

Grundlagen der Erregungsprozesse.

Ruhepotenzial.

- Geknüpfte Praktika: Verstärker, Impulsgeneratoren, Sensor, EKG
- Geknüpfte Buchkapitel: III/4. *LB: S. 267-285.*

Balázs Kiss

kissb3@gmail.com

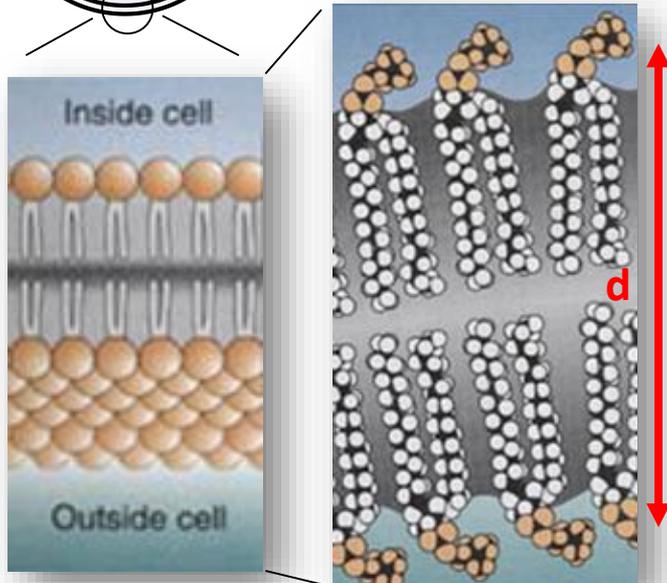
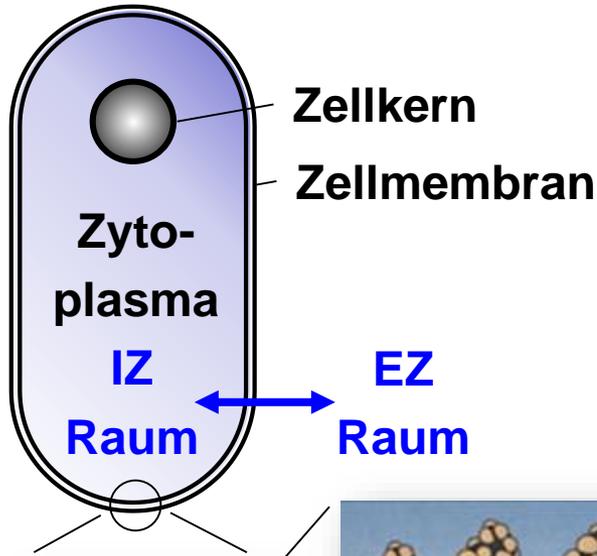


**Nanobiotechnologie und Einzelmolekül-Forschungsgruppe und
Myofilament-Mechanobiophysik Forschungsgruppe,
Semmelweis Universität,
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie.**

05. April 2022

Physikalische Eigenschaften der Zellmembran

lebende Zelle



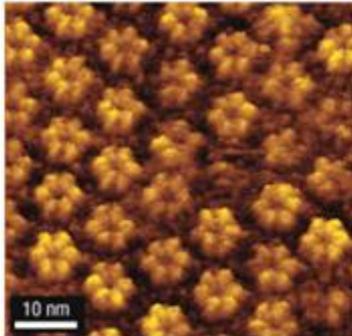
- **nichtkovalente, kooperative Struktur:** Phospholipid-Doppelschicht, Bildung von Vesikeln, zusätzliche Komponenten (zB. Cholesterin, Proteine).
- **dünn, geschichtet:** $d \sim 5 \text{ nm}$
- **asymmetrisch:** die zwei Seiten der Membran sind unterschiedlich.
- **Permeabilität:** nicht durchlässig 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.

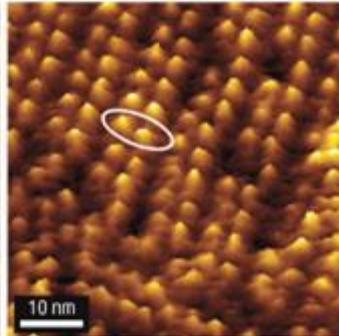
Morphologie

AFM (Rasterkraftmikroskopie)

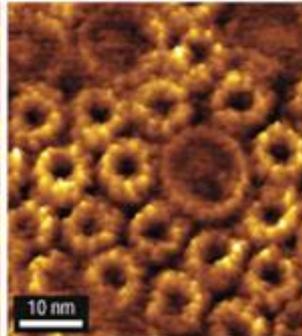
Gap Junctions



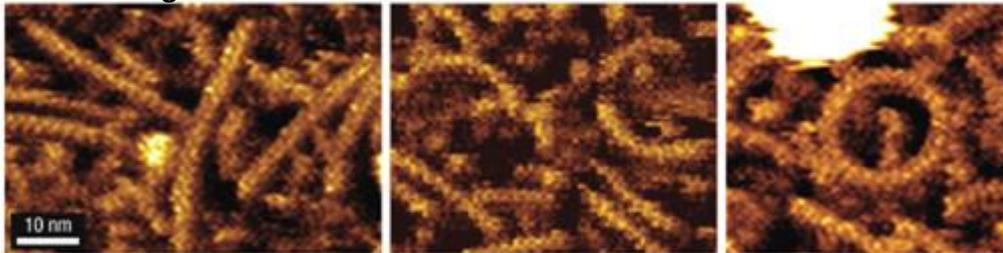
Rhodopsin



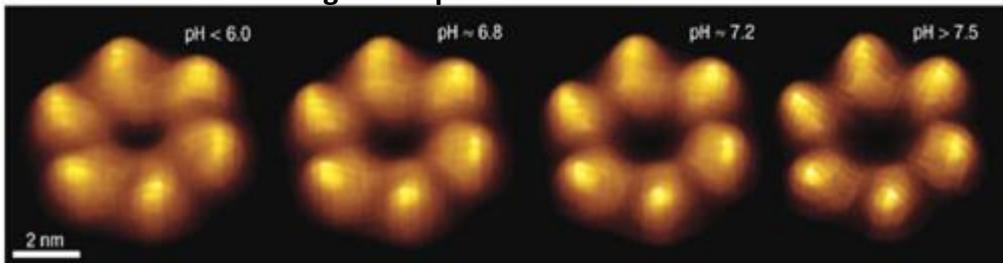
Lichtsammelkomplex



Die Wirkung von Taxol auf den Abbau der Mikrotubuli

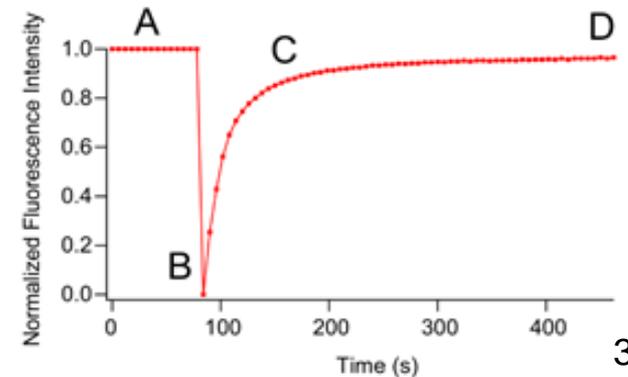
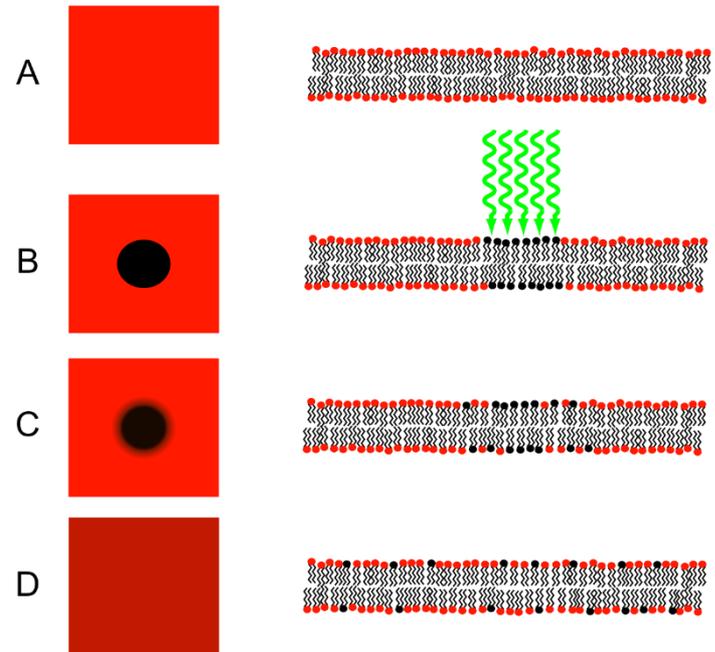


Konformationsänderung der Gap Junctions



Dynamik

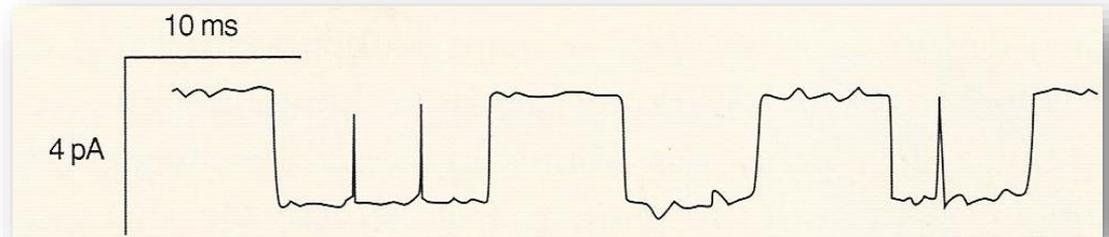
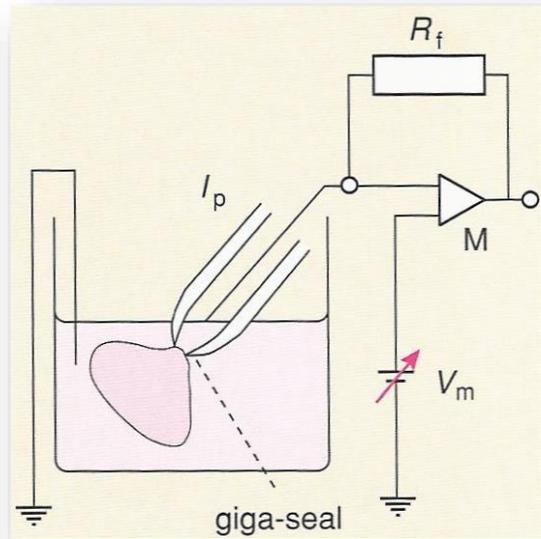
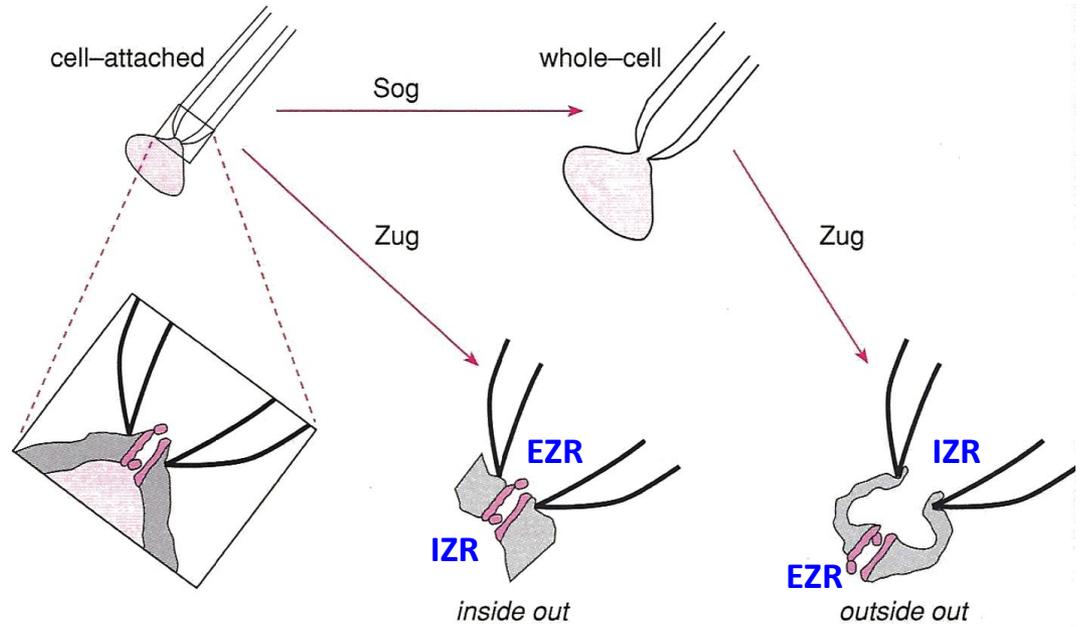
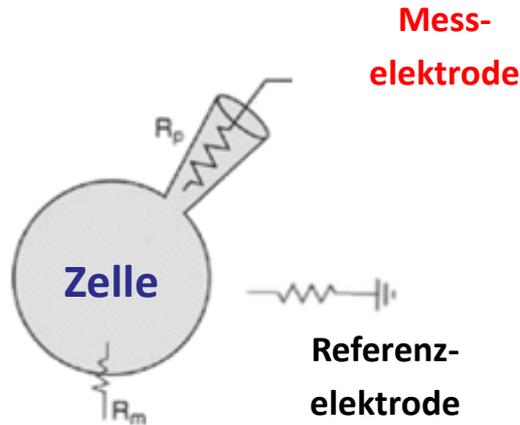
FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching)



Untersuchungsmethoden der Zellmembran 2.

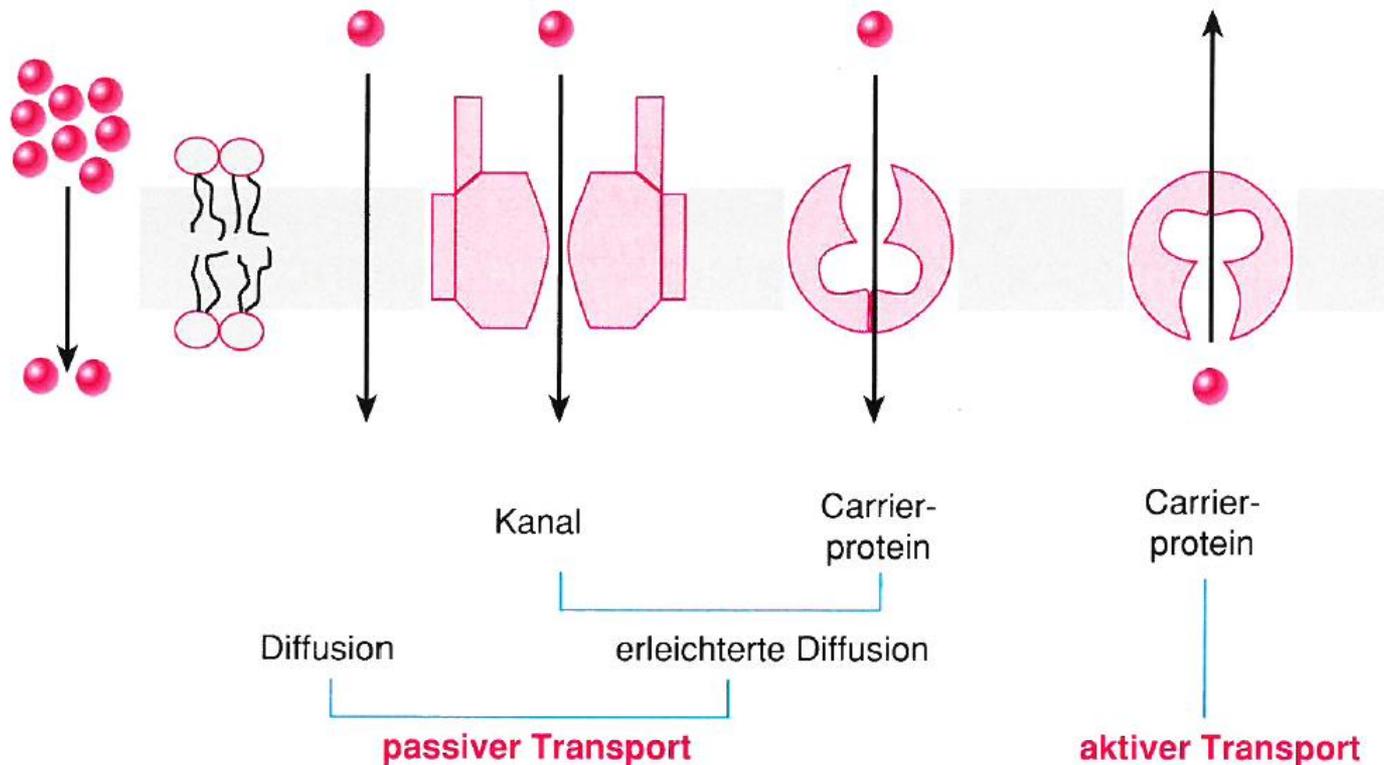
Biophysik

Patch Clamp, Voltage Clamp



K^+ -Strom in einer humanen peripheren Lymphozyte

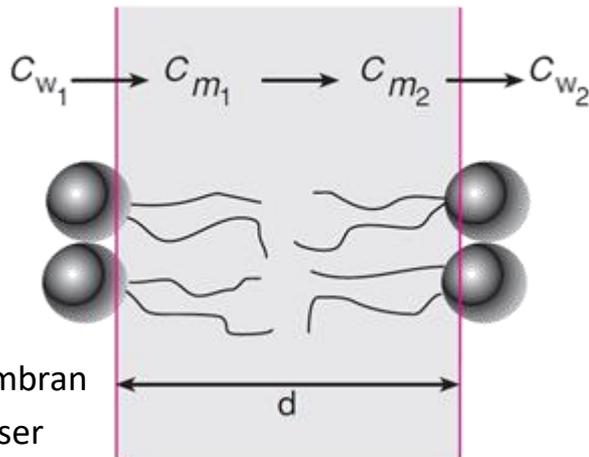
Transportprozesse durch die Zellmembran



- **Passive Diffusion:** klassische Diffusion (1. Ficksches Gesetz).
- **Erleichterte Diffusion:** bei biologischen Membranen, vermittelt von proteinähnlichen Molekülen.
- **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]

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

Verteilungsquotient: K

(zwischen Membran und wässrige Phasen)

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

bei stationärer
Diffusion

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

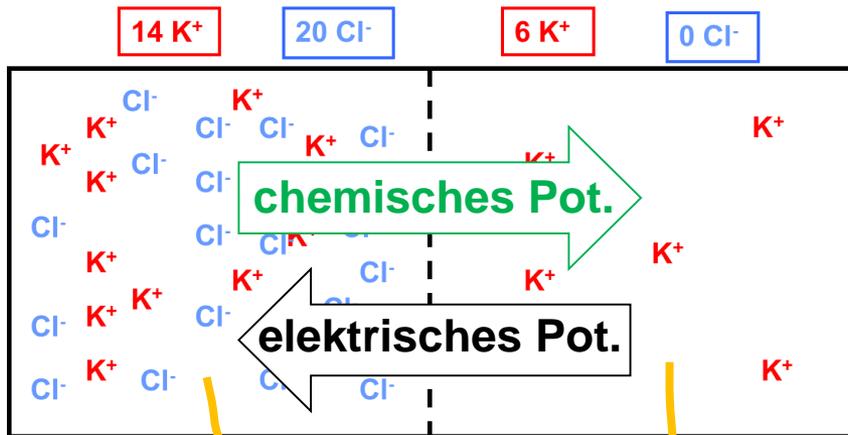
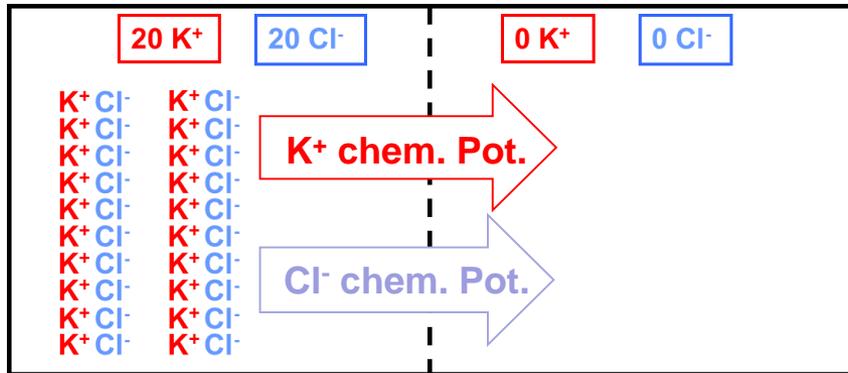
„praktische“ Permeabilitätskonstante: p , [m/s]

$$p = K \cdot p_m$$

„Permeabilität“

Enthält die Diffusionskonstante, die Breite des Membrans und die Konzentrationen auf beide Seiten des Membrans

Passive Diffusion von Ionen: elektrochemisches Potenzial



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]

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

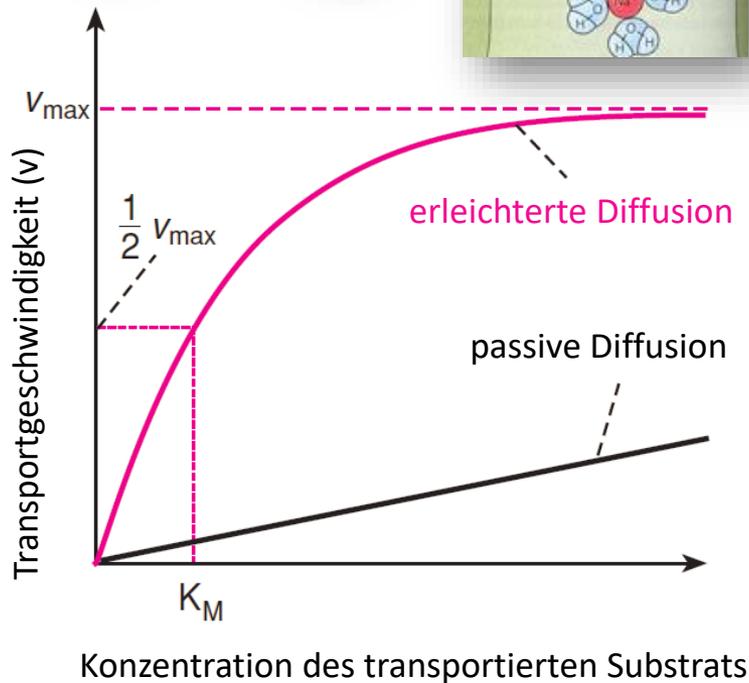
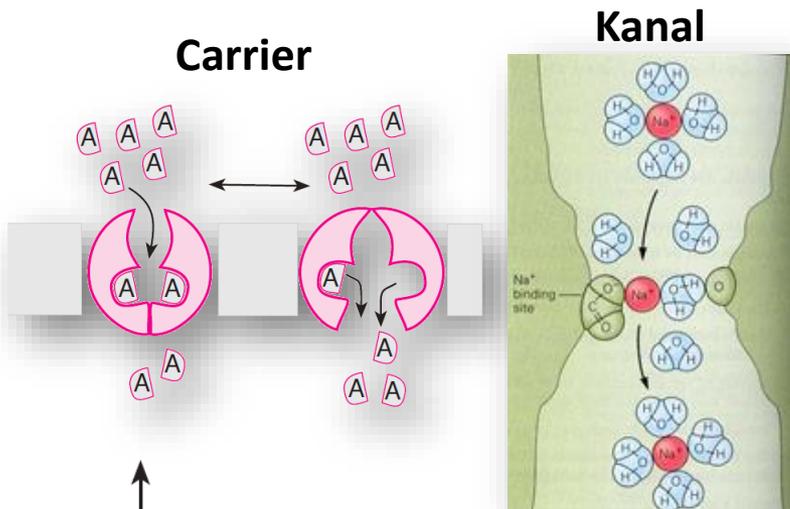
z: Ionenladung

F: Faraday-Konstante

φ : elektrisches Potenzial

$$J_k = L_k \cdot X_k = -D_k \left(\frac{\Delta c_k}{\Delta x} + c_k \frac{z_k F}{RT} \frac{\Delta \varphi}{\Delta x} \right)$$

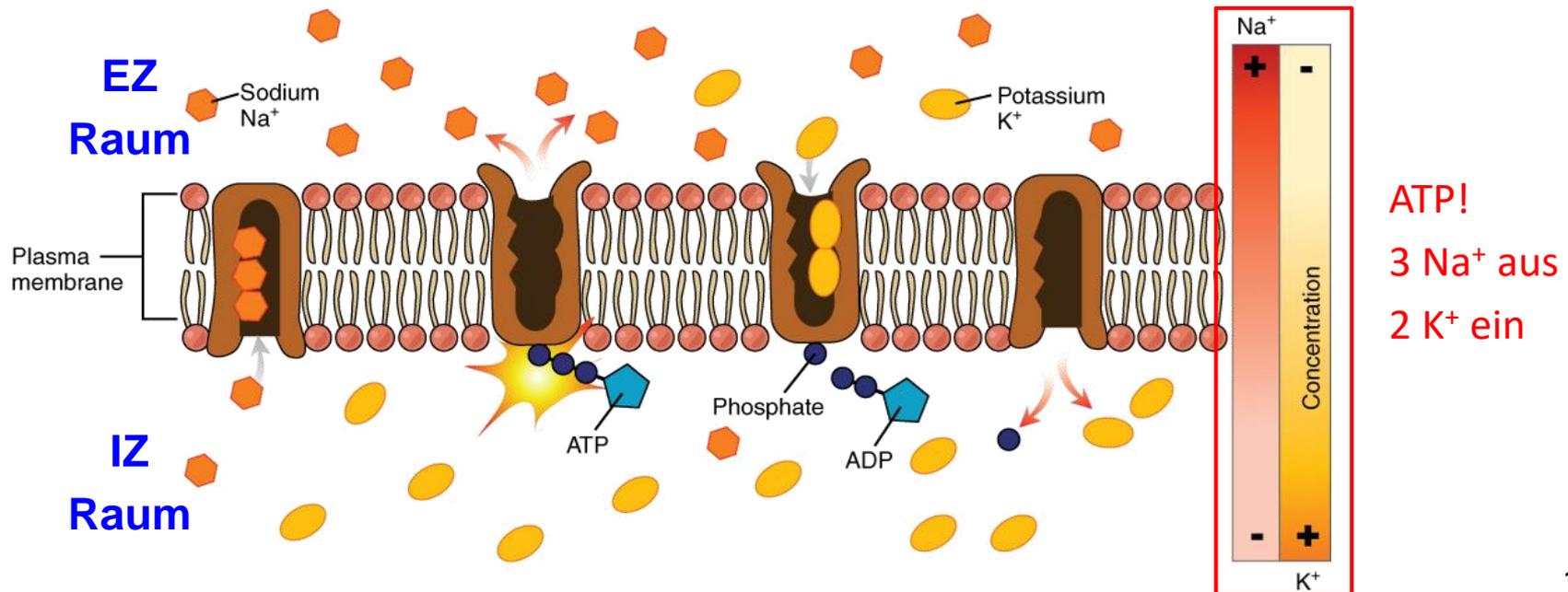
Eigenschaften der erleichterten Diffusion



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

Aktiver Transport

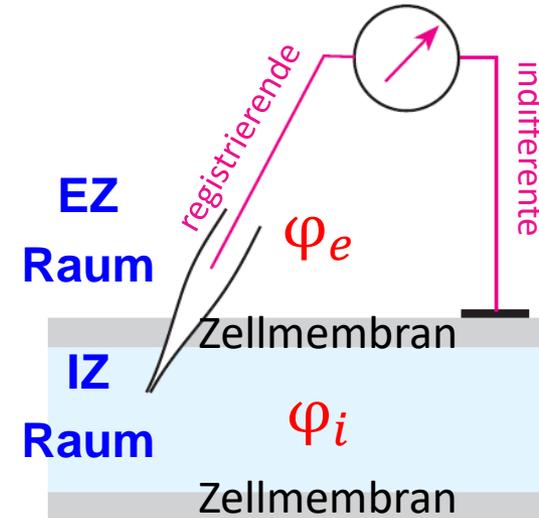
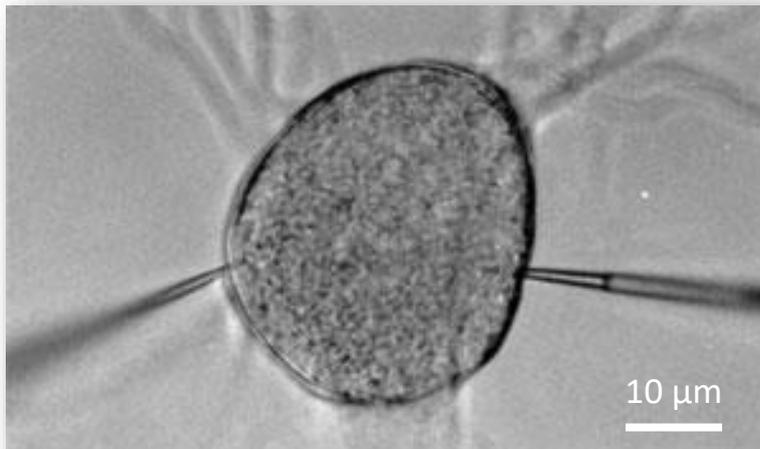
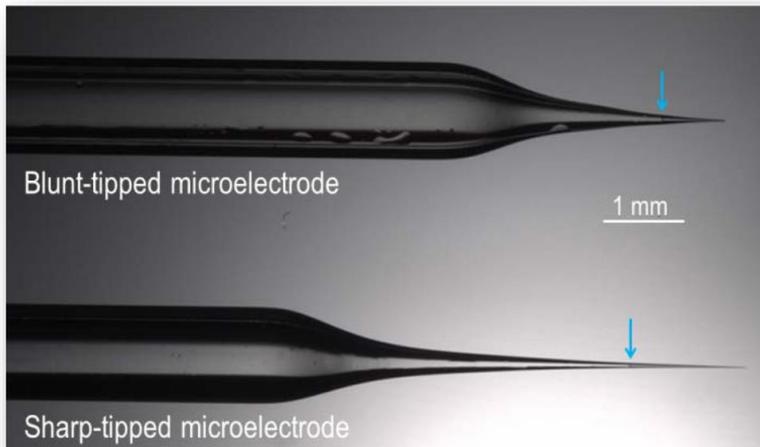
- Transport gegen den (elektro)chemischen Gradienten, energetisch:
 - **mit ATP funktionierend**: ATP-ase, sie hydrolysieren ATP
 - **mit Licht funktionierend** (zB. Channelrhodopsin-2: nicht selektiver Kation-Kanal)
 - **gekoppelten Transporter**: nutzen die bei einem Transport in Richtung des elektrochemischen 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**:



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

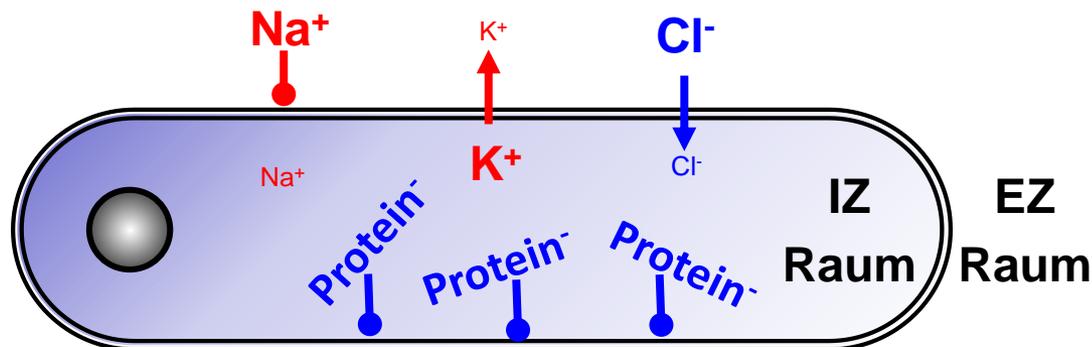
Weitere Beobachtung: unterschiedliche Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten

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

Gleichgewichtspotenzial: errechnet für das Donnan-Modell

Nernst-Gleichung: $\Delta\varphi = \varphi_2 - \varphi_1 = -\frac{RT}{F} \ln \frac{c_2}{c_1}$ • wird gelöst für das K⁺ Ion...

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



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

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

Gemessenes Membranpotenzial: -62 mV

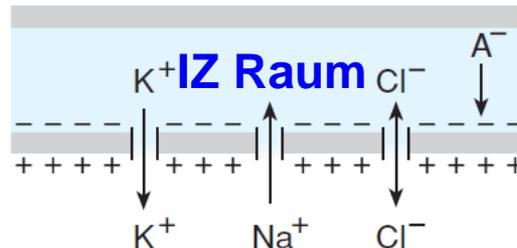
Das Gleichgewichtsmodell ist falsch!
 bei -62 mV soll K⁺ Ausstrom auftreten

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 stätig verlaufend:

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



- **Aktiver Transport: benötigt ATP**

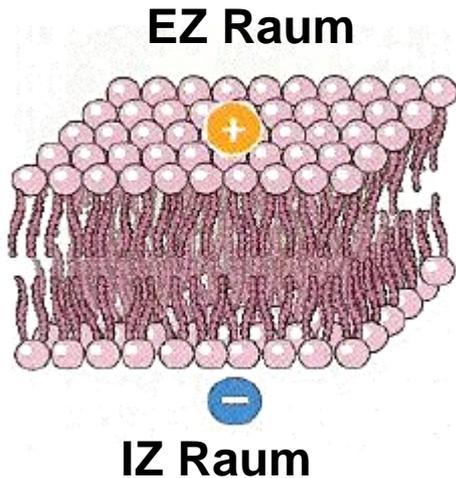
2. Modell: Transportmodell: kontinuierliche Diffusion von unterschiedlichen Ionen mit unterschiedlicher Permeabilität

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

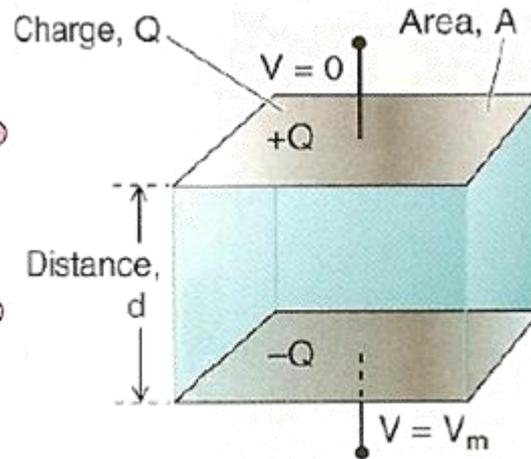
Die aus der GHK-Gleichung errechnete Werte stimmen mit den Messergebnissen überein.

Das elektrische Modell der Zellmembran

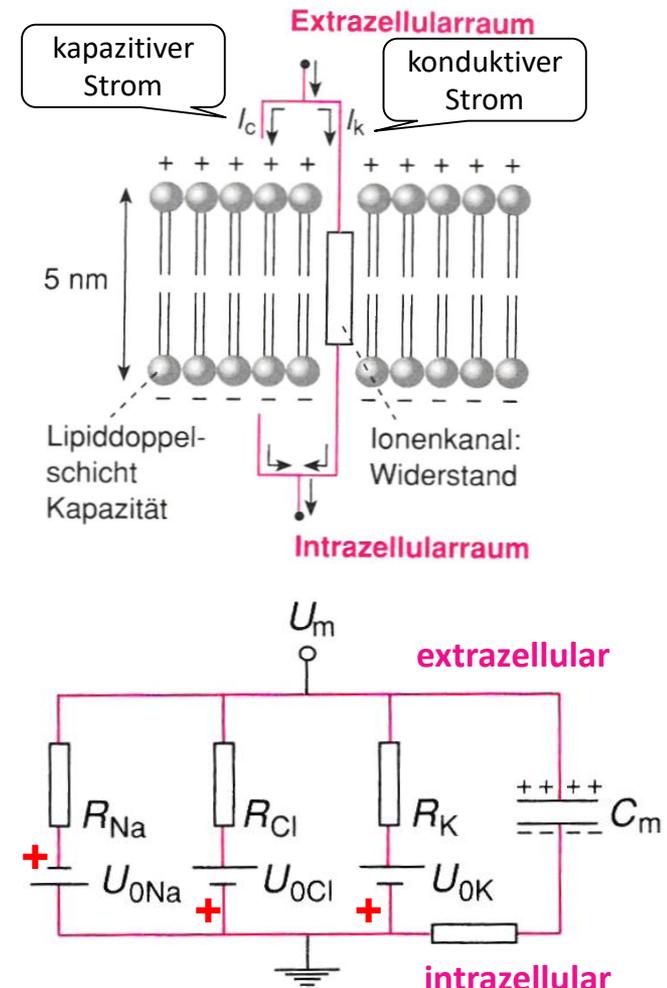
Zellmembran



Kondensator



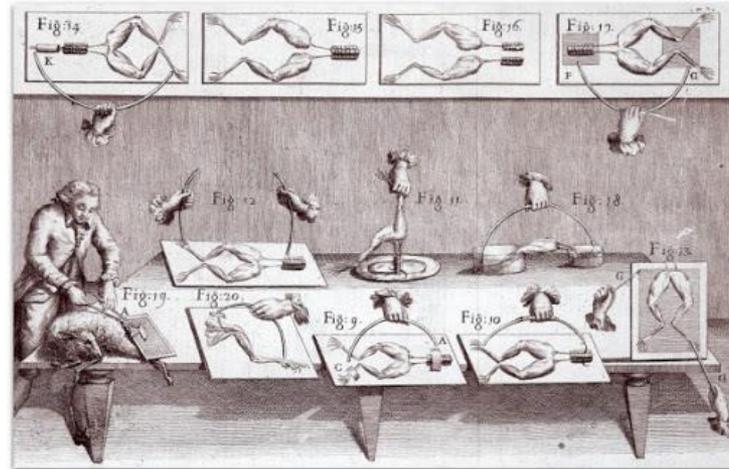
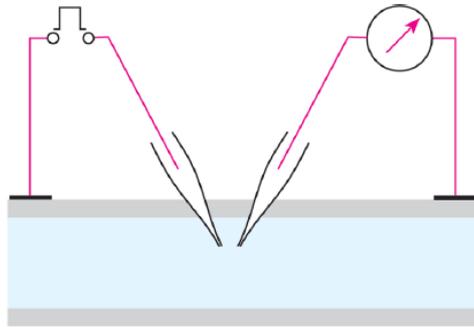
elektrisches Modell



- **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

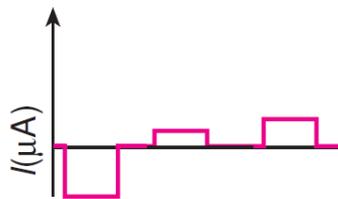
stimulierende Elektroden registrierende Elektroden



Lokale (elektrotonische) Potenzialänderungen:

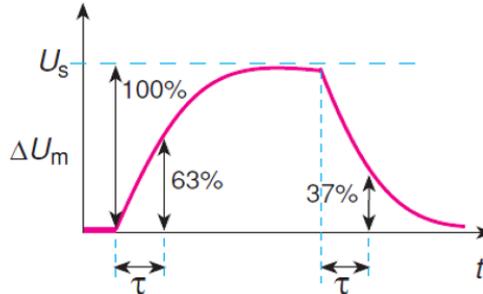
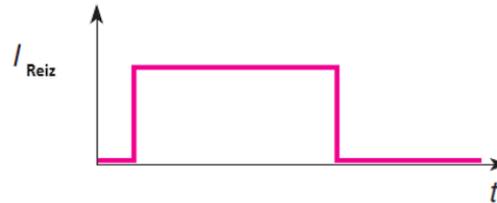
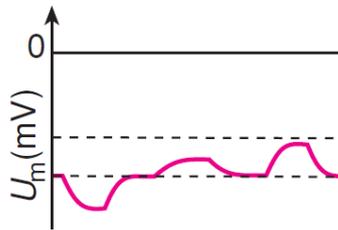
Stimulation

I_{Reiz}

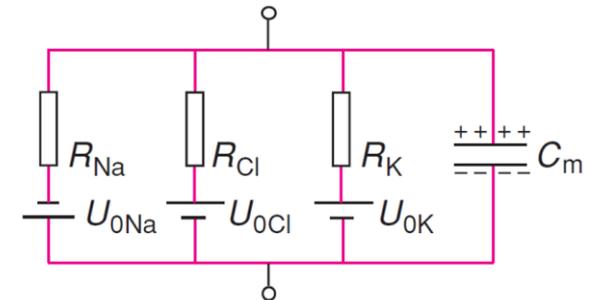


Antwort

$\Delta\varphi_m$



Modell: RC-Kreis

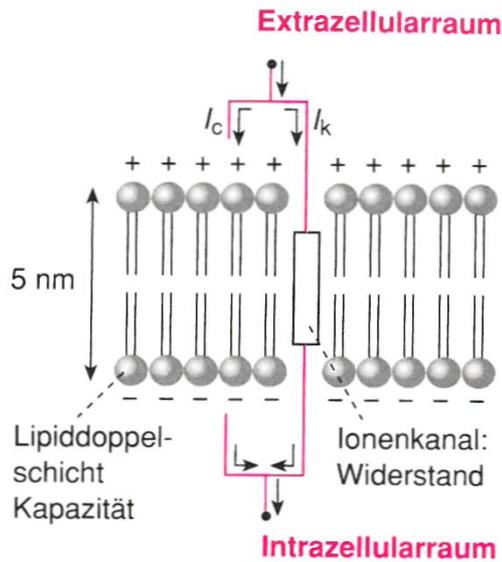


Zeitkonstante: τ , [s]

$$\tau = R_m \cdot C_m$$

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

Elektrische Eigenschaften der Membran

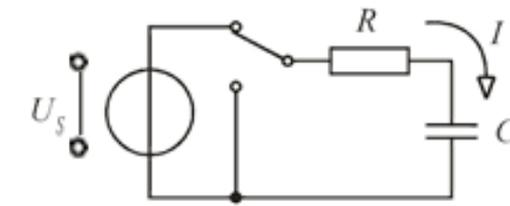
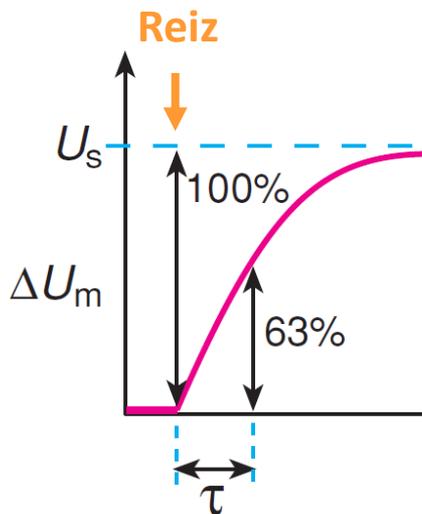


elektrische Ströme durch die Membran:

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

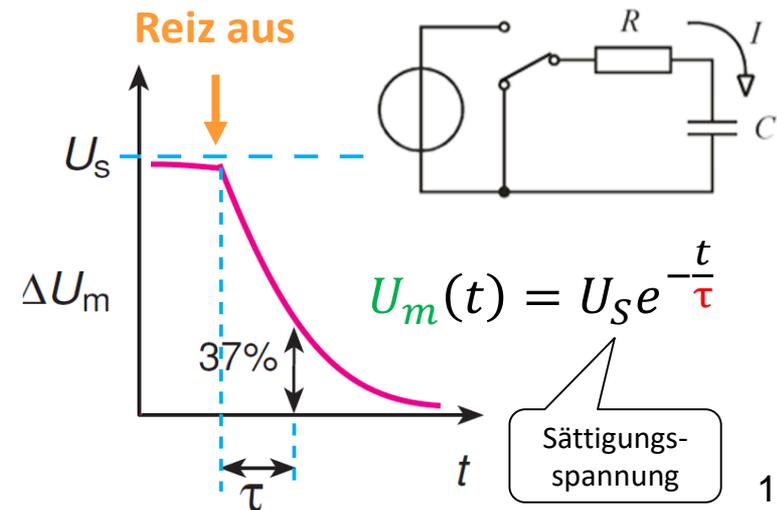
Auf Grund des Transportmodells für Ruhezustand:

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



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

Sättigungsspannung

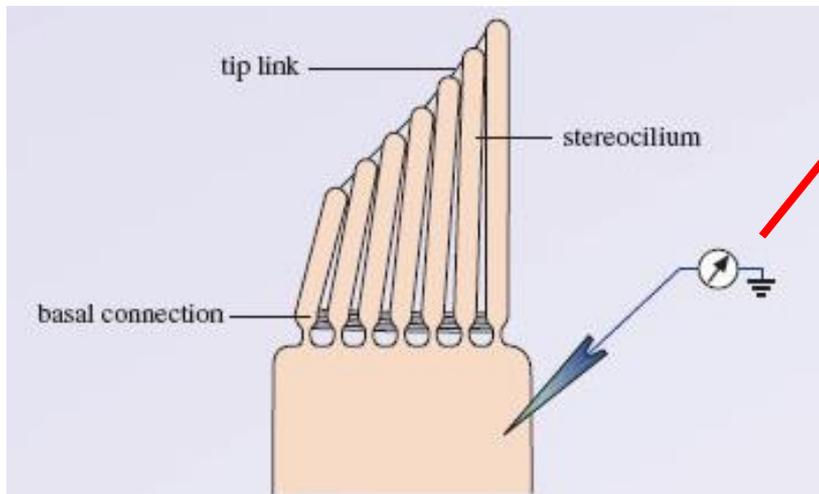
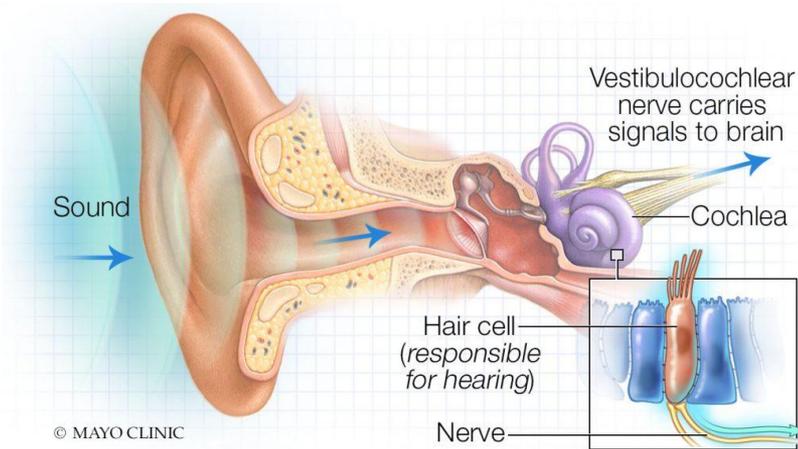


$$U_m(t) = U_s e^{-\frac{t}{\tau}}$$

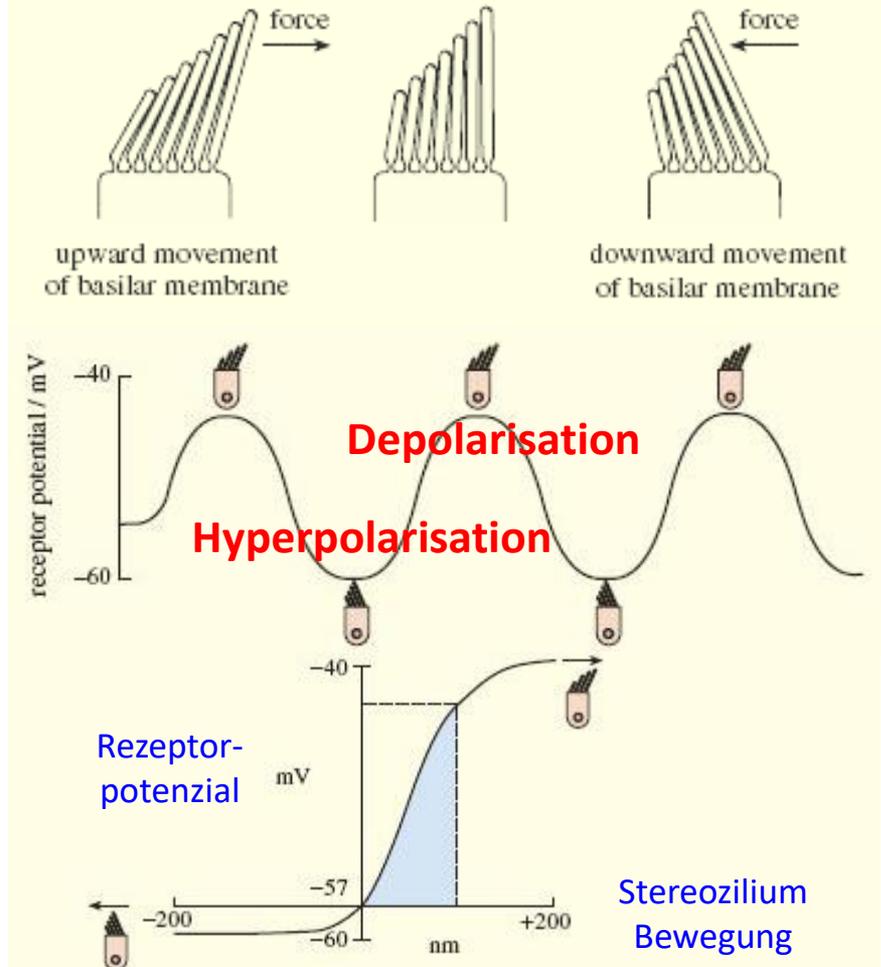
Sättigungsspannung

Beispiel #1: Rezeptorpotenzial

Lokale Änderung des Membranpotenzials: Haarzellen als Mechanorezeptoren

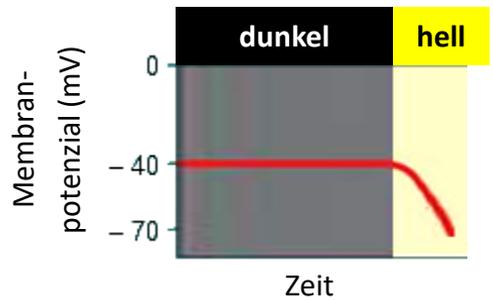
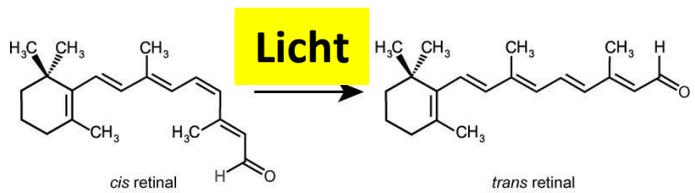
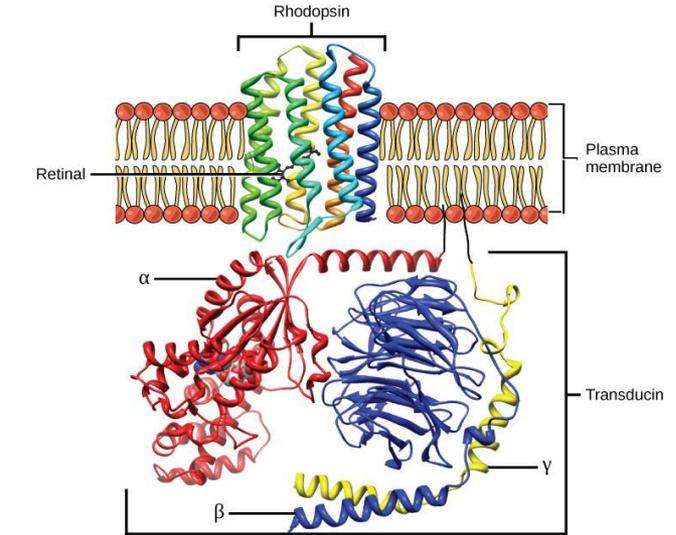
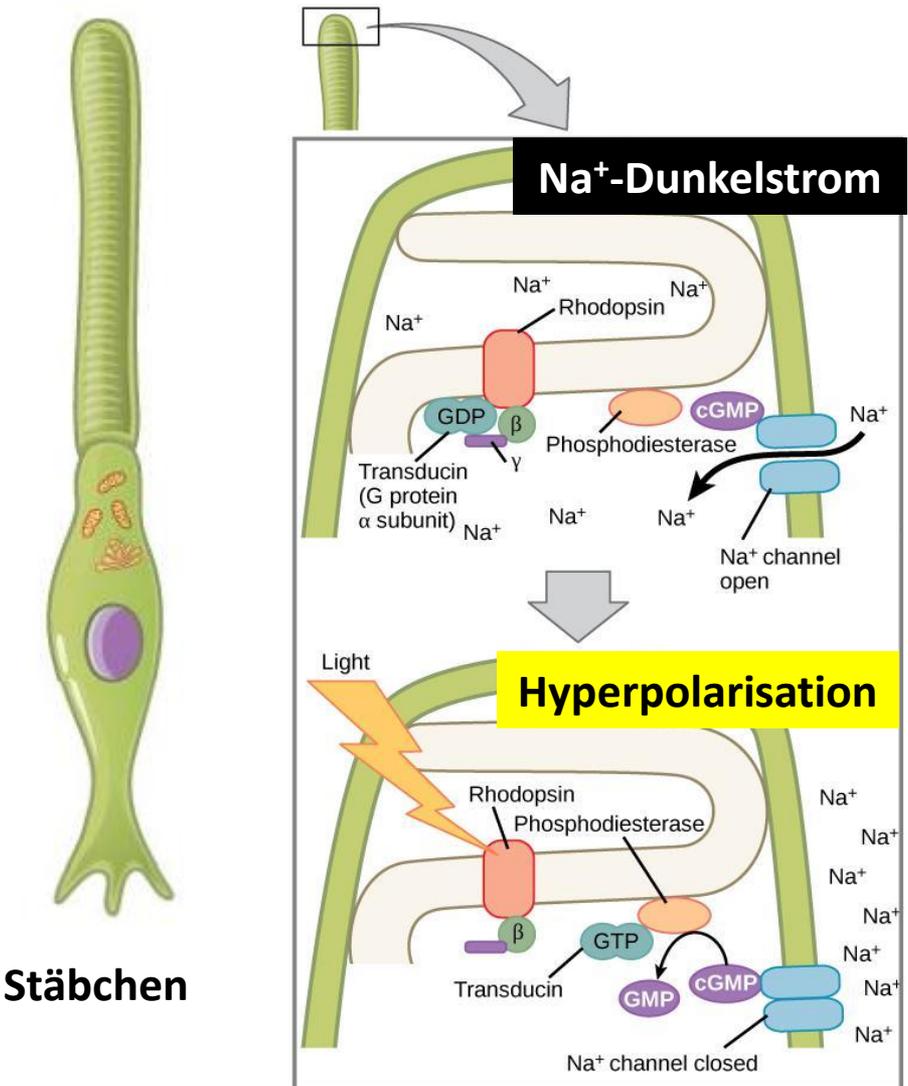


mechanosensitive K^+ -Kanal: K^+ ein



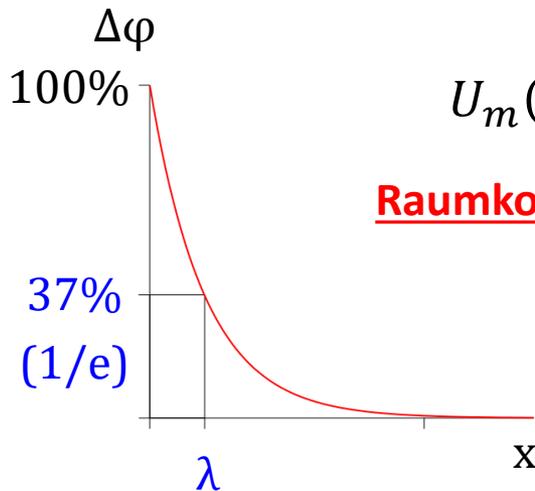
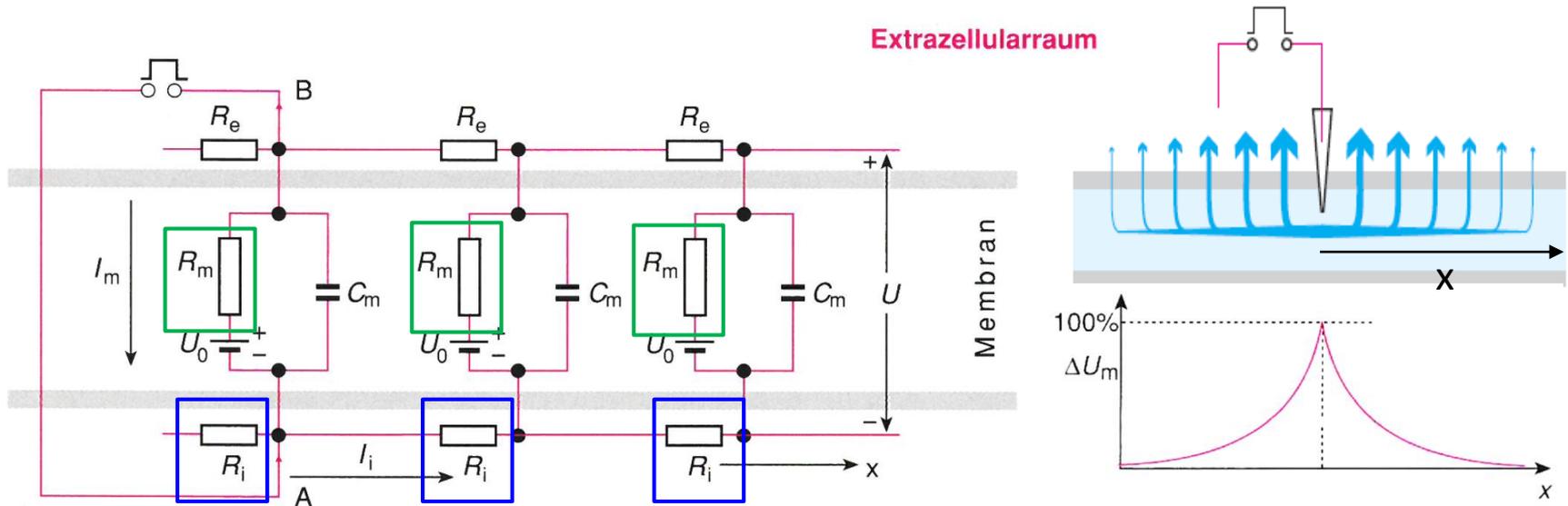
Beispiel #2: Rezeptorpotenzial

Lokale Änderung des Membranpotenzials: Stäbchen als Photorezeptoren



Die räumliche Änderung des Membranpotenzials

Die Weiterentwicklung des elektrischen Modells der Zellmembran:



$$U_m(x) = U_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

Raumkonstante: λ [cm] $\lambda \sim \sqrt{\frac{R_m}{R_i}}$

R_m : Widerstand der Membran in Querrichtung
 R_i : Widerstand des intrazellulären Raum

Ziel: hohe Raumkonstante λ zu haben.

Wenn $R_m \uparrow$ oder $R_i \downarrow$: Geschwindigkeit der Erregungsleitung nimmt zu. Beispiel: **Myelinscheide**.