

Grundlagen der Erregungsprozesse.

Ruhepotenzial.

Balázs Kiss

kissb3@gmail.com

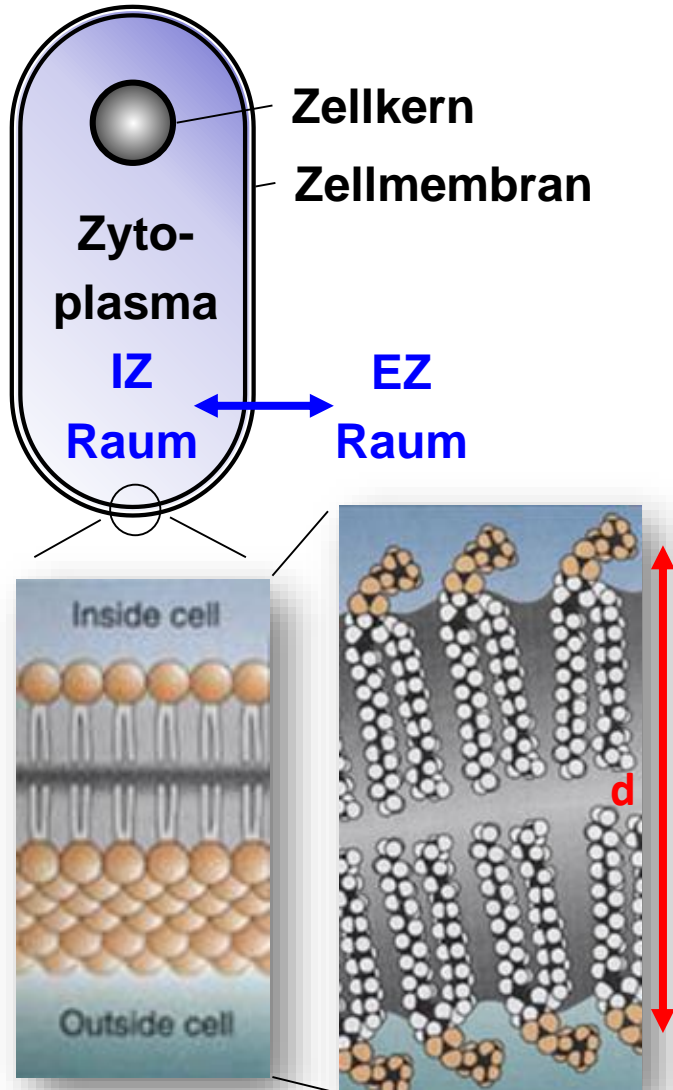


**Myofilament-Mechanobiophysik Forschungsgruppe,
Semmelweis Universität,
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie.**

25. April 2024

Physikalische Eigenschaften der Zellmembran

lebende Zelle

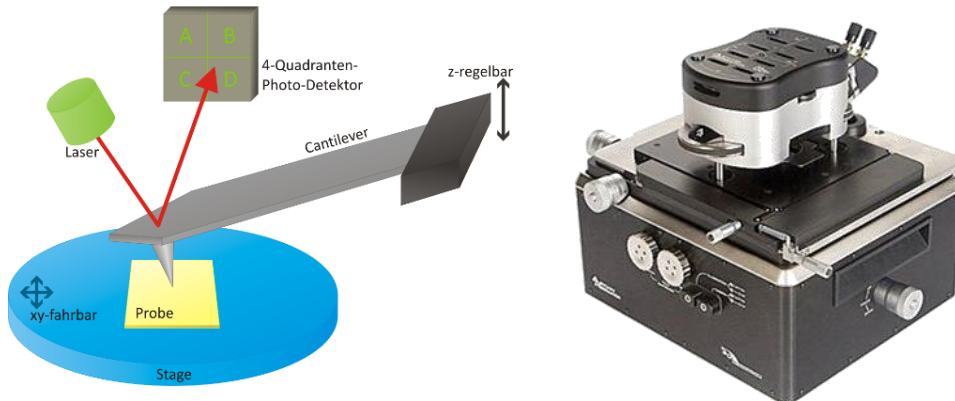


- **nichtkovalente, kooperative Struktur:** Phospholipid-Doppelschicht, Bildung von Vesikeln, zusätzliche Komponenten (zB. Cholesterin, Proteine).
- **dünn, geschichtet:** $d \sim 5 \text{ nm}$
- **asymmetrisch:** die zwei Seiten der Membran sind unterschiedlich.
- **Permeabilität:** nicht durchlässig für Ionen, durchlässig für Wasser.
- **Fluidität:** Schmelztemperatur (T_m).
- **Laterale Diffusion:** Laterale Bewegung von Lipid- und Eiweißmolekülen.
- **Flip-flop:** Ortswechsel von Phospholipiden von einer Seite der Lipiddoppelschicht zur anderen. (unwahrscheinlich)
- **Flexibilität, Elastizität:** Deformation der Erythrozyten in den Kapillaren.

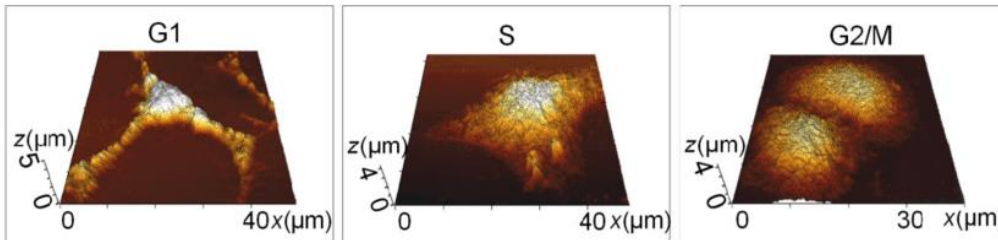
Untersuchungsmethoden der Zellmembran 1.

Morphologie

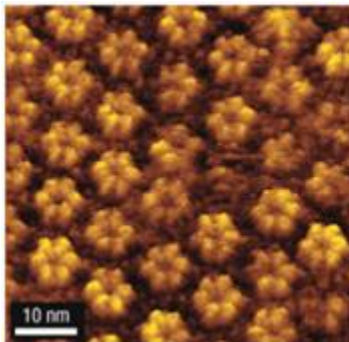
AFM (Rasterkraftmikroskopie)



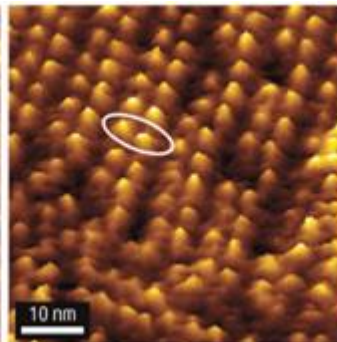
Zellzyklusabhängige Morphologie / Membraneigenschaften



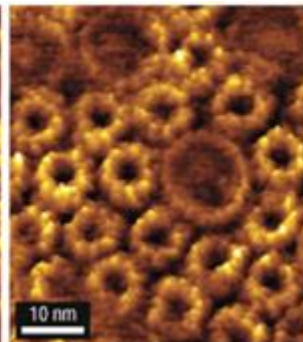
Gap Junctions



Rhodopsin

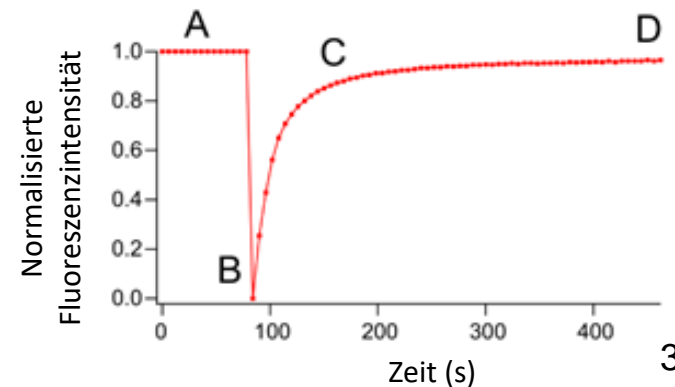
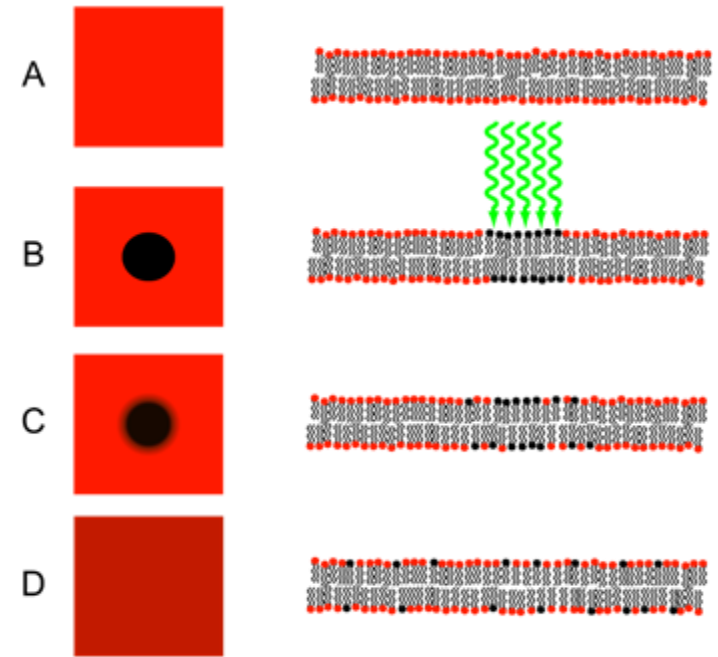


Lichtsammelkomplex



Dynamik

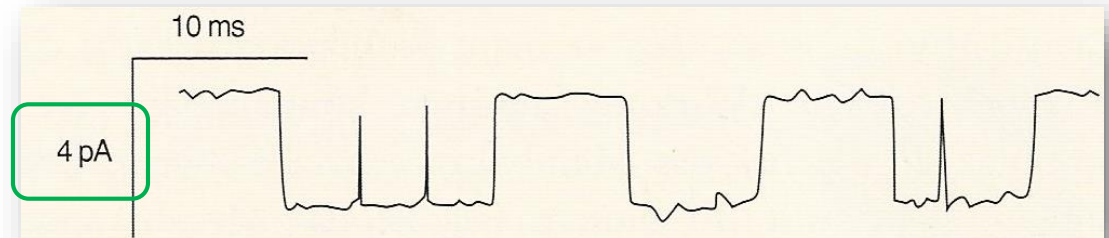
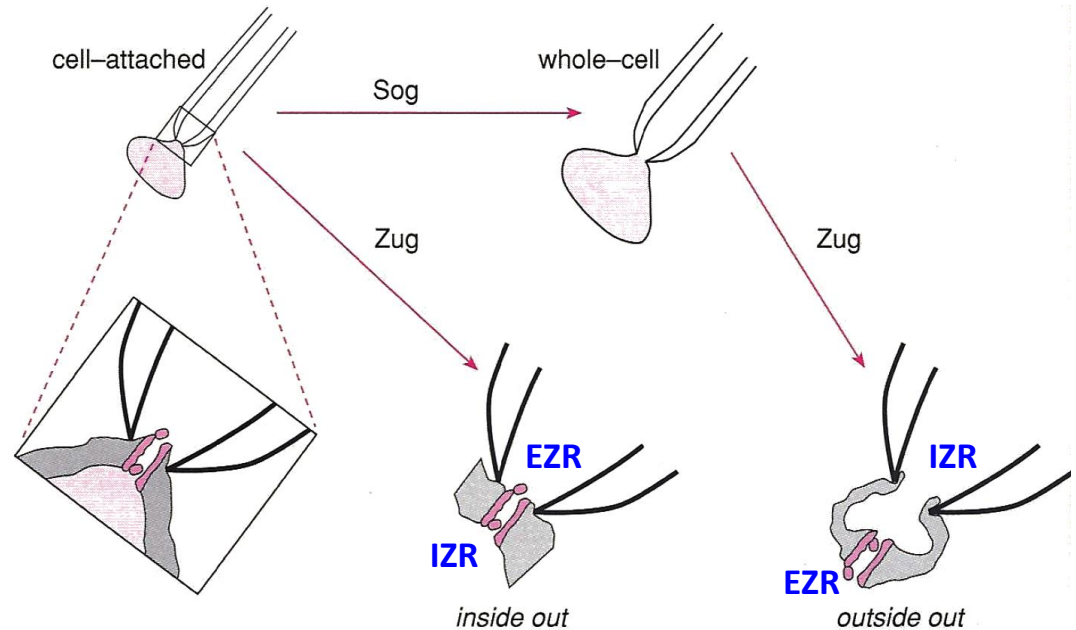
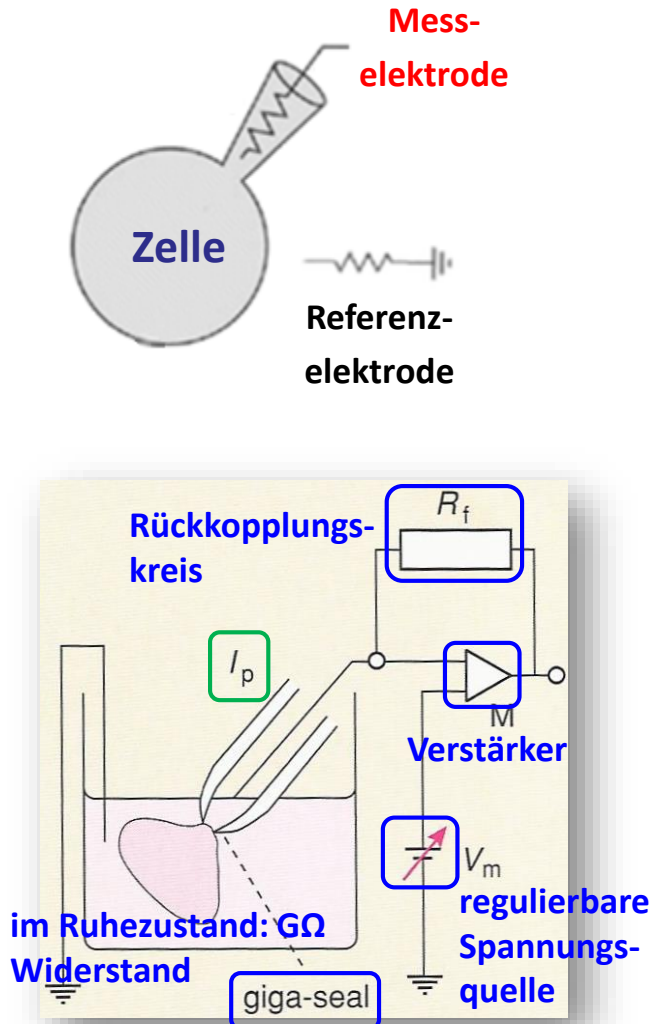
FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching)



Untersuchungsmethoden der Zellmembran 2.

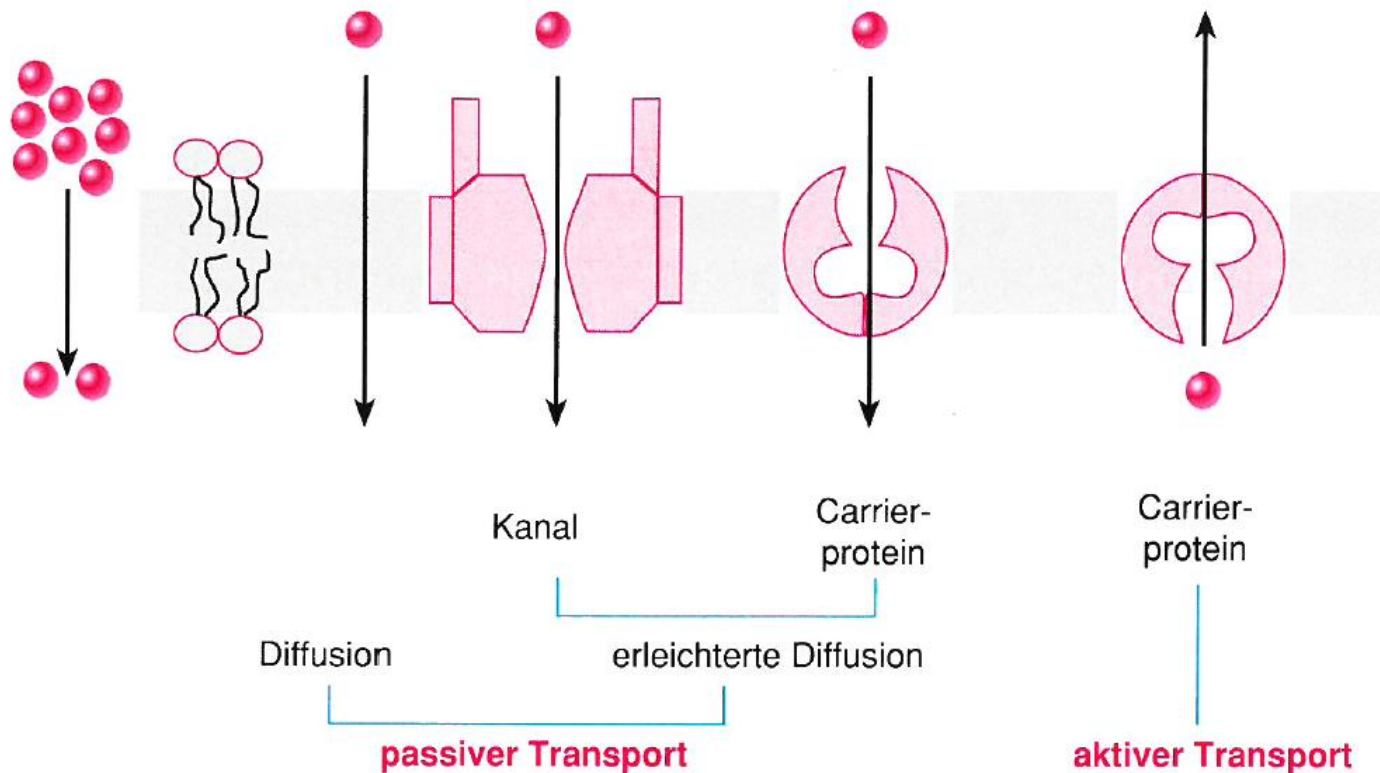
Biophysik

Patch Clamp, Voltage Clamp



K⁺-Strom in einer humanen peripheren Lymphozyt

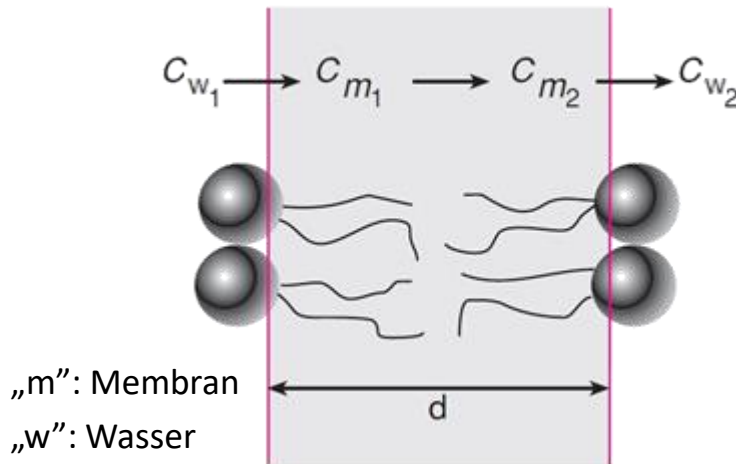
Transportprozesse durch die Zellmembran



- **Passive Diffusion:** klassische Diffusion (**1. Ficksches Gesetz**).
- **Erleichterte Diffusion:** bei biologischen Membranen, **vermittelt von protein(ähnlichen) Mediatormolekülen**
- **Aktiver Stofftransport:** befördert das gelöste Molekül **gegen den Gradienten**

Passive Diffusion durch die Membran

IZ Raum (wässrige Phase) Membran EZ Raum (wässrige Phase)



Das 1. Ficksche Gesetz:

$$J_m = -D \cdot \frac{\Delta c}{\Delta x} = -D_m \frac{c_{m2} - c_{m1}}{d}$$

D_m : Diffusionskoeffizient
innerhalb der Membran

Permeabilitätskonstante: p_m , [m/s]

$$p_m = \frac{D_m}{d}$$

die Dicke der Membran ist meistens nicht genau bekannt

Verteilungsquotient: K

(zwischen Membran und wässrige Phasen)

$$\frac{c_{m1}}{c_{w1}} = \frac{c_{m2}}{c_{w2}} = \text{konst.} = K$$

bei stationärer Diffusion

$$J_m = -p_m \cdot K(c_{w2} - c_{w1}) = -p(c_{w2} - c_{w1})$$

„praktische“ Permeabilitätskonstante: p , [m/s]

$$p = K \cdot p_m$$

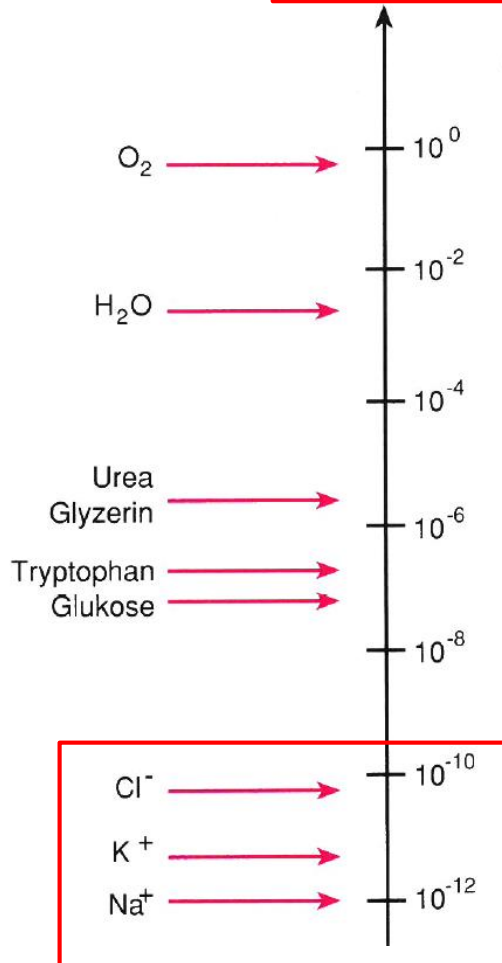
„Permeabilität“

Enthält die Diffusionskonstante, die Breite der Membran und die Konzentrationen auf beide Seiten der Membran

Passive Diffusion von Teilchen, bzw. Stoffen

p

Permeabilität
(cm/s)



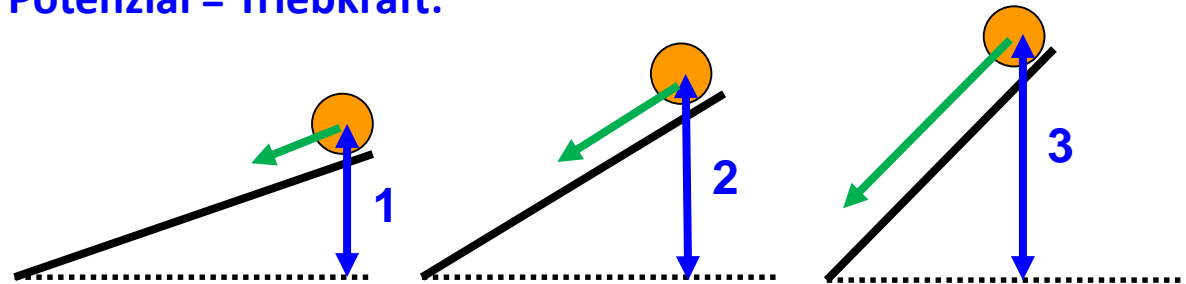
Onsanger-Gleichung:

$$J = L \cdot X$$

Strom-
dichte
Leitungs-
koeffizient
Gradient einer
intensiven Größe

Triebkraft: Gradient des chemischen Potentials

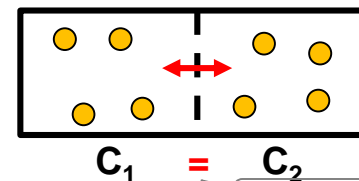
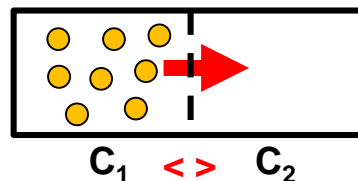
Potenzial = Triebkraft:



a.k.a. molare freie Enthalpie

Chemisches Potenzial: μ

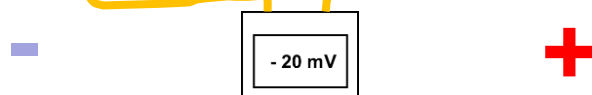
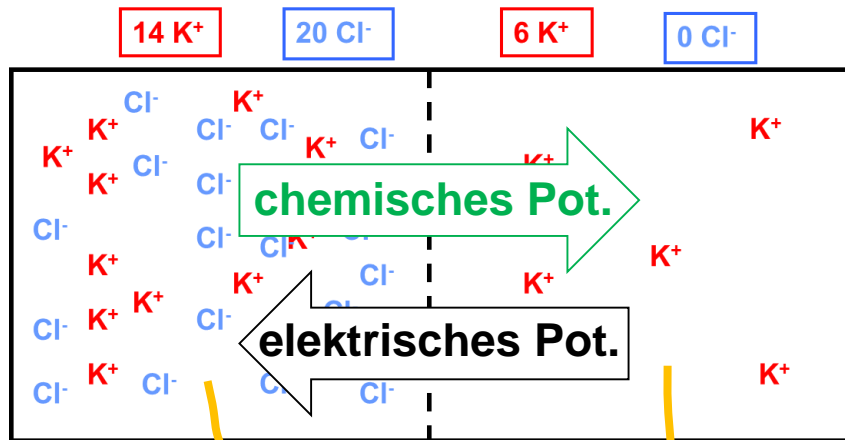
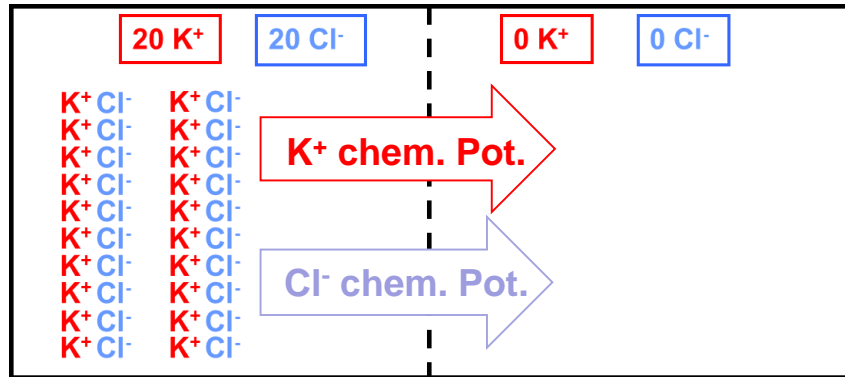
$$\mu = \mu_0 + RT \cdot \ln(c)$$



μ_0 : standard
chemisches
Potenzial

beim thermischen Gleichgewicht

Passive Diffusion von Ionen: elektrochemisches Potenzial



$$J = -D \left(\frac{\Delta c}{\Delta x} + c \frac{z F}{RT} \frac{\Delta \varphi}{\Delta x} \right)$$

Sei die Membran nur für die K⁺ Ionen durchlässig ($p_{\text{Cl}^-} = 0$).

Beim Gleichgewicht:

- Konzentrationsunterschied
- elektrische Spannung zwischen der zwei Raumteile.
- das chemische und das elektrische Potenzial sind gleich groß aber entgegengerichtet.

Elektrochemisches Potenzial: μ_e , [J/mol]

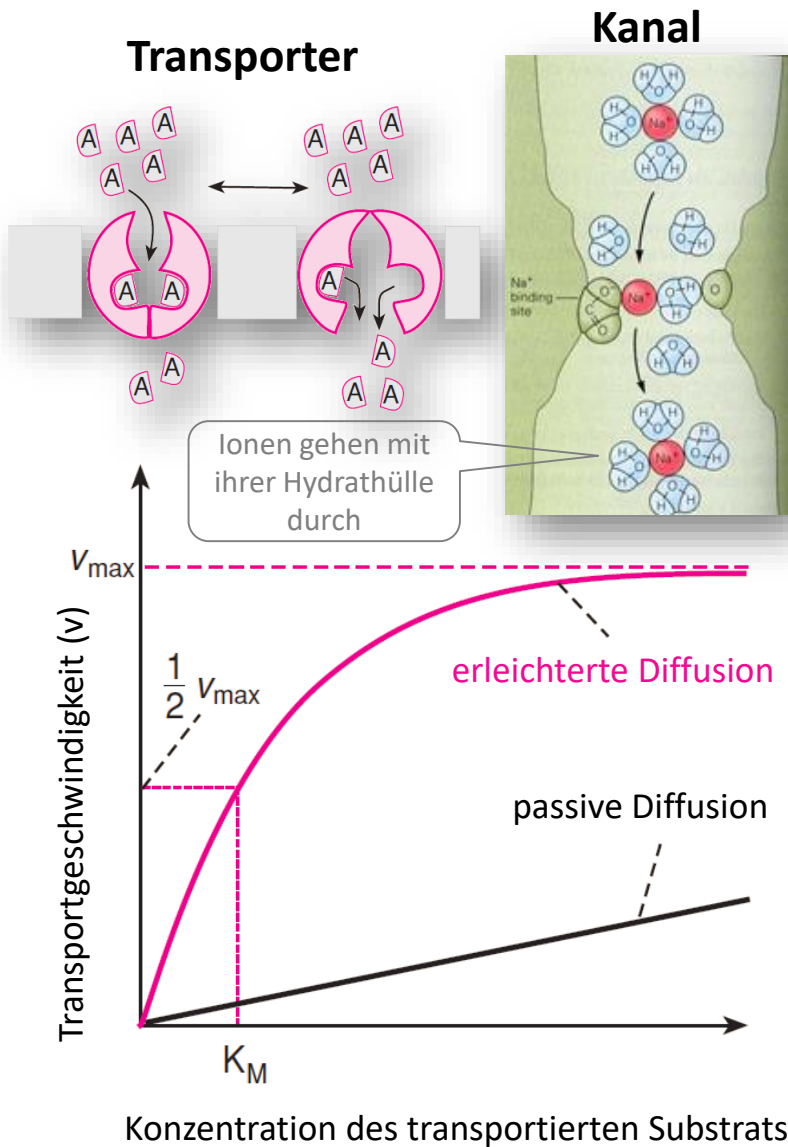
$$\mu_e = \underbrace{\mu}_{\text{chemisches}} + \underbrace{zF\varphi}_{\text{elektrisches}}$$

z : Ionenladung

F : Faraday-Konstante

φ : elektrisches Potenzial

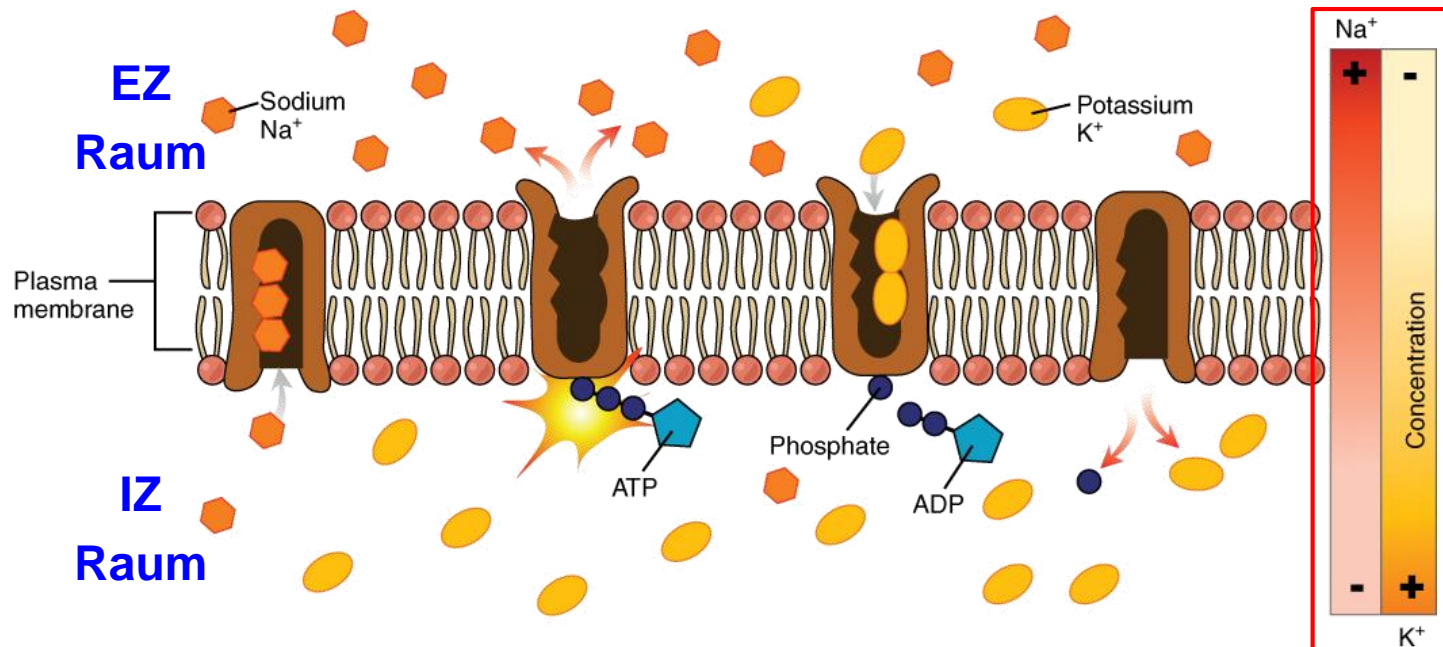
Eigenschaften der erleichterten Diffusion



- **schneller**, als die **passive Diffusion** (als erwartet aufgrund des 1. Fickschen Gesetzes)
- **selektiv**: nur bei einer Moleküllart oder strukturell verwandten Molekülgruppe
- **kann gesättigt werden**: beschränkte Zahl von vermittelnden Molekülen (Transporter oder Kanal)
- **funktioniert in beide Richtungen**: Die Richtung hängt von der Richtung des (elektro)chemischen Potenzialgradienten des zu transportierenden Moleküls ab
- **kann selektiv blockiert werden**: mit Hemmern (Inhibitoren)
- Ionophoren: mobile Ionentransporter oder Kanalbildner. Anwendung: Antibiotika

Aktiver Transport

- Transport gegen den (elektro)chemischen Gradienten, energetisch:
 - **mit ATP funktionierend**: ATP-ase, sie hydrolysieren ATP
 - **mit Licht funktionierend** (zB. Channelrhodopsin-2: nicht selektiver Kation-Kanal)
 - **gekoppelten Transporter**: nutzen die bei einem Transport in Richtung des elektrochemischen Potenzialgradienten freigesetzte Energie zur Bewegung eines anderen Moleküls gegen den Gradienten.
- Nach der Zahl / Richtung der transportierten Moleküle:
 - **Uniporter**: befördert ein einziges Molekül durch die Membran
 - **Symporter**: transportiert zwei Teilchen in der gleichen Richtung
 - **Antiporter**: in entgegengesetzter Richtung, zB. **Na⁺-K⁺ Pumpe**:

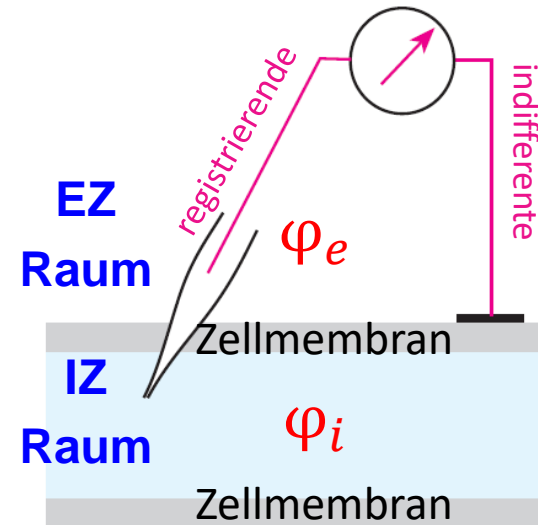
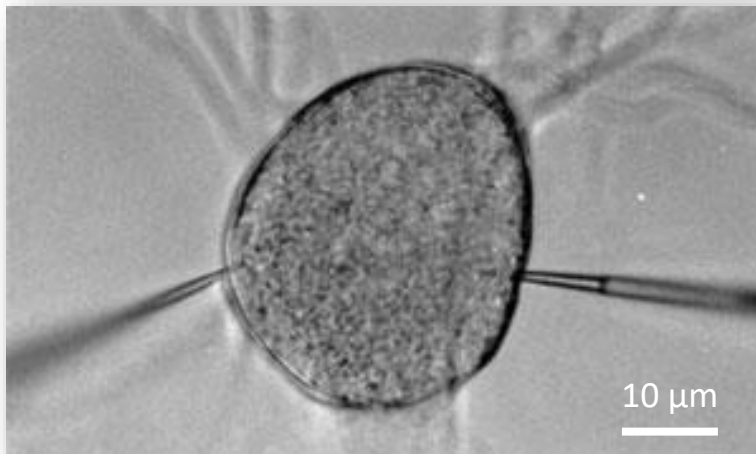
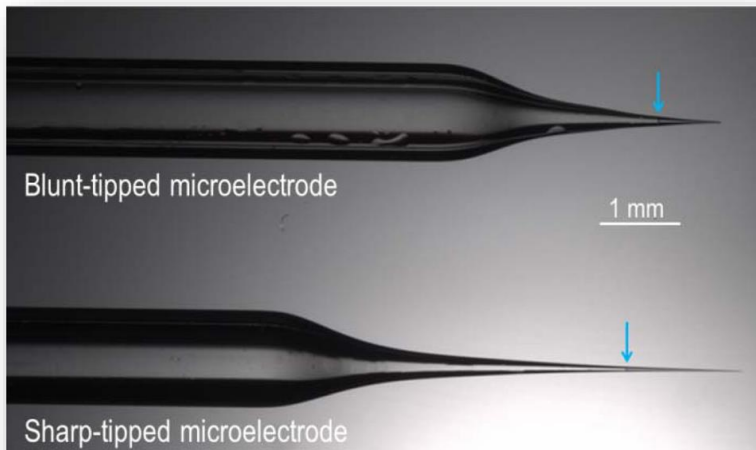


ATP!
3 Na⁺ aus
2 K⁺ ein

Das Membranpotenzial

Messmethode: mit Mikroelektroden

- registrierende („aktive“)
- indifferente („Referenz“)



Spannung = Potenzialunterschied = „Potenzial“

Beobachtung: $\Delta\varphi = \varphi_i - \varphi_e < 0$

Zelle	$\Delta\varphi$ (mV)
Tintenfisch Riesenaxon	-62
Froschmuskel	-92
Rattenmuskel	-92

Der intrazellulären Raum ist negativer.

Das Membranpotenzial

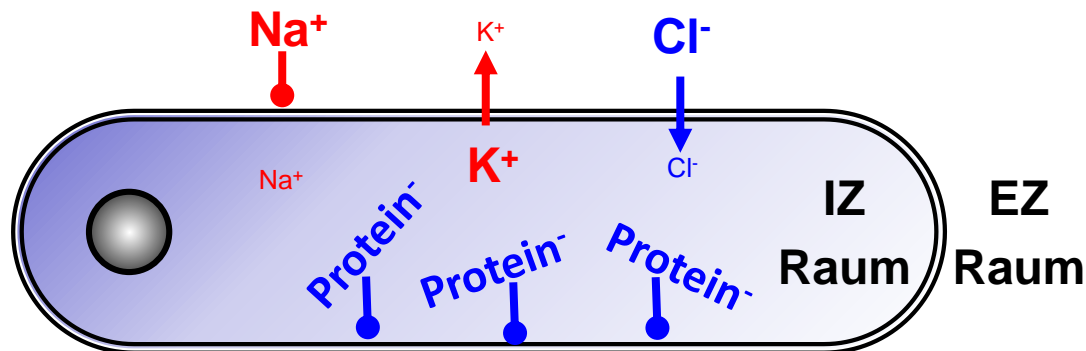
Weitere Beobachtung: unterschiedliche Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten

Zelle	intrazelluläre Konzentration (mmol/l)			extrazelluläre Konzentration (mmol/l)		
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Riesenaxon des Tintenfisches	72	345	61	455	10	540
Froschmuskel	20	139	3,8	120	2,5	120
Rattenmuskel	12	180	3,8	150	4,5	110

Welches physikalische Modell kann die beobachtete Ionenverteilung erklären?

1. Modell: Donnan-Modell:

Gleichgewicht-Ionenverteilung, bzw. intrazelluläre Protein-Anionen



- Zellmembran ist nicht durchlässig für bestimmte Ionen ($p_{\text{Protein}^-} = 0$).
- Elektrochemisches Gleichgewicht wird angenommen.

Das Ruhepotenzial

dann müssen wir die Nernst-Gleichung benutzen...

Gleichgewichtspotenzial: kann für das Donnan-Modell errechnet werden

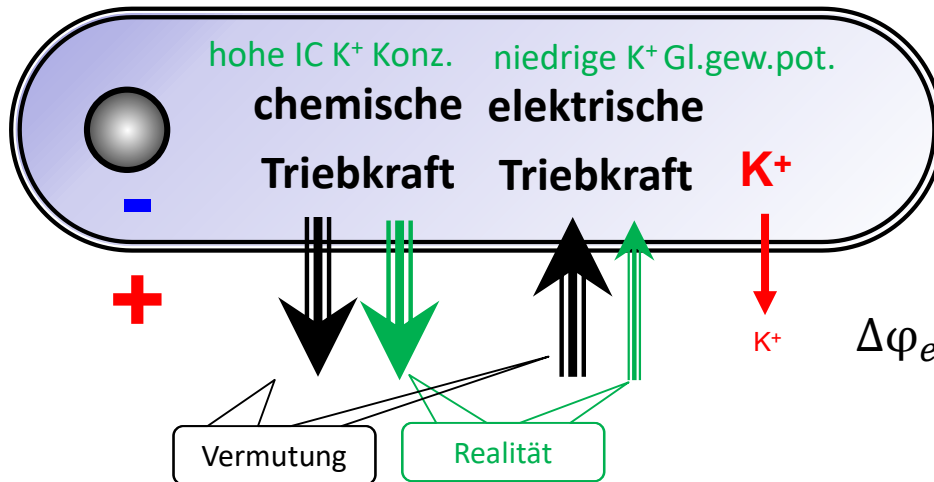
Nernst-Gleichung:
$$\Delta\varphi = \varphi_2 - \varphi_1 = -\frac{RT}{F} \ln \frac{c_2}{c_1}$$

wird z.B. für das K⁺ Ion gelöst...

Zelle	intrazelluläre Konzentration (mmol/l)			extrazelluläre Konzentration (mmol/l)		
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Riesenaxon des Tintenfisches	72	345	61	455	10	540

Nernst-Gleichung für das K⁺ Ion...

$$\Delta\varphi_{eq} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{c_i}{c_e}$$



$$\Delta\varphi_{eq} = -\frac{8,31 \cdot 293}{96500} \ln \frac{345}{10} = -0,089 \text{ V} = \boxed{-89 \text{ mV}}$$

Gemessenes Membranpotenzial: -62 mV

bei -62 mV soll K⁺ Ausstrom auftreten

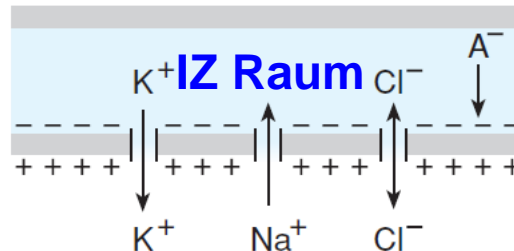
Das Gleichgewichtsmodell ist falsch!

Die Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) Gleichung

Zelle	$\Delta\varphi_{eq}$ (mV) aus der Nernst-Gleichung			$\Delta\varphi_m$ (mV) (gemessen)
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
Tintenfisch Riesenaxon	+46	-89	-55	-62
Froschmuskel	+45	-101	-87	-92
Rattenmuskel	+64	-93	-85	-92

Kein Ionengleichgewicht im Ruhezustand, sondern ständig verlaufend:

- K⁺ Ausstrom
- Na⁺ Einstrom
- mäßiger Cl⁻ Ausstrom



- **Aktiver Transport: benötigt ATP**

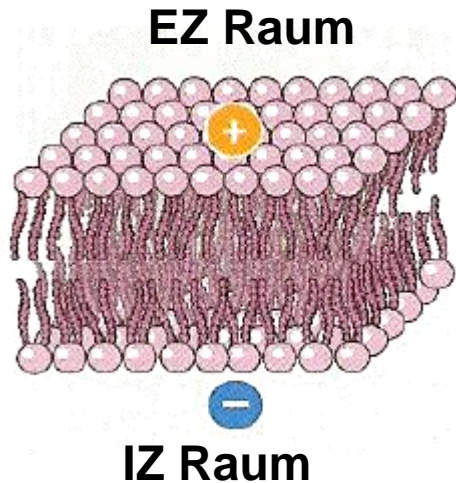
2. Modell: Transportmodell: kontinuierliche Diffusion von unterschiedlichen Ionen mit unterschiedlicher Permeabilität

$$\Delta\varphi = \varphi_i - \varphi_e = -\frac{RT}{F} \ln \frac{p_{Na}c_{Na}^i + p_Kc_K^i + p_{Cl}c_{Cl}^e}{p_{Na}c_{Na}^e + p_Kc_K^e + p_{Cl}c_{Cl}^i} = -91 \text{ mV} \quad (\text{Froschmuskel})$$

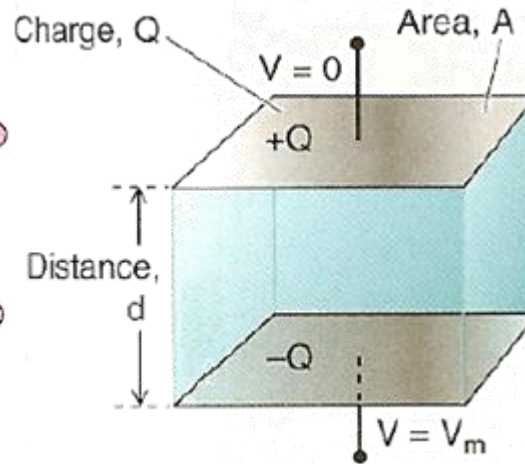
Die aus der GHK-Gleichung errechnete Werte stimmen mit den Messergebnissen überein.

Das elektrische Modell der Zellmembran

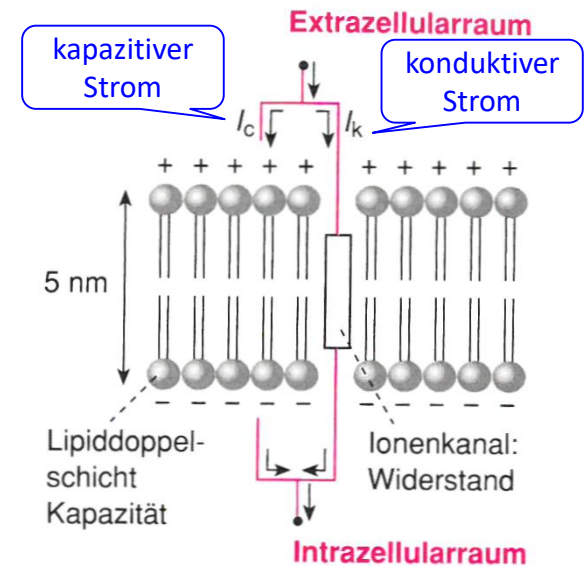
Zellmembran



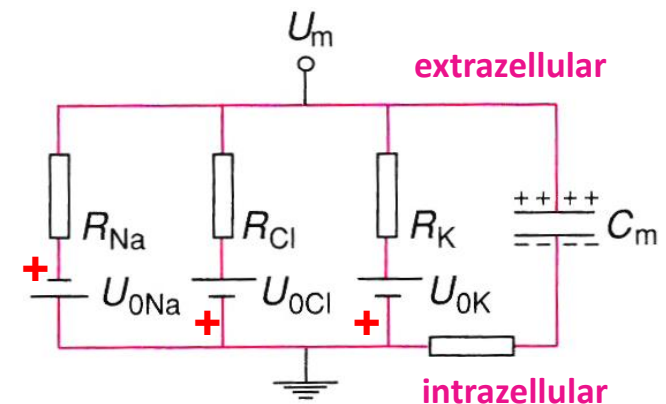
Kondensator



elektrisches Modell

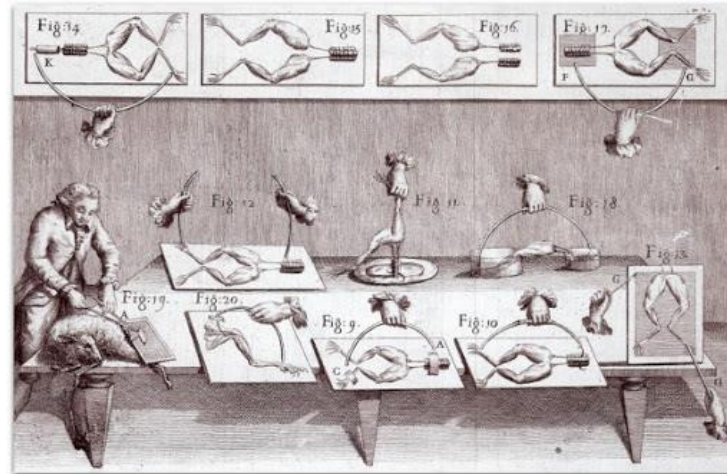
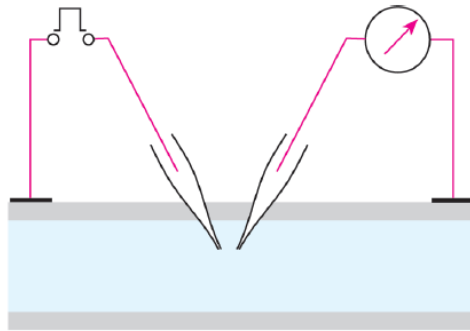


- **Widerstand, R:** unterschiedlich für jedes Ionenkanal
- **elektrischer Leitwert (Konduktivität): G [Siemens]** $G = \frac{1}{R}$
proportional zur **Permeabilität (p)**
- **spezifische Leitfähigkeit: Sigma, [1/(Ω·m²)]** $\sigma = \frac{1}{R \cdot A}$



Lokale Änderung des Membranpotenzials

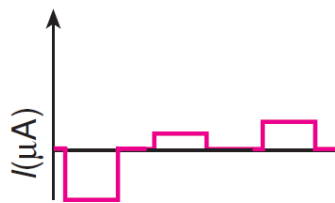
stimulierende Elektroden registrierende Elektroden



Lokale (elektrotonische) Potenzialänderungen:

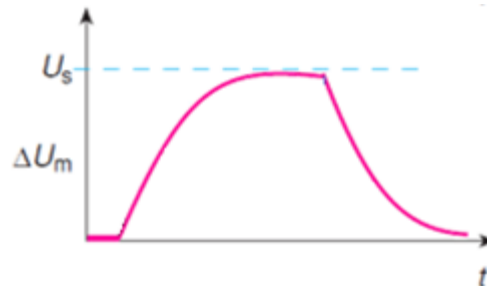
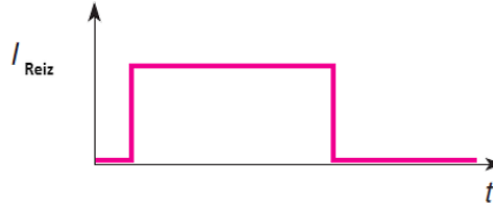
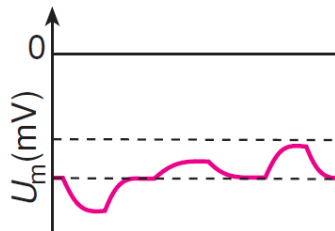
Stimulation

I_{Reiz}

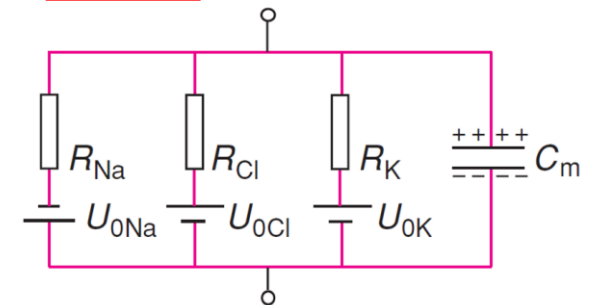


Antwort

$\Delta\varphi_m$



Modell: RC-Kreis

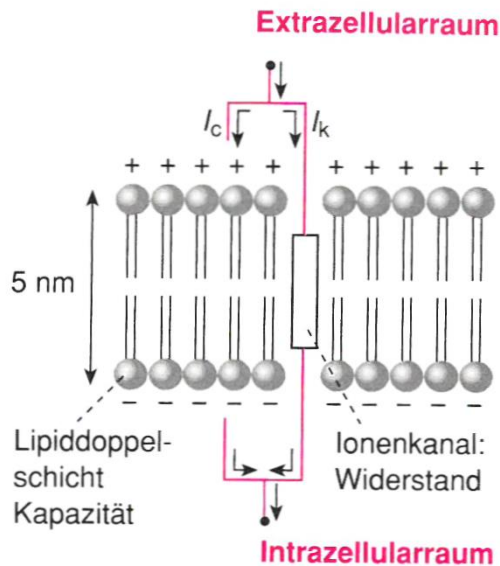


Zeitkonstante: τ , [s]

$$\tau = R_m \cdot C_m$$

Die Amplitude der Antwort ist proportional zur Reizstärke, aber die Antwort ist zeitlich verzögert.

Elektrische Eigenschaften der Membran



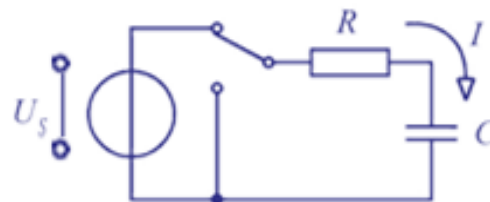
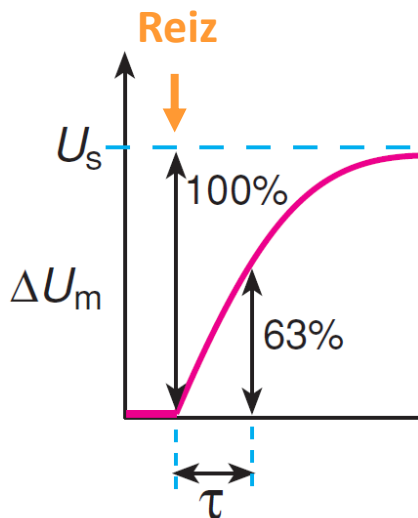
elektrische Ströme durch die Membran:

- **konduktive:** I_k
- **kapazitive:** I_c
- **Reizstrom:** I_{Reiz} negativ, wenn positive Ladungen strömen in IZR

Auf Grund des Transportmodells für Ruhezustand:

$$I_c + I_k - I_{\text{reiz}} = 0$$

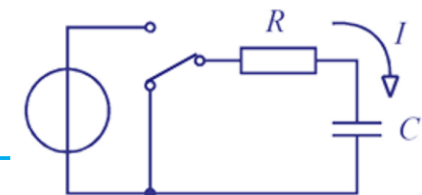
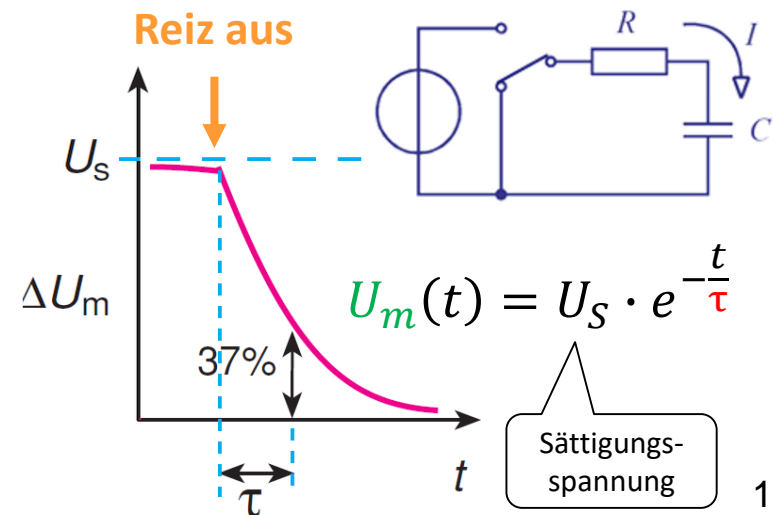
RC: „Aufladung“



$$U_m(t) = U_s \cdot (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})$$

Sättigungsspannung

RC: „Entladung“

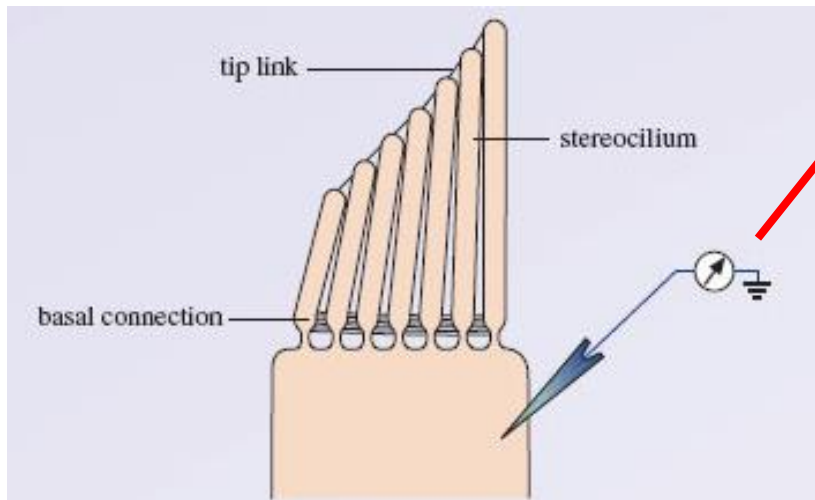
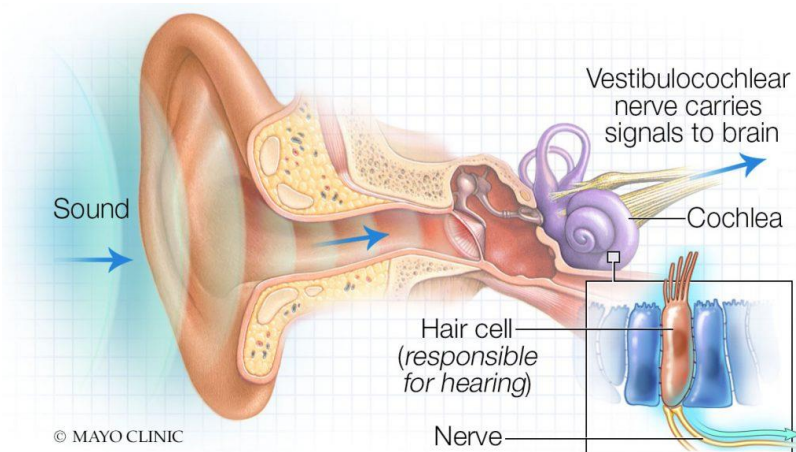


$$U_m(t) = U_s \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}$$

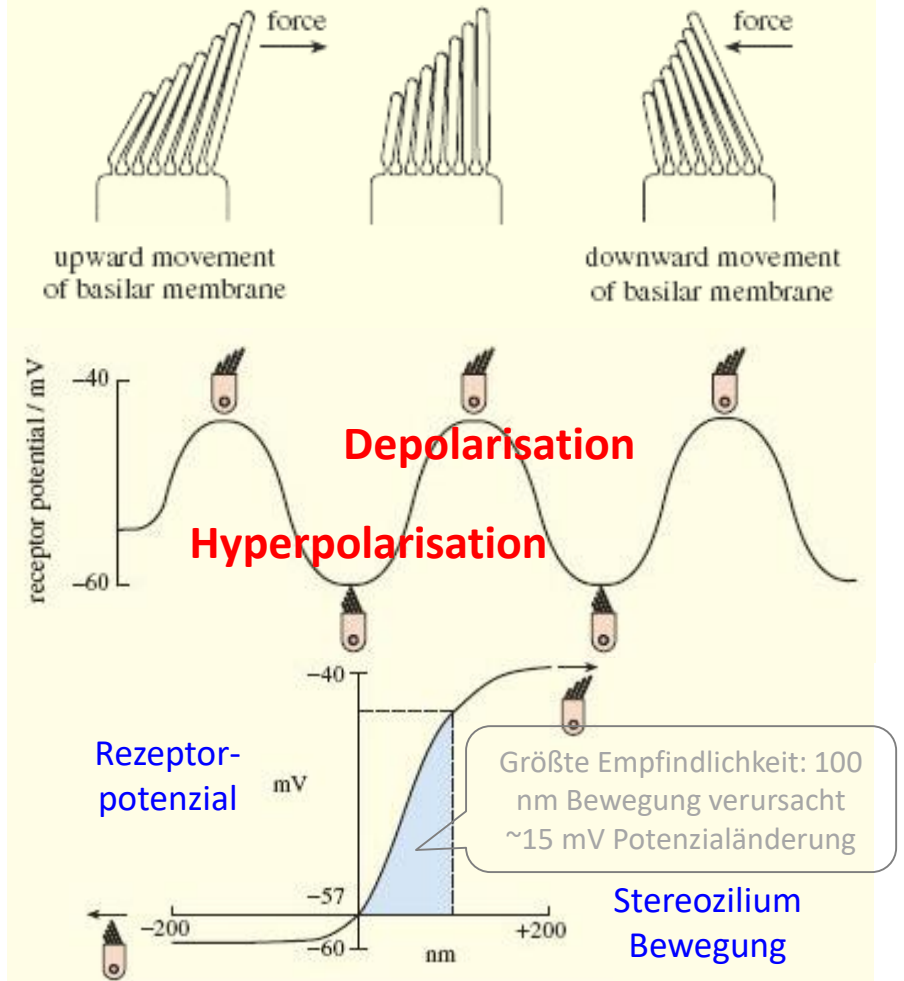
Sättigungsspannung

Beispiel #1: Rezeptorpotenzial

Lokale Änderung des Membranpotenzials: Haarzellen als Mechanorezeptoren

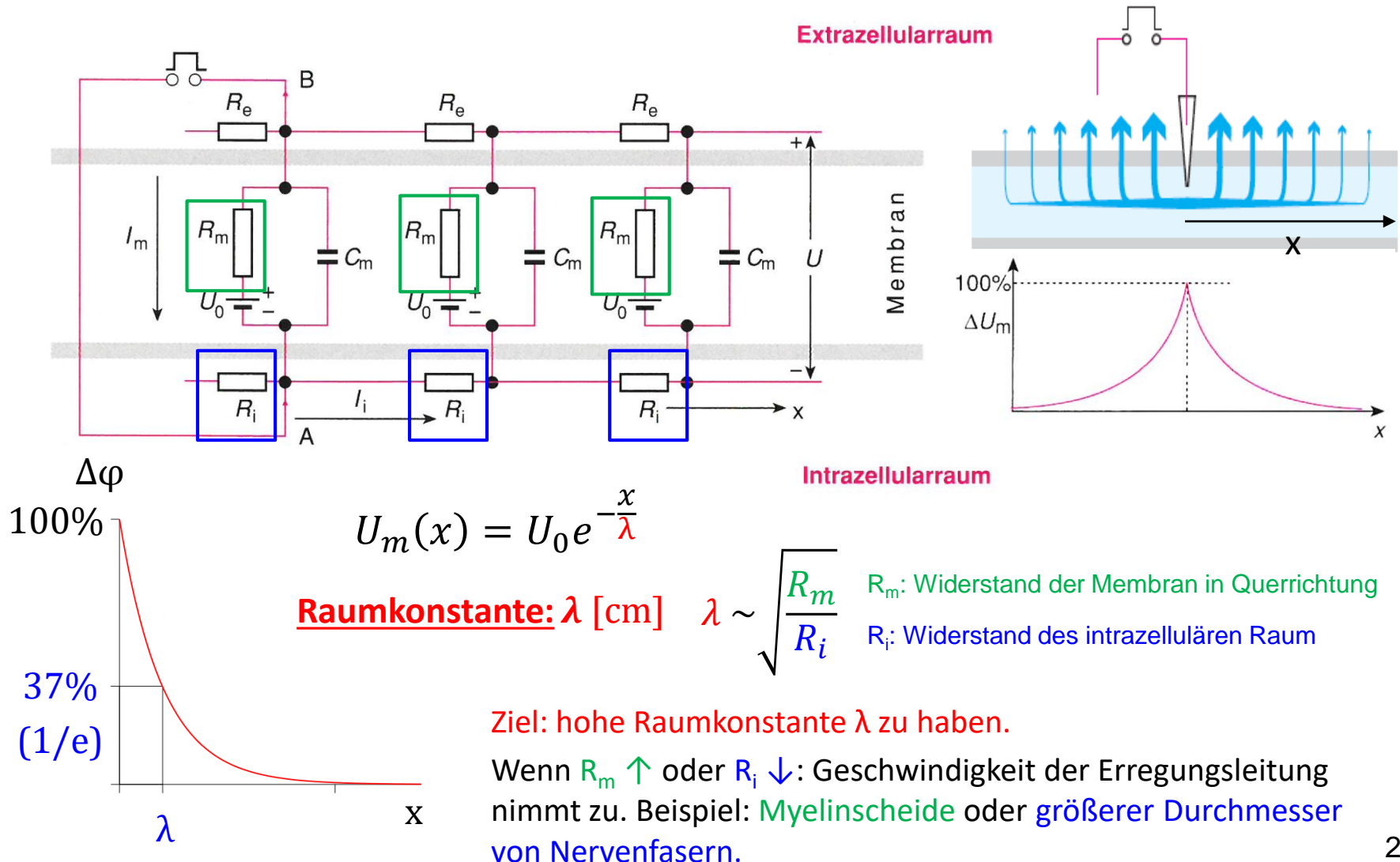


mechanosensitive K^+ -Kanal: K^+ Einstrom



Die räumliche Änderung des Membranpotenzials

Die Weiterentwicklung des elektrischen Modells der Zellmembran:



Feedback