

PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

## Osnove fiziologije čovjeka

## Membranski i akcijski potencijali u živcima

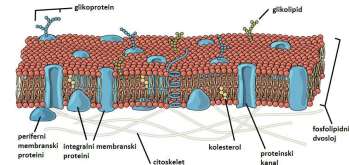
Tomislav Vladušić  
 Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama  
 Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Membrane

Biološke membrane: stanična membrana, organeli  
 fosfolipidni dvosloj, proteini i dr. – selektivno propusna barijera prema okolišu  
 regulira koncentracije tvari unutar i van omeđenog prostora

FOSFOLIPIDNI DVOSLOJ – hidrofobno središte i polarni rubovi  
 PROTEINI – prekidaju kontinuitet dvosloja, različite biokemijske funkcije:  
 komunikacija, transport, struktura i dr. Većinom prijenosni!

PRIJENOS PREKO MEMBRANE OVISI O:  
 veličini čestica, koncentraciji, električnom naboju, temperaturi, tlaku i gradijentu  
 (RAZLIKA koncentracija, el. naboja, parcijalnog tlaka s dvije strane membrane) te  
 postojanju prolaza kroz membranu



## Transmembranski transport

## TRANSPORT PREKO MEMBRANE

- pasivni, spontano, niz gradijent koncentracije, el. naboja i tlaka
- aktivni, utrošak energije, suprotno gradijentu koncentracije, el. naboja i tlaka

## PASIVNI TRANSPORT

- DIFUZIJA male nepolarne molekule topive u lipidima:  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $N_2$ , EtOH
- OLAKŠANA DIFUZIJA uz proteinske kanale i nosače  
male, polarne čestice:  $H_2O$ , urea, ioni

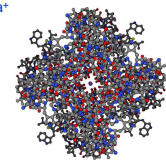
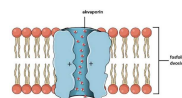
Proteinski kanali: transmembranski proteini, hidrofobni dio u membrani okružuje prostor koji povezuje dvije strane membrane, unutrašnjost kanala polarna voda, urea, ioni OSMOZA – difuzija vode AKVAPORINI

Kanali s vratima: prijenos reguliran vezanjem tvari (liganda) ili promjenom električnog potencijala membrane

Proteinski nosači (transporteri): transmembranski proteini, hidrofobni dio u membrani, van membrane vezno mjesto za tvar koju se prenosi.  
 Vezanjem tvari konformacijska promjena proteina čime se vezana tvar prenese na suprotnu stranu membrane. Promjena konformacije slabi vezanje tvari te se tvar otpušta.  
 glukoza, aminokiseline

## Transmembranski transport

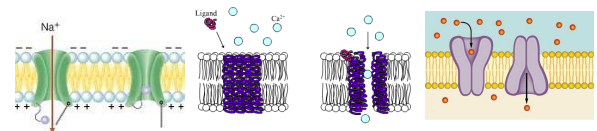
PROTEINSKI KANALI. Više ili manje selektivni ovisno o veličini i naboju. Stanična membrana  $\approx 100x$  propusnija za  $K^+$  nego za  $Na^+$



## PROTEINSKI KANALI S VRATIMA

Regulirani naponom na membrani.  
 Regulirani vezanjem liganda.  
 Mehanosenzitivni – dodir, sluh. Volumenom regulirani - epitel

PROTEINSKI NOSAČI vezno mjesto za tvar koju se prenosi + promjena konformacije



## Transmembranski transport

### AKTIVNI TRANSPORT

Proteinske crpke. Transmembranski proteini, hidrofobni dio u membrani, van membrane vezno mjesto za tvar(i) koju(e) se prenosi + ATP. Vežanjem tvari i ATP -konformacijska promjena proteina uzrokovana kako vežanjem tvari koju se prenosi, tako i fosforilacijom proteina. Time se vezana tvar prenese na suprotnu stranu membrane. Promjena konformacije i otpuštanje ADP slabi vežanje tvari te se tvar(i) otpušta(ju).

1. PRIMARNO AKTIVNI PRIJENOS – energija hidrolizom ATP  
Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> crpka, Ca<sup>2+</sup> crpka, H<sup>+</sup> crpka

2. SEKUNDARNO AKTIVNI PRIJENOS – energija za prijenos jedne tvari suprotno njenom elektrokemijskom gradijentu oslobađa se prijenosom druge tvari niz njen elektrokemijski gradijent, zajednički prijenos više tvari

kotransport  
kontratransport

## Transmembranski transport

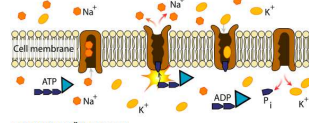
### PROTEINSKE CRPKE

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> crpka animalnih stanica odgovorna za konc. gradijent Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup> preko membrane. Na<sup>+</sup> van stanice, K<sup>+</sup> u stanicu.

Pomaže održavanju membranskog potencijala, održava stanični volumen. Pokreće unutarstanične signalne puteve – Ras, Src, MAPK, stimulacija diobe blokadom Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> crpke  
Ca<sup>2+</sup> crpka – Ca<sup>2+</sup> van citosola

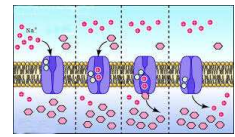
ENDOCITOZA – primarni transport velikih polarnih čestica, proteini za vežanje i receptori za te proteine (transerin + Fe<sup>3+</sup>)

### IZVANSTANIČNI PROSTOR



### UNUTARSTANIČNI PROSTOR

### KONTRANSPORTERI/KONTRATransPORTERI



## Transmembranski transport

kotransport – u istom smjeru: Glc + Na<sup>+</sup>, aminokiseline + Na<sup>+</sup>  
kontratransport – u suprotnom smjeru: Na<sup>+</sup> + Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>

REZULTAT REGULIRANOG PRIJENOSA PREKO MEMBRANE:  
Razlike u koncentraciji tvari s dvije strane membrane.

UNUTAR STANICE	VAN STANICE	RAZLIKA
Na <sup>+</sup>	142 mmol/L	14x
K <sup>+</sup>	4 mmol/L	35x
Ca <sup>2+</sup>	1,2 mmol/L	24 000x
Mg <sup>2+</sup>	0,6 mmol/L	48x
Cl <sup>-</sup>	103 mmol/L	26x
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0,5 mmol/L	2x
Fosfat <sup>3-</sup>	2,2 mmol/L	18x
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mmol/L	2,8x
glukoza	0-1,1 mmol/L	5x
aminokiseline	2 g/L	~7x
masti, fosfolipidi, kolesterol	20-950 g/L	4-190x
proteini	160 g/L	8x
Po <sub>2</sub>	2,7 kPa	4,7 kPa
Pco <sub>2</sub>	6,7 kPa	6,1 kPa
pH	7,0	7,4

## Transmembranski transport

zbog razlike u koncentraciji: koncentracijski gradijent, razlika u parcijalnom tlaku plina  
zbog el. naboja: električni potencijal na membrani

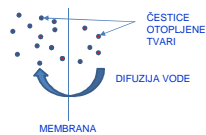
OSMOTSKI TLAK NERNSTOV POTENCIJAL

UNUTAR STANICE	VAN STANICE	RAZLIKA
Na <sup>+</sup>	142 mmol/L	14x
K <sup>+</sup>	4 mmol/L	35x
Ca <sup>2+</sup>	1,2 mmol/L	24 000x
Mg <sup>2+</sup>	0,6 mmol/L	48x
Cl <sup>-</sup>	103 mmol/L	26x
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0,5 mmol/L	2x
Fosfat <sup>3-</sup>	2,2 mmol/L	18x
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mmol/L	2,8x
glukoza	0-1,1 mmol/L	5x
aminokiseline	2 g/L	~7x
masti, fosfolipidi, kolesterol	20-950 g/L	4-190x
proteini	160 g/L	8x
Po <sub>2</sub>	2,7 kPa	4,7 kPa
Pco <sub>2</sub>	6,7 kPa	6,1 kPa
pH	7,0	7,4

## Transmembranski transport

zbog razlike u koncentraciji: koncentracijski gradijent, razlika u parcijalnom tlaku plina  
zbog el. naboja: električni potencijal na membrani

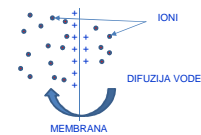
**OSMOTSKI TLAK:** Osmoza prema strani membrane s više otopljene tvari. Taj odjeljak stoga bubri, čime se povećava tlak na membrani. Tlak na membrani koji je dovoljan da zaustavi difuziju u otopinu s više otopljene tvari naziva se osmotski tlak.



## Transmembranski transport

zbog razlike u koncentraciji: koncentracijski gradijent, razlika u parcijalnom tlaku plina  
zbog el. naboja: električni potencijal na membrani

**Nernstov potencijal:** Prijenos električno nabijenih čestica stvaraju koncentraciju električnog naboja s jedne strane membrane koja se suprotstavlja daljnjem prijenosu električno nabijenih čestica



## Membranski potencijal

Svi navedeni procesi stvaraju električni potencijal na staničnoj membrani, kao i na membranama organela. Taj se potencijal naziva potencijal mirovanja.

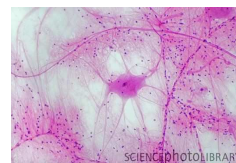
Nek stanice mogu biti podražene vanjskim uticajima: električnim, kemijskim, toplinskim, mehaničkim ili svjetlosnim podražajima. Na membranama tih stanica podražaj uzrokuje aktivaciju ionskih kanala i brzu depolarizaciju membrane – promjenu električnog potencijala zvanu **AKCIJSKI POTENCIJAL**.

Ta se promjena širi membranom sukcesivnim otvaranjem daljnjih ionskih kanala. Akcijski potencijal putuje membranom stanice. Promjena membranskog potencijala vrlo brza, potreban mali broj iona u  $\approx 1/10$  ms

Podražljive stanice: mišićne, neke žlijezdane i **NEURONI**

Fertilizacija, embrionalni razvitak, unos tvari, metabolizam

## Neuroni



**ŽIVČANO TKIVO:**

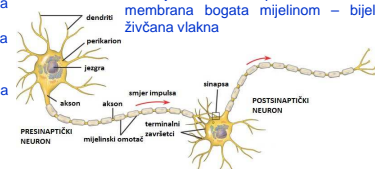
neuroni  
neuroglija – potpora, prehrana, obrana, memorija

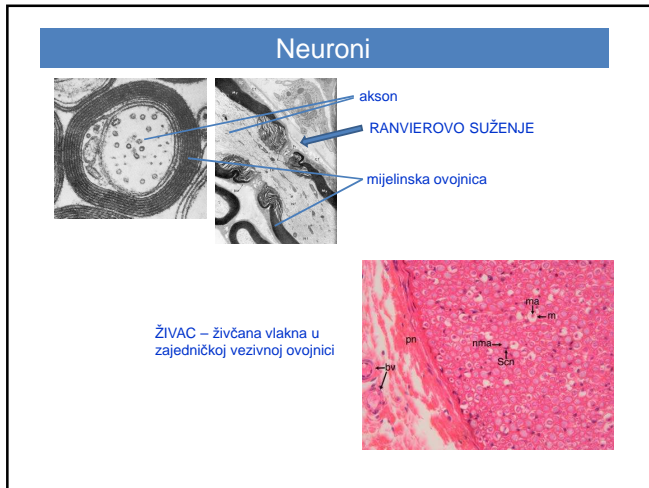
kratki ogranaci: **DENDRITI** dovode podražaj u perikarion  
dugi ogranaci: **AKSONI** (živčana vlakna) odvođe akcijski potencijal iz perikariona

oligodendrociti Schwannove negdje omataju akson, spiralno omotana membrana bogata mijelinom – bijela živčana vlakna

mijelinska ovojnica isprekidana – **RANVIEROVA SUŽENJA** izložena membrana ubrzava širenje akcijskog potencijala

Bez mijelinske ovojnice: siva živčana vlakna





### Potencijal mirovanja

**BEZ SIGNALA:** membranski potencijal debelih živčanih vlakana oko -90 mV; (električni potencijal unutar vlakna 90 mV negativniji od potencijala u izvanstaničnoj tekućini)

**propusni kalijski i propusni natrijski kanali**  
 protjecanje iona kalija i natrija kroz membranu NIZ GRADIJENT – mnogo zastupljeniji za kalij nego za natrij,  $\approx -86$  mV

**kalijsko-natrijska crpka**  
 aktivni prijenos iona natrija i kalija kroz membranu SUPROTNO GRADIJENTU – izbacuje natrij iz stanice, a kalij ubacuje u stanicu; to je elektrogena crpka, jer ODRŽAVA KONCENTRACIJSKI GRADIJENT IONA KONCENTRIRAJUĆI IH SUPROTNO GRADIJENTU.  
 Za svaka tri izbačena  $\text{Na}^+$  ubacuje dva  $\text{K}^+$ , tako također stvarajući neto-manjak pozitivnih iona unutar vlakna,  $\approx -4$  mV

Nastaje negativni naboj s unutarnje strane membrane,  $\approx -90$  mV. Također, trajni neto-gubitak iona iz stanice uzrokuje osmozu vode iz stanice, što sprječava bubrenje stanica.

### Potencijal mirovanja

-90 V

- propusni  $\text{K}^+$  i  $\text{Na}^+$  kanali, pasivno,  $\text{K}^+$  kanala više, -86 mV
- $\text{K}^+/\text{Na}^+$  crpka, aktivno, -4 mV

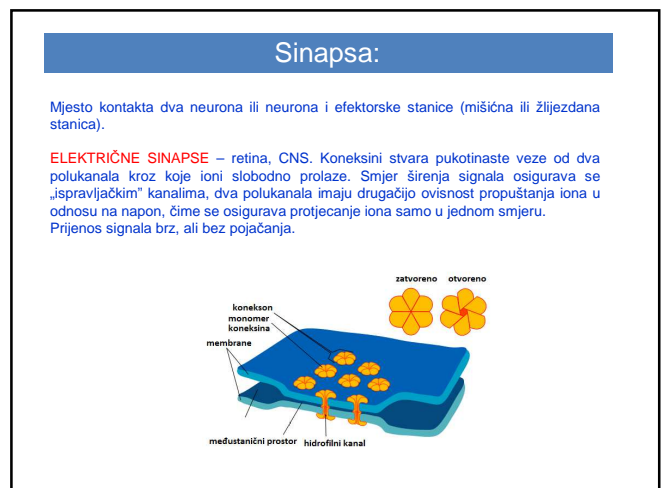
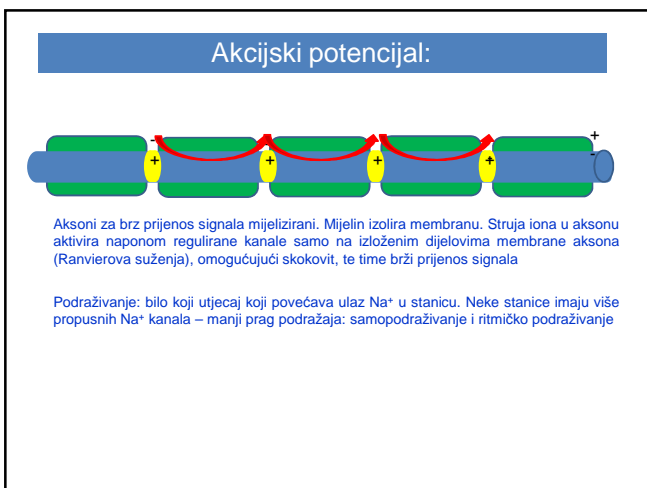
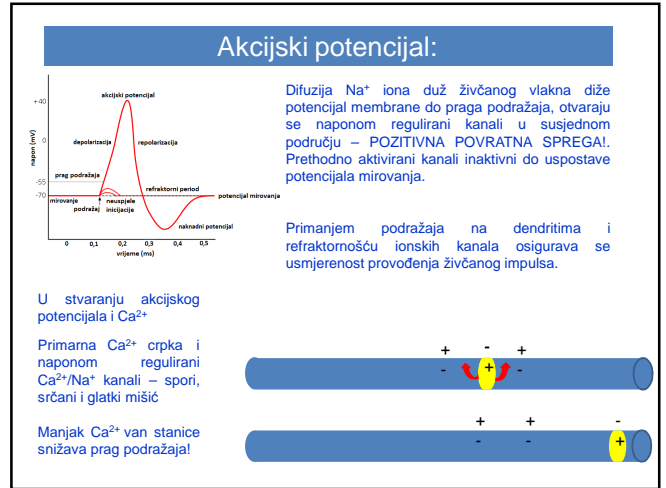
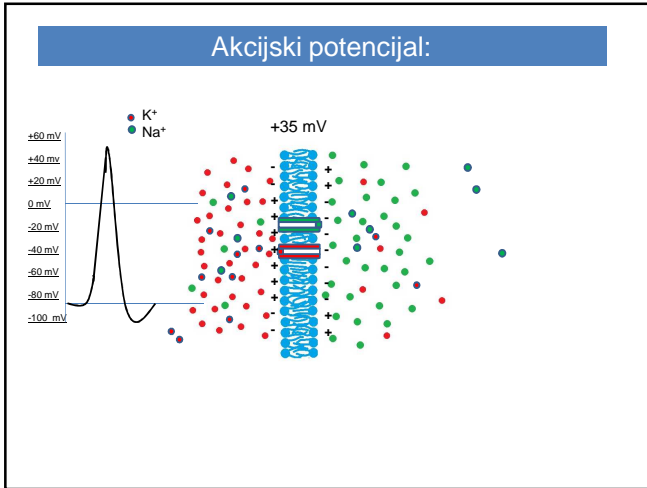
### Akcijski potencijal

**SIGNAL-PODRAŽAJ:** membranski potencijal DENDRITA mijenja se djelovanjem podražaja, početni podražaj podiže membranski potencijal do  $\approx -65$  mV. Sumacijom promjene potencijala na aksonu nastaje jači AKCIJSKI POTENCIJAL

**naponom regulirani natrijski kanali**  
 Početni podražaj podiže membranski potencijal do  $\approx -65$  mV. To rezultira otvaranjem naponom reguliranih natrijskih kanala.  $\text{Na}^+$  ulazi u stanicu – DEPOLARIZACIJA membrane do +35 mV. Nakon 2 ms kanali se zatvaraju i ne otvaraju se do ponovne polaritacije membrane.

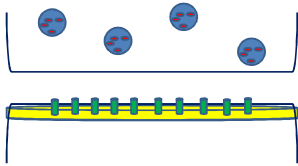
**naponom regulirani kalijski kanali**  
 Isti podražaj otvara i naponom regulirane kalijске kanale, ali sporije. Stoga se oni otvaraju u vrijeme kad se naponom regulirani  $\text{Na}^+$  kanali već zatvaraju.  $\text{K}^+$  izlazi iz stanice, membranski potencijal opada – REPOLARIZACIJA MEMBRANE. Zatim se i ovi kanali zatvaraju, ali sporije. Stoga potencijal kratko vrijeme pada ispod potencijala u mirovanju od  $\approx -90$  mV.

Nakon toga propusni propusni  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  kanali i  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  crpka ponovo uspostavljaju potencijal mirovanja.  
 Naponom regulirani ionski kanali ne mogu se ponovo otvoriti prije uspostave potencijala mirovanja.



## Sinapsa:

**KEMJSKE SINAPSE** – proširenja završnih nožica aksona presinaptičkog neurona sadrže vezikule s glasničkim tvarima – NEUROTRANSMITERIMA. Promjenom električnog potencijala membrane vezikule se stapaju sa staničnom membranom i neurotransmiteri se otpuštaju u prostor sinaptičke pukotine. Vežu se na receptore u membrani slijedećeg neurona ili efektorske stanice – LIGANDOM REGULIRANI IONSKI KANALI. Vezanjem liganda, kanali se otvaraju uzrokujući ulaz  $\text{Na}^+$  iona i depolarizaciju membrane postsinaptičkog neurona. U sinaptičkoj pukotini, neurotransmiter se brzo enzimski razgrađuje. GLJATRANSMITERI. Moguće pojačanje i/ili inhibicija signala.



## Patologija:

### bolesti

amiotrofična lateralna skleroza – odumiranje neurona koji inerviraju skeletne mišiće  
 multiple skleroza – autoimuno razaranje mijelinskih ovojnica  
 mijastenija gravis – autoimuno razaranje receptora za AcCh  
 Tay–Sachsova bolest – neaktivna heksoaminidaza A, nakupljanje membranskih GM2 gangliozida u živcima; i druge bolesti nakupljanja lipida  
 cistična fibroza – mutacija CFTR: CT – aktivira CFTR  
 botulizam – BT inhibira otpuštanje AcCh AD – nakupljanje A $\beta$ ,  $\tau$

### otrovi

etanol inhibira kalcijске kanale L-tipa, neke  $\text{K}^+$  kanale inhibira, neke aktivira  
 organofosfati blokiraju acetilkolin esterazu, enzim koji razgrađuje acetilkolin, neurotransmiter; kurare i koniin iz *Conium maculatum* inhibiraju nikotinske receptore acetilkolina (nAChR), nikotin ih aktivira  
 bakterijski tetrodotoksin inhibira stvaranje akcijskih potencijala pomoću naponom reguliranih natrijskih kanala  
 ciguatoksini smanjuju prag za otvaranje naponom reguliranih natrijskih kanala. Trajna depolarizacija uzrokuje paralizu, kontrakcije srca i izmjenu osjeta za hladno i toplo, ciguatera  
 srčani glikozidi inhibiraju  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  crpku, ouabain, *Nerium oleander*, *Digitalis purpurea*  
 morfin – opioidni receptori, analgezija  
 kokain, metamfetamini – aktiviraju receptore nor- i adrenalina  
 aminoamidni/aminoesterski lokani anestetici, kokain i derivati – inhibicija naponom reguliranih natrijskih kanala