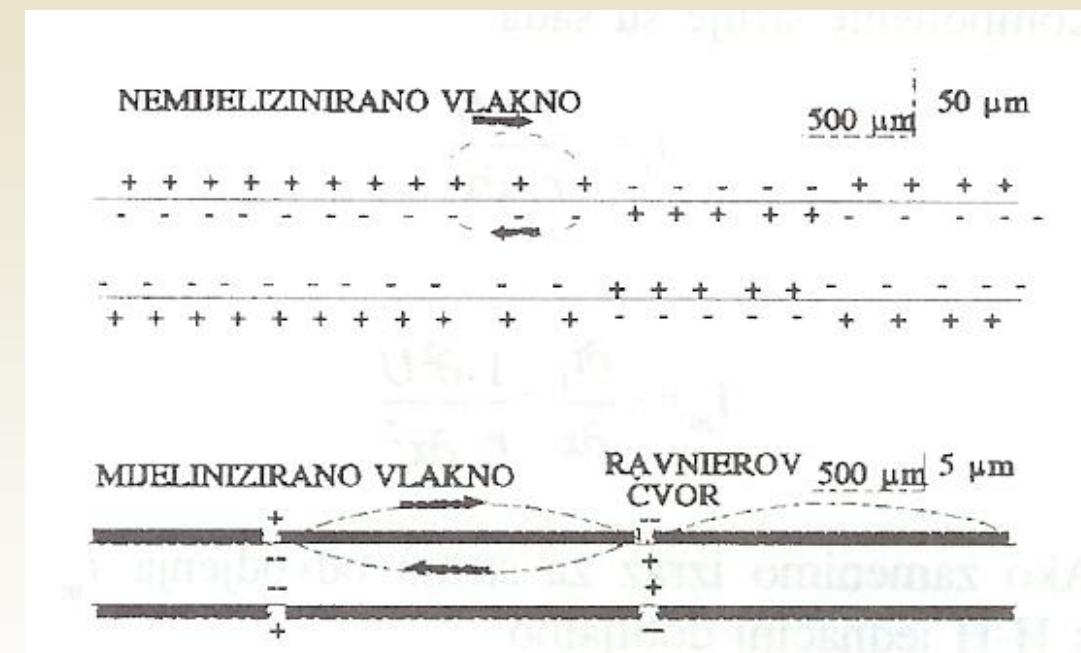
Prostiranje akcijonog potencijala



Nemijelinizirano vlakno

Mijelinizirano vlakno

Prostiranje akcionog potencijala



---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*

* C:\Documents and Settings\Nikola\My Documents\My Lectures\Biomedicinski Inzenjering\GetBodySmart\ap\nervoussystem\neurophysiology\menu\menu.html