

Physiology Team

430

Musculoskeletal Block

3<sup>rd</sup> lecture

Resting Membrane

إعداد

أحمد الغامدي	ريم الجريد
علي القحطاني	دلال القاضي
سليمان الشمري	لجين بخاري
عادل الرشيد	حنان العامر
سعيد القحطاني	ليان عكيله

\* هذا العمل شامل لجميع نقاط المحاضرة مع بعض الإضافات للتوضيح

# Excitable Tissue

(Nerve and Muscle)

## What are Excitable tissues ?

\* جميع خلايا الجسم الحية لديها القدرة على حفظ الشحنات ولكن هذه القدرة تختلف من خلية حية إلى أخرى ، كما هو الحال في مكثف الشحن (كما أخذنا فيزياء) يتم فصل الشحنات الموجبة عن الشحنات السالبة ، في الخلية تكون الشحنات الموجبة على طرف غشاء الخلية والشحنات السالبة على الطرف الآخر

\* في حالة Nerve and Muscle تعمل هذه الشحنات على إرسال الإشارات بين الخلايا لذلك أطلقنا عليها Excitable Tissue

### MP (membrane potential)

هو حالة الخلية المشحونة بشكل عام ، وله ثلاث حالات :

(١) حالة الجهد في الخلية الغير محفزة RMB

(٢) حالة الجهد عند الاستجابة لمحفز ينتج عنه استجابة محلية Local response

ملاحظة / لا ينتج في هذه الحالة إشارة إلى خلية أخرى ، هو تغير في الجهد فقط

(٣) الحالة المحفزة Action Potential وهي الحالة التي تكون في الإشارات العصبية وتتبع لقانون

All or non all

قانون All or non All يعني أن مقدار الجهد إذا وصل في الخلية إلى حد معين لا يمكن تلافي إحداث الإشارة ، ومن ناحية أخرى عندما لا يصل الجهد في الخلية إلى هذا الحد لا يمكن إحداث الإشارة

\* The membrane potential (MP) of excitable tissues ( nerve and muscle ) can be in one of 3 states :

(1) **Resting Membrane Potential ( RMP )** : occurs in a resting nerve or muscle cell , which is not excited by an external stimulus .

**Q : What is the range value of RMP in different nerves & skeletal muscles?**

**Answer :** -70 to -90 mV ( as measured in different laboratories , but not outside this range .

\* In all our discussions → the -ve or +ve sign refers to the inside of the membrane

\* If the cell is excited , the RPMP changes to either →

(2) **Local Response** , or

(3) **Action potential** , AP. In nerves , the AP is also called Nerve Impulse

.....

**\*\* what is the difference between Local Response and action Potential ?**

### **## Local Response Is**

(a) **Graded** ( varies with the strength of the applied stimulus , does not obey All-or-None Law )

(b) **Can be summated** ( the responses to a second , third , fourth or more stimuli can be added on top of the response to the first stimulus )

(c) **Non-propagated** : this electrical change can be measured only in the membrane area close to the stimulation point ‘ & it gradually fades as we go away from the stimulation site . It does not get conducted (propagated ) all the way along the nerve

يكون متدرج ، وينتج عن جمع الشحن ، وتكون أيضا داخل الخلية غير منتشرة وتقاس فقط على غشاء الخلية قريبا من نقطة التحفيز وكلما نبتعد عن هذه النقطة تبدأ الإشارة بالضعف

.....

### **## Action Potential Is**

(a) **It is not graded : Obeys All-or-None Law .**

(b) **APs are electrical potentials that do not summate .**

(c) **APs are propagated** ( conducted ) all the way along the nerve to its terminal

\* At the peak of the AP , the value of the MP reaches +35 to +40 mV

\* In nerves , the AP is generated at the Axon Hillock

\*\* By contrast , a local responses can be generated at any membrane area if the stimulation is sufficient .

وهذه الحالة عكس ما ذكرنا في الحالة الاولى ، فيكون  
Obeys All-or-None Law غير متدرج  
ولا ينتج عن جمع الشحن ، وينتقل كإشارة خارج الخلية (منقول)

.....

## More About Local Response :

### \*\* In case of local responses :

(a) If the stimulation is **excitatory** ( opening **sodium** or calcium channels ) , it produces a depolarizing local response → which makes the inner side of the membrane less negative ( i.e., reduces the numerical value of the RMP )

**At synapses** , where neurotransmitters mediate opening of channels , mentioned in previous slide is called Excitatory Postsynaptic Potential ( **EPSP** )

(b) If the stimulation is **inhibitory** ( opening **potassium** or chloride channels ) , it produces a hyperpolarizing local response → which makes the inner side of the membrane more negative ( increases the numerical value of the RMP ) .And is called Inhibitory Postsynaptic Potential ( **IPSP** )

.....

### **Q: what makes them different from other body tissues ?**

\*\* A: Their membrane acts as an electric capacitor , storing opposite charges on the opposite sides of the membrane : this creates a RMP of high value ( -70 to -90 mV ) compared to other body cells ( in RBC , for example , MP is around -5 mV ) .

\* This high RMP makes the cell-membrane function as a capacitor , that can “discharge” , producing large voltage changes ( action potentials ) if its sodium or calcium ionic channels are opened .

\*This is because opening of these channels tends to “ depolarize ” the cell

.....

### تعريفات مهمة

**Polarization** : وصف للخلية المشحونة

**Depolarization** : عندما يكون جهد الخلية أقل سالبية

**Repolarization** : هي الحالة التي يعود فيها جهد الخلية إلى

Depolarization الوضع غير المحفز بعد

**Hyperpolarization** : جهد الخلية أكبر سالبية

.....

## Q: What are the types of membrane ionic channels ?

(1) **Leak ( Diffusion , Passive ) channels:** are pores in the cell membrane which are open all the time , therefore ions diffuse through them according to the ion Concentration Gradient .

\* **Because** the concentration of sodium outside the cell is more than inside , the direction of the  $\text{Na}^+$  chemical ( concentration gradient) gradient is inward  $\rightarrow$  and sodium continuously diffuses through the  $\text{Na}^+$  leak channels from outside ( the extracellular fluid , ECF) to inside the cell ( the intracellular fluid , ICF).

\* **On the other hand** , because the concentration of  $\text{K}^+$  is higher inside the cell than outside  $\square\square$  therefore potassium continuously diffuses through the  $\text{K}^+$  leak channels from inside the cell to outside .

(2) **Voltage-gated channels :** open when the cell-membrane is electrically activated .

(3) **Chemically-gated ( ligand-gated ) channels :** opened by neurotransmitters at synapses

هناك ثلاث أنواع للقنوات :

النوع الاول : يكون مفتوح طوال الوقت ويتبع لمدرج التركيز الايوني

النوع الثاني : نفس النوع الأول لكن يفتح بتنشيط كهربائي للغشاء (أي عندما يتغير فرق الجهد بين داخل وخارج الخلية)

النوع الثالث : يفتح عن طريق مادة كيميائية ترتبط بالمستقبل كما هو الحال في النواقل العصبية عند نقاط التشابك

---

### $\text{Na}^+$ Nernst ( Equilibrium ) Potential

\* The cell-membrane is practically considered as a semi-permeable membrane separating the ECF from the ICF .

\* Nernst made a hypothesis which was later verified mathematically as well as in the physics laboratory under artificial conditions .

\* Nernst , hypothetically speaking, said that if we suppose that

(1) the ECF and ICF contained ONLY sodium ion ,

(2) and that the cell-membrane was freely permeable to  $\text{Na}^+$  : then  $\text{Na}^+$  will diffuse down its concentration gradient to the Inside of the cell, carrying with it +ve charges , and progressively decreasing the negativity on the inner side of the membrane .

\* As this goes on and on , and as the positive charges build inside , an opposing Electrical Potential begins to develop , tending to prevent the +ve  $\text{Na}^+$  from entering.

- \* This electrical potential will grow until it becomes strong enough to balance and counteract the concentration gradient which tends to push  $\text{Na}^+$  inside .
- \* When this electrical gradient ( force ) , which tends to drive  $\text{Na}^+$  outside = the concentration gradient ( which tends to push  $\text{Na}^+$  in ) there will be no net  $\text{Na}^+$  movement across the membrane .
- \* The MP potential in that case is called Nernst Potential for  $\text{Na}^+$  ( or  $\text{Na}^+$  Equilibrium or Diffusion Potential ) = +61 mV .
- \* ( The charge always refers to the inside of the cell ) .

....

### **The Potassium Nernst ( Equilibrium ) potential**

Similarly ,

- (1) if the ECF and ICF contained ONLY potassium ions
  - (2) and the membrane was freely permeable to  $\text{K}^+$  , then  $\text{K}^+$  will diffuse down its concentration gradient ( via the  $\text{K}^+$  leak channels ) from inside the cell to outside , carrying with it +ve charges to the outside , thereby progressively increasing the negativity on the inner side of the membrane ( because we are losing +ve charges from inside ) .
- \* At this goes on and on , and as negative charges build inside , an opposing electrical potential begins to develop , tending to prevent the exit of the +ve potassium ions .
  - \* This electrical potential will grow until it becomes strong enough to balance and counteract the concentration gradient which tends to push  $\text{K}^+$  outside
  - \* When this electrical gradient ( force ) , which tends to keep  $\text{K}^+$  inside = the concentration gradient ( which tends to push  $\text{K}^+$  outside ) , there will be no net  $\text{K}^+$  movement across the membrane .
  - \* The MP potential in that case is called Nernst Potential for  $\text{K}^+$  ( or  $\text{K}^+$  Equilibrium or Diffusion Potential ) = -94 mV .
  - \* ( The charge always refers to the inside of the cell relative to the outside )

#### **Nernst : شرح موجز لكيلا حالي نظرية**

**في الحالة الاولى :** يفترض العالم وجود الخلية في وسط بحيث يكون كلا الوسط والخلية يحتويان فقط على الصوديوم بحيث يكون غشاء الخلية منفذ بشكل كامل للصوديوم ، في هذه الحالة سوف ينتشر الصوديوم من خارج الخلية إلى داخلها مما يؤدي إلى نقص في سالبية الخلية ، ويستمر هذا الانتشار حتى نقطة يتعادل فيها الوسطين ، بعد ذلك سيكون حاصل ايونات الصوديوم الداخلة يساوي ايونات الصوديوم الخارجة من الخلية .

**في الحالة الثانية :** يفترض العالم نفس الظروف ولكن يكون الايون بوتاسيوم ، في هذه الحالة سينتقل البوتاسيوم من داخل الخلية إلى خارجها حتى يتساوى التركيز ونصل إلى نقطة التعادل بحيث يكون حصيلة أيوم البوتاسيوم الداخلة تساوي الخارجة

**ملاحظات /** هذه النظرية أثبتت في المعامل

.....  
هناك عاملان يحددان حسيمة فرق الجهد في نظريته

## **\*\* What determines the magnitude (value) of the Equilibrium (Nernst) Potential ?**

The ratio of the ion concentration on the two sides of the membrane .

## **\*\* How can we determine the value of this Nernst ( Equilibrium ) Potential for a given ion ( sodium or potassium ) ?**

\*The value of this potential EMF can be determined **by one of 2 ways :**

(1) It can be **calculated** using Nernst equation and the concentration of the ion →

\* Nernst Potential ( mV ) =  $\pm 61 \log \frac{\text{Conc inside}}{\text{Conc outside}}$

(2) Or, alternatively , it can be measured directly in the **laboratory** using electrodes ( see next slide )

\* The value of the Nernst Potential for  $K^+ = -94 \text{ mV}$

\* The value of the Nernst Potential for  $Na^+ = +61 \text{ mV}$

.....

## **Measurement of MP Using Intracellular Electrode (1)**

\* Two electrodes are used : an intracellular “ active electrode ” and an extracellular “ reference ” ( also called , or inactive or indifferent ) electrode .

\* They are connected amplifier and a cathode-Ray Oscilloscope ( CRO ) .

\* Under artificial laboratory conditions one ion will be in the medium ( sodium or potassium ) to measure its Equilibrium ( Nernst ) potential .

\* This will give  $+61 \text{ mV}$  in case of sodium &  $-94 \text{ mV}$  in case of potassium .

\* **However** , in real life we have both sodium & potassium , in addition to chloride ( which does not contribute much to the RMP ) in the extracellular fluid .

\* In that case we will be measuring the RMP , which will be  $-70$  to  $-90 \text{ mV}$  ( as measured in different laboratories & in different excitable tissue cells )

.....

## **Measurement of MP Using Intracellular Electrode (2)**

\* **However** , in real life situation we have both sodium & potassium , in addition to chloride ( which does not contribute much to the RMP ) in the extracellular fluid .

\* In that case we will be measuring the RMP , which will be  $-70$  to  $-90 \text{ mV}$  ( as measured in different laboratories & in different excitable tissue cells )

\* If we use an electric stimulator to stimulate the nerve to threshold → we get an AP → & the measured MP will change to have a peak of + 35 to + 40 mV

قياس جهد غشاء الخلية في المعامل : عن طريق جهاز يحتوي على قضيبين  
القضيب الأول : يكون موصل بداخل الخلية والقضيب الثاني في الوسط الموجوده فيها الخلية  
بحيث يكون المرجع .  
عملية القياس هنا لها ثلاث حالات ، حالتان في الأوضاع غير طبيعية أي محضرة بواسطة العالم  
في المعمل ، والحالة الأخيرة تحسب لنا الوضع الطبيعي لجهد غشاء الخلية  
threshold ملاحظة /  
AP هي العتبة أي المنطقة التي عندما يصل فيها جهد غشاء الخلية إلى درجة تقود إلى

### Origin of the RMP :

\*\* Two questions should be asked :

**Q1: What are the factors that make the inside of the cell negative ?**

**Q2: give the RMP the value of -70 to -90 mV ?**

\*\* Answer to both questions : the 3 factors are :

- (1) At rest , K<sup>+</sup> leak channels are more effective than Na<sup>+</sup> leak channels → more K<sup>+</sup> diffuses to outside than Na<sup>+</sup> to inside → i.e , the membrane is 50 -100 times more permeable to K<sup>+</sup> than to Na<sup>+</sup> → more potassium lost than sodium gained → net loss of +ve ions from inside the cell → more negative inside
- (2) Large intracellular anions ( proteins , sulphates & phosphates )
- (3) The sodium-potassium pump ( 3Na<sup>+</sup> pumped out in exchange for 2 K<sup>+</sup> pumped in ) □ □ net loss of +ve ions

في حالة جهد الخلية غير المحفزة تكون الخلية أكثر سالبة من المحيط حولها وذلك لثلاث عوامل :

- (١) أن قنوات البوتاسيوم أكثر فعالية من قنوات الصوديوم أي خروج البوتاسيوم أكثر من دخول الصوديوم أي نقص الشحنة الموجبة أكثر من اكتسابها
- (٢) أن مكونات الخلية بالمجمل ذات شحنة سالبة كالبروتينات والسولفيت والفوسفات
- (٣) كما هو معروف في حالة مضخة الصوديوم والبوتاسيوم فإن مجمل الصوديوم الخارج أكثر من البوتاسيوم الداخل أي أن الخلية تفقد شحن موجبة أكثر مما تكتسب



\* Thus in a resting cell , the RMP is closer to the potassium equilibrium potential than to sodium equilibrium potential i.e., potassium has the upper hand .

\* **Therefore** , we can say that the RMP depends mainly on difference in concentration of potassium inside & outside the cell

\* Whereas , as we will see later , the value of the MP during the AP depends mainly on difference in concentration of sodium inside & outside the cell i.e., during the AP sodium has the upper hand

**\*\*\*Q : What is the effect of increasing extracellular potassium concentration on the RMP ?**

RMB جهد الخلية في الحالة الغير محفزة

potassium equilibrium potential يكون أقرب إلى

لذلك نستطيع القول أن جهد الخلية في الوضع الغير محفز يعتمد غالبا على تركيز البوتاسيوم في الداخل والخارج

.....

AP اما في حالة

يعتمد في الغالبية على تركيز الصوديوم

.....

“