

H4: elektrisch geladen celmembranen

Meten van membraanpotentialen en -stromen

Zenuwcellen → kunnen prikkels ontvangen en vervoeren → exciteerbare cellen

Stromen geladen deeltjes in waterige milieus (=wateroplosbare ionen) over en door celmembraan → elektrische activiteit in exciteerbare cellen

Mogelijk om elektrische activiteit te meten t.g.v

- simultane activiteit van zenuwcellen (=veldpotentiala)l
- activiteit van enkele zenuwcel (=membraanpotentiala)l
- activiteit ter hoogte van een of enkele ionenkanaaltjes



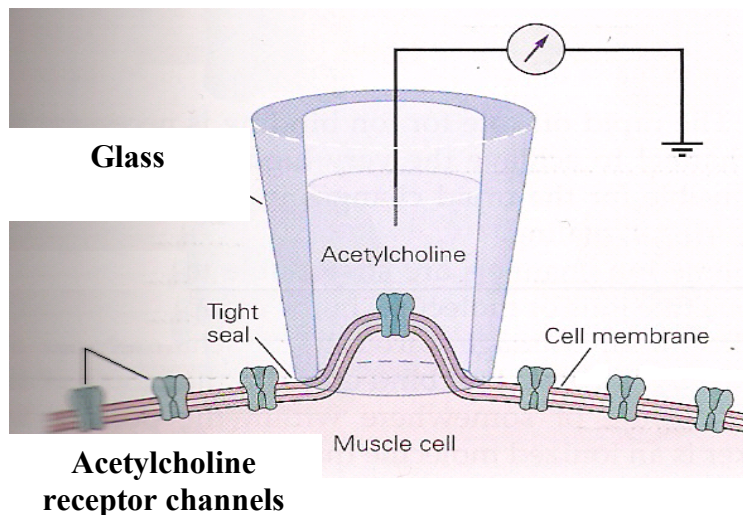
Patch-clamp-techniek: is zo een techniek om stroom te meten die doorheen een ionenkanaal loopt

(klein stuk celmembraan wordt opgezogen met glazen micropipet, deze wordt in contact

gebracht met een elektrode die de pipet verbindt met versterkers en meters)



Dergelijke metingen tonen aan dat de doorlaatbaarheid van ionenkanalen alles of niets is, dus ionenkanalen zijn open of gesloten



Elektrische potentiaal =

- potentiële energie op een punt

- De

conditie ter hoogte van een punt in een geladen veld, die toelaat dat geladen deeltjes arbeid leveren

- Mogelijkheid om een ander geladen deeltje iets te laten doen,

namelijk te bewegen, dus arbeid te leren

- Is steeds relatief ten opzichte van een andere elektrische

Potentiaal → dus enkel mogelijk potentiaal verschil meten

Potentiaalverschil / Spanning = - Verschil in potentiaal tussen 2 punten

- Geeft de mogelijkheid om geladen deeltjes tussen die 2 punten te laten stromen → zo ontstaat stroom

Stroom = verplaatsen van geladen deeltjes

De wet van Ohm

Spanning = stroomsterkte x weerstand $\rightarrow V = I \times R \rightarrow \text{volt} = \text{ampère} \times \text{ohm}$

Of

Spanning = stroomsterkte x 1/doorlaatbaarheid met doorlaatbaarheid = $1/R$

Volgens de wet van Ohm:

- de stroom van ionen varieert lineair met het potentiaalverschil dat heerst tss de intracellulaire en de extracellulaire vloeistof, waarbij het ionenkanaal zich gedraagt als een weerstand
- wnn spanning halveert \rightarrow stroom ook, wnn geen spanning \rightarrow geen stroom
- Wnn potentiaalverschil (spanning) in omgekeerde richting \rightarrow ionenstroom loopt in andere richting door ionenkanaal
- Wnn potentiaalverschil en stroomsterkte NIET lineair: ionenkanaal gedraagt zich *rectifier*: meer ionen in de ene richting dan in de andere richtin door ionenkanaal
- In grafische voorstelling spanning-stroomsterkterelatie: helling = doorlaatbaarheid

Actieve en passieve potentiaalveranderingen

Elke cel in ons lichaam:

- moet ongelijke verdeling van ionen over membraan onderhouden om in leven te blijven
- Deze ongelijke verdeling zorgt voor een potentiaalverschil over het celmembraan

Exciteerbare cellen:

- maken van de veranderingen in deze potentialen gebruik om signalen door te geven
- deze potentiaalveranderingen worden veroorzaakt door ionenstromen die de polariteit van het celmembraan beïnvloeden
 - \rightarrow exciterende postsynaptische potentialen (potentiaalverandering)
 - = depolariserend effect op celmembraan
 - = vergroot kans op optreden actiepotentiaal
 - \rightarrow inhiberende postsynaptische potentialen
 - = hyperpolariserend effect
 - = verkleint kans op actiepotentiaal

Soorten potentiaalveranderingen

1. lokale passieve signalen

- Electrotonische voortbeweging obv elektrische aantrekkingskrachten

- relatief zwak
- nemen af met de afstand tot de oorsprong van de verandering
- grootte is afhankelijk van de sterkte van ionenstroom
 - A. Receptorpotentialen
 - Ter hoogte van de zintuigcellen in lichaam
 - B. Synaptische potentialen
 - Ter hoogte van contactplaats tss neuronen
 - Worden veroorzaakt doordat chemische stoffen, die ter hoogte van de synapsen w vrijgesteld, de doorlaatbaarheid van het membraan beïnvloeden
 - exciterende contacten: depolarisatie membaan
 - inhiberende contacten: hyperpolarisatie membraan
 - Uiteindelijk signaal dat wordt doorgegeven: resultaat van exiterende en inhiberende impulsen

2. actieve signalen : C. actiepotentialen

- kort en krachtig
- alles of niets (niet gradueel): zodra drempel wordt overschreden → vuren
- enkel een depolariserend effect

Rustmembraanpotentiaal

Celmembraan

- scheidt 2 vloeistoffen: intracellulair (cytoplasma) & extracellulair
- aan beide kanten: concentratieverschil in positieve en negatieve ionen die opgelost zijn in die vloeistoffen

elektrisch potentiaalverschil over het membraan wanneer geen activiteit over membraan

= *rustmembraanpotentiaal*

- Kan gemeten worden met micro-elektroden aan weerszijde van het celmembraan die verbonden zijn met een versterker.
- Wordt uitgedrukt in volt
- In neuron: ionenconcentratie van negatieve ladingen is grote aan de binnenzijde van het membraan (*) → binnenkant negatiever → -70mV
- Belangrijkste ionen die een rol spelen bij ontstaan potentiaalverschil:
 - o Positief geladen Na⁺ en K⁺ (wnn -ladingen afgegeven)
 - o Negatief geladen organische ionen (voornamelijk eiwitten die negatief geladen zijn in fysiologische oplossingen)

Ionen zijn onderhevig aan 2 krachten waardoor ze doorheen het celmembraan kunnen bewegen

1. chemische driving force
 - ten gevolge van de concentratiegradiënt
 - ionen bewegen steeds van een plaats met hoge naar een plaats met lage concentratie
2. elektrische driving force
 - ten gevolge van potentiaalgradiënt
 - positieve en negatieve ladingen trekken elkaar aan

Nertspotentiaal

= evenwichtspotentiaal per ion: er worden geen deeltjes doorgegeven, van chemische en elektrische driving force zijn in evenwicht

$$E = \frac{58}{z} \times \log \left(\frac{C_o}{C_i} \right)$$

=valentie

C_o =extracellulaire concentratie van ion

C_i =intracellulaire concentratie van ion

58 mV= bepaalt door temperatuur, en bepaalde constanten

Evenwichtspotentiaal voor Na^+ (bij rust)

Chemisch: Na^+ wil naar binnen, want meer buiten

Elektrisch: binnenkant -, dus Na^+ naar binnen

Evenwichtspotentiaal voor K^+ (bij rust)

Chemische: K^+ wil naar buiten, want meer binnen

Elektrisch: binnenkant -, dus K^+ naar binnen

DUS: rustmembraanpotentiaal: verklaart door ongelijke verdeling ionen(*): bijdrage van

1. nertspotentiaal: evenwicht chemische en elektrische driving force per ion
2. lekstromen: passieve kanaaltjes die als veiligheid zijn ingebouwd voor wnn er te veel of te weinig ionen in of uit de cellen zijn, want membraan is semipermeabel
3. Na-K-pomp: voor elke $3Na^+$ naar buiten, $2K^+$ naar binnen
4. aanwezigheid van organische anionen: aan de binnenkant van het membraan, veel eiwitten en eiwitten zijn negatief

Passieve membraanstromen

Na
+

Na
+

ATPase

$3 Na^+$

$2 K^+$

Celmembraan is *semipermeabel*, dus maar voor bepaalde stoffen doorlaatbaar

1) passieve diffusie van kalium

in rust: doorlaatbaar voor K^+ en minder door Na^+

↓

Hogere concentratie K^+ in de cel (chemisch)

↓

K^+ via kanalen naar extracellulaire kant → minder + ladingen aan binnenkant

↓

Binnenzijde celmembraan wordt negatiever t.o.v. extracellulaire zijde +

In intracellulaire vloeistof is een veel hogere concentratie aan negatief geladen organische anionen, deze zijn te groot om doorheen de poriën te gaan.

↓

Binnenzijde membraan: negatiever dan buitenzijde → **rustmembraanpotentiaal**

↓

K^+ zal aangetrokken worden door de negatieve binnenzijde van het membraan (elektrisch)

Chemische en elektrische driving force weken tegengesteld = **evenwichtspotentiaal**

2) invloed natrium

Cl^- kanaaltjes: open in **rusttoestand**, dus Cl^- -ionen kunnen vrij in en uit stromen

↓

Evenwichtspotentiaal voor chloor, bijna gelijk aan rustmembraanpotentiaal

↓

Vrijwel geen nettoverplaatsing van Cl^-

Na^+ concentratie: veel groter in extracellulaire vloeistof (chemisch) +

Na^+ wordt aangetrokken door – binnezijde (elektrisch)

↓

Na^+ zou naar binnen stromen als membraan doorlaatbaar zou zijn

↓

In rust is membraan maar heel weinig doorlaatbaar voor Na^+

↓

Kleine influx van Na^+

↓

Deze zou na verloop van tijd de rustpotentiaal opheffen, maar dit wordt verhindert door *natrium-kaliumpomp*

→ transmembranaire eiwit

→ ATPase werking: energetisch fosfaat ATP wordt gehydrolyseerd om de nodige arbeid te leveren

→ zo de nodige energie vrij om initiële concentratiegradiënt in stand te houden

→ werkt door 3Na^+ naar buiten en 2K^+ naar binnen te laten gaan

Actiepotentiaal

Stimuli uit omgeving of uit hersenen



Celmembraan reageert door wijzigen doorlaatbaarheid voor ionen



Elektrische polariteit verandert en potentiaalverschil wordt groter of kleiner

→ potentiaalverschil kleiner: depolarisatie, wnn influx Na^+ ionen toeneemt en
binnenzijde celmembraan positiever

→ potentiaalverschil groter: hyperpolarisatie, wnn efflux K^+ of influx Cl^- ionen
verhoogt

Rustpotentiaal zenuwcel: -70 mV



Wnn cel **depolariseert** door receptor- of synaptische exiterende potentiaal tot -50 mV

→ **ACTIEPOTENTIAAL** (pas vanaf dat drempelwaarde -50 bereikt is)



Spanningsgevoelige (voltage-gated) natriumkanalen zullen openen



Permeabiliteit van celmembraan voor Na^+ neemt toe +
Zowel concentratie als potentiaalgradiënt gaan naar binnen



Masale instroom van Na^+ , dus verdere depolarisatie



Wnn membraanpotentiaal overslaag van negatief naar positief: cel polariseert met **overshoot**



Maar: 1) Na^+ kanalen inactiveren al snel na opening

2) t.g.v. membraandepolarisatie zullen spanninggevoelige kaliumkanalen openen



K^+ doorlaatbaarheid zal toenemen en K^+ zal naar buiten gaan = **repolarisatie**



Dit resulteert al snel tot een **hyperpolarisatie**



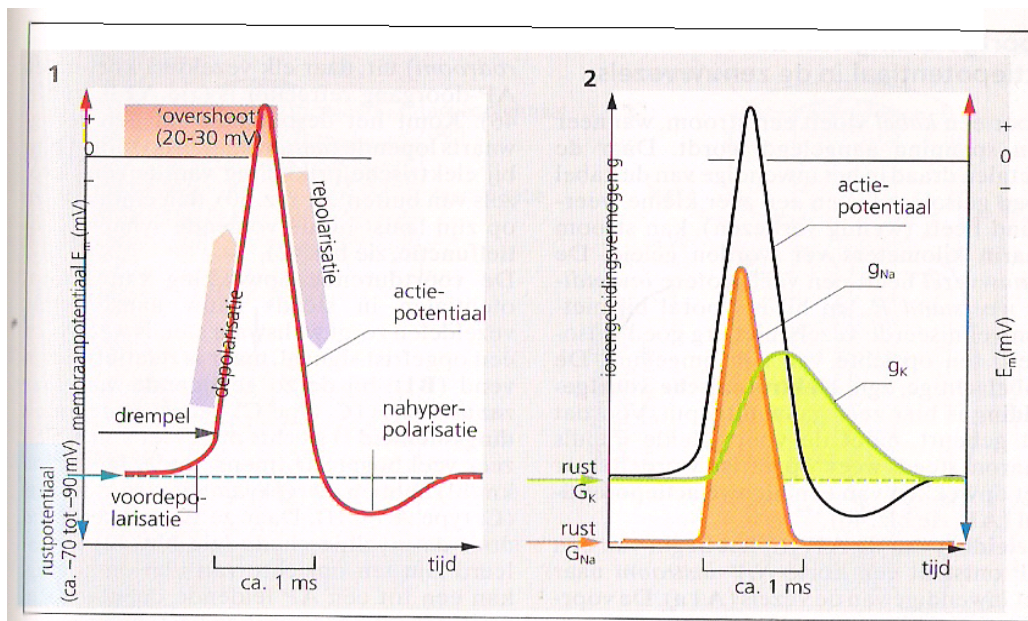
absolute refractaire periode: tijdens de hyperpolarisatie is het voor het membraan tijdelijk onmogelijk om een nieuwe actiepotentiaal te vertonen



relatieve refractaire periode: er kan wel een actiepotentiaal optreden, maar het signaal moet veel groter zijn om de excitatiedrempel te overschrijden



Dankzij de werking van de Na^+/K^+ pomp, keert de zenuwcel terug naar de **rustpotentiaal**



Exiteerbaarheid van zenuwcellen

Neuronen: breed bereik van elektrofysiologische eigenschappen

Reden: er moeten verschillende soorten van prikkels voortgeleid worden

Functie van een neuron: wordt bepaald door

- 1) input en output van andere neuronen
- 2) eigenschappen van neuron zelf
 - a. soort ionenkanalen
 - b. Kinetische eigenschappen van de kanalen

Verskil in aantal actiepotentialen als reactie op een bepaalde synaptische input

- sommige neuronen: 1 actiepotentiaal
- andere neuronen: een reeks van actiepotentialen
 - met constante frequentie
 - versnellende reeksen
 - vertragende reeksen
 - treinen van actiepotentialen

sommige hersenstamcellen: uitstel van actiepotentialen

bepaalde thalamische cellen: potentiaal-afhankelijke exiteerbaarheid, waardoor ze bij bepaalde waarden van de membraanpotentiaal gevoeliger zijn aan depolariserende impulsen

Andere cellen: gevoeliger in aanwezigheid van chemische modulators van de exciteerbaarheid.

Sommige zenuwcellen: spontane activiteit waardoor ze 1 of meerdere keren spontaan vuren in

afwezigheid van een externe input.

Bv. bij cellen in cerebellum of sommige thalamocorticale neuronen

Gating bij spanningsgevoelige kanalen

Celmembraan ondoorlaatbaar voor de meeste ionen: moleculen nodig die doorlaatbaarheid creëren

* ionenkanalen: verschillende functionele toestanden

- een open toestand
- één of meerdere gesloten toestanden

*de effecten van depolarisatie op de activiteit van spanninggevoelige ionenkanalen wordt veroorzaakt door specifieke *gatingmechanismen* = regulerende mechanismen die bepalen of ionenkanaal open of gesloten is

- verschillende soorten regulerende mechanismen die bepalen of en gedurende hoeveel tijd een ionenkanaal open en actief blijft
- 3 mechanismen die tot resultaat hebben dat spanningsgevoelige ionenkanalen sluiten of inactief worden
 1. spanningsgevoelige ionenkanalen worden onmiddellijk inactief na overgang van gesloten naar open toestand = **refractaire periode**
Na refractaire periode: kanaal terug naar gesloten rusttoestand (wenn rustpotentialiaal)
 2. ionenkanaal kan geïnactiveerd worden door **binding** aan een bepaald ion
Bv: wenn concentratie Ca^{2+} toeneemt aan binnenzijde van celmembraan na depolarisatie, kan binding van een Ca^{2+} ion aan deze ionenkanalen inactivatie veroorzaken
 3. een hoge intracellulaire concentratie Ca^{2+} na de depolarisatie kan een **fosforgroep** losmaken waardoor het kanaal inactieveert

*Spanninggevoelige Na^+ kanalen: 2 gates (poortjes) die beide open moeten zijn om Na^+ door te laten: (1) activation gate (2) inactivation gate

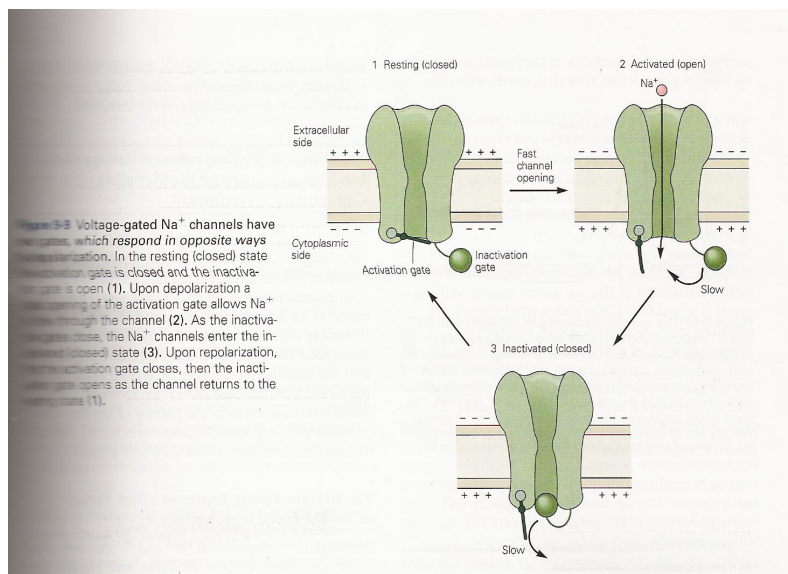
- rustmembraanpotentialiaal: -activation gate: gesloten
- inactivation gate: open
- depolarisatie: - zeer snelle opening van activation gate
- langzame sluiting van inactivation gate
- repolarisatie: - zeer snelle sluiting van activation gate
- langzame opening van inactivation gate
- wenn beide gates zich aan einde van cyclus weer in rusttoestand bevinden: depolarisatie kan opnieuw aanleiding geven tot ionengeleiding

Influx: instroom

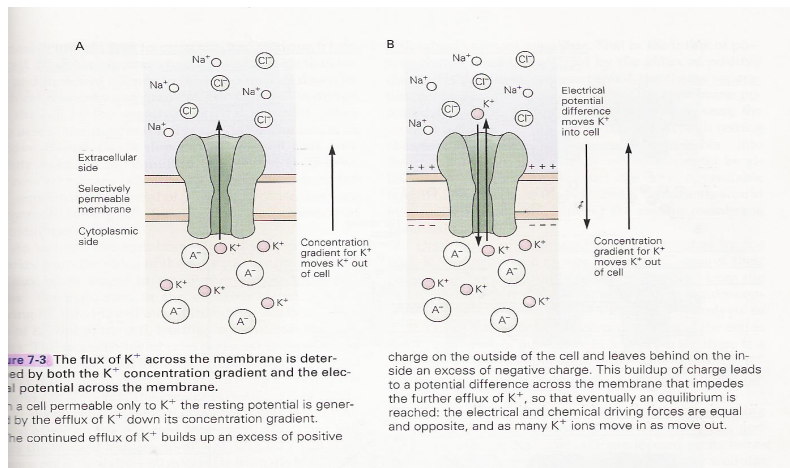
DUS ACTIEPOTENTIAAL:

1. Hoofdzakelijk tgv. Na^+ en K^+
2. Voltage-gated Na^+ - channel (VGSC)
 - Depolarisatie
 - -50 mV ; Na^+ -influx \rightarrow activation gate
 - $+20 \text{ mV}$; refractair \rightarrow inactivation gate
beperkte vuurfrequentie
geen summatie mogelijk
 - Repolarisatie
 - VGSC terug in rust
3. Voltage gated K^+ channel (VGPC)
 - Trage opening van kanaaltjes tgv. depolarisatie
 - K^+ -efflux (stopt bij evenwichtspotentiaal van K^+ (-75 mV))
 - Repolarisatie van celmembran

Gating Na^+



Gating K⁺



Membraangeleiding van de actiepotentiaal

Actiepotentialen:

- Opgewekt ter hoogte van axonheuvel → lopen door naar eindvoetje van axon
- worden voortgeleid langsheen membraan doordat elk stukje membraan zelf een actiepotentiaal vertoont
- 1^{ste} actiepotentiaal: influx van Na⁺ zorgt voor depolarisatie (en actiepotentiaal)



Deze positieve ladingen worden aangetrokken door negatieve binnenzijde van verdere plaats op axonmembraan +

= negatieve ladingen van binnenzijde van het membraan in rust worden aangetrokken door positieve binnenzijde van gedepolariseerde membraan



Ladingsverschuiving: op volgende plaats op axonmembraan zal een depolarisatie optreden tot drempelwaarde en een actiepotentiaal optreden



Actiepotentiaal beweegt steeds in 1 richting, zal nooit terugkeren:

Zenuwimpuls kan nooit teruggaan naar de plaats waar hij vandaan komt, want dat gebied bevindt zich nog in de refractaire periode.

Ongemyeliniseerde axonen:

- Continue transmissie: steeds nieuwe actiepotentialen optreden in meest nabijgelegen stukje membraan
- Traag: minder dan 1m oer seconde

Gemyeliniseerde axonen

- Saltatorische transmissie: axonen zijn geïsoleerd, waardoor contact tss axonmembraan en extracellulaire vloeistof beperkt is.



Binnen gemyeliniseerde gedeelte kan geen ionenuitwisseling plaatsvinden (geen Na⁺ naar binnen en K⁺ naar buiten), dus kan er geen actiepotentiaal optreden



Actiepotentialen kunnen enkel optreden, daar waar myelineschede onderbroken wordt: aan de *knopen van Ranvier*

(De afstand tss de knopen is klein genoeg opdat de ladingsverschuivingen er nog voor kunnen zorgen dat de grenswaarde van een nieuwe actiepotentiaal overschreden wordt)



Ter hoogte van elke knoop: nieuwe actiepotentiaal, want daar is axonmembraan zeer rijk aan spanningsgevoelige natrium- en kaliumkanaaltjes

- Snel: 120m per seconde

Rechtstreekse elektrische geleiding tussen neuronen

Synaptische transmissie (info-overdracht over synapsen) kan gebeuren door:

1. chemische synaps
 - overschakeling van elektrisch naar chemische signaal
 - neurotransmitters nodig
2. elektrische synaps
 - presynaptische en postsynaptische cel worden verbonden door *gap-junctions channels* (zeer lage elektrische weerstand)
 - elektronische membraantransmissie wordt voortgezet
 - wnn presynaptische cel gedepolariseerd wordt → actiepotentiaal (eindknoopje positieve lading) +

Postsynaptische cel heeft negatieve lading, want nog op evenwichtspotentiaal



Depolarisatie van postsynaptische cel



DUS: depolarisatie wordt via *gap-junctions channels* doorgegeven van pre-naar postsynaptische cel

- Pas op: het gaat over een passief signaal dat afneemt met afstand
→ depolarisatie is kleiner in postsynaptische cel doordat deze verder verwijderd is van de depolariserende stroom
→ slechts wanneer het depolariserend effect in postsynaptische cel nog groot genoeg is om drempel te overschrijden, zullen daar de spanninggevoelige ionenkanaaltjes opengaan en een actiepotentiaal genereren
- Elektrische synaps zal sneller gaan dan chemische synaps

