

Osnove fiziologije čovjeka

Membranski i akcijski potencijali u živcima

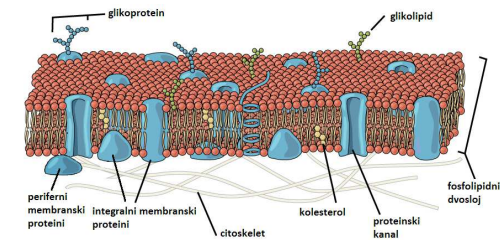
Tomislav Vladušić
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama
Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Membrane

Bioške 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 – prekidažu 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

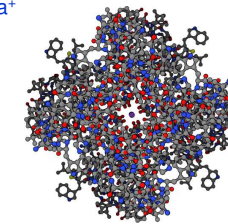
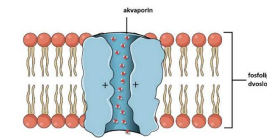
Proteinski kanali: transmembranski proteini, hidrofobni dio u membrani okružuje prostor koji povezuje dvije strane membrane, unutrašnjost kanala polarna voda, urea, ioni OSMOZA – difuzija vode AKVAPORINI

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

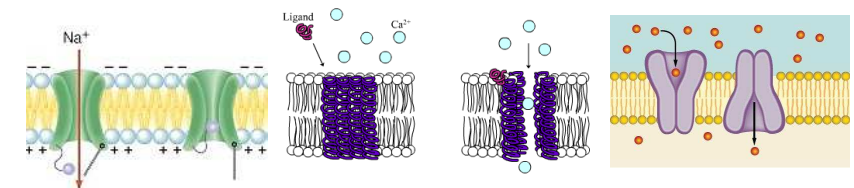
PROTEINSKI KANALI. Više ili manje selektivni ovisno o veličini i naboju. Stanična membrana $\approx 100x$ propusnija za K^+ nego za Na^+



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. Vezanjem tvari i ATP -konformacijska promjena proteina uzrokovana kako vezanjem tvari koju se prenosi, tako i fosforilacijom proteina. Time se vezana tvar prenese na suprotnu stranu membrane. Promjena konformacije i otpuštanje ADP slabi vezanje tvari te se tvar(i) otpušta(ju).

1. PRIMARNO AKTIVNI PRIJENOS – energija hidrolizom ATP
Na⁺/K⁺ crpka, Ca²⁺ crpka, H⁺ 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

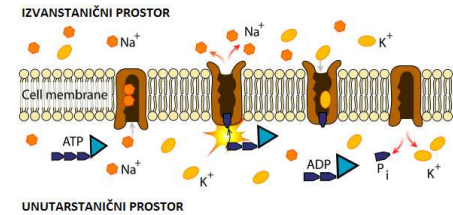
PROTEINSKE CRPKE

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

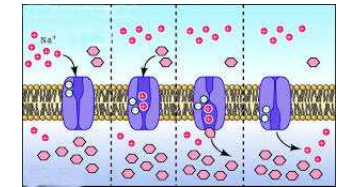
Pomaže održavanju membranskog potencijala, održava stanični volumen. Pokreće unutarstanične signalne puteve – Ras, Src, MAPK, stimulacija diobe blokadom Na⁺/K⁺ crpke

Ca⁺ crpka – Ca²⁺ van citosola

ENDOCITOZA – primarni transport velikih polarnih čestica, proteini za vezanje i receptori za te proteine (transerin + Fe³⁺)



KONTRANSPORTERI/KONTRATransporteri



Transmembranski transport

kotransport – u istom smjeru: Glc + Na⁺, aminokiseline + Na⁺
kontratransport – u suprotnom smjeru: Na⁺ + Ca²⁺, Na⁺ + H⁺

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

UNUTAR STANICE		VAN STANICE	RAZLIKA
Na ⁺	10 mmol/L	142 mmol/L	14x
K ⁺	140 mmol/L	4 mmol/L	35x
Ca ²⁺	0,00005 mmol/L	1,2 mmol/L	24 000x
Mg ²⁺	29 mmol/L	0,6 mmol/L	48x
Cl ⁻	4 mmol/L	103 mmol/L	26x
SO ₄ ²⁻	1 mmol/L	0,5 mmol/L	2x
Fosfati ³⁻	42 mmol/L	2,2 mmol/L	19x
HCO ₃ ⁻	10 mmol/L	28 mmol/L	2,8x
glukoza	0-1,1 mmol/L	5 mmol/L	5x
aminokiseline	2 g/L	0,3 g/L	≈7x
masti, fosfolipidi, kolesterol	20-950 g/L	5 g/L	4-190x
proteini	160 g/L	20 g/L	8x
P _O ₂	2,7 kPa	4,7 kPa	
P _{CO} ₂	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

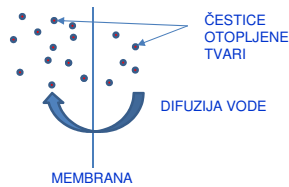
UNUTAR STANICE		VAN STANICE	RAZLIKA
Na ⁺	10 mmol/L	142 mmol/L	14x
K ⁺	140 mmol/L	4 mmol/L	35x
Ca ²⁺	0,00005 mmol/L	1,2 mmol/L	24 000x
Mg ²⁺	29 mmol/L	0,6 mmol/L	48x
Cl ⁻	4 mmol/L	103 mmol/L	26x
SO ₄ ²⁻	1 mmol/L	0,5 mmol/L	2x
Fosfati ³⁻	42 mmol/L	2,2 mmol/L	19x
HCO ₃ ⁻	10 mmol/L	28 mmol/L	2,8x
glukoza	0-1,1 mmol/L	5 mmol/L	5x
aminokiseline	2 g/L	0,3 g/L	≈7x
masti, fosfolipidi, kolesterol	20-950 g/L	5 g/L	4-190x
proteini	160 g/L	20 g/L	8x
P _O ₂	2,7 kPa	4,7 kPa	
P _{CO} ₂	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.

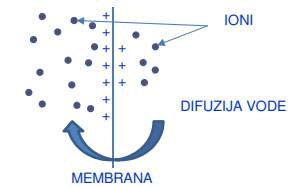


Transmembranski transport

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**.

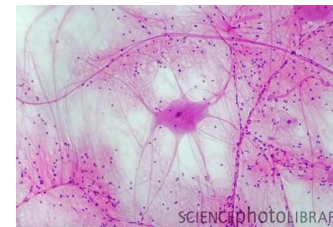
Ta se promjena širi membranom sukcesivnim otvaranjem daljnjih ionskih kanala. Akcijski potencijal putuje membranom stanice.

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:

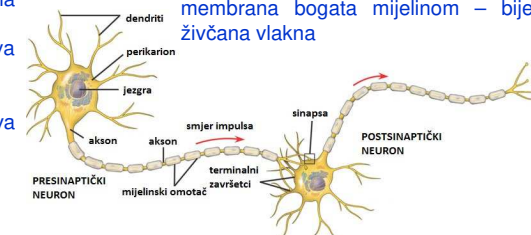
neuroni
neuroglija – potpora, prehrana, obrana, memorija

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

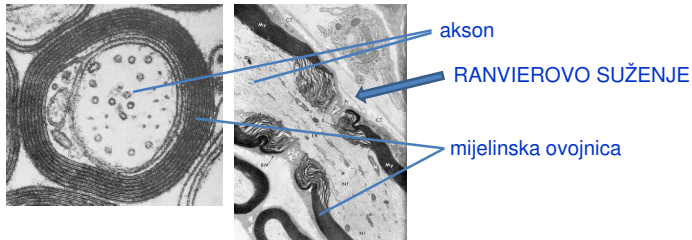
oligodendrociti Schwannove negdje omataju akson, spiralno omotana membrana bogata mijelinom – bijela živčana vlakna

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

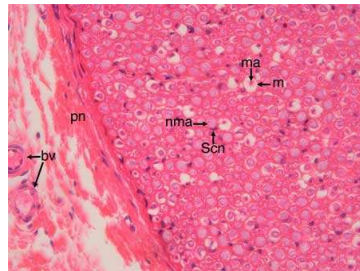
Bez mijelinske ovojnice: siva živčana vlakna



Neuroni



ŽIVAC – živčana vlakna u zajedničkoj vezivnoj ovojnici



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, ≈ -86 mV

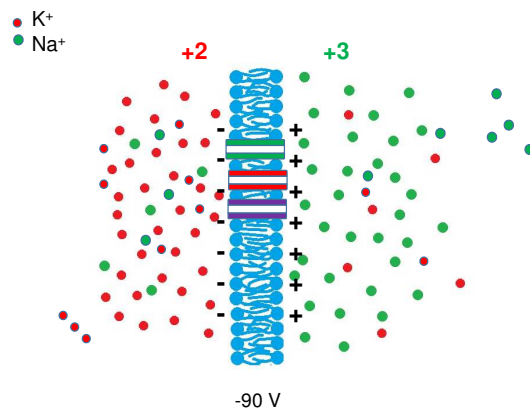
kalijsko-natrijska crpka

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 Na^+ ubacuje dva K^+ , tako također stvarajući neto-manjak pozitivnih iona unutar vlakna, ≈ -4 mV

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

Potencijal mirovanja



1. propusni K^+ i Na^+ kanali, pasivno, K^+ kanala više, -86 mV
2. K^+/Na^+ crpka, aktivno, -4 mV

Akcijski potencijal

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

naponom regulirani natrijski kanali

Početni podražaj podiže membranski potencijal do ≈ -65 mV. To rezultira otvaranjem naponom reguliranih natrijskih kanala. 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

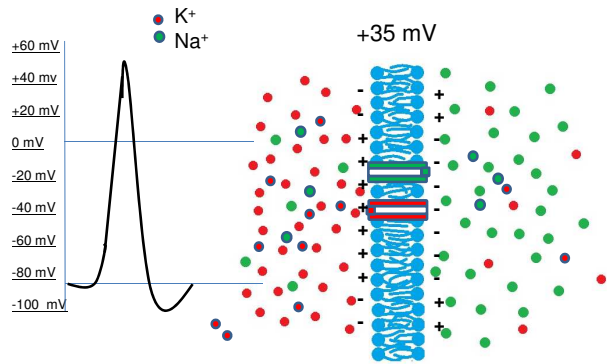
Isti podražaj otvara i naponom regulirane kalijске kanale, ali sporije. Stoga se oni otvaraju u vrijeme kad se naponom regulirani Na^+ kanali već zatvaraju. K^+ izlazi iz stanice, membranski potencijal opada – REPOLARIZACIJA MEMBRANE.

Zatim se i ovi kanali zatvaraju, ali sporije. Stoga potencijal kratko vrijeme pada ispod potencijala u mirovanju od ≈ -90 mV.

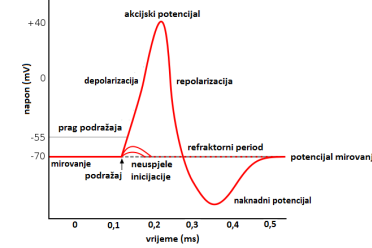
Nakon toga propusni propusni K^+/Na^+ kanali i K^+/Na^+ crpka ponovo uspostavljaju potencijal mirovanja.

Naponom regulirani ionski kanali ne mogu se ponovo otvoriti prije uspostave potencijala mirovanja.

Akcijski potencijal:



Akcijski potencijal:



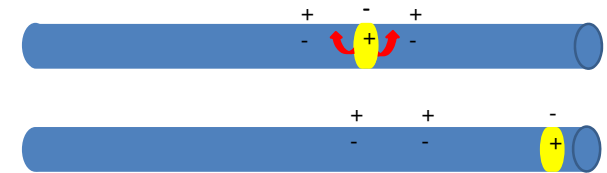
Difuzija Na^+ iona duž živčanog vlakna diže potencijal membrane do praga podražaja, otvaraju se naponom regulirani kanali u susjednom području – POZITIVNA POVRATNA SPREGA!. Prethodno aktivirani kanali inaktivni do uspostave potencijala mirovanja.

Primanjem podražaja na dendritima i refraktornošću ionskih kanala osigurava se usmjerenost provođenja živčanog impulsa.

U stvaranju akcijskog potencijala i Ca^{2+}

Primarna Ca^{2+} crpka i naponom regulirani $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ kanali – spori, srčani i glatki mišić

Manjak Ca^{2+} van stanice snižava prag podražaja!



Akcijski potencijal:



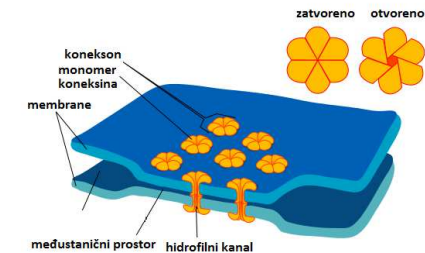
Aksoni za brz prijenos signala mijelinizirani. Mijelin izolira membranu. Struja iona u aksonu aktivira naponom regulirane kanale samo na izloženim dijelovima membrane aksona (Ranvierova suženja), omogućujući skokovit, te time brži prijenos signala

Podraživanje: bilo koji utjecaj koji povećava ulaz Na^+ u stanicu. Neke stanice imaju više propusnih Na^+ kanala – manji prag podražaja: samopodraživanje i ritmičko podraživanje

Sinapsa:

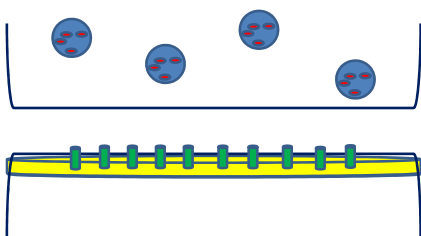
Mjesto kontakta dva neurona ili neurona i efektorske stanice (mišićna ili žlijezdana stanica).

ELEKTRIČNE SINAPSE – retina, CNS. Koneksini stvara pukotinaste veze od dva polukanala kroz koje ioni slobodno prolaze. Smjer širenja signala osigurava se „ispravljačkim“ kanalima, dva polukanala imaju drugačiju ovisnost propuštanja iona u odnosu na napon, čime se osigurava protjecanje iona samo u jednom smjeru. Prijenos signala brz, ali bez pojačanja.



Sinapsa:

KEMIJSKE 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 Na^+ iona i depolarizaciju membrane postsinaptičkog neurona. U sinaptičkoj pukotini, neurotransmiter se brzo enzimski razgrađuje. GLIJATRANSMITERI. 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 $\text{A}\beta$, τ

otrovi

etanol inhibira kalcijске kanale L-tipa, neke 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 K^+/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