

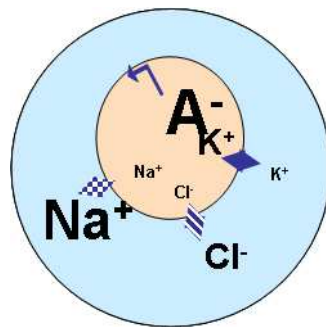
6. GAIA: MINTZ-POTENTZIALA

1. MINTZ-POTENTZIALA: KONTZEPTUA

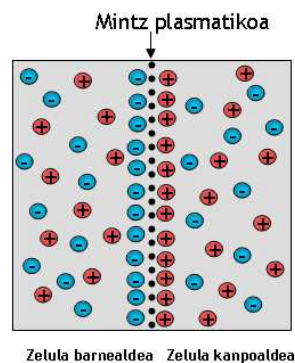
Gorputzeko zelula guztiek mintz-potentziala daukate.

Mintz-potentziala, mintz plasmolikoaren alde bietan dagoen potentzial elektrikoaren diferentzia edo boltaia da.

Zelula guztien mintza polarizatuta edo elektrikoki kargatuta dago, mintzaren bi aldeetan karga elektrikoak modu desberdinean banatuta daudelako.



Karga elektrikoaren banaketa asimetrikoak (mintzaren bi aldeetara) potentzial diferentzia bat eraten du: kanpoaldea positiboa da barnealdearekiko.



$$V_m = V_b - V_k$$

Non

V_m : mintz-potentziala den

V_b : zelula barneko potentzial elektrikoa den

V_k : zelula kanpoko potentzial elektrikoa den

Normalean erreferentzia moduan zelularen kanpoko potentziala hartzen da.

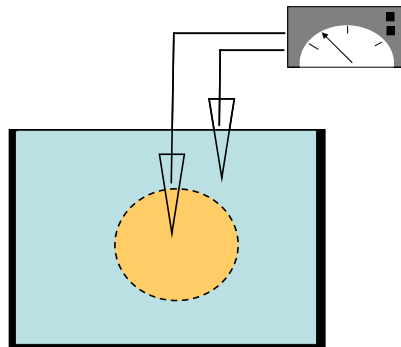
Hots, $\rightarrow V_k = 0\text{mV}$ dela arbitrarioki kontsideratzen da.

Lehen aipatu dugunez, kanpoaldea barnealdea baino positiboago bada, ondorioz V_b beti 0 azpitik egongo da, beti negatibo izango da ($V_b \ll 0\text{mV}$) eta beraz, zelula guztien mintz-potentziala negatiboa izango da (zelulak negatiboki kargatuta daudela esango dugu).

$$V_m = V_b - V_k = V_b - 0\text{mV} = V_b \rightarrow V_m = V_b$$

$$V_b \ll 0\text{mV} \text{ bada} \rightarrow V_m \ll 0\text{mV} \text{ izango da}$$

Mintz-potentzialaren neurketa laborategian egiteko, potentziometro bat erabiliko dugu. Potentziometroari lotutako bi elektrodoetatik, bat zelula barnean sartu beharko genuke, bestea zelula kanpoaldeko ingurunean. Modu honetan potentziometroak bi ingurune hauen potentzial elektrikoen arteko diferentzia emango digu.



Zelula guztietan ioi iragazkorren banaketa asimetrikoa da!!!

Ioiek hurrengo banaketa aurkezten dute:

[] (mM)	Barne-	Kanpo-
Na+	14	140
K+	140	5
Cl-	9	125

**Datu hauek aldaketa erlatiboak aurkez ditzakete iturriaren arabera*

2. MINTZ-POTENTZIALA: OINARRI IONIKOAK

Mintz-potentzialaren balioaren zergatia ulertzeko iragazkorrek diren ioien banaketa asimetrikoa izan behar dugu kontutan, eta hau azaltzeko hurrengo kontzeptuak erabiliko ditugu:

- 1- Gibbs-Donnan oreka

- 2- Na^+/K^+ -ponpa
- 3- Kanal ionikoen iragazkortasun selektiboa

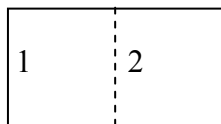
2.1. GIBBS-DONNAN OREKA:

Izaki bizidunen konpartimenduen solutu banaketa desberdina dela ikasi dugu aurreko gaian. Zelula barneko likidoan potasioa eta proteinak (anioi iragazkaitzak, orokorrean) oso kontzentrazio handitan topa ditzakegun arren, kanpoaldean oso urriak dira. Aldiz, sodio eta kloro ioien kontzentrazioa askoz handiagoa da zelulen barnealdean.

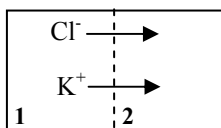
Honek arazo osmotikoak ekarri ahal dituela ematen du, zergatik? Organismoan agertzen diren molekula guztiek ezin dutelako mintz plasmatikoa zeharkatu. Mintz plasmatikoa erdiragazkorra da eta urak erraz zeharkatu ahal du muga hau. Molekula honek, beste edozein molekula bezala, mintzaren alde bietan bere kontzentrazioak berdintzen saiatuko da, eta gainera ahal izango du (*“joera eta gaitasuna” kontzeptuak gogoratu*). Zer nolako ondorioak ekarriko ditu honek? Egoera honek gure zeluletan eragingo duen egoera osmotikoa ulertzeko Gibbs-Donnan oreka erabiliko dugu.

Gibbs-Donnan oreka elektrolito iragazkaitzen presentzian, elektrolito iragazkorren artean sortzen den oreka berria eta berezia da. Zelulan agertzen diren molekula iragazkaitzak (adib: proteinak) direla eta, ioiak (molekula iragazkorrak, kanal ionikoen presentzia dela eta) oreka “berri” batera ailegatuko dira.

Gibbs-Donnan-oreka azaltzeko, hurrengo esperimientua proposatzen da: Kubeta baten erdian mintz biologiko erdiragazkorra jartzen da. Honela bi konpartimentu lortzen ditugu. Mintza erdiragazkorra izanik suposatuko dugu gatzak eta solutu txikiak iragazkorra dela eta makromolekulek ezin izango dutela zeharkatu.



Lehenengo konpartimentuan ura sartuko dugu. Ura, mintza zeharkatuz, bi konpartimentuetan banatuko da. Ondoren lehenengo konpartimentuan ere KCl gatzak sartuko dugu. KCl molekula gatzak izanik, uretan disolbatzean disoziatuko da K^+ eta Cl^- emanteko.

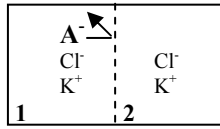


Ioi hauen joera bi konpartimentuetan beraien kontzentrazioak berdintzea izango da. Ioien difusioa gertatuko da oreka lortzeko. Ioiak mugituko dira oreka kimikoa lortu arte, hots, kontzentrazioak berdindu arte.

$$[\text{K}^+]_1 = [\text{K}^+]_2$$

$$[\text{Cl}^-]_1 = [\text{Cl}^-]_2$$

Orain lehenengo konpartimentuan anioi iragazkaitza (A^-) (negatiboki kargatutako makromolekula, adibidez, proteina bat, pH fisiologikoan karga negatiboa duena) sartuko dugu.



Orduan sistemak oreka berri batera joko du :

- Lehenengo konpartimentuak eragiten duen P osmotikoa igo denez, K^+ eta Cl^- -ak, bigarren putzura mugitzeko joera izango dute. A^- -ak ere, joera hori izango du, baina gaitasunik ez.
- Bestaldetik, elektroneutralitatea mantentzen saiatuko dira. Gradiente elektrikoa dela eta proteinek, karga negatiboa dutenez, Cl^- ak bigarren konpartimentura mugiaraziko dituzte, aldiz K^+ -ak lehenengo putzuan geratzeko joera aurkeztuko dute.
- Azkenik oreka kimikoa lortzeko helburuarekin, mugimendu berriak egiten saiatuko dira, ioi bakoitzak bere oreka kimikoa lortzeko.

Oreka berri honetan ioi iragazkorren banaketa bi konpartimentuetan desberdina izango da :

$$[K^+]_1 > [K^+]_2$$

$$[Cl^-]_1 < [Cl^-]_2$$

Orekara heltzean, ioiak “oreka difusionalean” egongo dira. Ez da egongo ioien mugimendu netorik mintzean zehar, mintzaren alde batetik bestera ioien etengabeko mugimendua egon arren. Lehenengo konpartimentutik bigarrenera eta bigarrenetik lehenengora mugituko den ioi kopurua berdina izango da.

Hortaz, Gibbs-Donnan efektua ezartzeko :

1-berdinketa bat sortzen da bi konpartimentuetako ioi iragazkorren produktuen artean.

$$[K^+]_1 x [Cl^-]_1 = [K^+]_2 x [Cl^-]_2$$

Edo

$$[K^+]_1 / [K^+]_2 = [Cl^-]_2 / [Cl^-]_1$$

Baina anioi iragazkaitzak kontutan hartzen baditugu :

$$[K^+]_1 = [Cl^-]_1 + [A^-]$$

$$[K^+]_2 = [Cl^-]_2$$

1. konpartimentuan: $[Cl^-]_1 : y ; [A^-] : z ; [K^+]_1 = z + y$

2. konpartimentuan: $[K^+]_2 : x ; [Cl^-]_2 = x$

Beraz, ioi iragazkorren banaketa, hurrengo moduan adieraz dezakegu :

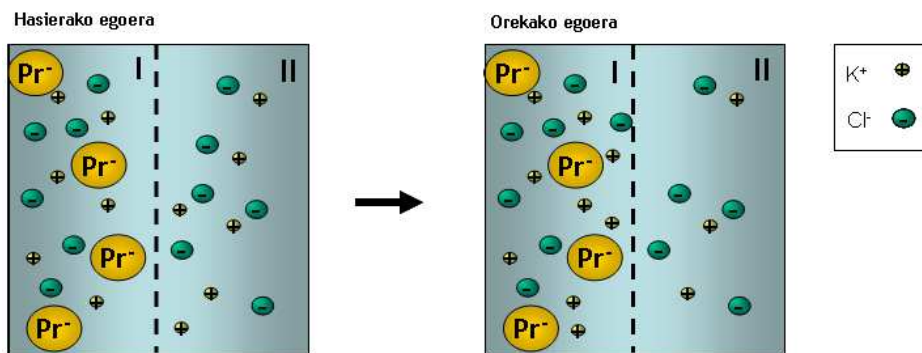
$$y + z/x = x/y$$

→ Ioi iragazkaitza zelularen barnean sartzean, ioi iragazkorren banaketa asimetrikoa sortzen da.

Gibbs eta Donnan-ek hau gertatzen zenean sortzen den oreka berria azaldu nahi zuten :

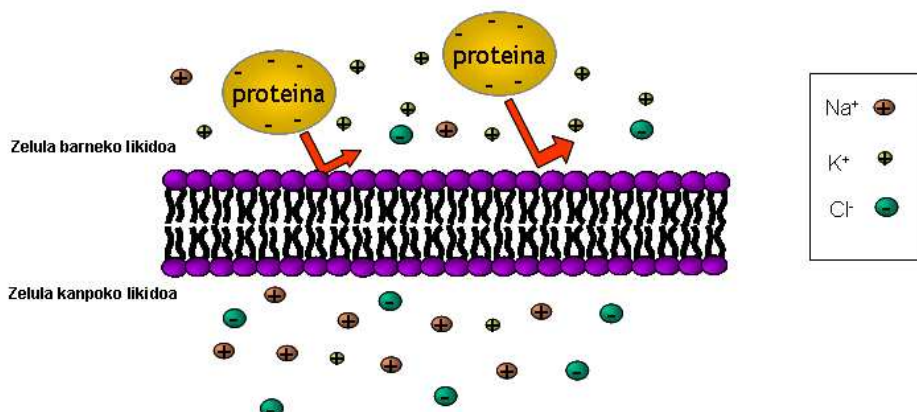
- Gero eta $[A^-]$ handiagoa izan $\rightarrow [K^+]$ handiagoa lehenengo putzuan (erakarria izango den K^+ kontzentrazioa handiagoa izango da) (*Hots "z" handitzen denean \rightarrow "y+z" handiagoa izango da*)
- Ondorioz, esperimentu honetako kubeta horretan desoreka osmotikoa sortuko da.

Gibbs-Donnan orekak mintzaren alde bakar batean proteinak egoteak, mintzaren alde horretan ioi iragazkorren metaketa eragingo duela azaltzen digu.



Honek presio osmotiko handia eragingo du mintzaren alde honetan urak, konpartimentu honetara sartzeko joera izango baitu (presio osmotikoak parekatzeko).

Gibbs-Donnan orekak ez digu hau azaltzen: ez anioi iragazkaitza sartzean eratzen den oreka berria nolakoa den, ezta ere gure zeluletan egoera honetan zer gertatuko den.



Organismoko zeluletan arazo berria izango dugu:

$$[S]_k = [S]_b \quad \text{izan beharko zen oreka osmotikoa mantentzeko.}$$

Non $[S]_k$: zelula kanpoko solutuak
 $[S]_b$: zelula barneko solutuak

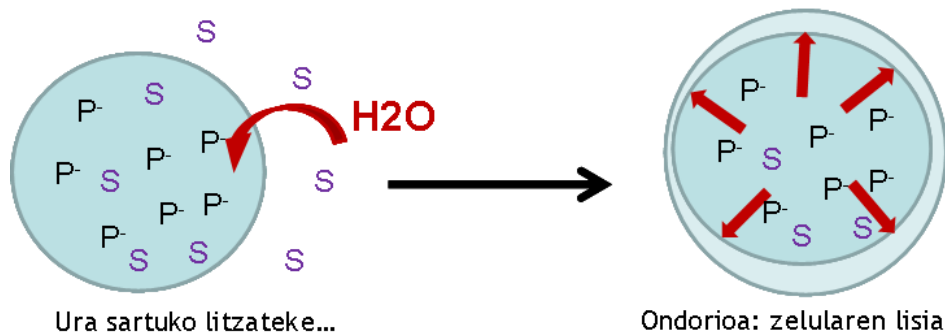
Osmolaritate bera egon behar da zelularen kanpoaldean eta barnealdean oreka osmotikoa lortzeko.

Baina gure zeluletako anioi iragazkaitzak (proteinak, azido nukleikoak...) oso ugariak dira.

$$[S]_k = [S]_b + [A^-]_b$$

Oreka aldatzen da. Orain ingurunea hipotonikoa da zelularentzat.

Ondorioz, presio osmotikoa saihesteko ura etengabeki sartuko zen zelulara eta zelula lehertuko zen oreka osmotikoa lortu baino lehenago.



Hau dela eta, ur sarrera hori ekiditeko $[A^-] = 0$ izatea lortu beharko genuke, hots, proteinik ez egotea zelularen barnealdean. Baina zelulek proteinak behar dituzte hauen funtzioak betetzeko, eta bere mintz plasmaticoak ez dira elastikoak mugagabe ur sarrerari aurre egiteko.

Nola konpondu ahal dute arazo hau zelulek?

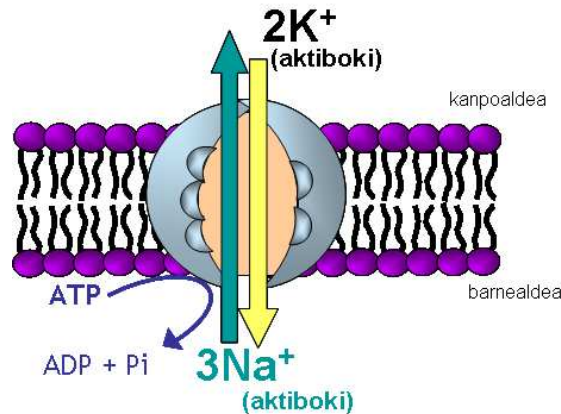
1- Mintz plasmaticoak urarekiko iragaztezina eginez: zelula epitelialetan erabiltzen da nolabait mekanismo hau. Baina ezin dugu gure zelula guztietan erabili, energetikoki oso garestia delako, zelulek ura behar dutelako bizitzeko eta zelulen arteko komunikazioa asko zailtzen duelako.

2- Horma zurruna eraikitzea zelularen kanpoaldean: landareek, bakterioek eta ondoek mekanismo hau erabiltzen dute.

3- Mintz plasmaticoak iragaztezina bihurtu kanpoko ioi batentzat

Hau da animalia zelula gehienek erabiltzen duten mekanismoa: Na^+ ioiarekiko "iragaztezina" bihurtzen da mintza. Honela zelula barneko molekula iragaztezinak, kanpoko solutu "iragaztezinekin" (Na^+ -arekin) osmotikoki orekatuko dira. Egia esan mintz plasmatico guztiak Na^+ -arentzako kanal ionikoak dauzkate eta ez dira Na^+ -arentzako iragaztezinak, baina iragaztezina balira bezala jokatzen dute Na^+/K^+ -ponpari esker. Na^+/K^+ -ponpak Na^+ -a zelulatik etengabe kanporatzen du, honen kanpoaldean metatuz. Hots, Na^+ kontzentrazio oso altua mantenduz zelularen kanpoaldean (horregatik komatxoak).

2.2. Na^+/K^+ -PONPA:



Na⁺/K⁺-ponpak Na⁺ eta K⁺ ioien kontragarraioa egiten du. Na⁺-a bere gradientearen kontra zelulatik ateratzen du eta K⁺-a bere gradientearen kontra zelulara sartzen du, beraz, garraio aktiboa egiten du, energia gastatu behar baitu. Energia ATPtik zuzenean lortzen du (garraio aktibo primarioa), ATP molekula bat gastatzen du, 3 Na⁺ ioi eta bi K⁺ ioi mugitzen duen bakoitzean. Zelularen energi gastuaren 1/3 suposatzen du Na⁺/K⁺-ponparen lanak. Hala ere, zelularentzat beharrezkoa da hainbeste energia gastatzea ponpa honen lana mantentzeko...

... Na⁺/K⁺-ponpa:

-Atsedeen-potentzialaren erantzulea da (ioien banaketa asimetrikoa mantentzen duelako)

-Zelularen egoera egonkorra mantentzearen erantzulea da (energia gastatuz, organismoa bizirik mantentzeko beharrezkoa):

-Oreka osmotikoa mantentzen du

-Desoreka kimiko eta elektrikoa mantentzen du

Honela gure organismoko zelulak oreka osmotikoa mantentzen dira, aldiz, desoreka kimiko eta elektrikoa izango dute. Baina orekako egoerarako joera izango dute, hots oreka kimikoa eta elektroneutralitatea mantentzeko joera. Ondorioz ioiek beti egongo dira bi indarrez eraginda: indar kimiko eta elektrikoa. Honek esan nahi du, azken finean, ioiek mugitzeko **joera** beti izango dutela.

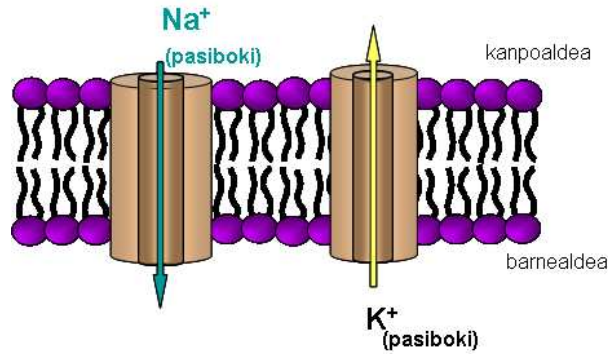
Egoera hau mantentzeko (oreka osmotiko eta desoreka elektrokimikoa) energia behar da. Hau dela eta honi ez diogu oreka deituko, baizik eta **egoera egonkorra** edo **oreka/desoreka dinamikoa**.

LABURBILDUZ: Gure organismoko zelulek oreka osmotikoa daude. Aldiz desoreka elektriko eta kimikoa daukate. Dena den, bere joera beti izango da elektroneutralitatea (oreka elektrikoa) eta oreka kimikoa mantentzea. Hau dela eta, ioiak beti egongo dira bi indar hauetaz eraginda: indar kimiko eta indar elektrikoa. Oreka osmotikoa mantentzeko energi gastua behar da. Bizirik egoteko egoera egonkorra (oreka dinamikoa) behar da, energia gastua behar da.

2.3. KANAL IONIKO IREKIAK (PASIBOAK):

Ioien banaketa asimetrikoa dago mintz-plasmaticoaren alde bietan. Hau dela eta ioiek mugitzeko joera izango dute, oreka kimikoa eta elektrikoa lortzeko.

Gainera, mintz-plasmatikoan difusio ionikoa baimentzen duten kanal ionikoak daude. Hauetariko kanal batzuk bakarrik irekitzen dira kinada konkretuen ondorioz, baina beste batzuk, zelula atsedendian dagoenean ere irekita egon ahal dira. Kanal ioniko hauek daudelako ioiek mugitzeko gaitasuna izango dute.



Ioien mugimendua azken finean kargen mugimendua da. Kargen mugimendua: elektrizitatea da!!

Ioien mugimendua mintz-plasmatikoa zeharkatzean, mintz-potentziala egotea (edo zelula guztien mintz-plasmatikoak elektrikoki kargatuta egotea) ekarriko du.

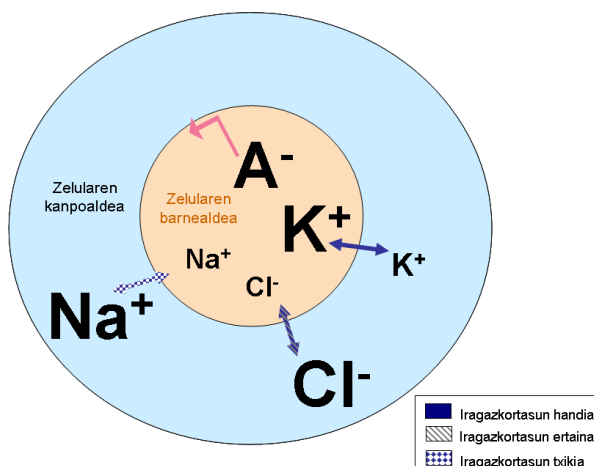
Oso garrantzitsua da gainera kontutan hartzea Kanal hauek iragazkortasun selektiboa daukatela. Na^+ -aren pasabidea baimentzen duen kanala ez du K^+ -a pasatzen utziko eta aldrebez. Gainera, K^+ -aren kanal ioniko pasiboa iragazkortasun handiagoa du, Na^+ -aren kanal ioniko pasiboarekin konparatuz.

Laburbilduz:

Zelula guztiek mintz-potentziala daukate. Honek esan nahi du, zelula guztiek kargatuta edo polarizatuta daudela. Zerk egiten du hau honela izatea?

Ioien **banaketa asimetrikoa** dela eta, ioi bakoitzaren gradiente elektokimikoak eratuko dira... ondorioz ioiek mugitzeko **joera** izango dute

eta **kanal ionikoak** daudelako, mugitzeko **gaitasuna** izango dute



3. NERNST-en EKUAZIOA. OREKA-POTENTZIALA:

Organismoan oreka osmotikoa mantentzeko etengabeko desoreka kimiko eta elektrikoa sortu behar dela aipatu dugu. Honela bada, ioien gradiente kimiko eta elektrikoak egongo dira zelularen barnealdean kanpoaldearekin alderatzen badugu.

Beste modu batean esanda, bi indar eragiten dute ioien gain:

Indar kimikoa: Solutuak bere kontzentrazioen alde mugitzea eragingo duena kontzentrazioak berdindu arte.

Indar elektrikoa: Solutu kargatuak erakarpen eta aldarapen indarrak jasango dituzte, elektroneutralitatea lortu arte.

Ioien mugimenduak eragingo dituzte bi indar hauek. Emaitza moduan, ioiak oreka difusionalean mantenduko dira mintz plasmaticoaren bi aldeetara. Oreka difusionala lortzen denean ioien mugimendu netoa mintz plasmaticoan zehar nulua izango da. Oreka difusionala lortzen da indar kimikoa eta elektrikoak berdintzen direnean. Beste modu batean esanda, ioiek bere oreka difusionala lortuko dute beregain eragiten duen lan kimikoa (W_k) eta lan elektrikoa (W_e) berdinak direnean.

$$W_k = W_e \text{ denean}$$

Gogoratu:

$$\begin{cases} W_k = R \cdot T \cdot \ln C_k/C_b \\ W_e = z \cdot F \cdot \Delta V \end{cases}$$

Beraz:

$$R \cdot T \cdot \ln C_k/C_b = z \cdot F \cdot \Delta V$$

Guk kalkulatu nahi duguna da ioi bakoitzaren oreka-potentziala: E_x
Hau izango da potentzial aldaketaren balio bat (ΔV) zeinean oreka difusionala lortzen den. Beraz ΔV (orain E_x) askatuz:

$$E_x = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln C_k/C_b$$

Honi Nernst-en ekuazioa deitzen diogu.

E_x (oreka-potentziala), ioi bakoitzaren kontzentrazio gradiente eta bere kargaren izaera kontutan hartzen ditu.

Ioiak mintzaren bi aldetan asimetricoki banatzen direnez ($C_k \neq C_b$ denez), potentzial elektriko bat eratuko dute ($E_x \neq 0\text{mV}$ izango da).

Oreka-potentziala: Zelularen kanpo eta barne aldean artean egon behar den potentzial-diferentzia gradiente elektrokimikoa neutralizatzeko.

Ekuazio honen bidez ioi bakoitzaren oreka-potentziala ezagutu ahal dugu:

Laborategiko esperimentuetan:

$T^a = 20^\circ\text{C}$:

$E_x = 58\text{mV} \cdot \log \text{Ck/Cb} \rightarrow \text{ioi (+)} \text{ (edo } z = +1\text{)}$

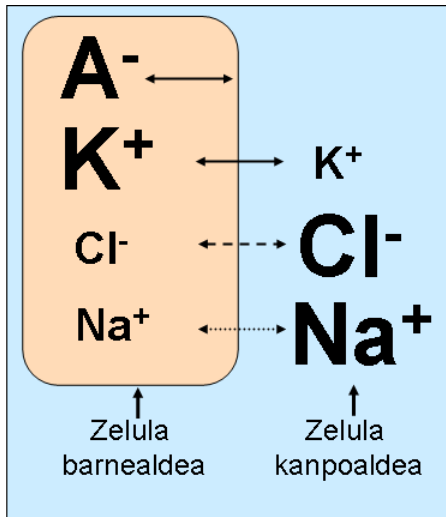
$E_x = 58\text{mV} \cdot \log \text{Cb/Ck} \rightarrow \text{ioi (-)} \text{ (edo } z = -1\text{)}$

Gure organismoan:

$T^a = 37^\circ\text{C}$:

$E_x = 61\text{mV} \cdot \log \text{Ck/Cb} \rightarrow \text{ioi (+)} \text{ (edo } z = +1\text{)}$

$E_x = 61\text{mV} \cdot \log \text{Cb/Ck} \rightarrow \text{ioi (-)} \text{ (edo } z = -1\text{)}$



[] (mM)	Barnealdea	kanpoaldea
Na^+	14	140
K^+	140	5
Cl^-	9	125

Datu hauekin organismoaren ioien oreka-potentzialak kalkulatu ahal dira.

4. GOLDMAN-HODGKIN-KATZ EKUAZIOA. MINTZ-POTENTZIALAREN KALKULUA:

Mintz-potentzialaren balioa kalkulatzeko erabiltzen den ekuazioa da. Mintz-potentziala kalkulatzeko kontutan hartu behar dugu:

-ioi bakoitzaren oreka-potentziala (E_{K^+} , E_{Na^+} eta E_{Cl^-}):
Nernst-en ekuazioaren bidez kalkulatu ditugunak

-ioi bakoitzaren iragazkortasuna (P_{K^+} , P_{Na^+} eta P_{Cl^-}):
Kanal ionikoen iragazkortasuna selektiboa delako. Ioi bakoitzak mintza zeharkatzeko kanal zehatza erabili behar du. Kanal hauek selektiboak dira, eta bakoitzak erraztasun handiago zein txikiagorekin utziko ditu ioiak pasatzen.

Ioi bakoitzaren oreka-potentzialaren gain ioi horrek mintza zeharkatzeko duen gaitasunak eragingo du. Ioia gero eta iragazkorragoa denean, eragin handiagoa izango du mintz-potentzialaren balioan. Beste modu batean esanda: Ioi bakoitzaren ekarpena mintz-potentzialaren balioari, bere iragazkortasunaren arabera izango da (gero eta iragazkortasun handiagoa izan, gero eta ekarpen handiagoa mintz-potentzialean. Aldiz, iragazkaitzak diren molekulek ez dute eraginik izango mintz-potentzialean).

Iragazkortasun handiena duen ioia K^+ -a da. Horregatik, mintz-potentzialaren balioa ioi honen oreka-potentzialaren antzekoa da.

$$V_m = \frac{2,3.R.T.}{z.F} \log \frac{P_{K^+}[K^+]_k + P_{Na^+}[Na^+]_k + P_{Cl^-}[Cl^-]_b}{P_{K^+}[K^+]_b + P_{Na^+}[Na^+]_b + P_{Cl^-}[Cl^-]_k}$$

Iragazkortasun balioak ez dira absolutuak. Beraz dena iragazkortasun handiena duen ioiaren (K^+ -aren) menpean jarriko dugu. Hortaz, iragazkortasun guztiak, iragazkortasun handienaren zatiki moduan idatziko ditugu, balio erlatiboak emanez (matematikoki: iragazkortasun guztiak zati K^+ -aren iragazkortasuna)

$$\begin{aligned} P_{Na^+}/P_{K^+} &= Na^+ \text{-aren iragazkortasun erlatiboa, } K^+ \text{-arekiko} \\ P_{Cl^-}/P_{K^+} &= Cl^- \text{-aren iragazkortasun erlatiboa, } K^+ \text{-arekiko} \\ P_{K^+}/P_{K^+} &= 1 \end{aligned}$$

$$V_m = \frac{2,3.R.T.}{z.F} \log \frac{[K^+]_k + a[Na^+]_k + b[Cl^-]_b}{[K^+]_b + a[Na^+]_b + b[Cl^-]_k}$$

Praktikan neurtu diren iragazkortasunen balio erlatiboak:

$$P_{Na^+}/P_{K^+} = a, \quad P_{Cl^-}/P_{K^+} = b$$

$$a = 0,04; \quad b = 0,45$$

Zelula gehienetan ez dago Cl^- ponparik eta hauetan Cl^- ioia pasiboki mugitzen da mintz-potentzialaren balioaren arabera. Hau dela eta askotan Cl^- ioia Goldman-Hodgkin eta Katz formulatik ateratzen da.

$$V_m = \frac{2,3.R.T.}{z.F} \log \frac{[K^+]_k + a[Na^+]_k}{[K^+]_b + a[Na^+]_b}$$

Formula honen bitartez edozein zelularen mintz-potentziala kalkulatu ahal dugu.

Zelula atsedendian dagoenean daukan mintz-potentziala: atsedend-potentziala da. Bere balioa, modu praktikoan kalkulatu da, eta zelula gehienetan -70mV ingurukoa dela zehaztu da (kalkulatu ahal duzu ere modu teorikoan, emandako formula eta datuekin).

Baina zelula batzuetan mintz-potentzialaren aldaketa gertatu ahal da:

- Nerbio-zeluletan
- Muskulu-zeluletan
- Zelula endokrinoak