

# Přednášky z lékařské biofyziky

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

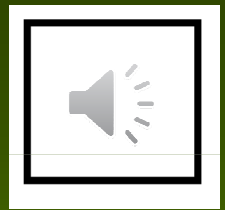
## **Biologické membrány a bioelektrické jevy**

Autoři děkují doc. RNDr. K. Kozlíkové, CSc., z LF UK v Bratislavě za poskytnutí  
některých obrazových podkladů



# Bioelektrické jevy

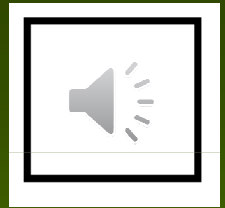
- Elektrické signály hrají klíčovou roli při řízení všech životně důležitých orgánů. Zabezpečují rychlý přenos informací v organismu. Šíří se vlákny buněk nervového systému i svalovými buňkami, kde spouštějí řetězec dějů, vedoucí k jejich kontrakci. Jsou zahrnuty v základních mechanizmech funkce smyslových a jiných orgánů.
- Vznikají na buněčné úrovni v membránových systémech, jejich šíření je doprovázeno vznikem elektromagnetického pole v okolním prostředí.
- Registrace elektrických nebo magnetických signálů na povrchu těla je podstatou významných klinických diagnostických metod.



# Biologická membrána

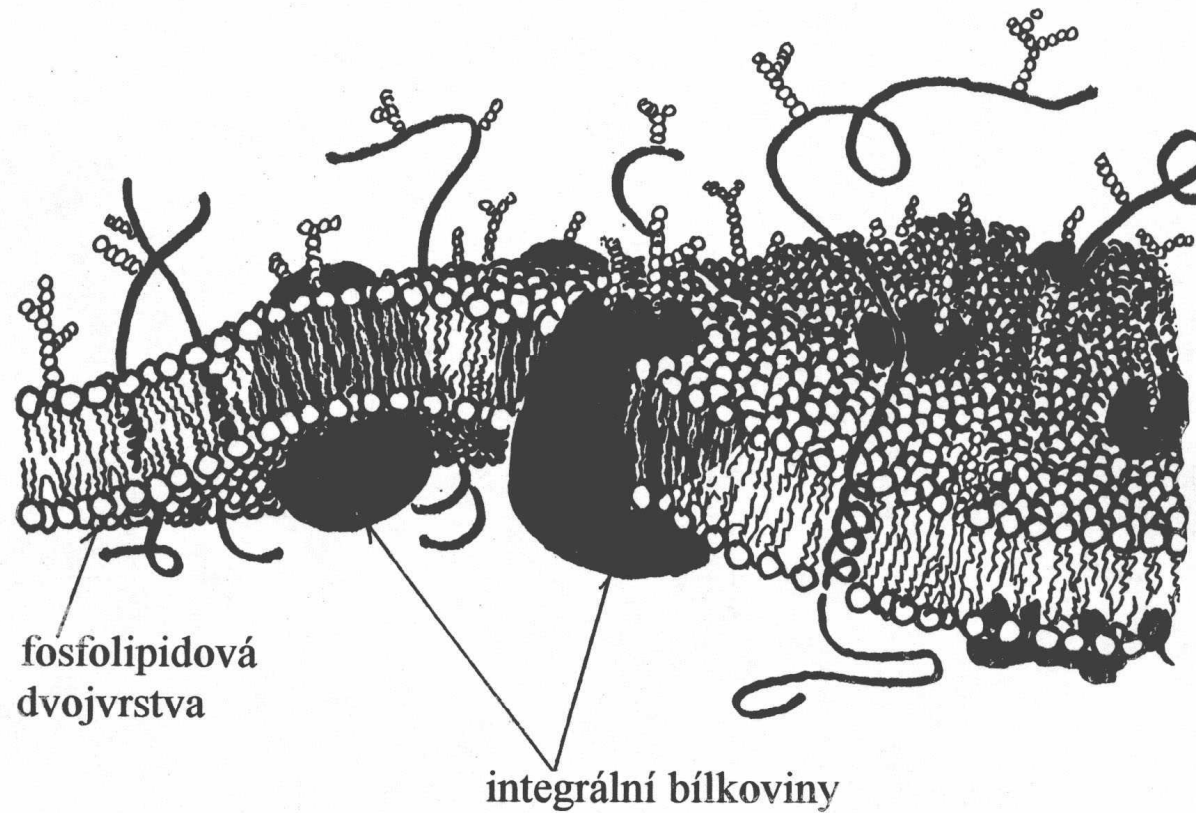
- Předpokladem k pochopení vzniku klidového i činnostního napětí je znalost struktury a vlastností biologické membrány.
- Jejím základem je elektricky nevodivá tenká dvojvrstva (6-8 nm) molekul fosfolipidů. Do této membrány jsou zabudovány makromolekuly bílkovin, které plní různé funkce. Z hlediska elektrických jevů jsou zcela podstatné dva druhy bílkovinných struktur, které podle jejich funkce budeme označovat jako *kanály* a *přenašeče*. V obou případech se jedná o transportní mechanismy, umožňující přenos iontů přes nevodivou fosfolipidovou membránu.

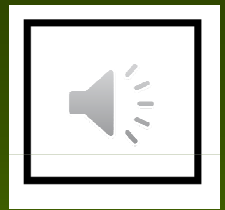
# Funkce biologických membrán



- Tvoří rozhraní mezi buňkami i uvnitř buněk.
- Udržují stálé chemické složení uvnitř ohraničených prostorů, a to selektivními transportními mechanismy.
- Jsou prostředím pro rychlou biochemickou transformaci pomocí enzymových systémů.
- Specifická struktura a selektivní iontová propustnost je základem bioelektrických jevů

# Struktura membrány

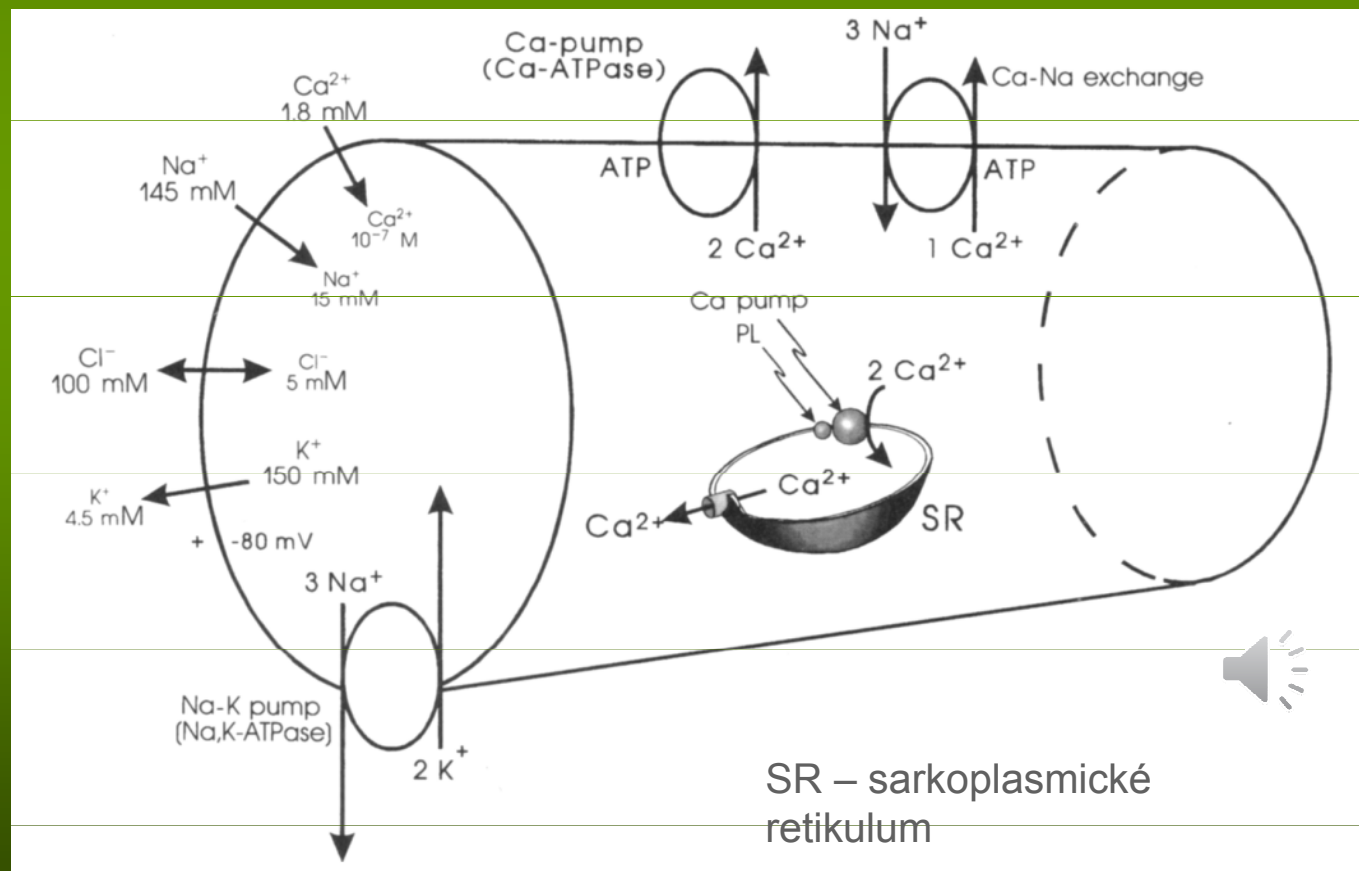


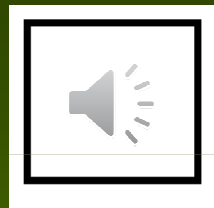


# Dráždivost

- **Specifická vlastnost všech živých systémů reagovat určitým způsobem na nějaký podnět.**
- **Důležitá podmínka adaptace živého organismu na prostředí.**
- **Zvláště významná je tato vlastnost u smyslových buněk a u tzv. vzrušivých tkání (nervové a svalové).**
- **Každý typ vzrušivé tkáně reaguje nejnáze na určitý energetický impuls (adekvátní podnět). Jiným energetickým impulsem lze sice také vyvolat podráždění, ale při mnohem vyšší energii (neadekvátní podnět).**

# Distribuce iontů v extracelulárním a intracelulárním prostředí svalové buňky





# Přenašečové systémy

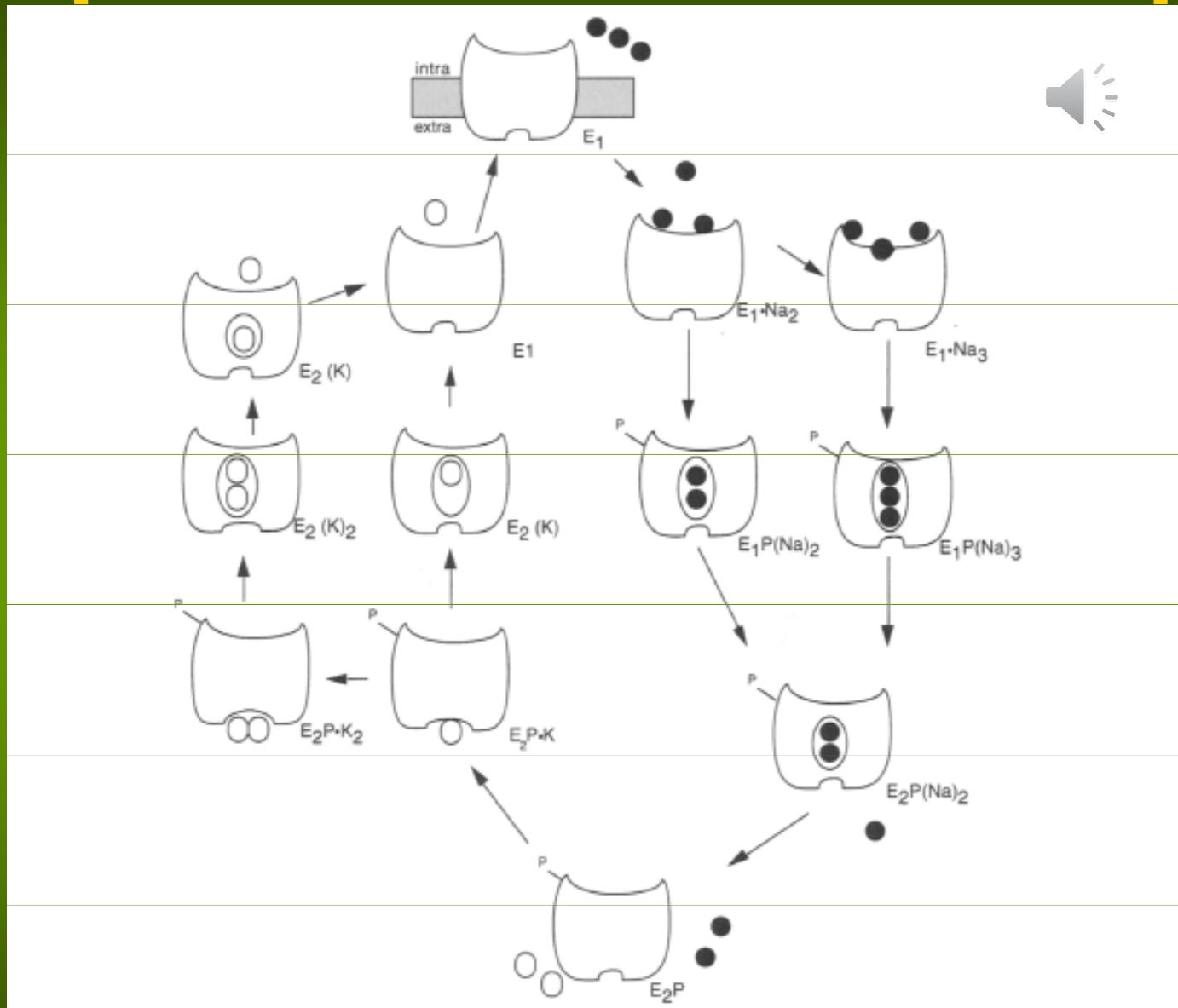
- V membránách buněk bylo odhaleno více přenašečových systémů. Jeden z nich, označovaný jako *sodíková-draslíková pumpa* (*Na/K pumpa* nebo *Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-áza*) má však pro vytvoření podmínek vzniku membránového napětí zcela základní význam. Vytěsňuje *Na*-ionty z buňky výměnou za *K*-ionty a tím zajišťuje, že koncentrace obou zúčastněných iontů v intracelulárním a extracelulárním prostředí (budeme je značit  $[Na^+]$ ,  $[K^+]$  a odlišíme je indexy  $i$ ,  $e$ ) jsou rozdílné, přičemž platí:

$$[Na^+]_e \gg [Na^+]_i, \quad [K^+]_i \gg [K^+]_e.$$

Funkce *Na/K* pumpy vyžaduje stálý přísun energie, kterou molekulám přenašeče poskytují v intracelulárním prostředí přítomné molekuly adenosintrifosfátu (*ATP*).



# Princip sodíkové-draslíkové pumpy



Na vnější straně membrány dojde k uvolnění sodných iontů a ke konformační změně přenašečové molekuly, na niž se naváží draselné ionty, které jsou přeneseny dovnitř buňky.

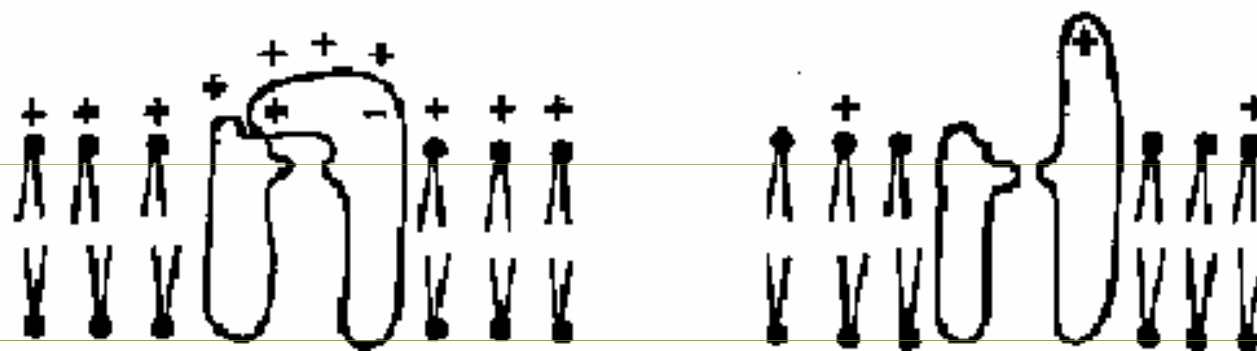


# Kanály

- Jsou to bílkovinné molekuly, avšak na rozdíl od přenašečů, které mají pevná vazebná místa pro přenášené ionty, vytvářejí v membráně póry přístupné pro vodu. Otevírání a uzavírání těchto kanálů (tzv. *vrátkování*) se může dít několika mechanismy. Vedle změn elektrického pole je vrátkování některých kanálů ovládáno jinými podněty (chemickou vazbou látek, mechanickým napětím aj.).
- Průchod iontů celým kanálem nelze považovat za volnou difuzi. Většina kanálů je totiž charakterizována větší či menší mírou selektivity v propustnosti iontů. V tomto smyslu hovoříme o sodíkových, draslíkových, vápníkových nebo chloridových kanálech.
- Transport iontů kanály nevyžaduje dodání energie.



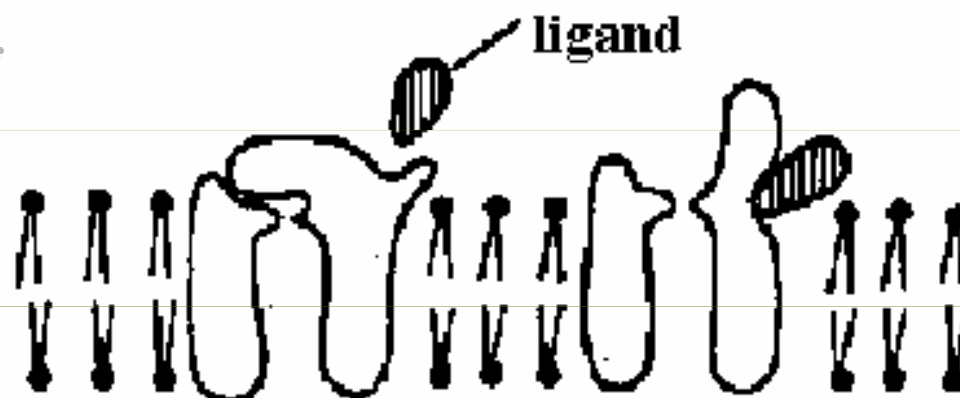
# Elektrické a chemické vrátkování



polarizovaná  
zavřený kanál

membrána

depolarizovaná  
otevřený kanál



zavřený  
kanál

otevřený  
kanál

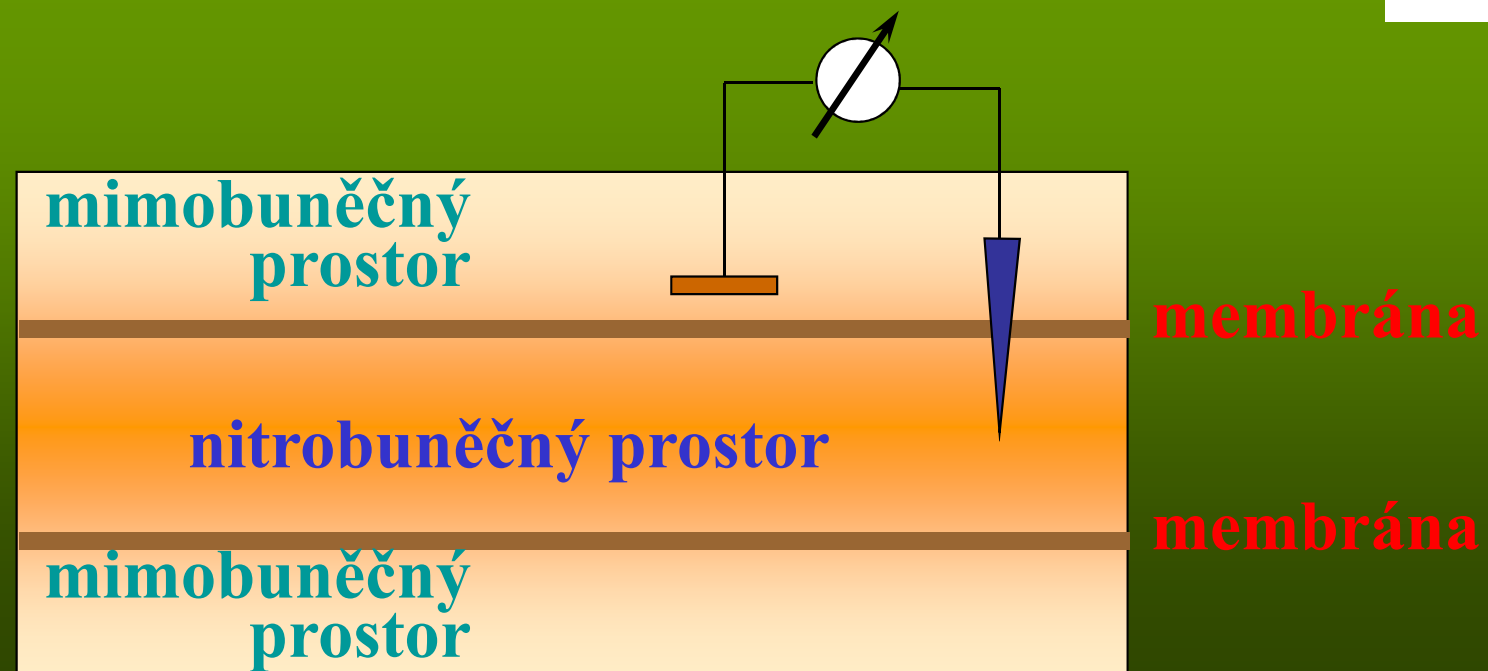
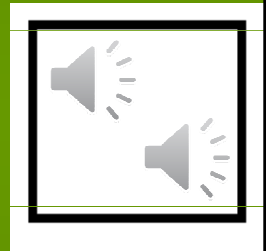
ligand

# Klidový membránový potenciál

# Klidové membránové napětí (1)

membránové napětí je potenciálový rozdíl mezi mikroelektrodou zavedenou do buňky (*negativní potenciál*) a povrchovou elektrodou mimo buňku (*nulový potenciál*)

*Používají se nepolarizovatelné elektrody*



# Klidové membránové napětí (2)

je převážně způsoben nerovnoměrným rozložením iontů na vnitřní a vnější straně membrány

Jeho hodnoty závisí na:

- typu buňky
- druhu živočicha, z něhož buňka pochází
- u identických buněk – na skladbě a koncentraci iontových složek roztoků obklopujících buňky



Hodnota klidového membránového napětí při normálním iontové skladbě IC a EC tekutiny je v rozmezí od -100 mV do -50 mV)

tloušťka membrány ~ 10 nm

intenzita elektrického pole v membráně pak činí řádově ~  $10^7$  V/m

intenzita elektrického pole na povrchu Země ~  $10^2$  V/m

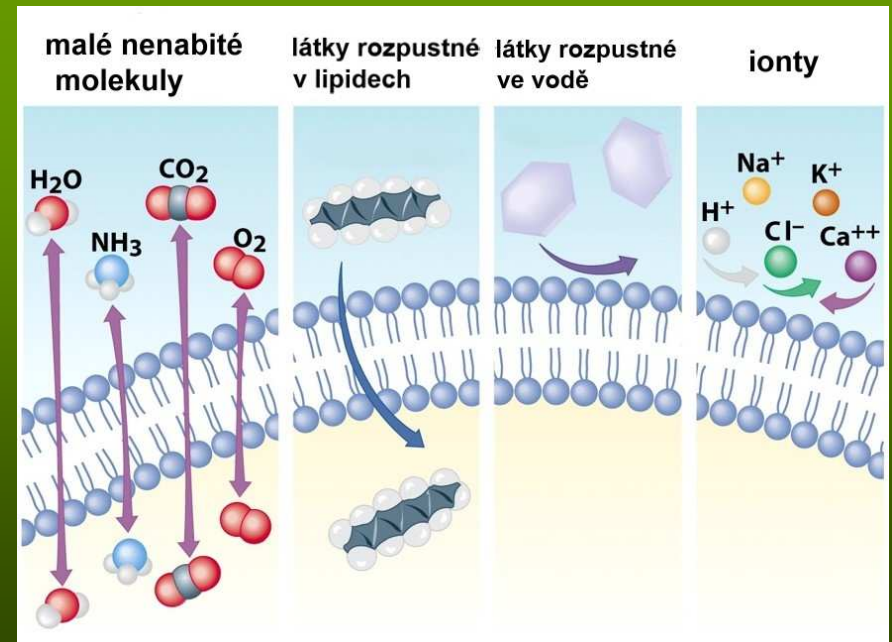
# Difuze a permeabilita

Molekuly plynů a kapalin jsou v neustálém pohybu a mají tendenci se pohybovat (difundovat) z oblasti s vysokou koncentrací do oblasti s nízkou koncentrací



Membrány tvoří bariéru pro difuzi, protože propouští jen malé nenabitě částice. Ostatní molekuly prochází pomocí kanálů nebo přenašečů.

Permeabilita (P) je vlastně mírou difuze přes membránu



# Modely klidového membránového potenciálu



## (1): elektrodifuzní:

- popisují procesy fenomenologicky na základě termodynamiky
- spojují vznik napětí s difuzí iontů přes membránu - Nernstův a Gibbs-Donnanův model, model transportu iontů

## (2): fyzikální na bázi chování pevných látek nebo tekutých krystalů:

- popisují pohyb iontů přes membránu a jeho blokování
- uvažují charakteristické vlastnosti strukturních prvků membrány (lipidy, proteiny)

## (3): na bázi ekvivalentních elektrických obvodů:

- popisují chování buněk v klidu a při jejich excitaci
- využívají elektrické vlastnosti buněk v souladu s elektrodifuzními a pevnolátkovými modely

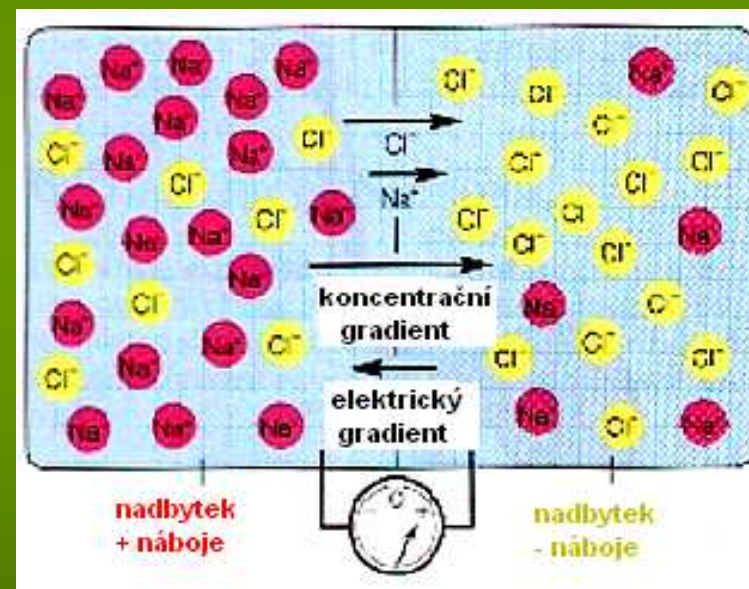
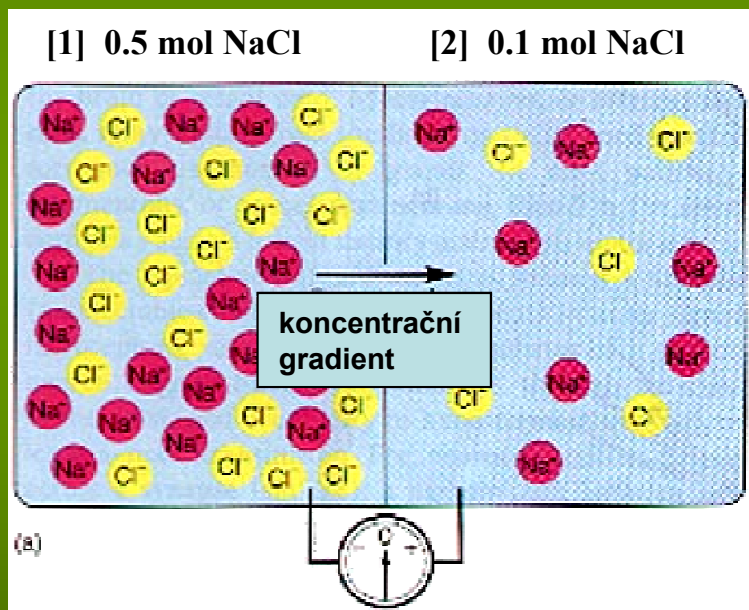


# Difuzní napětí (1)



vzniká při difuzi nabitých částic

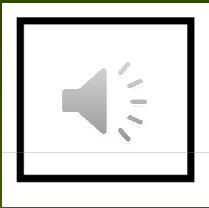
Difuzní napětí v neživých systémech - roztoky jsou oddělené membránou permeabilní pro  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$



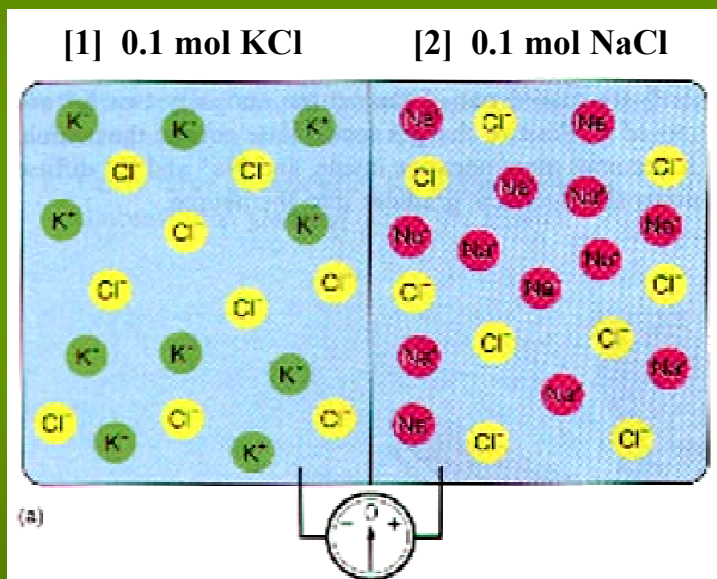
Kompartmenty jsou elektricky neutrální, ale je přítomen koncentrační gradient (na obr. spád)  
⇒ difuze iontů z [1] do [2]

⇒ vznikne dočasné napětí mezi oběma kompartmenty  
⇒ **difuzní napětí**

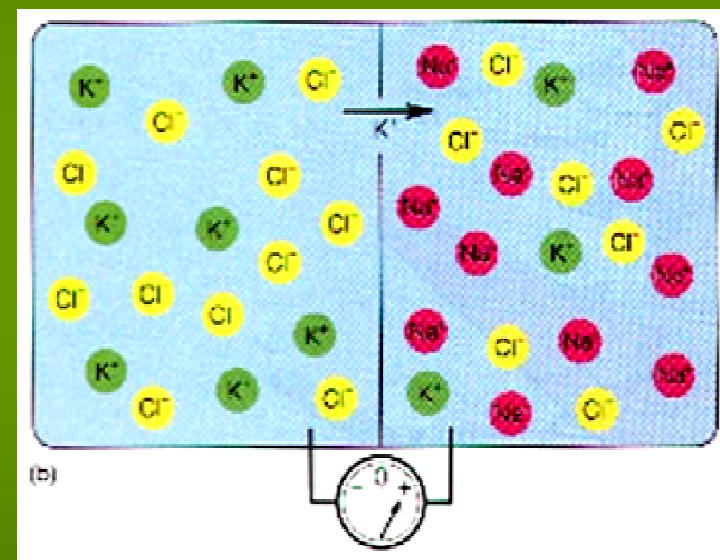
# Difuzní napětí (2)



Difuzní napětí v živých systémech - roztoky oddělené membránou selektivně propustnou pro  $K^+$



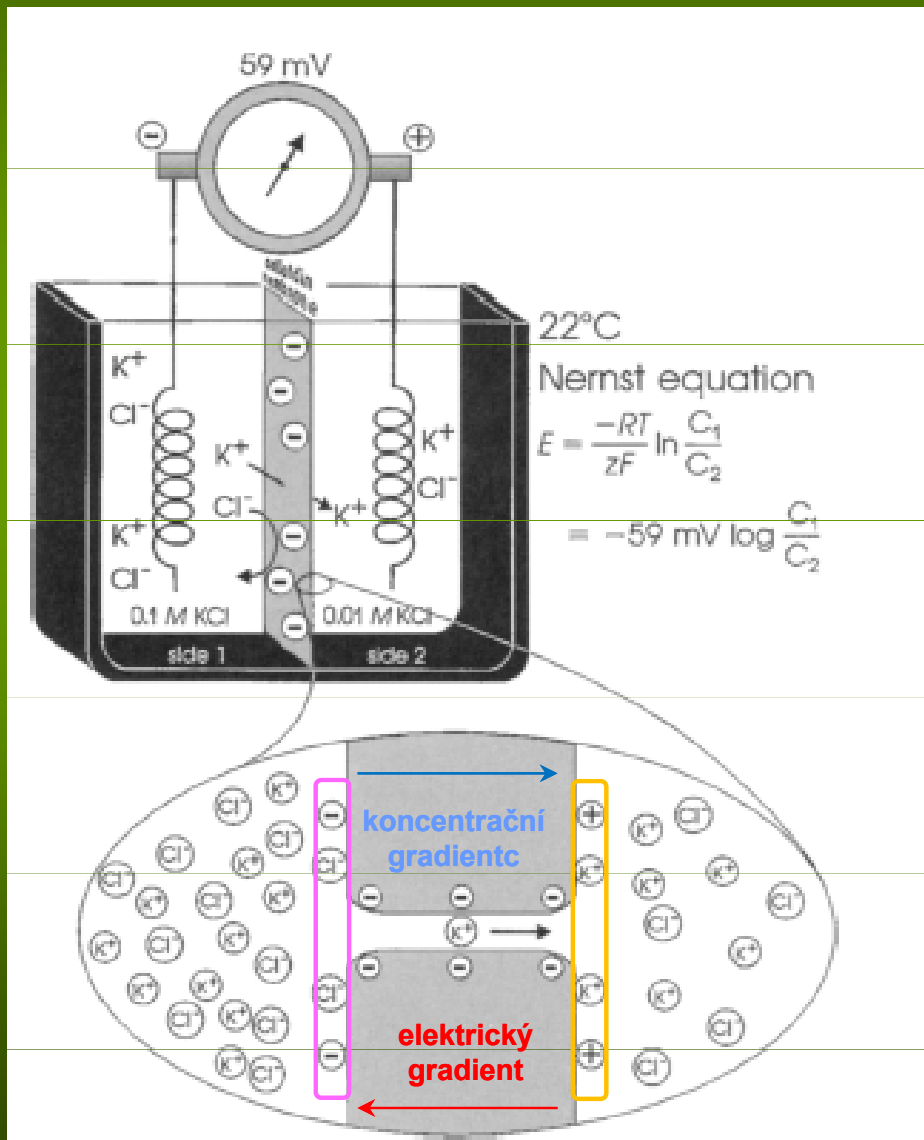
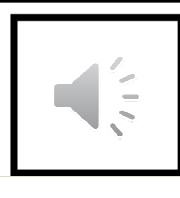
V takovém systému nastává rovnováha, když tam není žádný výsledný tok jednotlivých iontů



⇒ difuze  $K^+$  po jeho koncentračním spádu, dokud nevznikne stejně velký, avšak opačně orientovaný elektrický gradient

⇒ vznikne rovnovážné napětí, je-li výsledný difuzní tok nulový

# Jednoduchý případ membránové rovnováhy (1)



Týž elektrolyt na obou stranách membrány, ale v různých koncentracích ( $c^I > c^{II}$ ), membrána je permeabilní jen pro kationty

Výsledek:

**elektrická dvojvrstva** vytvoří se na membráně  
**vrstva 1:** anionty zastaveny na straně I

**vrstva 2:** kationty přitahovány k aniontům (II)

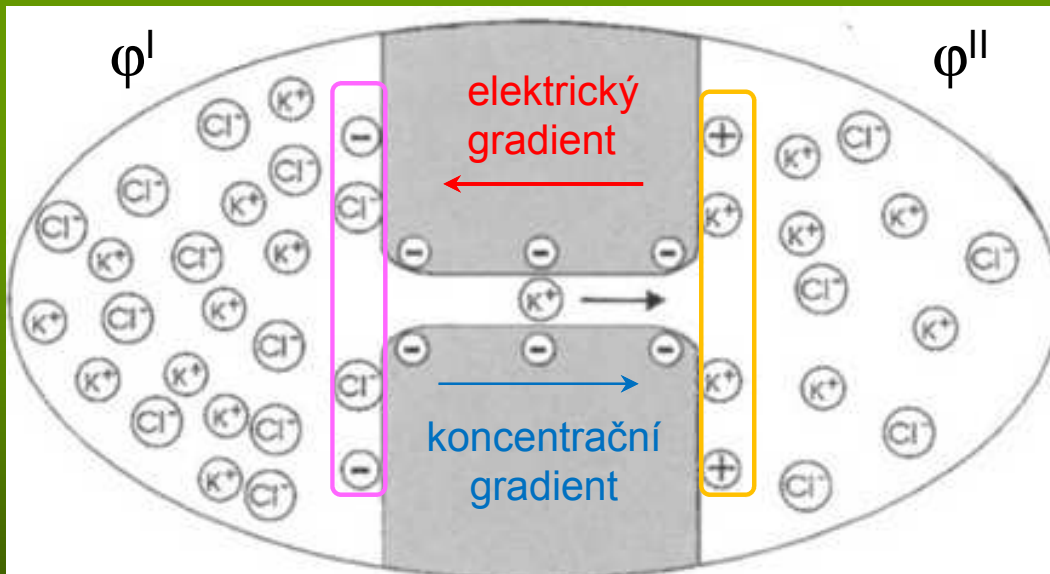
nadbytek negativního náboje

nadbytek pozitivního náboje

# Jednoduchý případ membránové rovnováhy (2)



Koncentrační rozdíl "pohání" kationty, **elektrické pole** dvojvrstvy je "**tlučí zpět**". Malá separace náboje produkuje relativně velký potenciálový rozdíl,  $U$ :



nadbytek  
negativního náboje

nadbytek  
pozitivního náboje

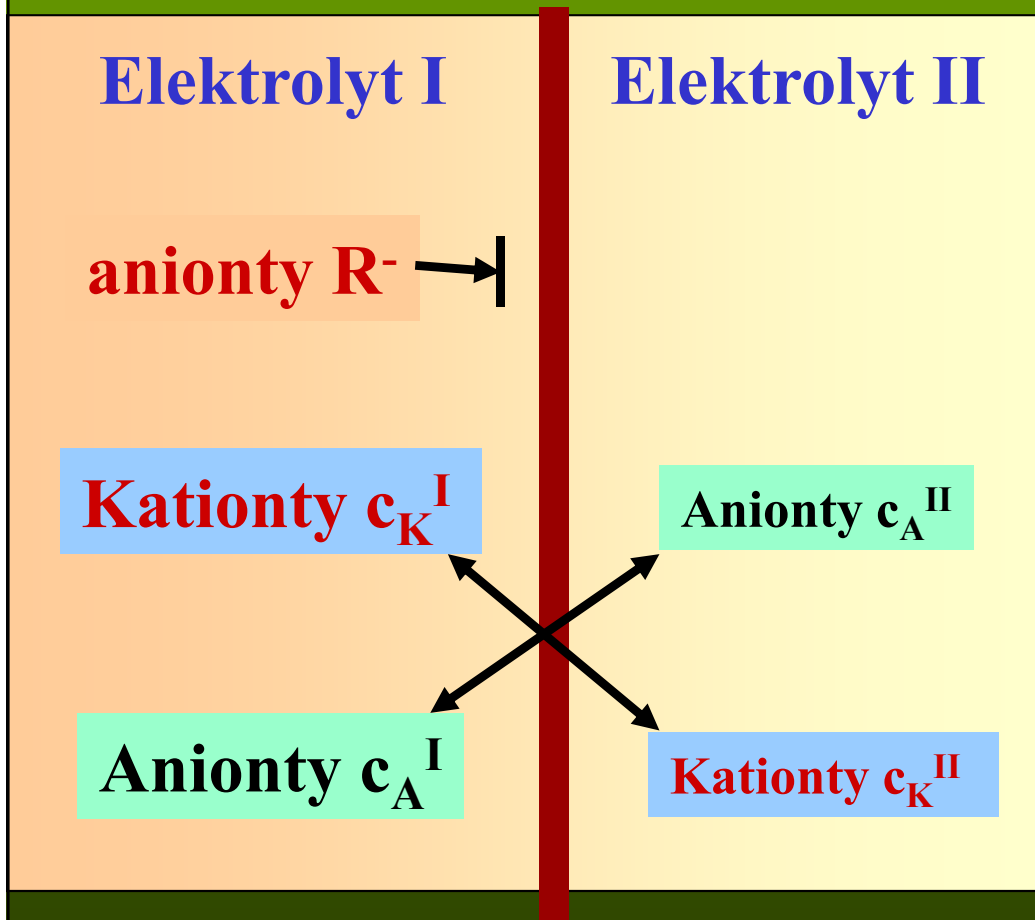
$$U = \phi^{II} - \phi^I =$$
$$= -\frac{R \times T}{z_C \times F} \ln \frac{c_K^I}{c_K^{II}}$$

(Nernstova rovnice)

# Gibbs-Donnanova rovnováha (1)

Stejný elektrolyt na obou stranách, různé koncentrace ( $c^I > c^{II}$ ), membrána permeabilní pro malé jednomocné ionty  $K^+$  a  $A^-$ , nepermeabilní pro  $R^-$

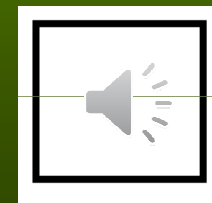
membrána



**difuzibilní ionty:**  $K^+$ ,  $A^-$   
volně difundují

**nedifuzibilní ionty:**  $R^-$

přítomnost  $R^-$ :  
nevznikne rovnoměrné  
rozdělení  $K^+$  i  $A^-$   
⇒ speciální případ rovnováhy -  
**Donnanova rovnováha**

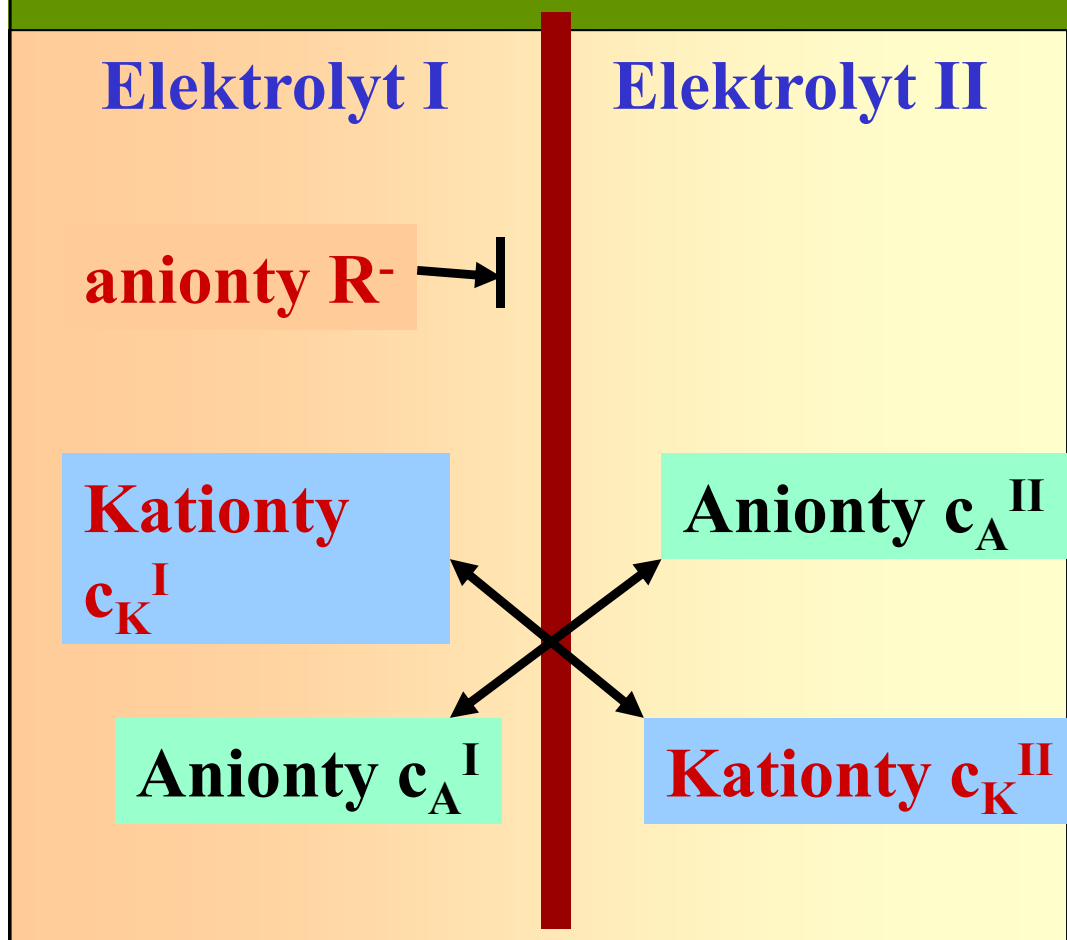


# Gibbs-Donnanova rovnováha (2)

Rovnovážné koncentrace:

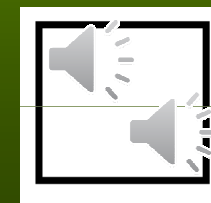
$$c_K^I \times c_A^I = c_K^{II} \times c_A^{II}$$

membrána



Donnanův poměr:

$$\frac{c_K^I}{c_K^{II}} = \frac{c_A^{II}}{c_A^I} = r$$

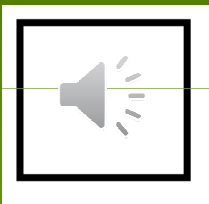


# Gibbs-Donnanova rovnováha (3)

Donnanův poměr:

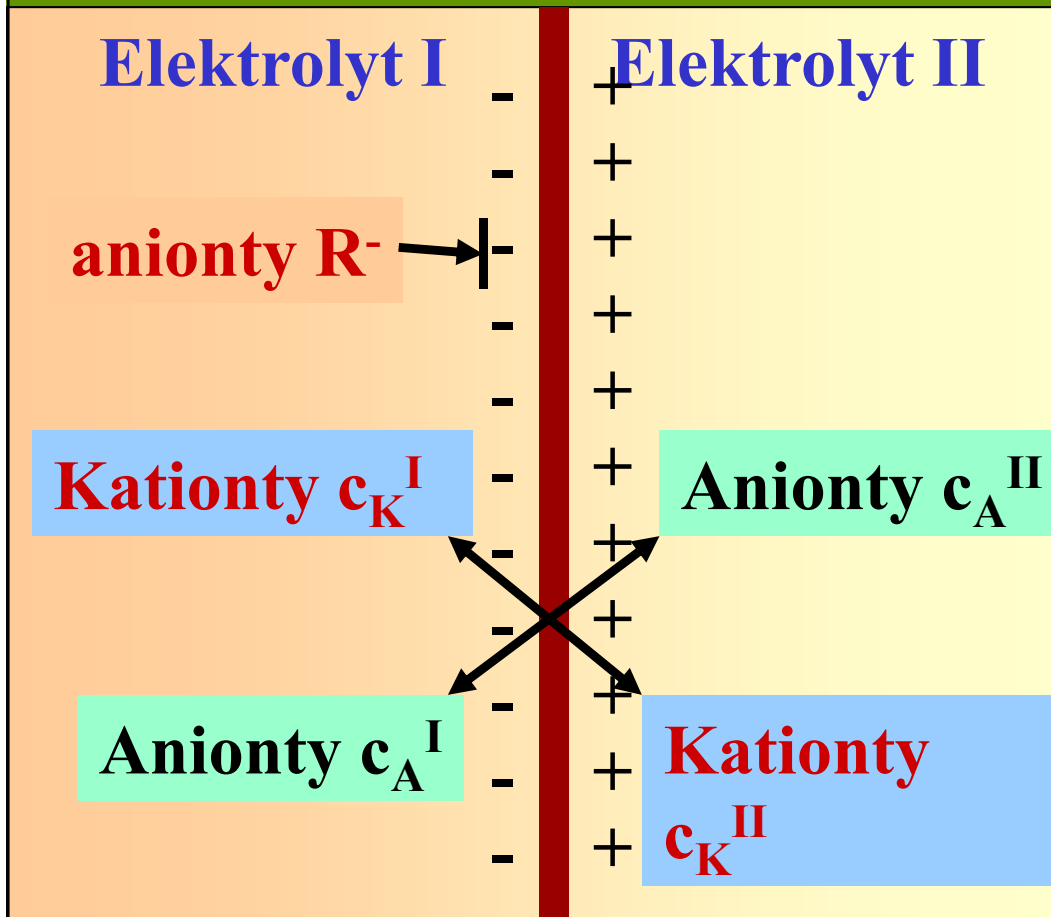
$$\frac{c_K^I}{c_K^{II}} = \frac{c_A^{II}}{c_A^I} = r$$

$$r = \sqrt[|z_i|]{\frac{c_i^I}{c_i^{II}}}$$



membrána

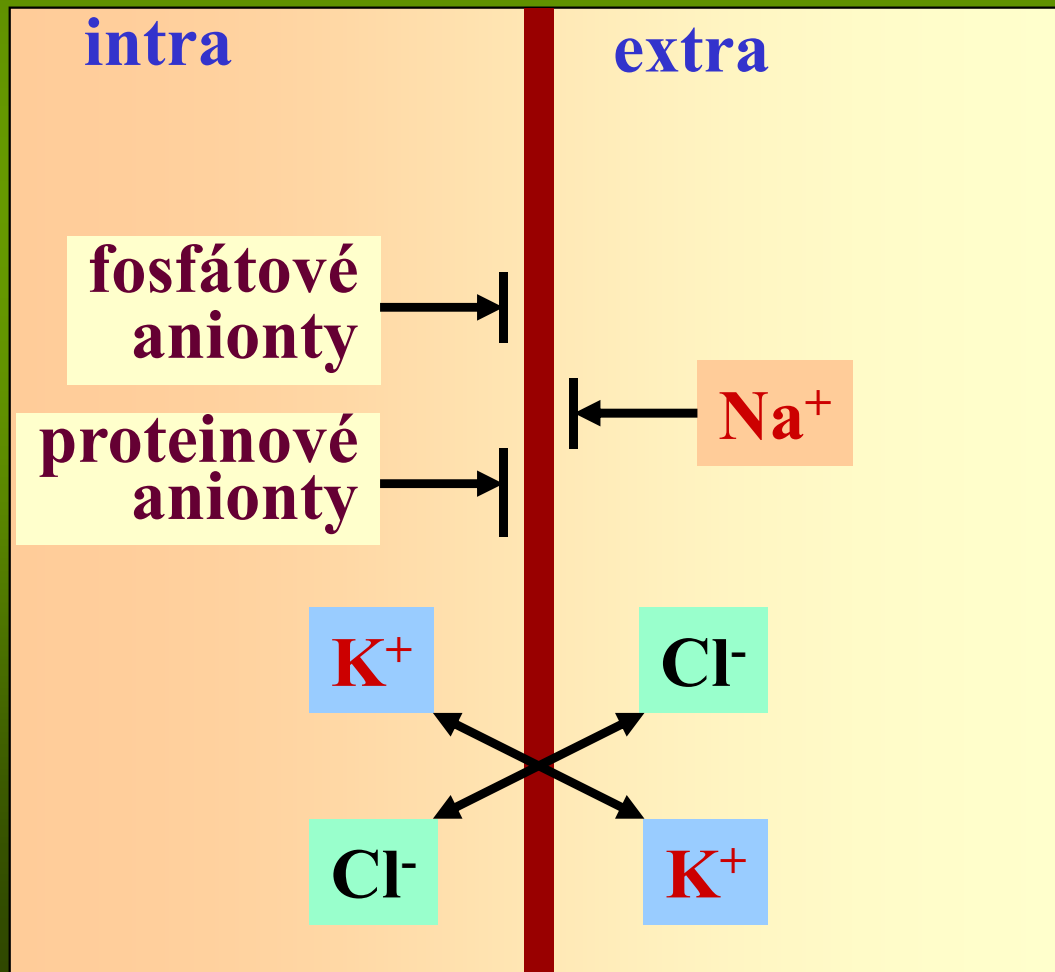
Donnanovo napětí:



$$\begin{aligned} U &= \varphi^{II} - \varphi^I = \\ &= -\frac{R \times T}{F} \ln \frac{c_K^I}{c_K^{II}} = \\ &= -\frac{R \times T}{F} \ln \frac{c_A^{II}}{c_A^I} = \\ &= -\frac{R \times T}{F} \ln r \end{aligned}$$

# Donnanův model v živé buňce (1)

**buněčná  
membrána**



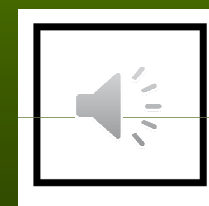
difuzibilní: K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>  
nedifuzibilní: Na<sup>+</sup>, anionty

též bílkoviny a nukleové kyseliny

**Koncentrace:**

$$[K^+]_{in} > [K^+]_{ex}$$

$$[Cl^-]_{in} < [Cl^-]_{ex}$$

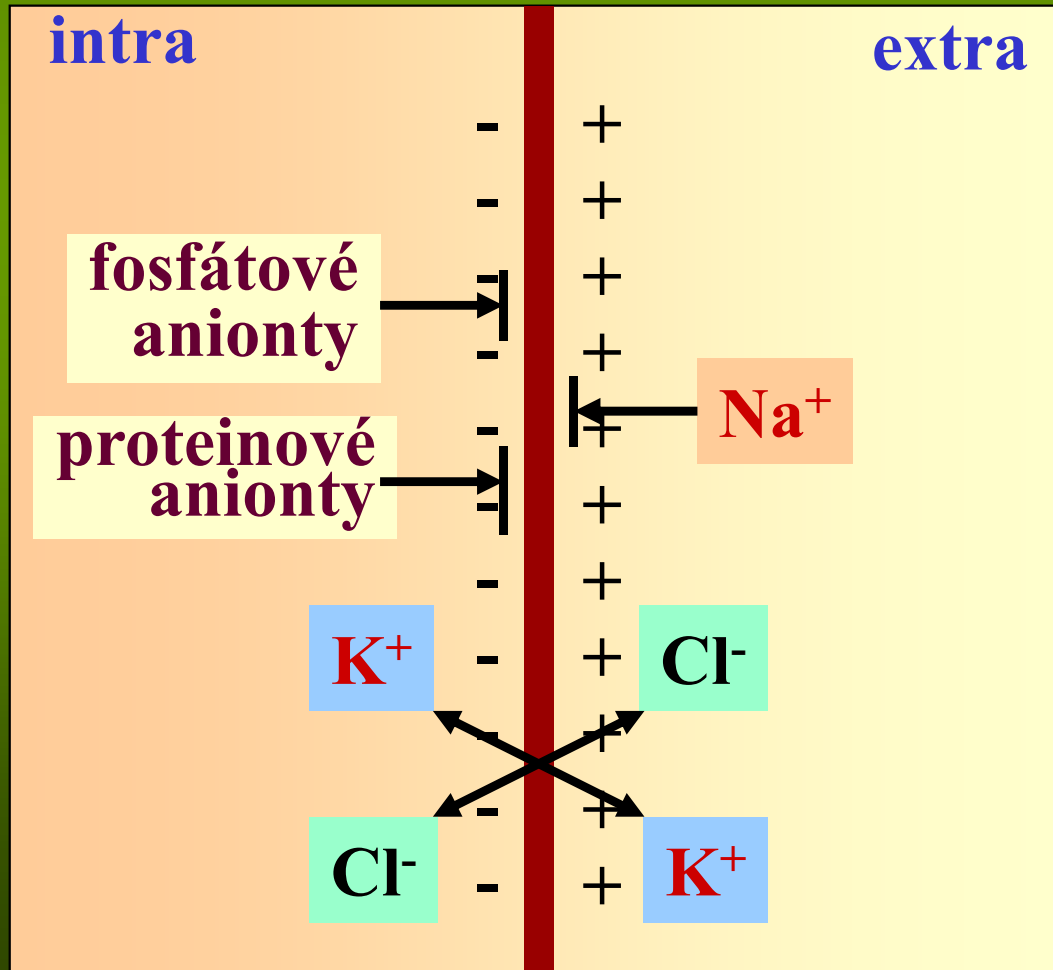
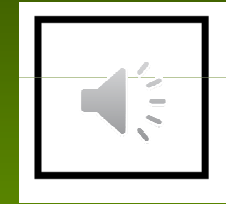




# Donnanův model v živé buňce (2)

Donnanův poměr:

$$\frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{ex}} = \frac{[Cl^-]_{ex}}{[Cl^-]_{in}}$$



Donnanovo napětí:

$$\begin{aligned}
 U &= \varphi_{in} - \varphi_{ex} = \\
 &= - \frac{R \times T}{F} \ln \frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{ex}} = \\
 &= - \frac{R \times T}{F} \ln \frac{[Cl^-]_{ex}}{[Cl^-]_{in}}
 \end{aligned}$$



# Donnanův model v živé buňce (3)

Donnanovo napětí (klidové napětí) [mV]:

Objekt:	Výpočet:		Měření:
	K <sup>+</sup> :	Cl <sup>-</sup> :	
axon sépie	- 91	- 103	- 62
sval žáby	- 56	- 59	- 92
sval potkana	- 95	- 86	- 92

Donnanův model se liší od reality:

- buňka a okolní prostředí se považují za termodynamicky uzavřené systémy
- Nedifuzibilní ionty se považují za úplně nedifuzibilní, membrána není překážkou pro difuzibilní ionty
- zanedbává se vliv iontových pump z hlediska koncentrace iontů
- interakce mezi membránou a ionty se nebere do úvahy

# Model transportu iontů (1)

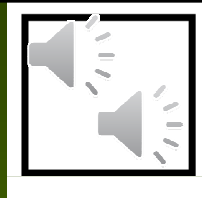


*Elektrodifuzní model s menším počtem zjednodušení.*

## **Předpokládáme:**

- konstantní koncentrační rozdíl mezi vnější a vnitřní stranou membrány  $\Rightarrow$  konstantní transport přes membránu
- migrace iontů přes membránu  $\Rightarrow$  elektrická dvojvrstva na obou stranách membrány
- všechny druhy iontů na obou stranách membrány se berou v úvahu současně
- různá nenulová permeabilita pro různé ionty

# Model transportu iontů (2)



$$U = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{\sum P_{ki} \cdot c_{ki \text{ EXT}} + \sum P_{ai} \cdot c_{ai \text{ INT}}}{\sum P_{ki} \cdot c_{ki \text{ INT}} + \sum P_{ai} \cdot c_{ai \text{ EXT}}}$$

## Goldman - Hodgkin - Katz

$$U = \frac{2,3 \cdot R \cdot T}{F} \cdot \log \frac{P_{K^+} \cdot [K^+]_{\text{EXT}} + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_{\text{EXT}} + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_{\text{INT}}}{P_{K^+} \cdot [K^+]_{\text{INT}} + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_{\text{INT}} + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_{\text{EXT}}}$$

*P* - permeabilita

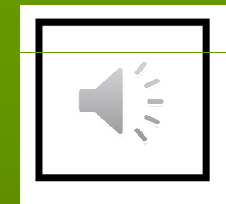
# Model transportu iontů (3)

Tzv. obří axon sépie ( $t = 25^\circ\text{C}$ ):

$$p_K : p_{\text{Na}} : p_{\text{Cl}} = 1 : 0,04 : 0,45$$

Výpočet:  $U = -61 \text{ mV}$

Měření:  $U = -62 \text{ mV}$



Sval žáby ( $t = 25^\circ\text{C}$ ):

$$p_K : p_{\text{Na}} : p_{\text{Cl}} = 1 : 0,01 : 2$$

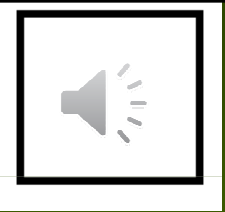
Výpočet:  $U = -90 \text{ mV}$

Měření:  $U = -92 \text{ mV}$

Činnostní  
(akční)

potenciál

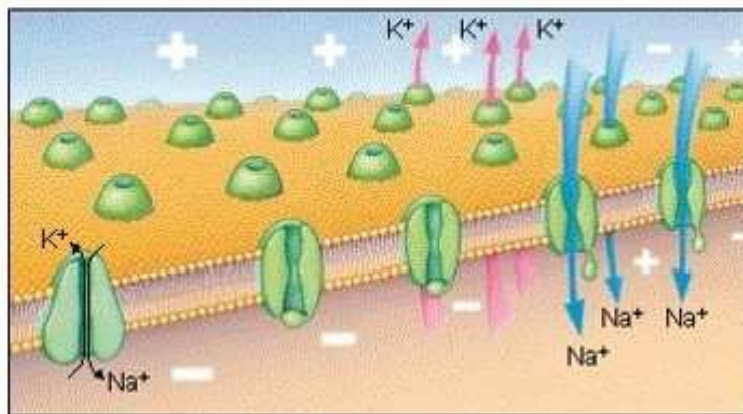
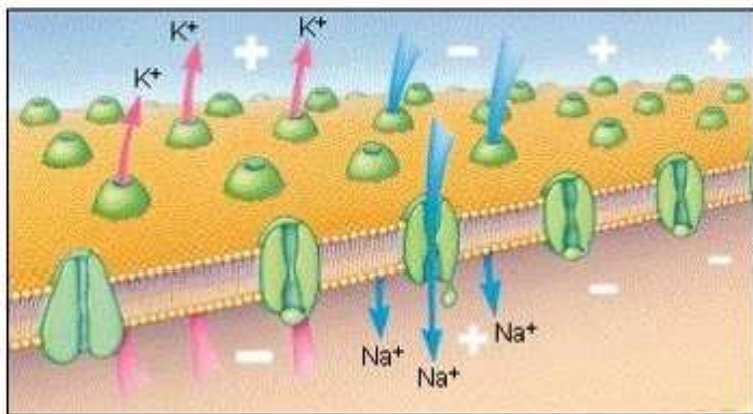
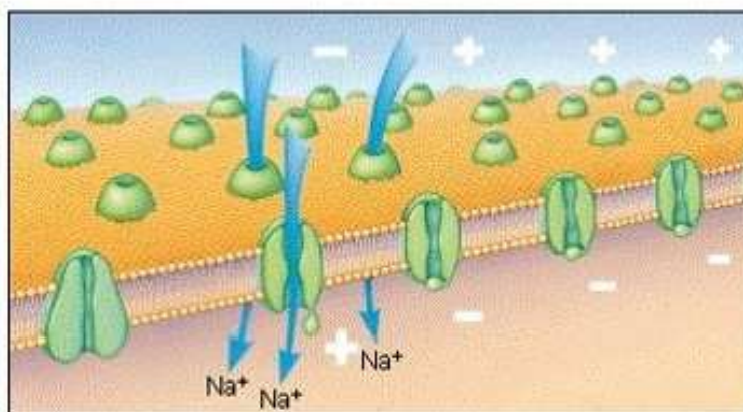
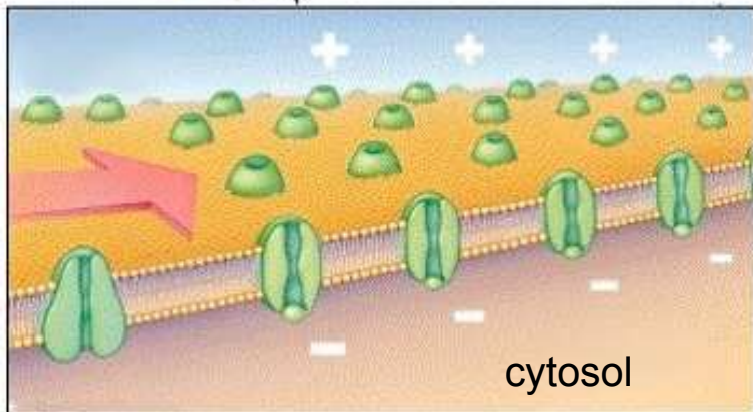
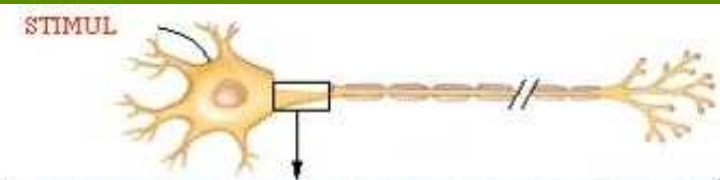
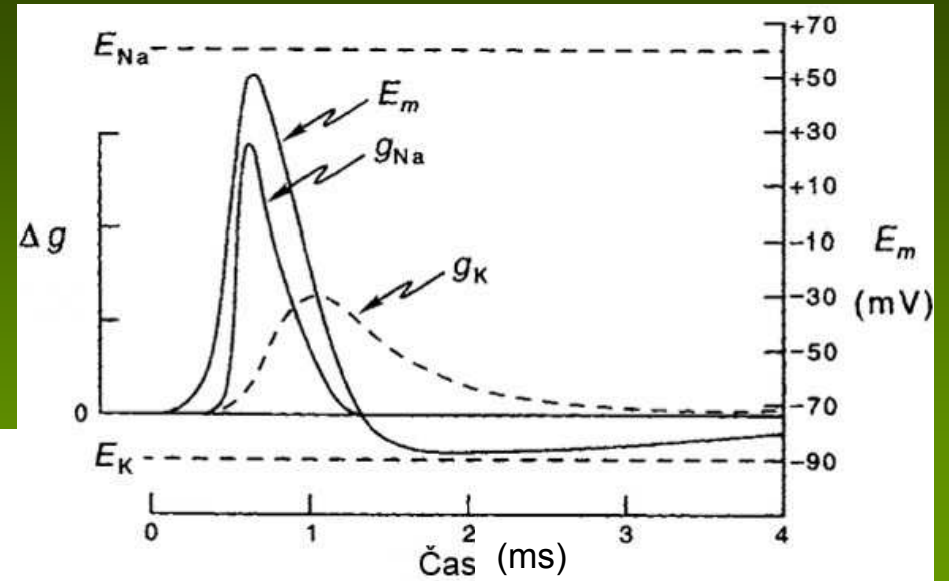
# Činnostní (akční) potenciál (1)



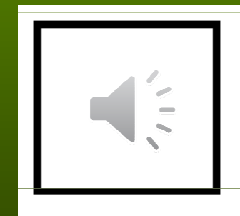
- Pojmem činnostní potenciál označujeme rychlou změnu klidového membránového napětí vzniklou po nadprahovém podnětu a šířící se do okolních okrsků membrány
- Tato napěťová změna je spojena s prudkou změnou propustnosti kanálů pro sodné a draselné ionty v nervových a svalových buňkách
- Činnostní potenciál může být vyvolán elektrickými nebo chemickými podněty, vedoucími k místnímu snížení klidového membránového napětí

# Činnostní (akční) potenciál (2)

(na nervovém vlákně – axonu)

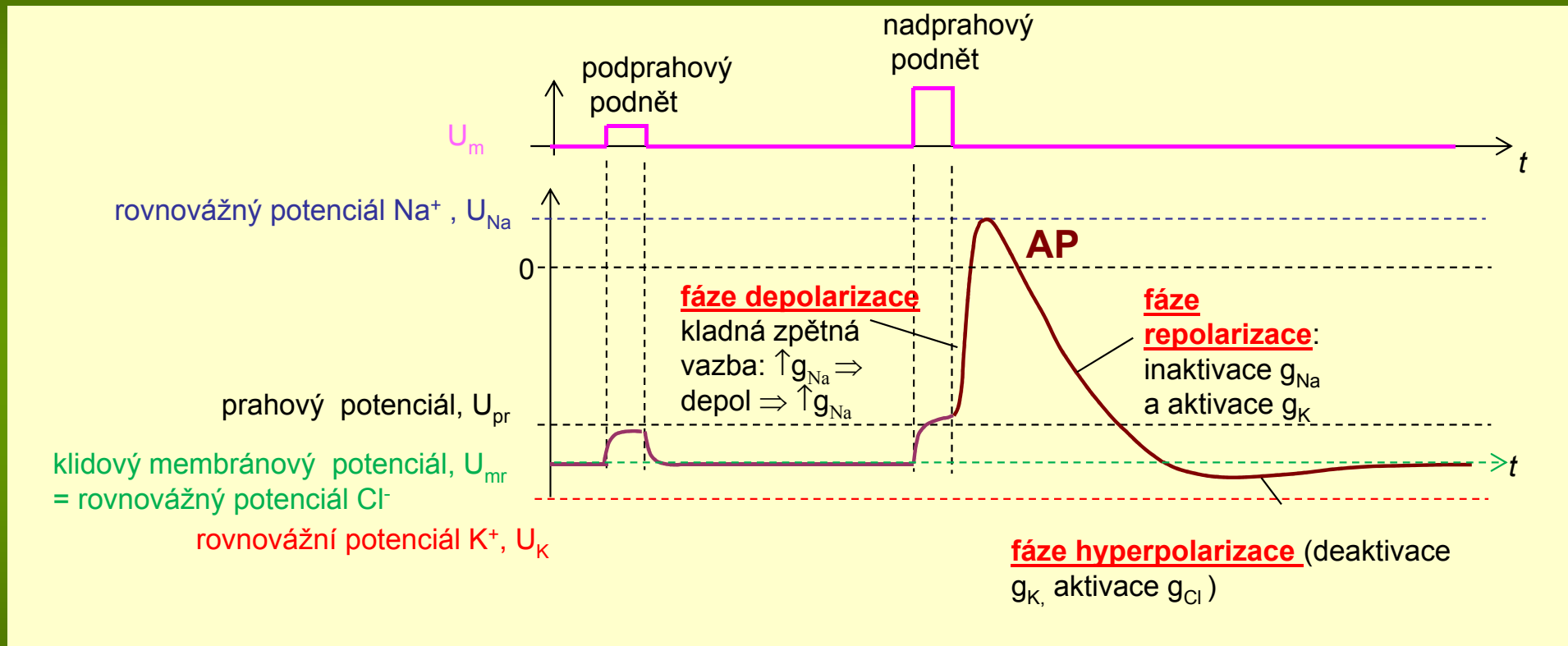
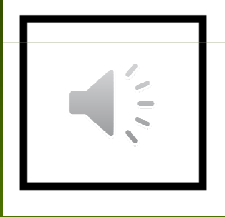


E – zde napětí, potenciál  
g = elektrická vodivost, rozlišujeme vodivost pro jednotlivé ionty



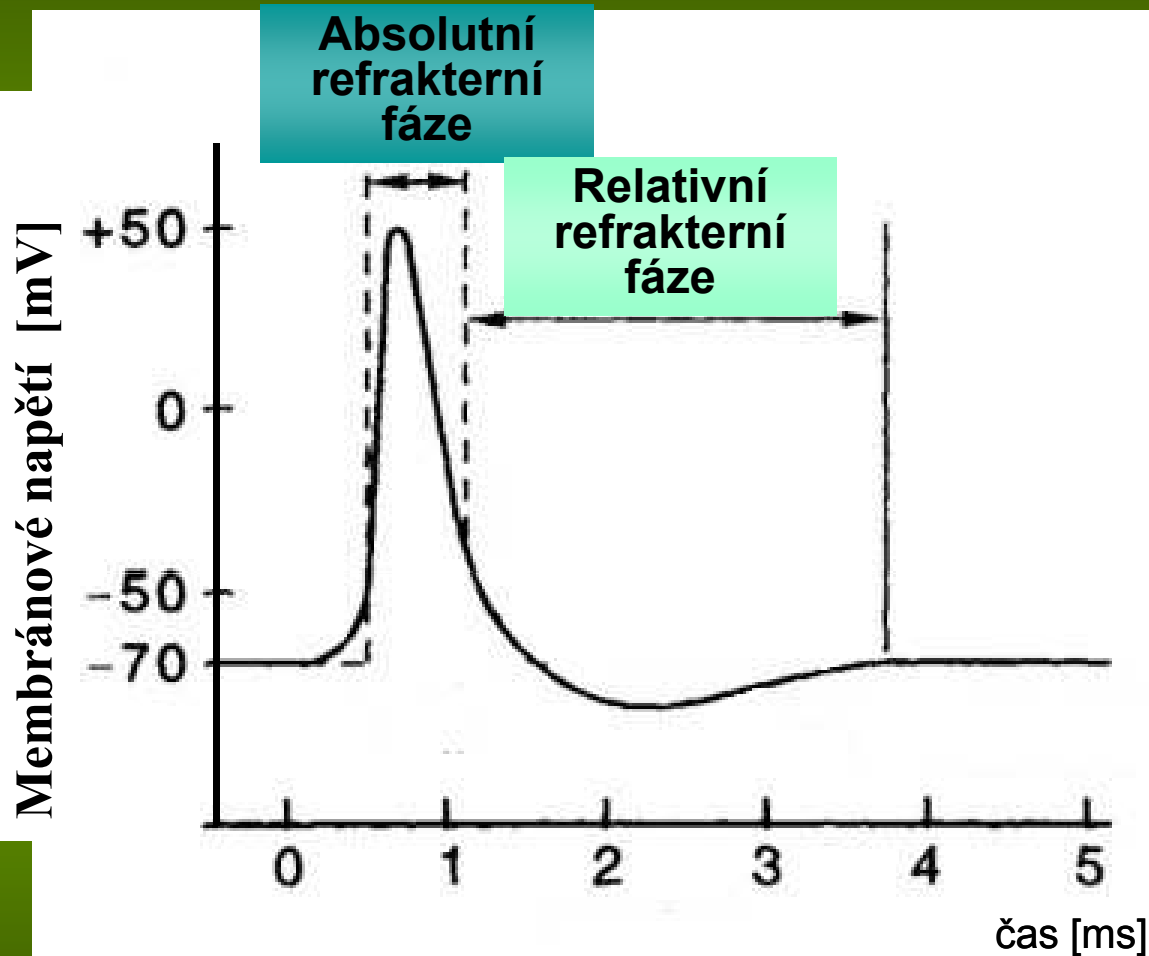
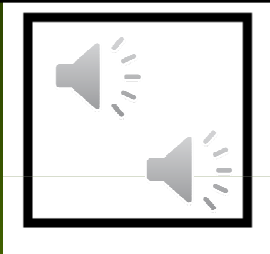


# Mechanismus spuštění činnostního potenciálu u neuronů a příčně pruhovaných svalů

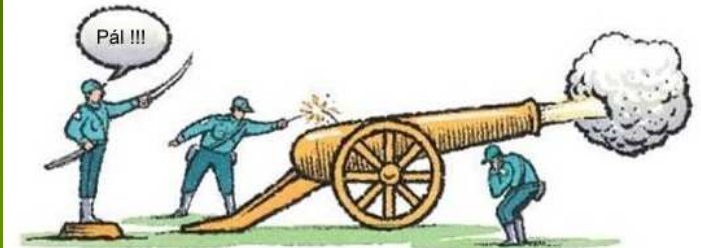


Mechanismus spuštění činnostního potenciálu v buněčné membráně je analogický monostabilnímu klopnému obvodu v elektrotechnice ☺

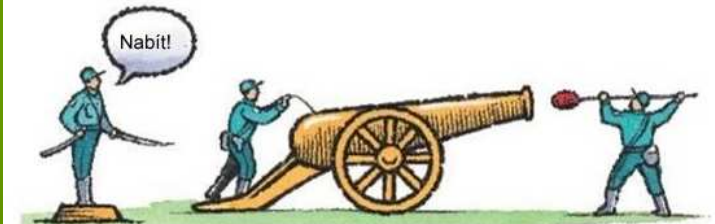
# Refrakterní fáze



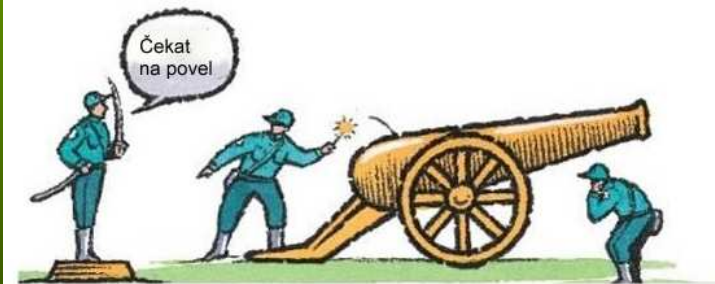
Akční potenciál



Refrakterní fáze



Klidový potenciál



Klidový  
potenciál

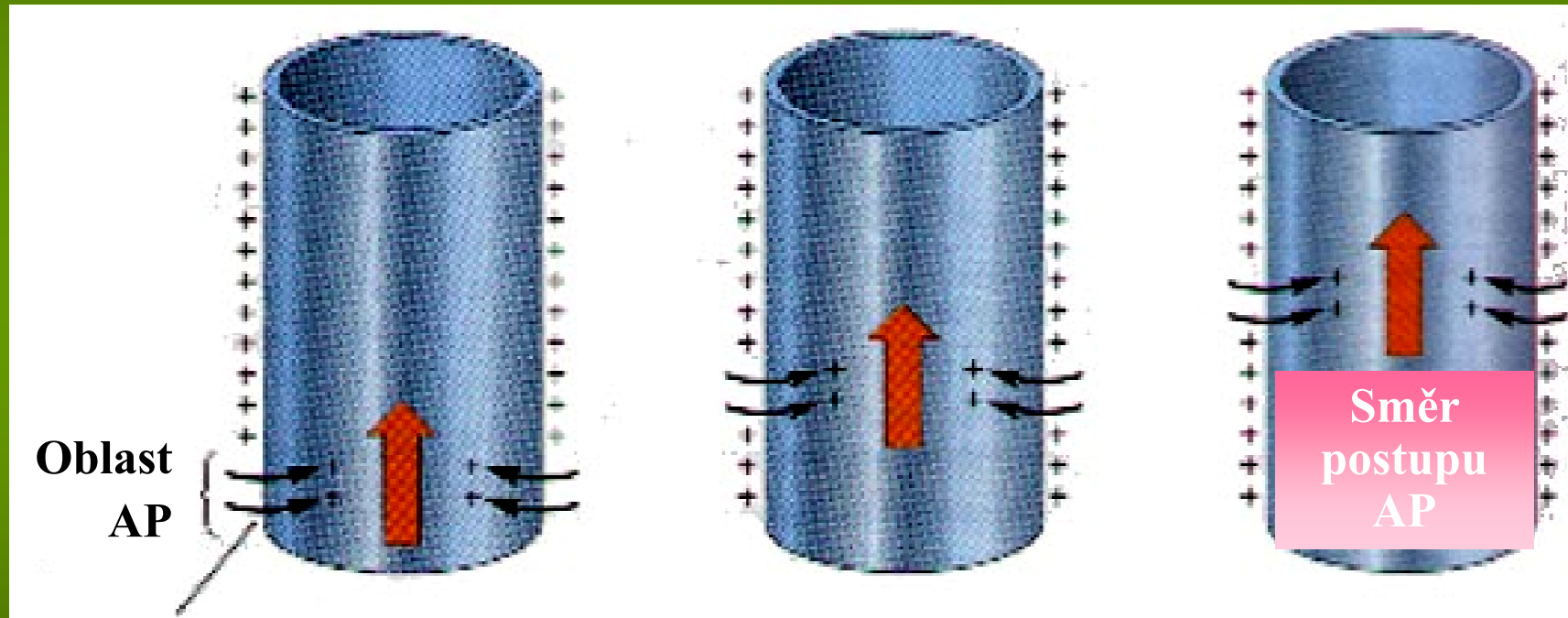
A  
P

Refrakterní  
fáze

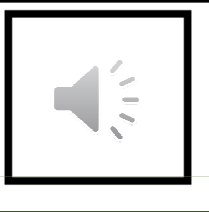
Klidový  
potenciál



# Vedení vzruchu po membráně



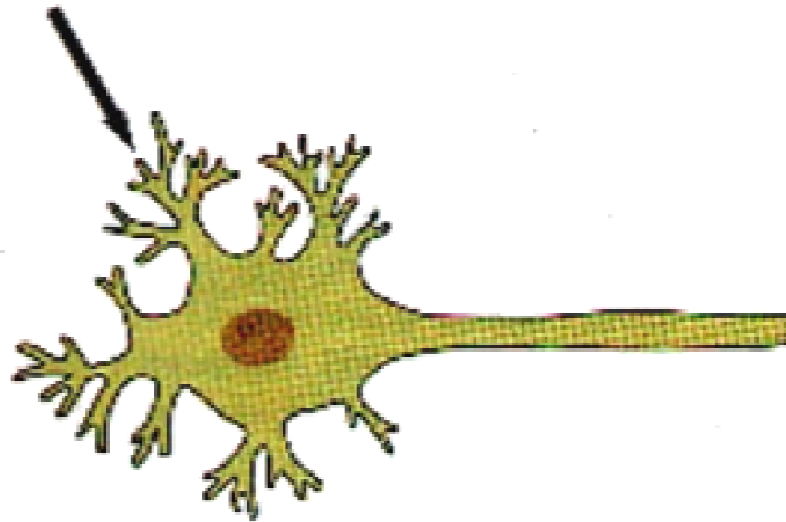
Vedení vzruchu je jednosměrné, protože opačná strana membrány se nachází v refrakterní fázi, respektive je hyperpolarizovaná .



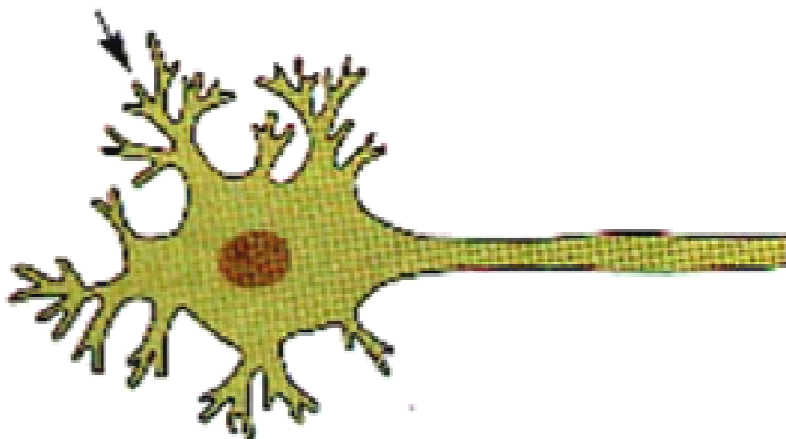
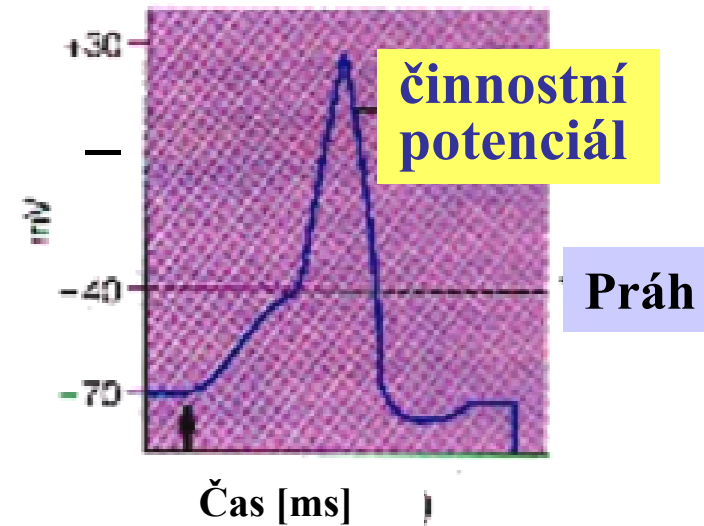
# Činnostní potenciál

- Změny v rozložení iontů, k nimž dochází v důsledku činnostního potenciálu, jsou vyrovnávány činností iontových pump (aktivním transportem)
- Činnostní potenciál patří k jevům označovaným jako „vše nebo nic“. Takový jev má vždy stejnou velikost. Zvyšování intenzity nadprahového podnětu se proto projeví nikoliv zvýšením amplitudy činnostního potenciálu nýbrž zvýšením jeho frekvence.

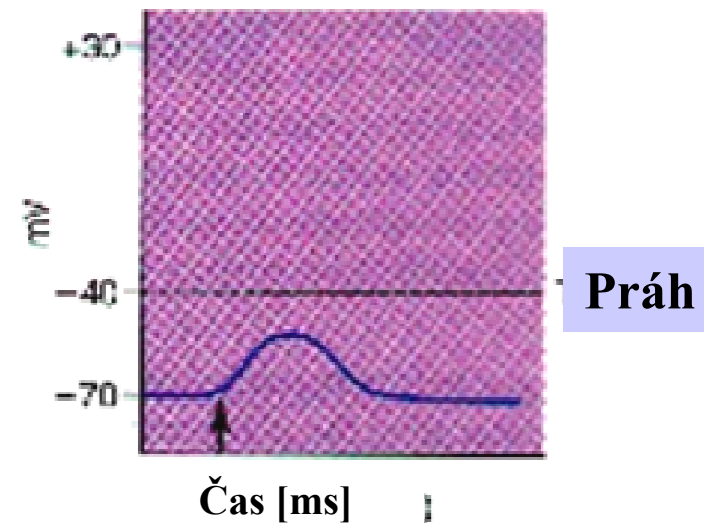
# Vznik činnostního (akčního) potenciálu



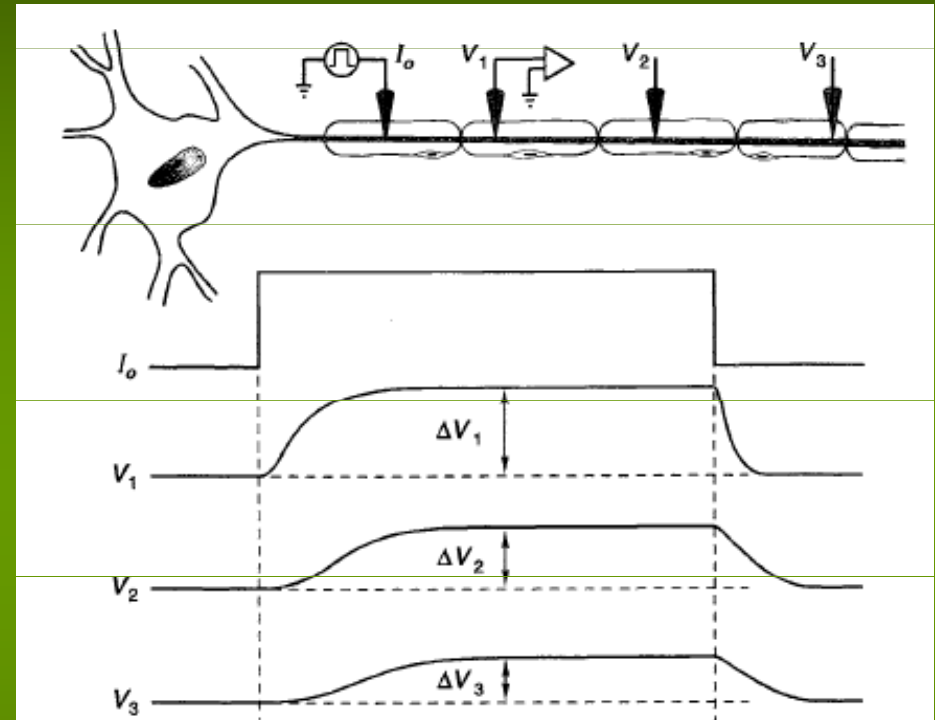
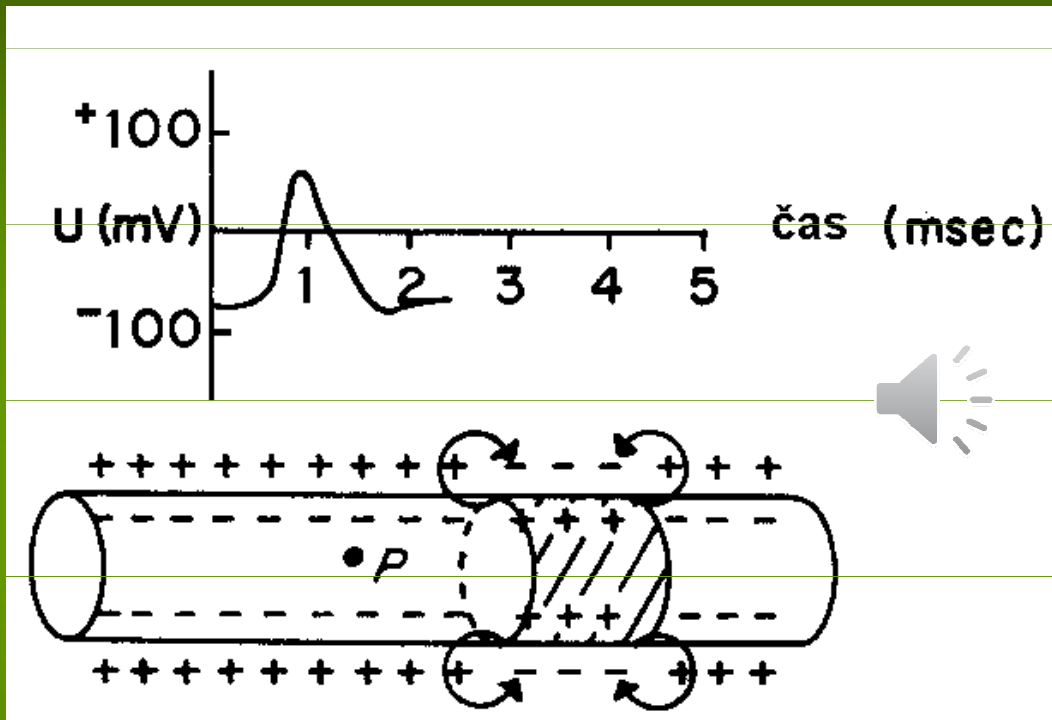
Nadprahový podnět



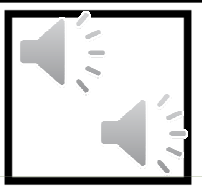
Podprahový podnět



# Šíření činnostního potenciálu



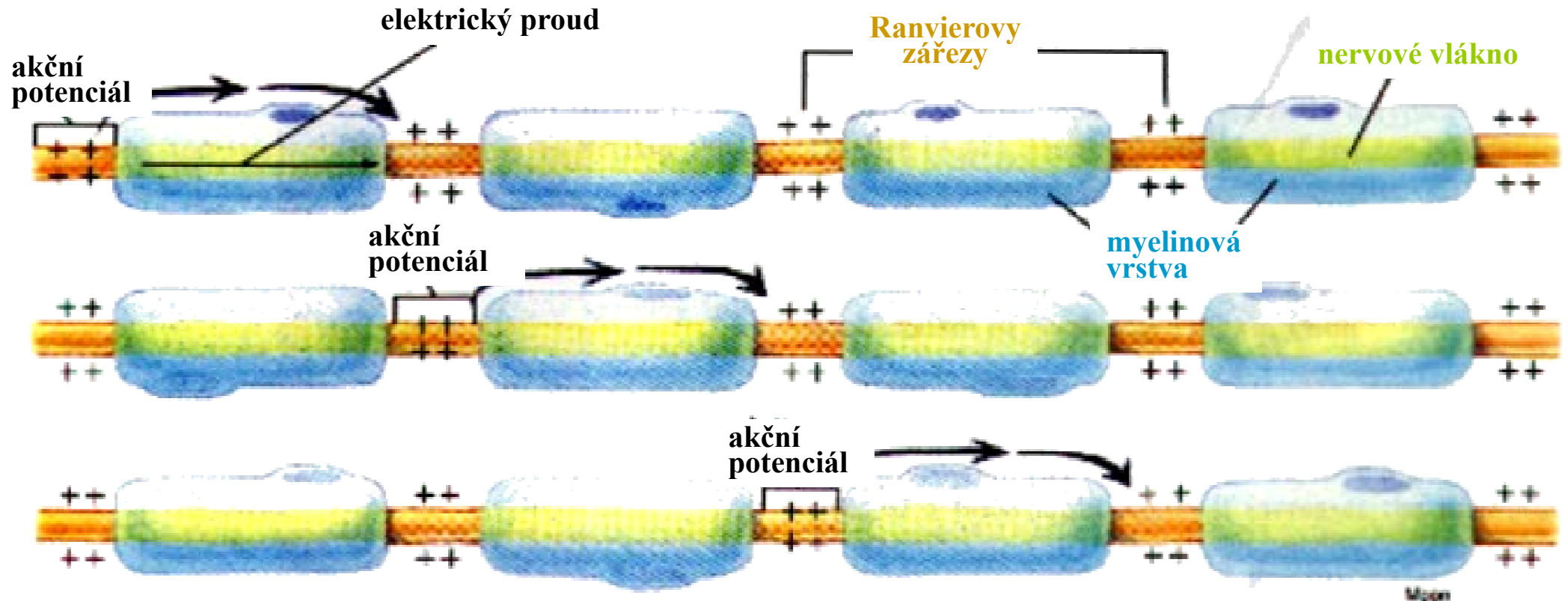
Činnostní potenciál se šíří po membráně jako vlna negativity prostřednictvím místních proudů



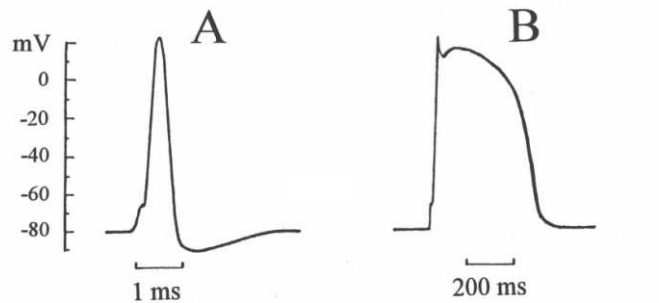
# Vedení vzruchu po (myelinizovaném) nervovém vlákně saltatorické – skokem



Myelinizace zvyšuje efektivní odpor,  
snižuje efektivní kapacitu a tím  
zlepšuje kabelové vlastnosti  
nervového vlákna.

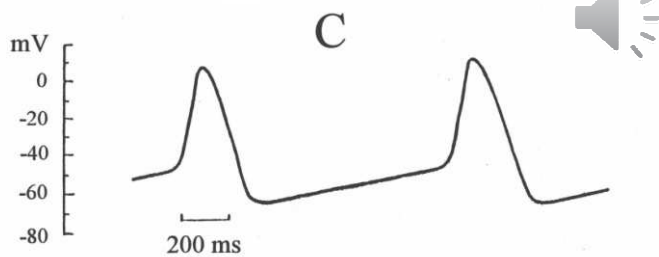


# Příklady činnostních potenciálů

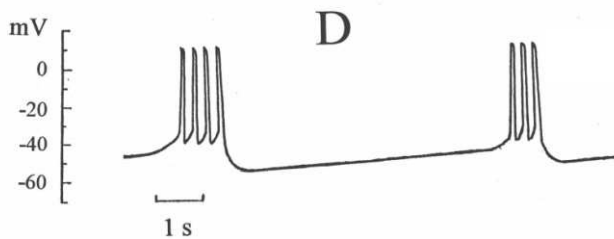


*A - nervové vlákno,*

*B - svalová buňka srdeční komory;*



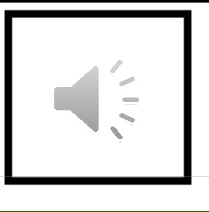
*C - buňka sinoatriálního uzlu;*



*D - buňka hladkého svalu.*



# Synapse



# Definice

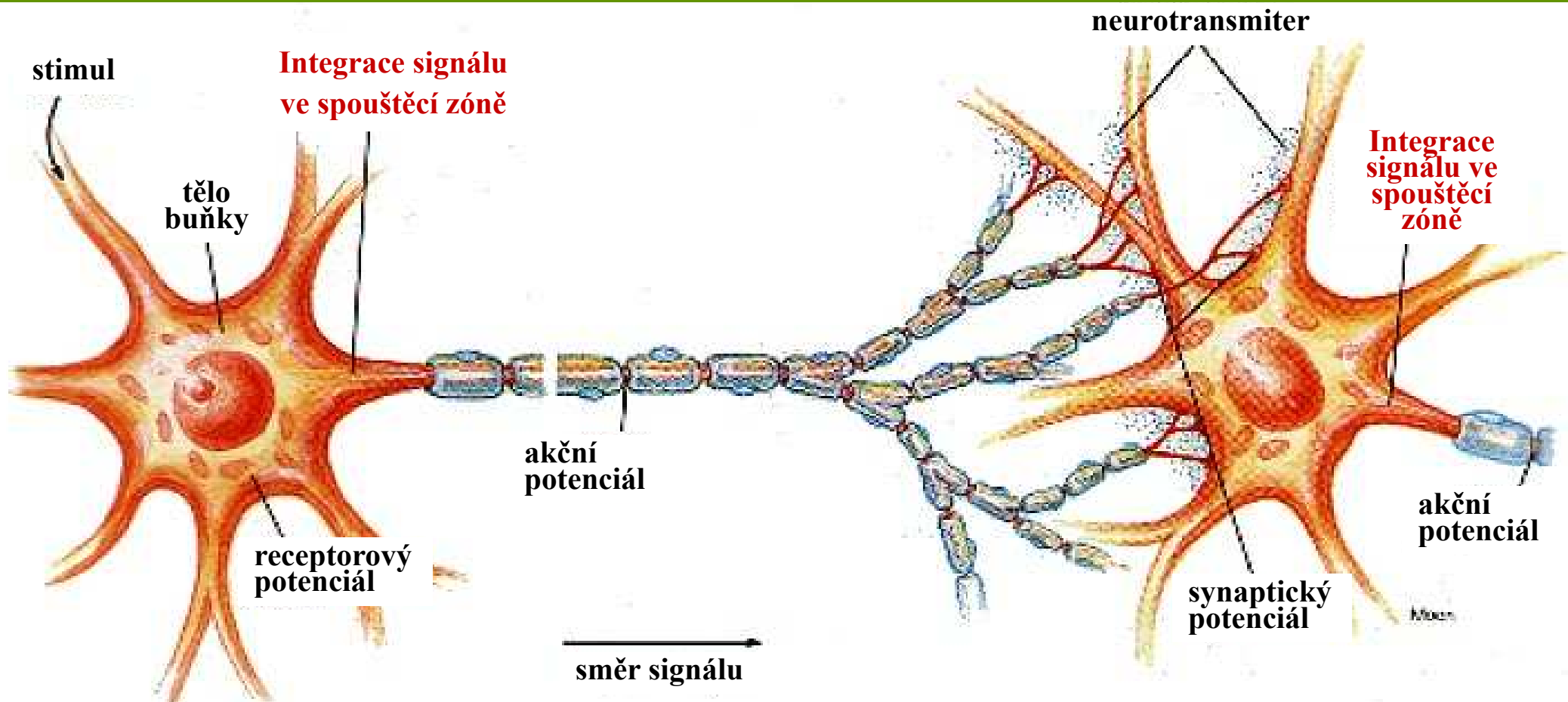
- **Synapse** představuje specifické spojení mezi nervovými buňkami navzájem a mezi nervovými a jinými cílovými buňkami (např. svalovými), umožňující přenos činnostních potenciálů

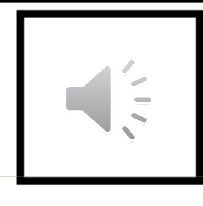
Rozlišujeme:

- **synapse elektrické** – těsná spojení dvou buněk pomocí iontových kanálů, umožňující rychlý oboustranný přenos vzruchu
- **synapse chemické** - jsou častější, jsou vázány na specifické struktury a zajišťují jednosměrný přenos vzruchu

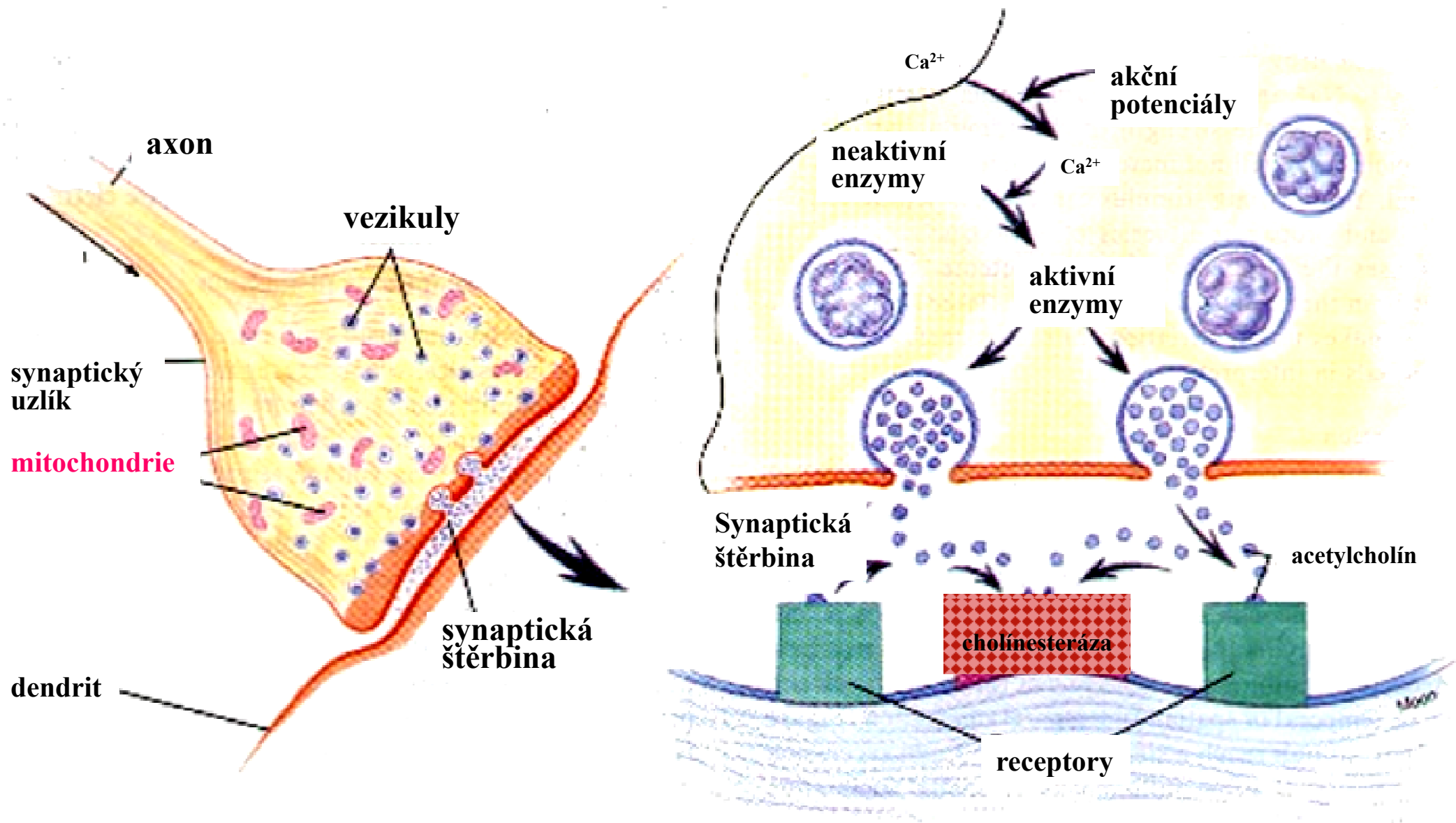


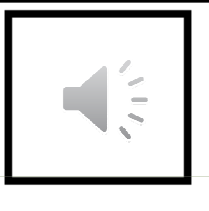
# Vedení vzruchu mezi nervovými buňkami



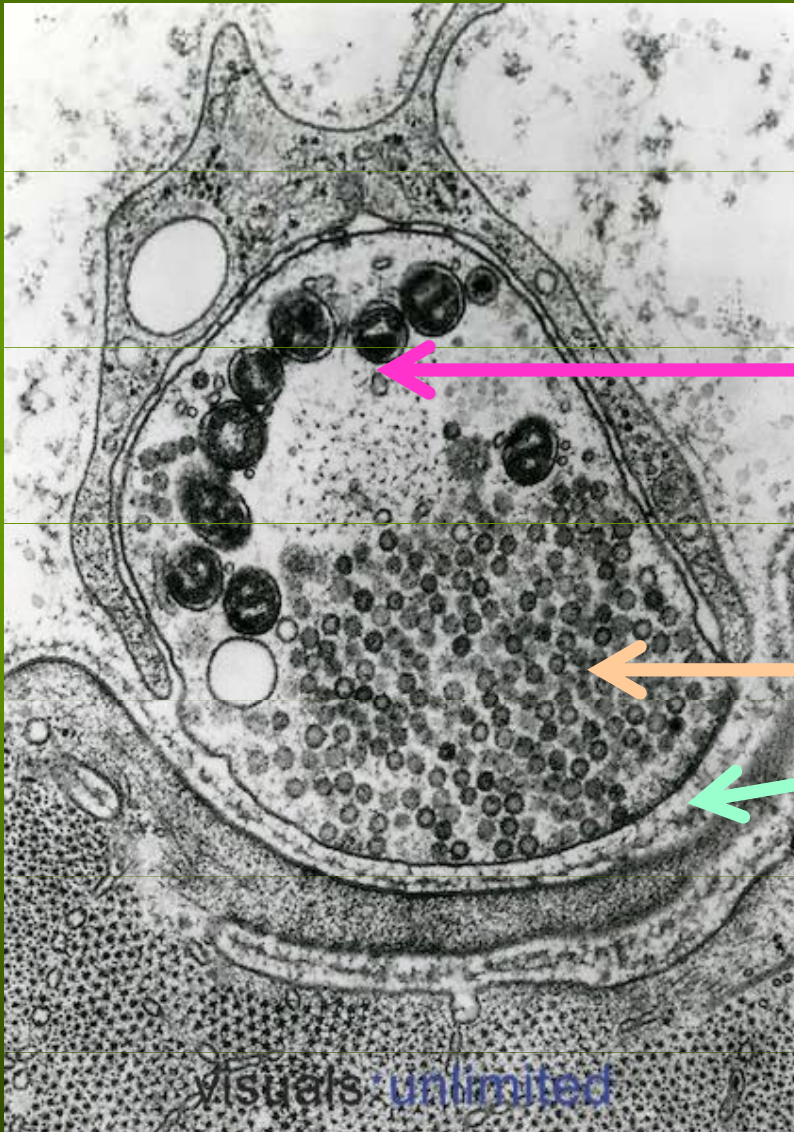


# Chemická synapse





# Chemická synapse záznam z elektronového mikroskopu

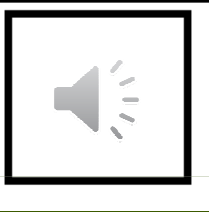


Neuromuskulární synapse, převzato z  
<https://www.pinterest.com/pin/394487248587355522/>

Mitochondrie

Vezikuly

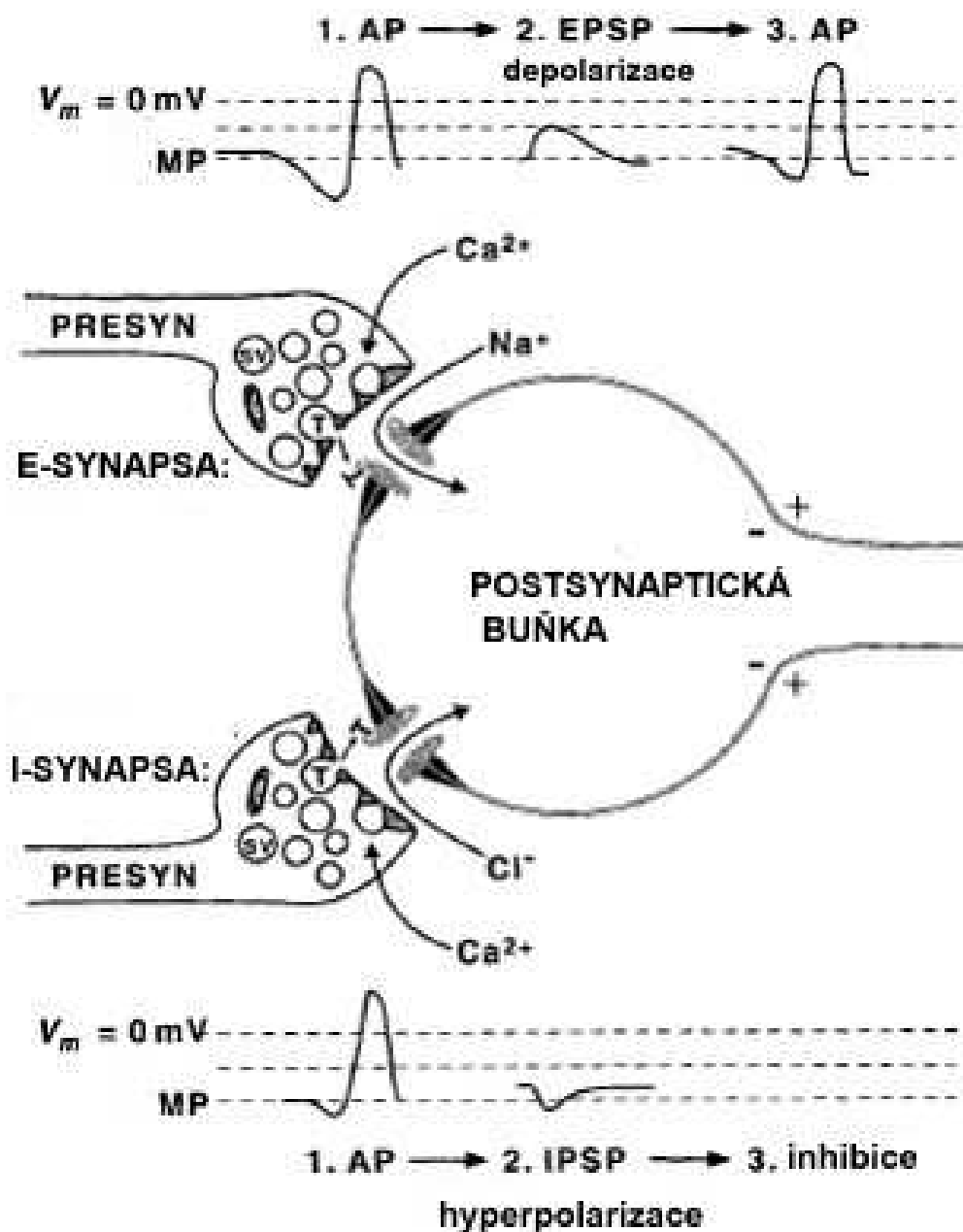
Synaptická  
štěrbina



# Synaptické mediátory (neurotransmitery)

- Mediátorem excitačních synapsí je nejčastěji **acetylcholin** (v nervosvalových ploténkách a CNS) a **kyselina glutamová** (v CNS). Obě látky působí jako vrátkovací ligandy především pro sodíkové kanály. Průnik sodných iontů do buňky vyvolá potenciálovou změnu membrány v kladném smyslu – depolarizace membrány (excitační postsynaptický potenciál).
- Mediátorem inhibičních synapsí v mozku je kyselina **gama-aminomáselná (GABA)**. Působí jako vrátkovací ligand chloridových kanálů. Chloridové ionty vniklé do buňky vyvolají potenciálovou změnu membrány v záporném smyslu, jejímž důsledkem je hyperpolarizace membrány (inhibiční postsynaptický potenciál)

# Excitační a inhibiční postsynaptický potenciál

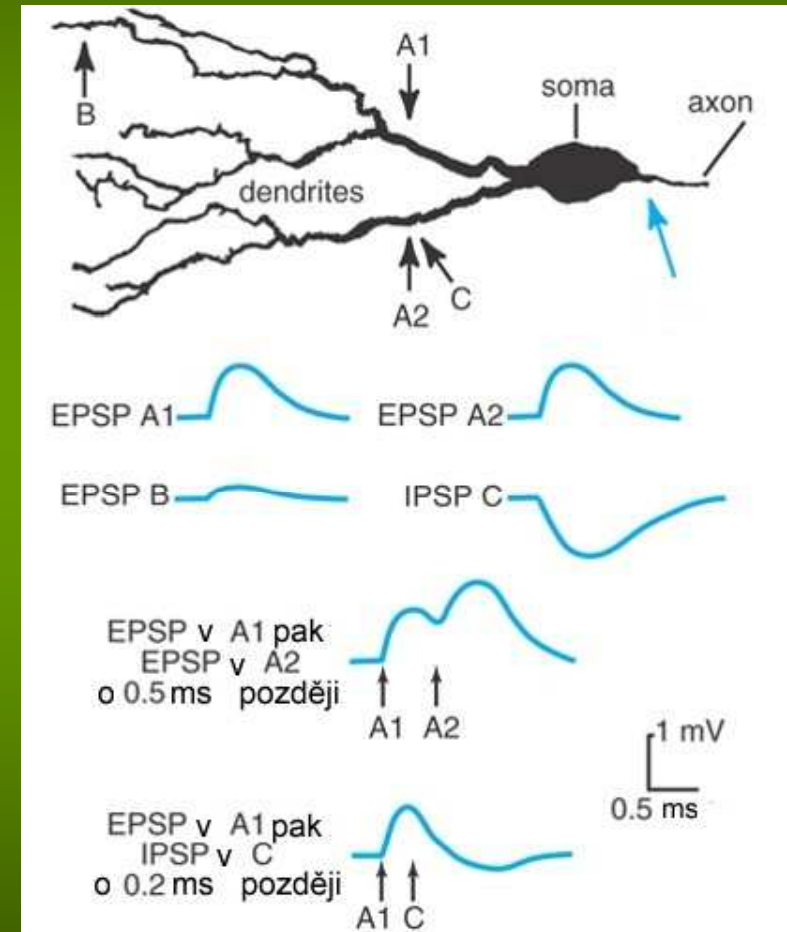
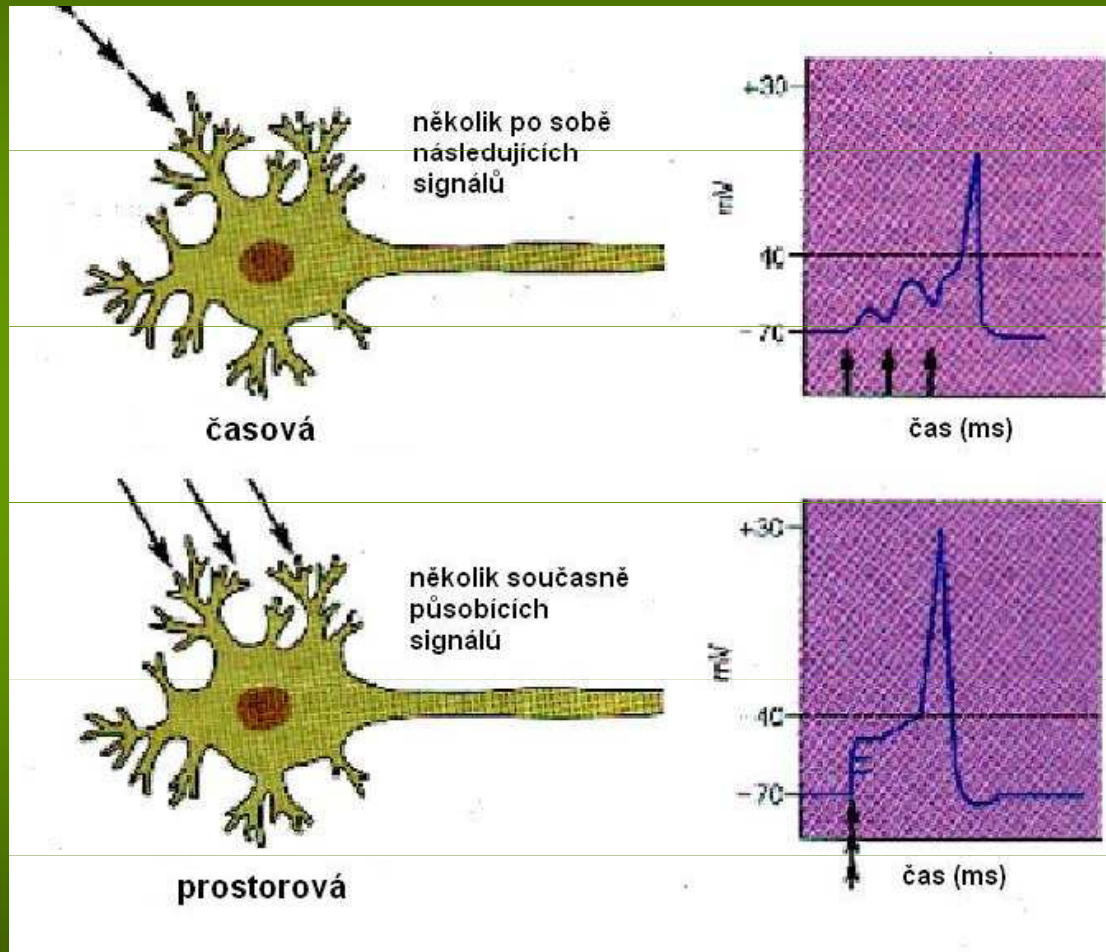


EPSP = excitační postsynaptický potenciál  
Vede k depolarizaci otevřením sodíkových kanálů.

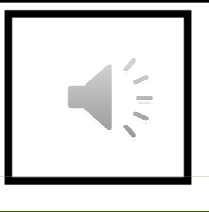
IPSP = inhibiční postsynaptický potenciál  
Vede k hyperpolarizaci otevřením chloridových kanálů.

EPSP a IPSP se mohou vzájemně kompenzovat.

# Sumace vzruchů







# Shrnutí

- Elektrické jevy na biologických membránách mají rozhodující význam pro funkci vzrušivých tkání
- Klidový membránový potenciál (fyzikálně správně: membránové napětí) je důsledkem nerovnoměrného rozložení iontů na obou stranách membrány.
- Toto je udržováno dvěma základními mechanismy: selektivně propustnými kanály a přenašečovými systémy. Oba systémy jsou bílkovinné povahy
- Změny membránového napětí po podráždění označujeme jako činnostní (akční) potenciál
- Membrána prochází po podráždění dvěma fázemi: depolarizací – spojenou s vtokem sodných iontů do buňky a následnou repolarizací – spojenou s výtokem draselných iontů z buňky
- V refrakterní fázi je membrána buď zcela nebo částečně nedráždivá
- Synapse představuje místo spojení dvou buněk, umožňující přenos činnostního potenciálu

Autoři:  
**Vojtěch Mornstein, Ivo Hrazdira, Veronika  
Ostatná**

Poslední revize a ozvučení: duben 2020