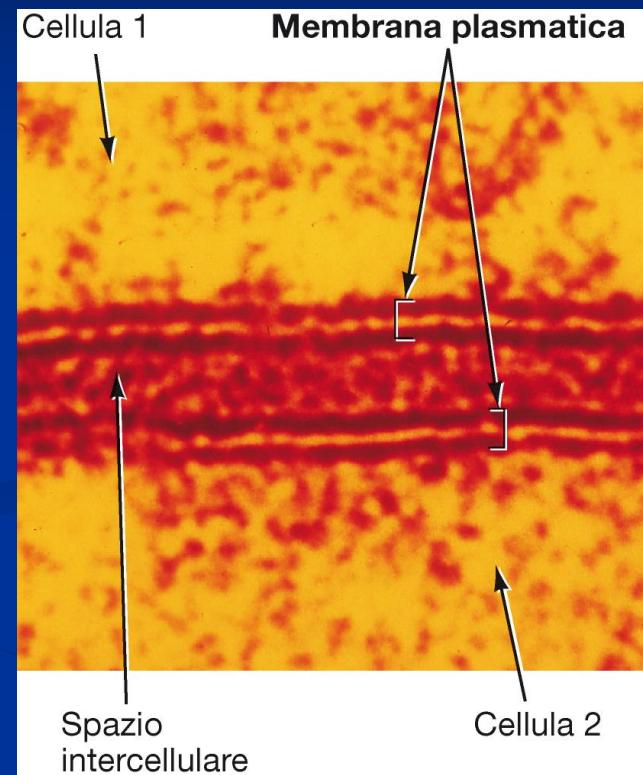
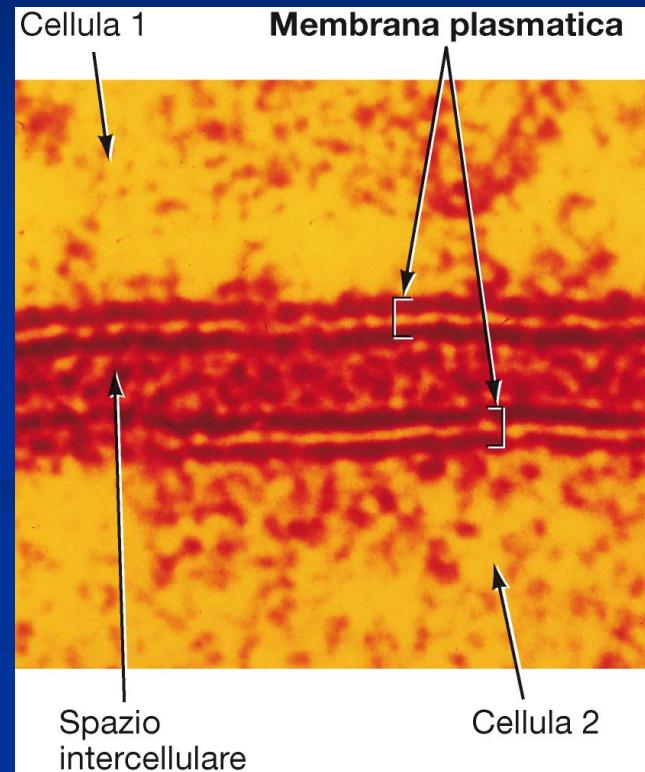


# Membrana plasmatica

- I fenomeni vitali di una cellula sono associati alle particolari caratteristiche fisico-chimiche del suo contenuto interno e ai processi che si svolgono in esso
- La membrana plasmatica cellulare svolge una funzione determinante nel mantenimento di queste caratteristiche vitali, isolando opportunamente l'ambiente intracellulare dal caos abiotico presente nel liquido extracellulare

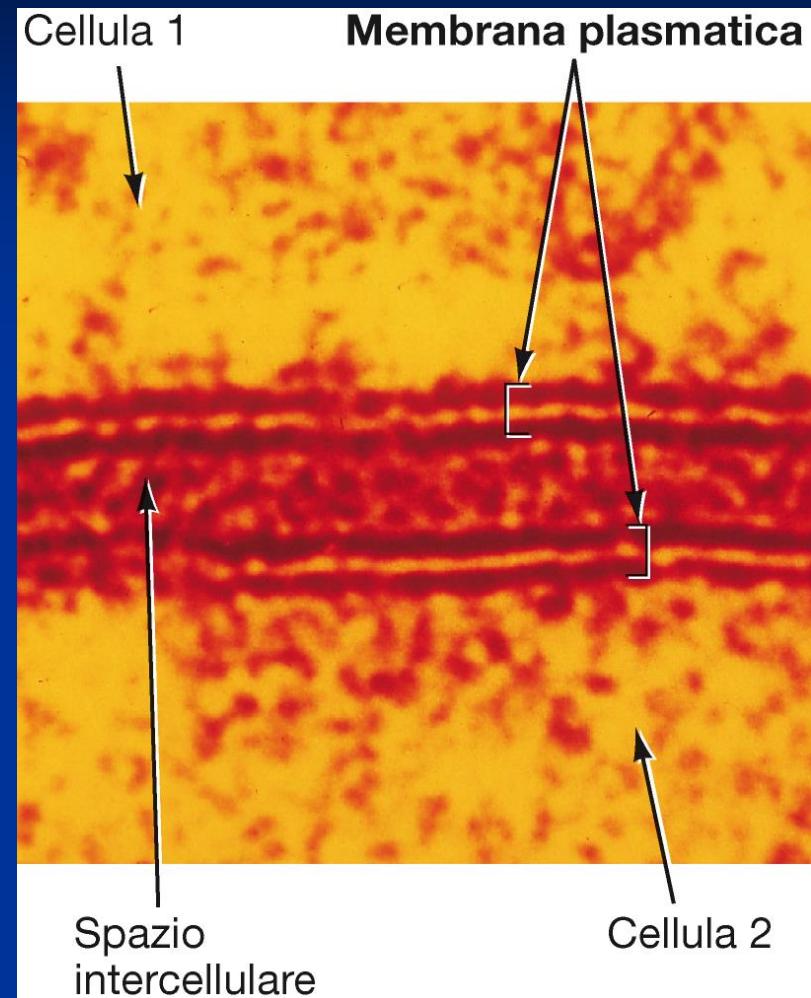


- Il sottile strato di lipidi, proteine e carboidrati che forma la membrana plasmatica è in grado di controllare lo scambio di sostanze con lo spazio extracellulare in modo da mantenere costanti le caratteristiche vitali dell'ambiente intracellulare



- Nell'ambito della omeostasi, la membrana plasmatica:

- regola l'ingresso nella cellula di sostanze nutritive e l'uscita delle sostanze di rifiuto
- mantiene una specifica concentrazione di ioni all'interno e all'esterno della cellula
- partecipa ai meccanismi di unione e di comunicazione intercellulare



■ La membrana plasmatica e' formata da:

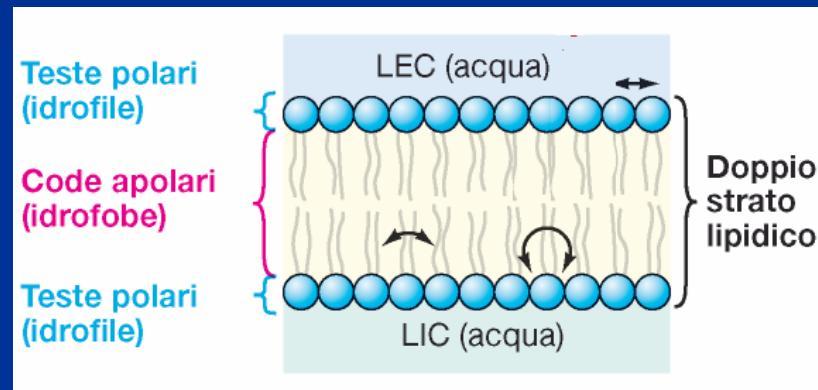
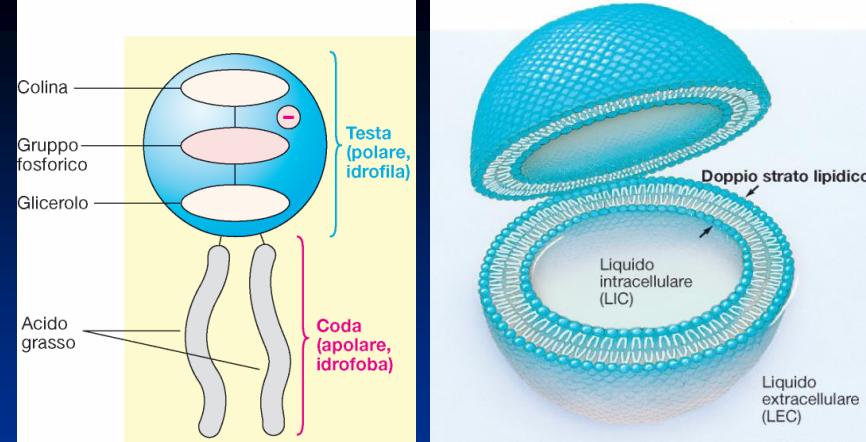
1. **Lipidi**
2. **Proteine**
3. **Carboidrati**

## 1. Lipidi:

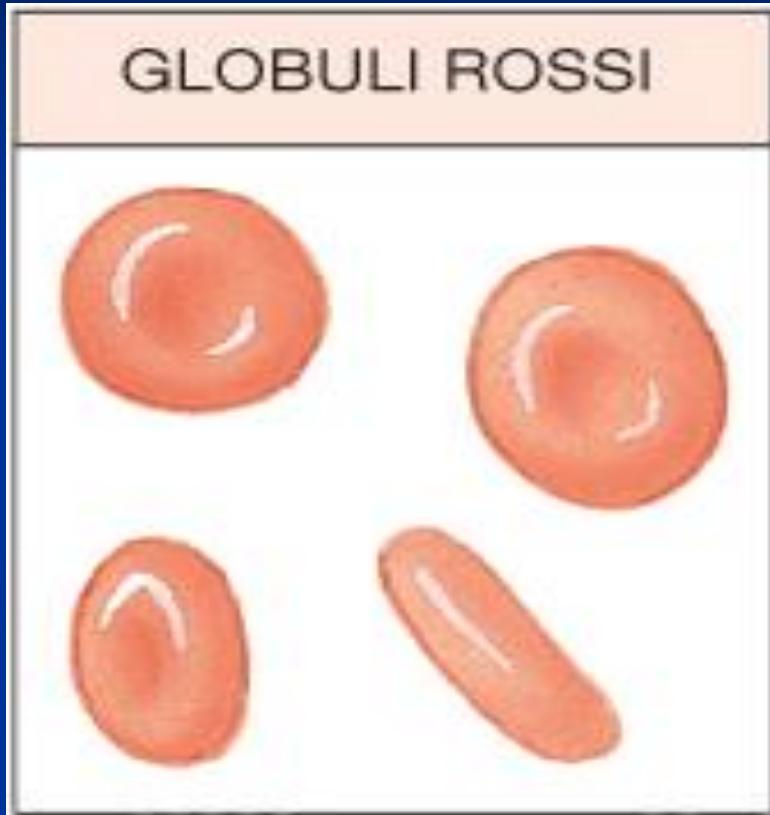
- **Fosfolipidi ( $\sim 10^9$  per cellula):**
  - testa **idrofila** (solubile in  $H_2O$ ) polare carica negativamente
  - 2 code **idrofobe** (non solubili in  $H_2O$ ) elettricamente neutre
  - Immersi in  $H_2O$  si auto-assemblano per formare un **doppio strato lipidico** dalla consistenza fluida, dove i fosfolipidi sono liberi di ruotare e muoversi all'interno della propria metà dello strato

## ■ **Colesterolo:**

- Influisce sulla fluidità e stabilità della membrana
- Interposti tra le molecole fosfolipidiche impediscono loro di cristallizzare

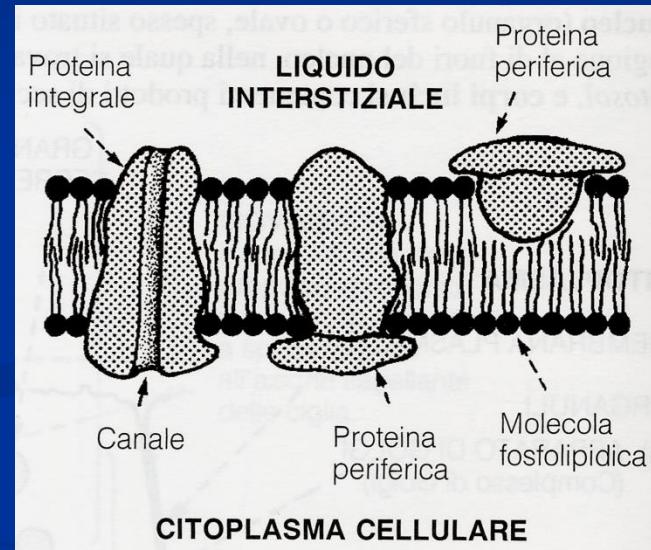


- La struttura fluida della membrana plasmatica consente alla cellula di modificare la sua forma secondo le esigenze funzionali (es. eritrociti si assottigliano per passare all'interno di capillari sottili)



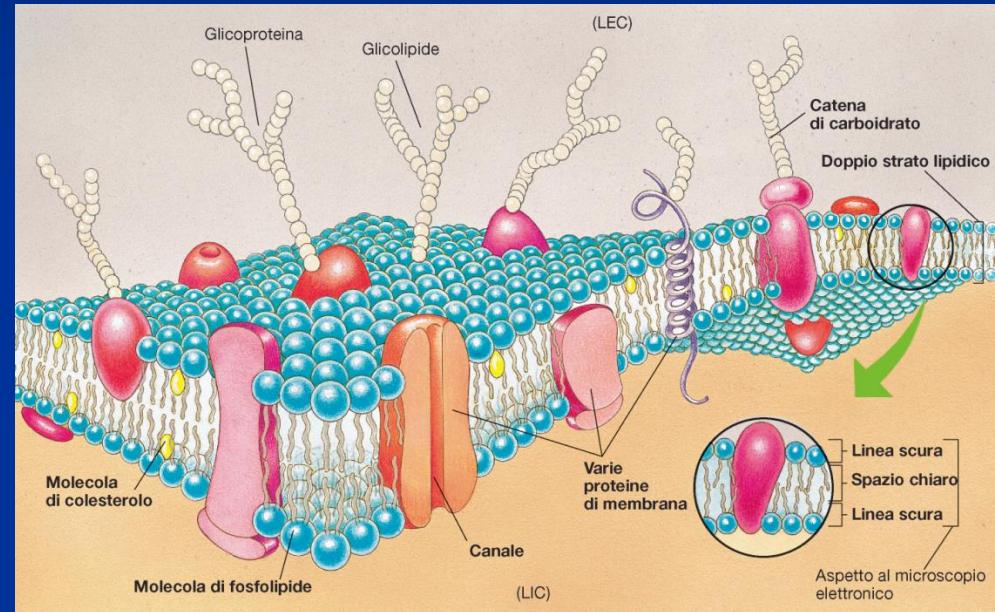
## 2. Proteine di membrana:

- Rapporto numerico con i fosfolipidi:  
1/50
- Metà della massa totale della membrana
- **Transmembranarie o integrali:** si estendono attraverso l'intero spessore della membrana plasmatica
- **Periferiche:** costellano la superficie interna o esterna della membrana, ancorate a proteine integrali
- Le proteine possono compiere piccoli spostamenti: la membrana cellulare è un **modello a mosaico fluido** (mobilità proteine + fluidità fosfolipidi)



### 3. Carboidrati:

- In quantità minore rispetto ai fosfolipidi e alle proteine di membrana
- Localizzati solo sulla superficie esterna della membrana, ancorati principalmente alle proteine (**glicoproteine**) e in misura minore ai fosfolipidi (**glicolipidi**)



## MEMBRANA CELLULARE

è costituita da

Colesterol

Fosfolipidi

Carboidrati

Proteine

insieme formano

Doppio strato lipidico

serve da

Barriera selettiva  
fra il citoplasma  
e l'ambiente esterno

insieme formano

Glicolipidi

insieme formano

Glicoproteine

le cui funzioni comprendono

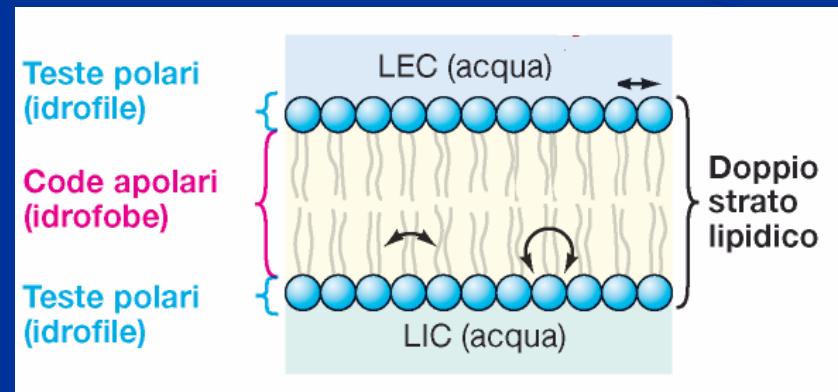
Stabilità strutturale

Riconoscimento cellulare

Risposta immunitaria

## ■ Doppio strato fosfolipidico:

- Costituisce la struttura fondamentale della membrana
- Svolge la funzione di barriera strutturale LIC ↔ LEC: il suo interno idrofobo consente il passaggio solo di particelle liposolubili in grado di sciogliersi in esso
- Concorre nel mantenere l'omeostasi della composizione del LIC



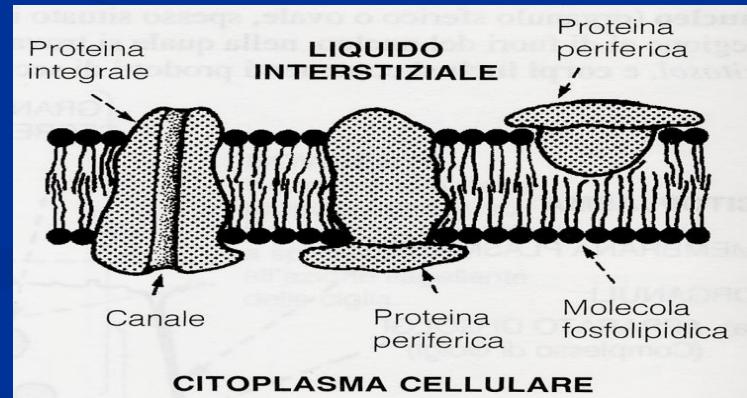
## ■ Proteine di membrana:

Periferiche:

- concorrono ai processi di esocitosi, funzioni enzimatiche interne e esterne, recettori (es. riconoscere una sostanza esogena/endogena e attivare una risposta biologica all'interno della cellula)

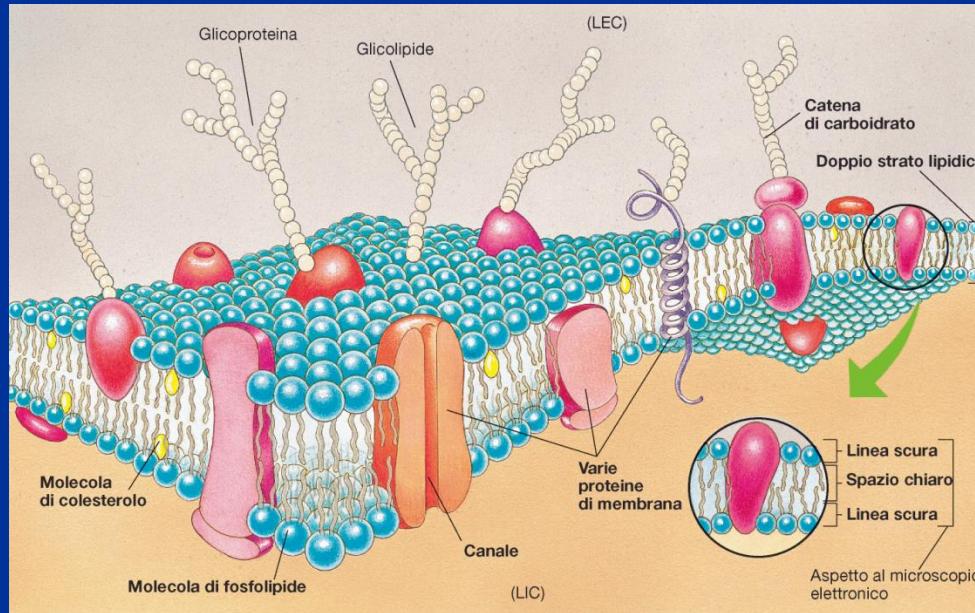
Integrali:

- **canali selettivi** di passaggio LIC  $\leftrightarrow$  LEC per piccole sostanze idrosolubili ( $\varnothing < 0.8$  nm) come ad es. ioni. Specificità del canale. Stato del canale aperto/chiuso
- **Trasportatori (o carrier )**: trasportano molecole attraverso la membrana. Proteine vettore.

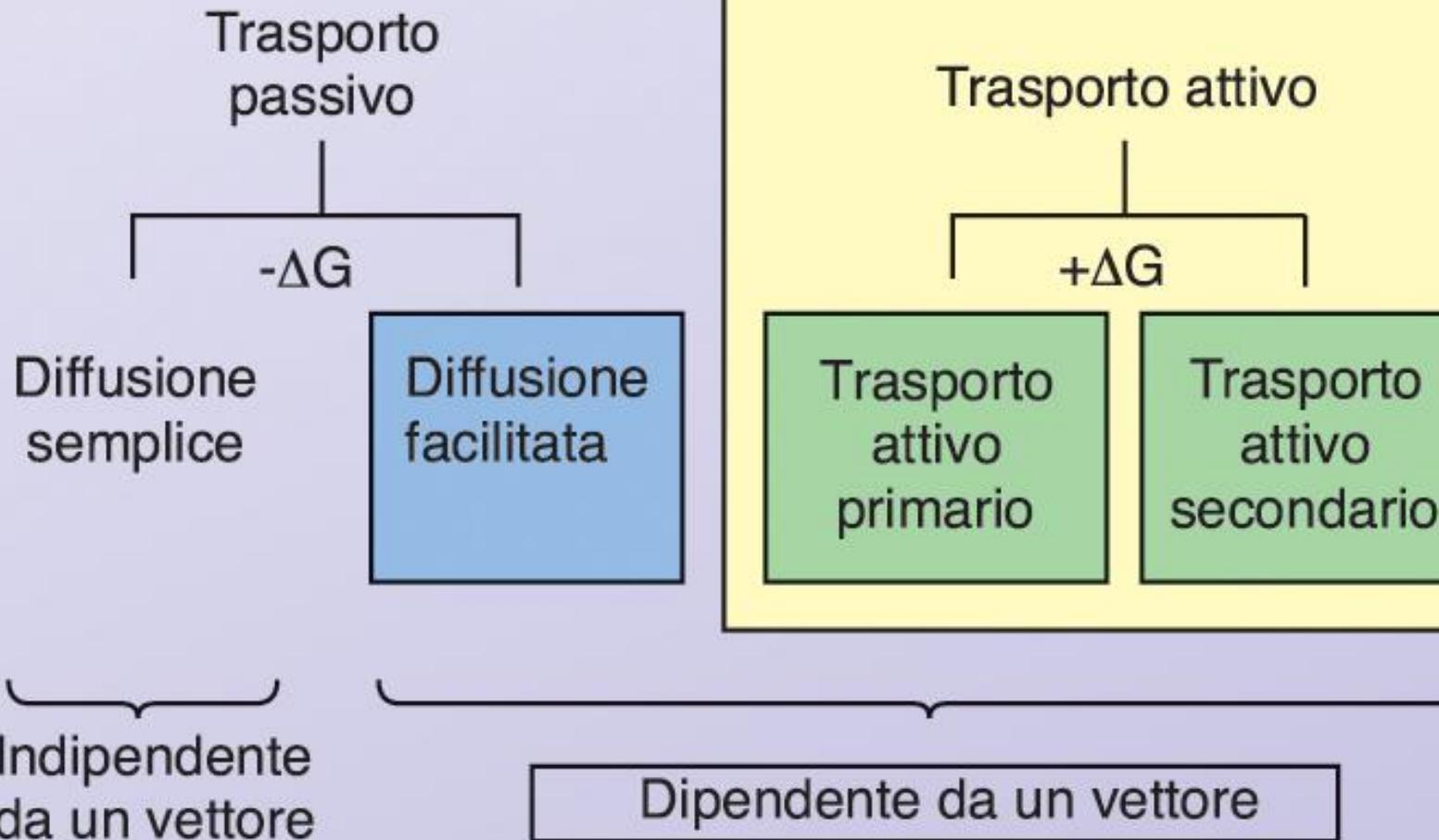


## ■ Carboidrati di membrana:

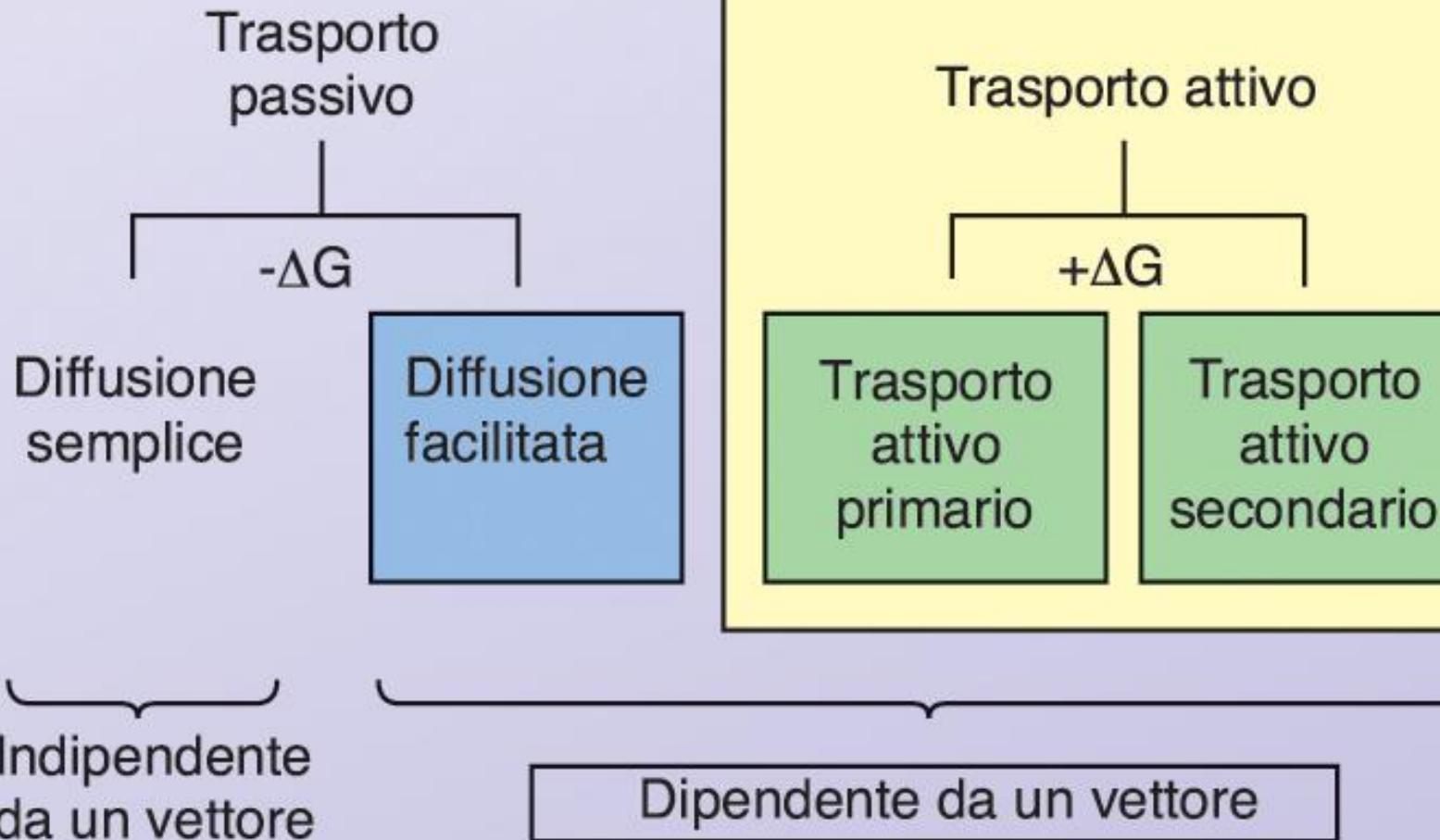
- Riconoscimento cellulare e interazioni intercellulari (es. formazione tessuti, controllo crescita cellulare)



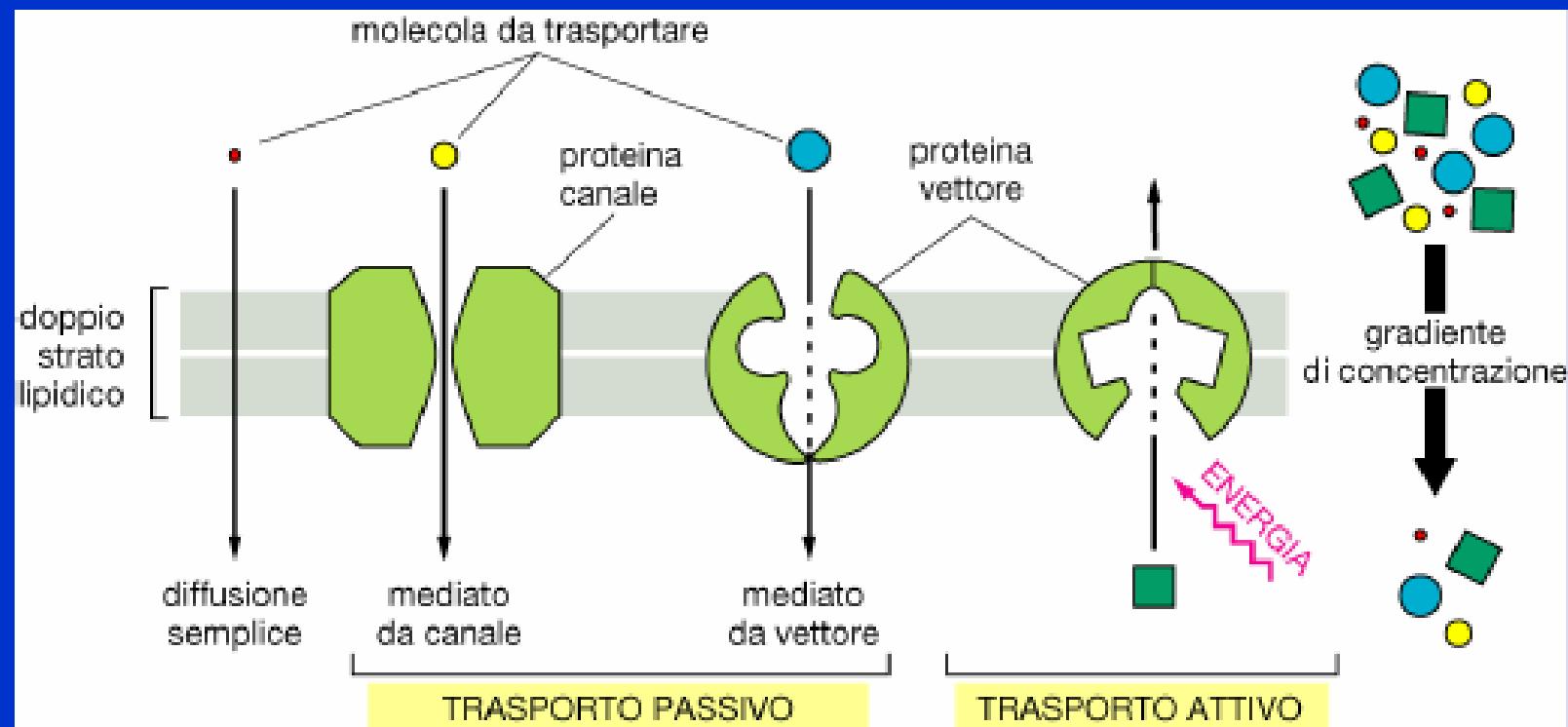
# Sistemi di trasporto di membrana



# Sistemi di trasporto di membrana

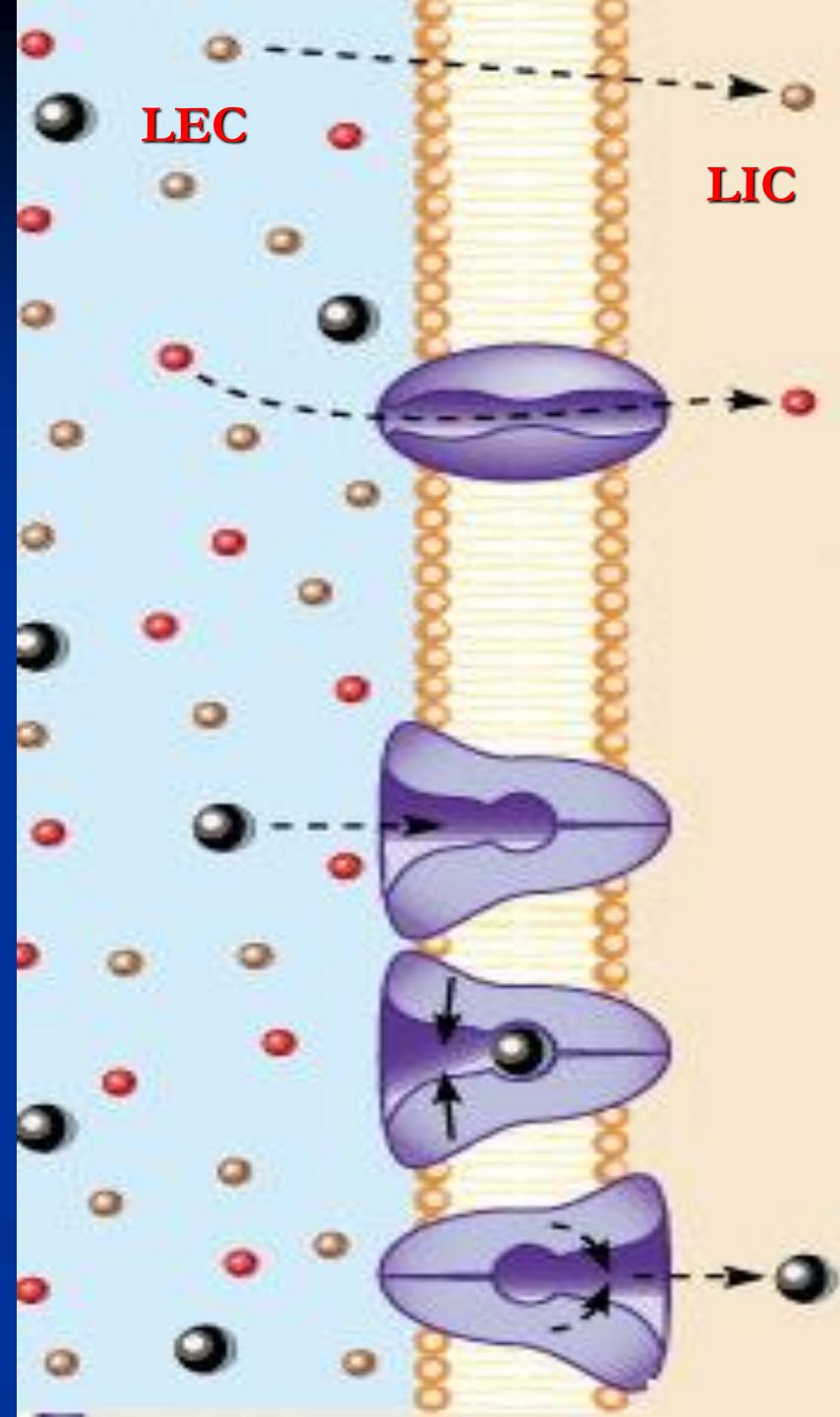


- Il trasporto con un vettore può essere:
- **Passivo**: le molecole si muovono secondo gradiente di concentrazione
- **Attivo**: le molecole si muovono contro gradiente ed è necessaria energia



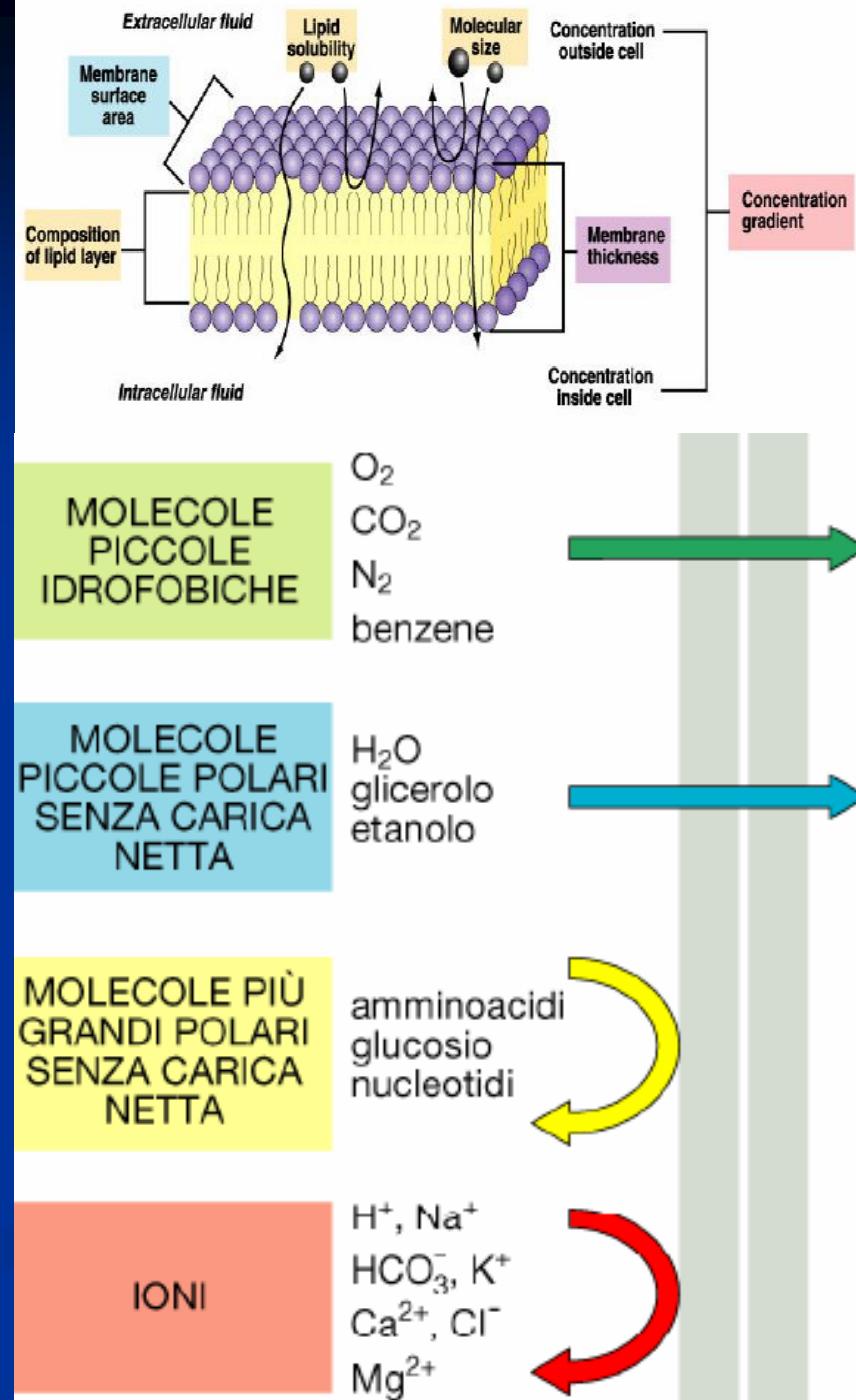
■ Zone della membrana plasmatica dove avviene il passaggio:

- **doppio strato lipidico**
- **proteine integrali di membrana:**
  - canali proteici di membrana
  - proteine trasportatrici/vettore/carrier



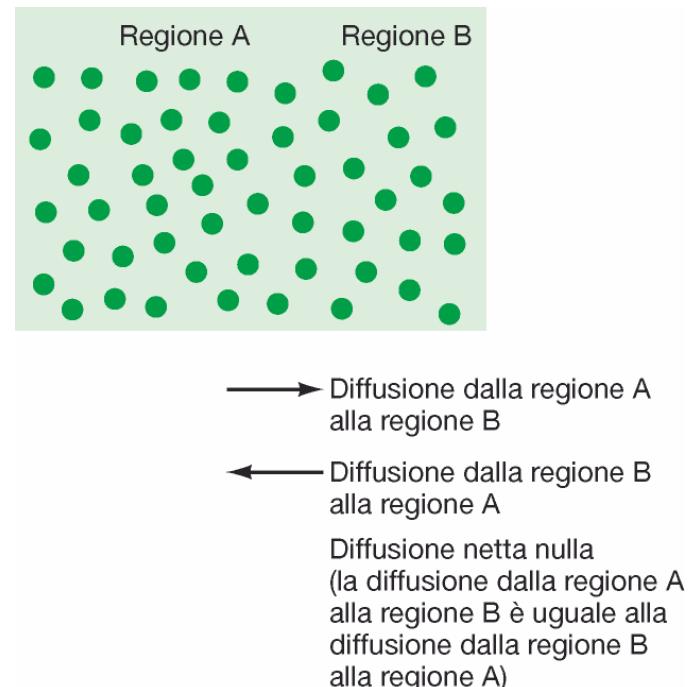
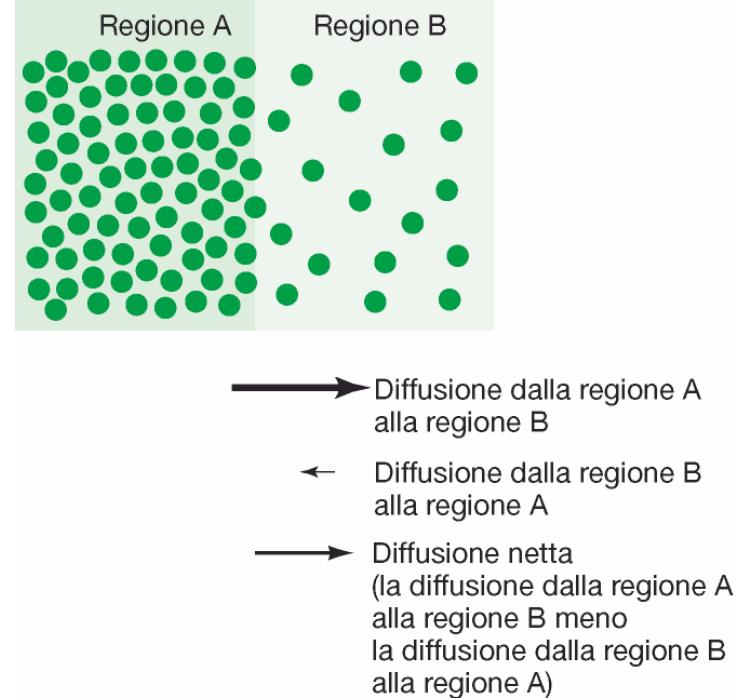
## Doppio strato lipidico:

- passaggio regolato da:
  - grado di solubilità nei lipidi
  - grandezza molecolare
  - diffusione semplice secondo gradiente di concentrazione



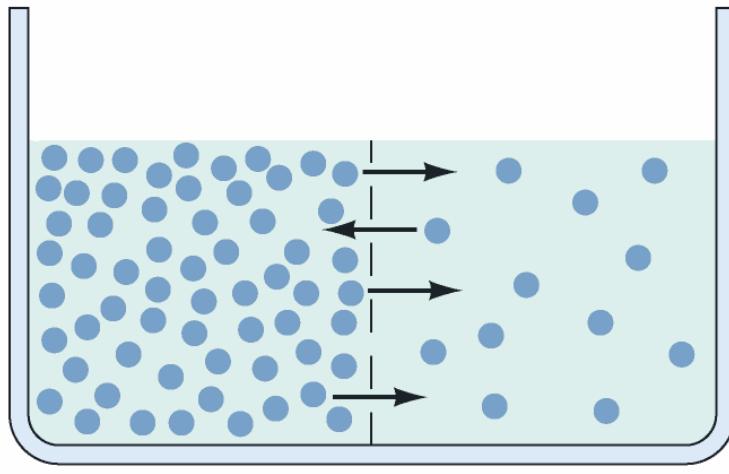
## Diffusione semplice:

- Agitazione termica: Molecole (o ioni) a  $T > -273,15^\circ\text{C}$  sono in movimento continuo
- Urti inter-molecolari generano movimenti casuali omnidirezionali
- Maggiore concentrazione molecole = maggiore frequenza urti
- Se due regioni (A e B) presentano una differenza di concentrazione di un soluto, un maggiore numero di molecole di soluto passeranno dalla regione a maggiore concentrazione A in quella a minore concentrazione B, rispetto al numero di molecole che passano da B a A
- Quando entrambe le regioni presenteranno una uguale concentrazione di soluto, il numero di molecole che si spostano da A verso B sarà uguale al numero di molecole che si spostano da B verso A

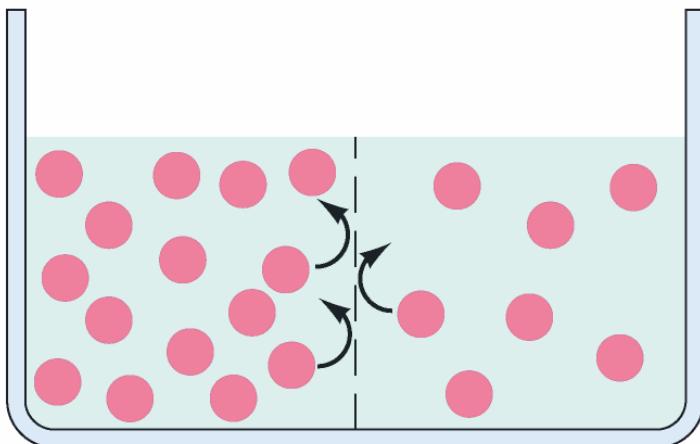


- Nella cellula, la diffusione semplice è una modalità di trasporto che avviene esclusivamente per quelle molecole in grado di attraversare il doppio strato lipidico e sottoposte ad un gradiente di concentrazione
- Il movimento di queste molecole “segue” il gradiente di concentrazione (o gradiente chimico): esse si spostano dalla regione a maggiore concentrazione verso la regione a minore concentrazione
- La cellula non deve fornire energia (ATP) e non si utilizzano vie particolari di passaggio:
- **la diffusione semplice è un trasporto passivo**

Se la membrana è permeabile a una sostanza:



Se la membrana è impermeabile a una sostanza:



## Legge di Fick della diffusione semplice:

la velocità di diffusione netta (Q) di una sostanza attraverso una membrana è:

### ■ **Direttamente proporzionale:**

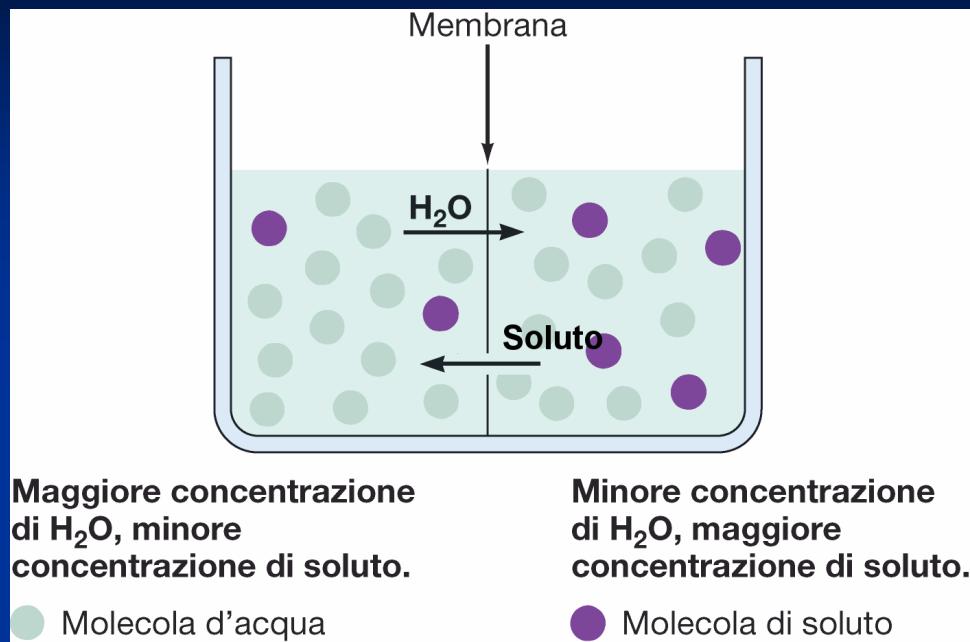
- All'intensità del gradiente di concentrazione ( $\Delta C$ )
- Al grado di permeabilità del doppio strato lipidico alla sostanza (P)
- All'area del doppio strato lipidico attraverso cui avviene la diffusione (A)

### ■ **Inversamente proporzionale:**

- Al peso molecolare della sostanza (PM)
- Allo spessore del doppio strato lipidico ( $\Delta X$ )

$$Q = \frac{\Delta C \cdot P \cdot A}{PM \cdot \Delta X}$$

- La membrana plasmatica può consentire il transito **contemporaneo** di certi soluti e di  $\text{H}_2\text{O}$
- Il movimento del soluto avviene in senso opposto al movimento dell' $\text{H}_2\text{O}$ , secondo i rispettivi gradienti di concentrazione
- Quando entrambi i gradienti sono annullati, cessano i movimenti di soluto e di  $\text{H}_2\text{O}$
- Il movimento di  $\text{H}_2\text{O}$  attraverso la membrana e' detto "osmosi"

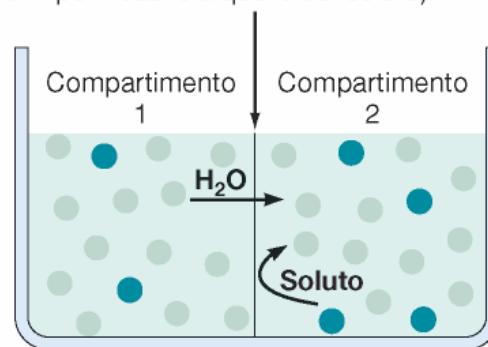


In una soluzione di  $\text{H}_2\text{O}$  e di un certo soluto, maggiore è la concentrazione del soluto e minore è la concentrazione di  $\text{H}_2\text{O}$  e viceversa

Se la membrana plasmatica consente solo il transito di  $H_2O$  ma non del soluto:

- L' $H_2O$  si sposta secondo il suo gradiente di concentrazione, dalla regione a minore concentrazione di soluto (e maggiore concentrazione di  $H_2O$ ) verso quella a maggiore concentrazione di soluto (e minore concentrazione di  $H_2O$ )
- Questo flusso di  $H_2O$  determina:
  - un aumento del volume della soluzione nella regione con maggiore concentrazione iniziale di soluto e conseguentemente una diminuzione del volume della soluzione nella regione con minore concentrazione iniziale di soluto
  - Nella regione con maggior volume di  $H_2O$  si instaura una pressione idrostatica che si oppone all'osmosi

Membrana (permeabile alle molecole di  $H_2O$  ma impermeabile a quelle del soluto).

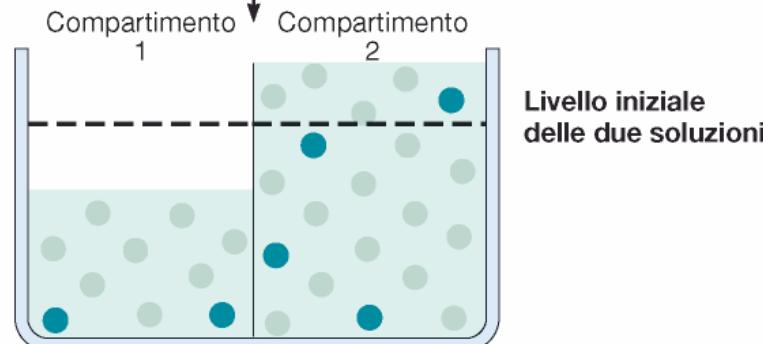


Maggiore concentrazione di  $H_2O$ , minore concentrazione di soluto

Minore concentrazione di  $H_2O$ , maggiore concentrazione di soluto

$H_2O$  fluisce dal compartimento 1 al compartimento 2 secondo il gradiente di concentrazione.

Il soluto è incapace di spostarsi dal compartimento 2 al compartimento 1 secondo il proprio gradiente di concentrazione.

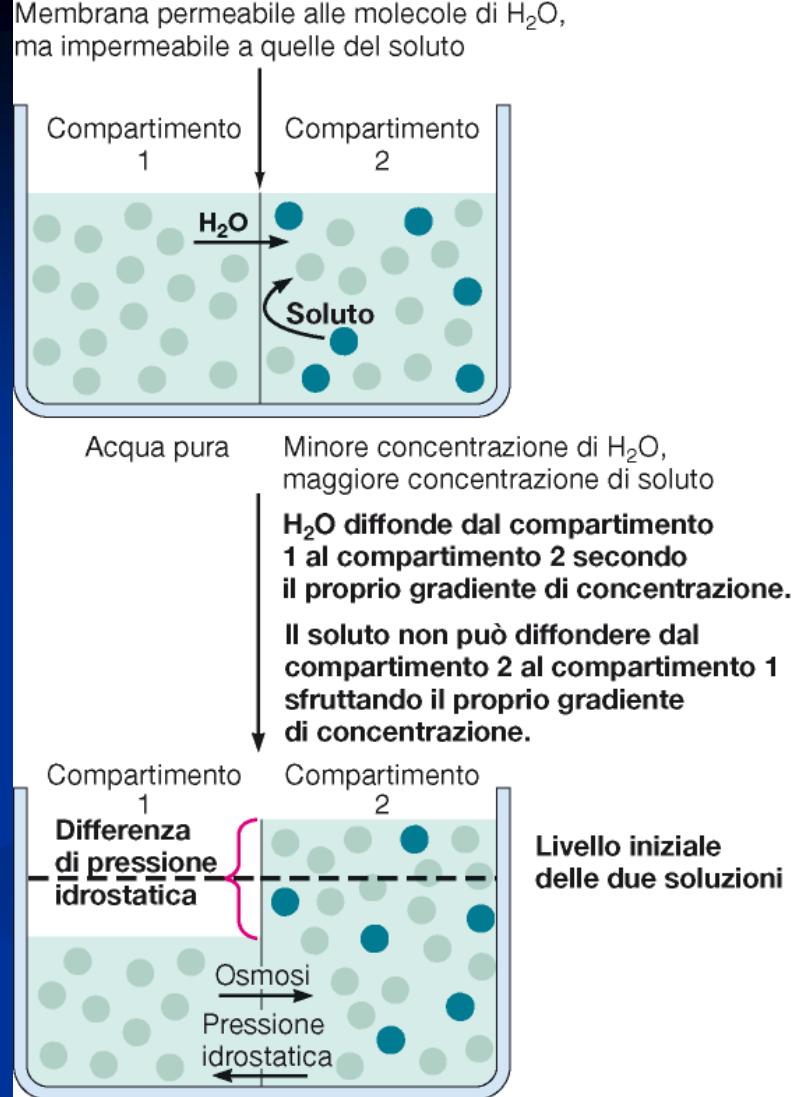


- Stesse concentrazioni di acqua.
- Stesse concentrazioni di soluto.
- La diffusione netta si arresta.
- Esiste uno stato stazionario.

Molecola d'acqua

Molecola di soluto

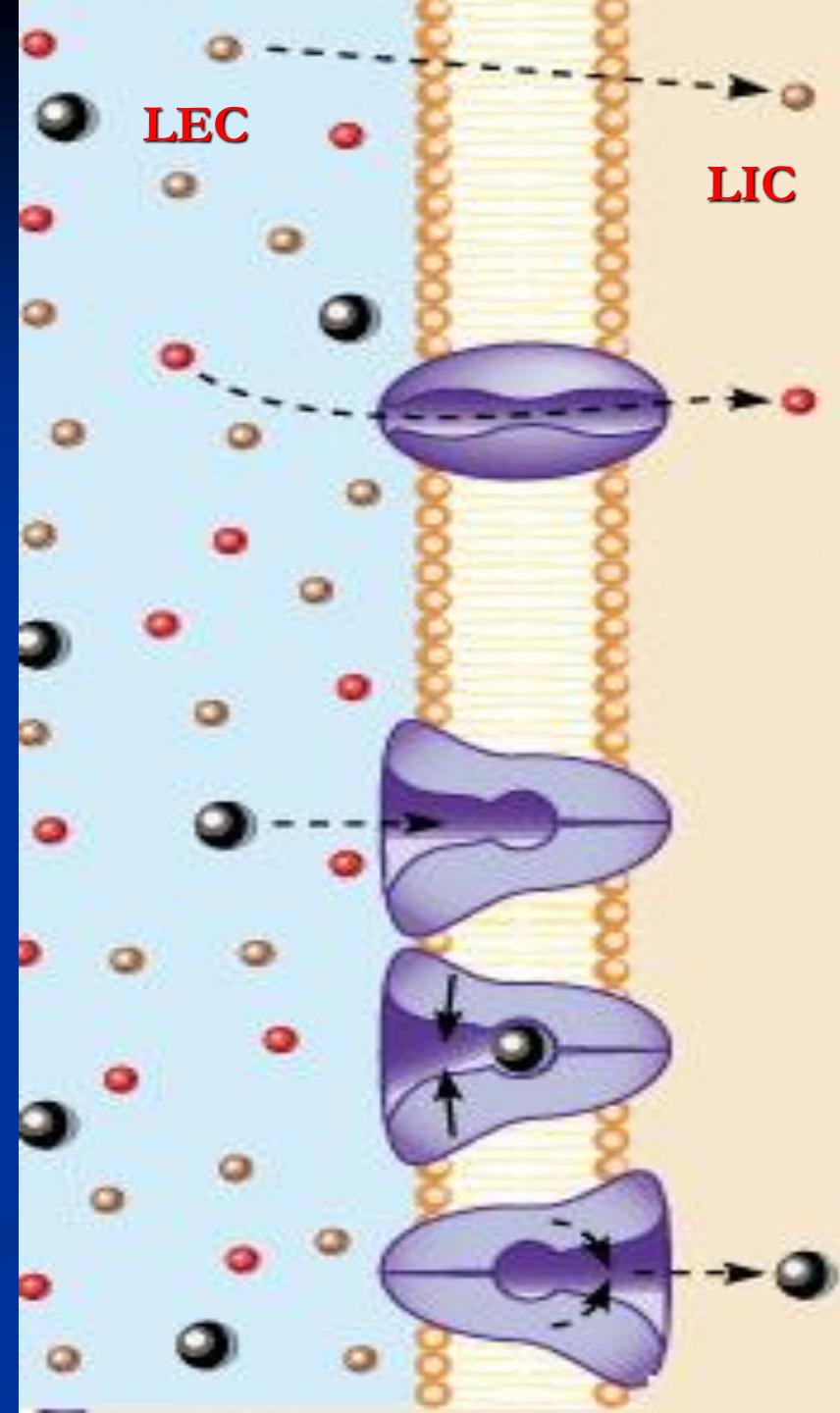
- Se il flusso di  $H_2O$  e' in grado di annullare il proprio gradiente di concentrazione, l'osmosi si arresta al raggiungimento dell'equilibrio di concentrazione
- Se il flusso di  $H_2O$  non e' in grado di annullare il proprio gradiente (acqua pura Vs soluzione), la pressione idrostatica che si instaura tra le due regione blocca il processo di osmosi, pur essendo presente ancora un gradiente di concentrazione



- Concentrazioni di acqua diseguali.
- Concentrazioni di soluto diseguali.
- La tendenza dell'acqua a diffondere per osmosi nel compartimento 2 è esattamente bilanciata dalla differenza di pressione idrostatica che tende a spingere l'acqua nel compartimento 1.
- L'osmosi cessa.
- La pressione idrostatica necessaria per bloccare completamente il flusso osmotico equivale alla pressione osmotica della soluzione.

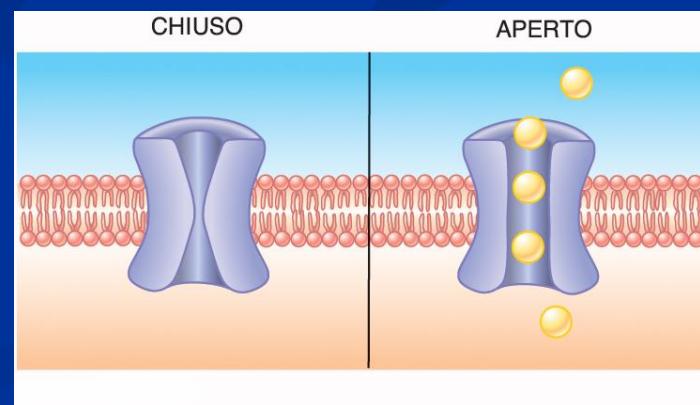
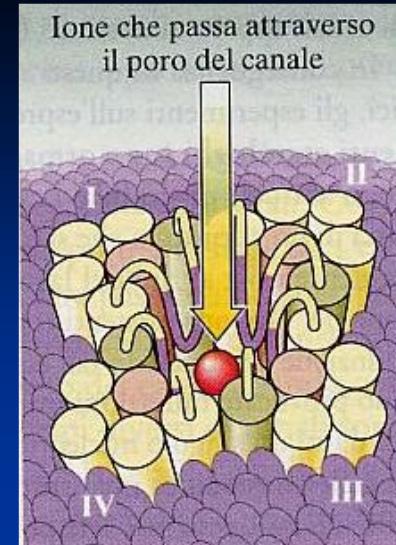
■ Zone della membrana plasmatica dove avviene il passaggio:

- doppio strato lipidico
- proteine integrali di membrana:
  - canali proteici di membrana
  - proteine trasportatrici o carrier



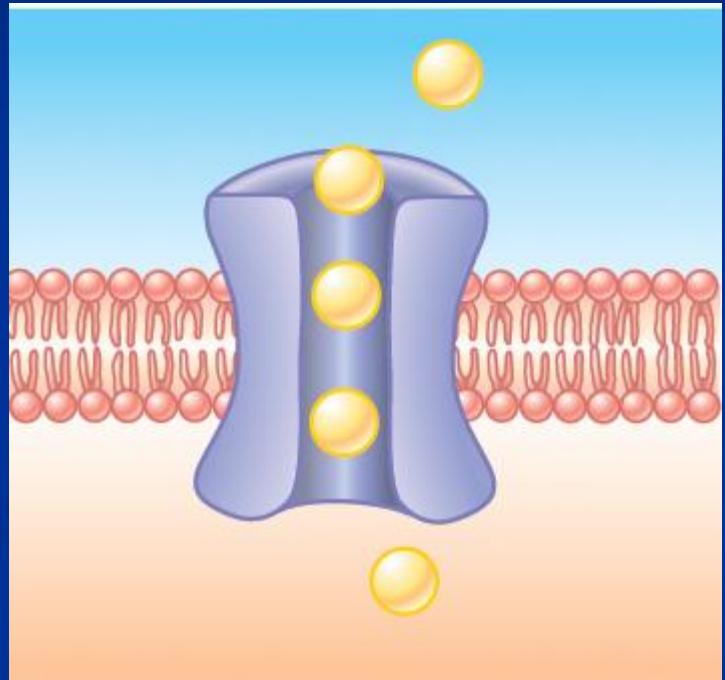
# Canali proteici di membrana

- Sono formati da glico-proteine transmembrana
- Via di transito selettiva, bidirezionale, per particelle cariche (ioni) e per piccole molecole polari (glucosio e proteine) con  $\emptyset < 0,8$  nm
- Possono essere:
  - **Non regolati:** sempre percorribili (aperti)
  - **Regolati:** aperti o chiusi in conseguenza di specifici fenomeni



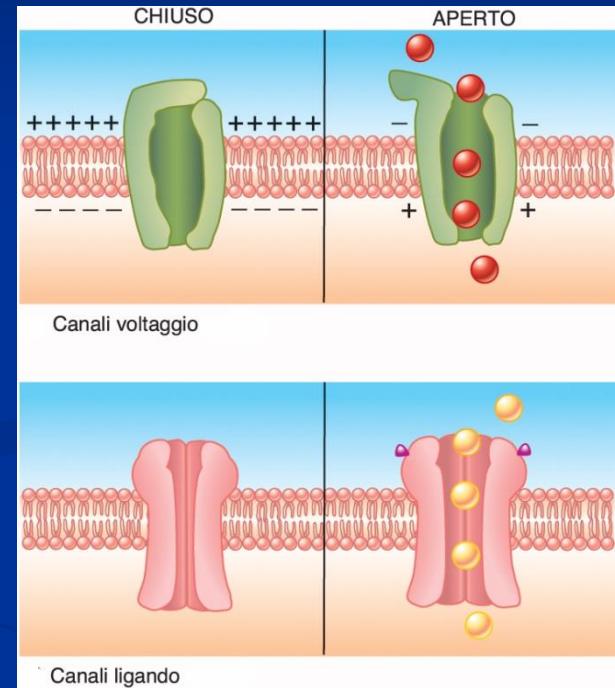
## Canali non regolati:

- trasporto passivo
- Quasi tutte le cellule hanno canali non regolati per  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$
- Alcune cellule hanno particolari canali detti **“acquaporine”**, specifici per il transito veloce di  $\text{H}_2\text{O}$  attraverso la membrana



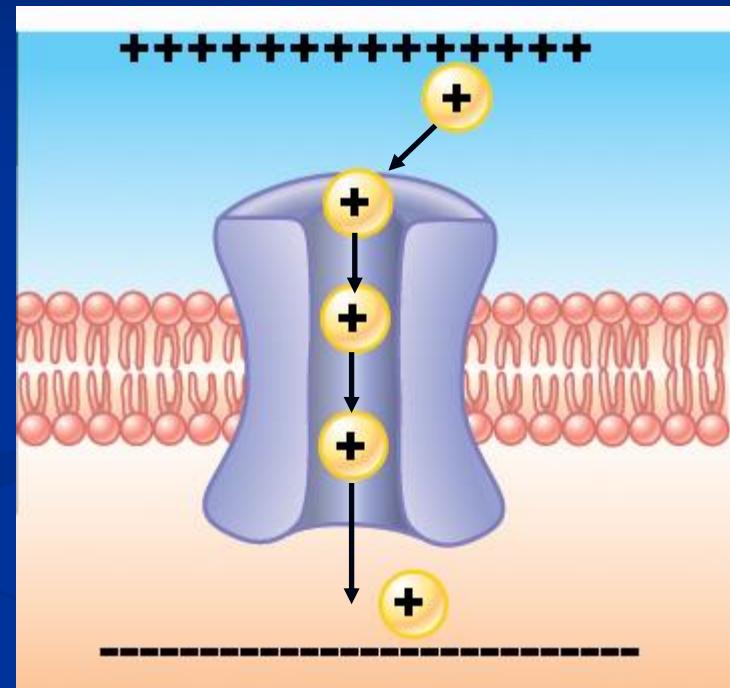
## Canali regolati

- trasporto passivo
- **Canale voltaggio-dipendente:** si apre o si chiude in risposta ad una variazione del potenziale di membrana ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )
- **Canale ligando-dipendente:** modifica il suo stato in risposta ad un legame di un messaggero chimico specifico con un recettore di membrana ad esso associato
- **Canale regolato meccanicamente:** varia la sua conformazione in conseguenza di stimoli meccanici
- **Canale regolato termicamente:** risponde a variazioni locali di temperatura



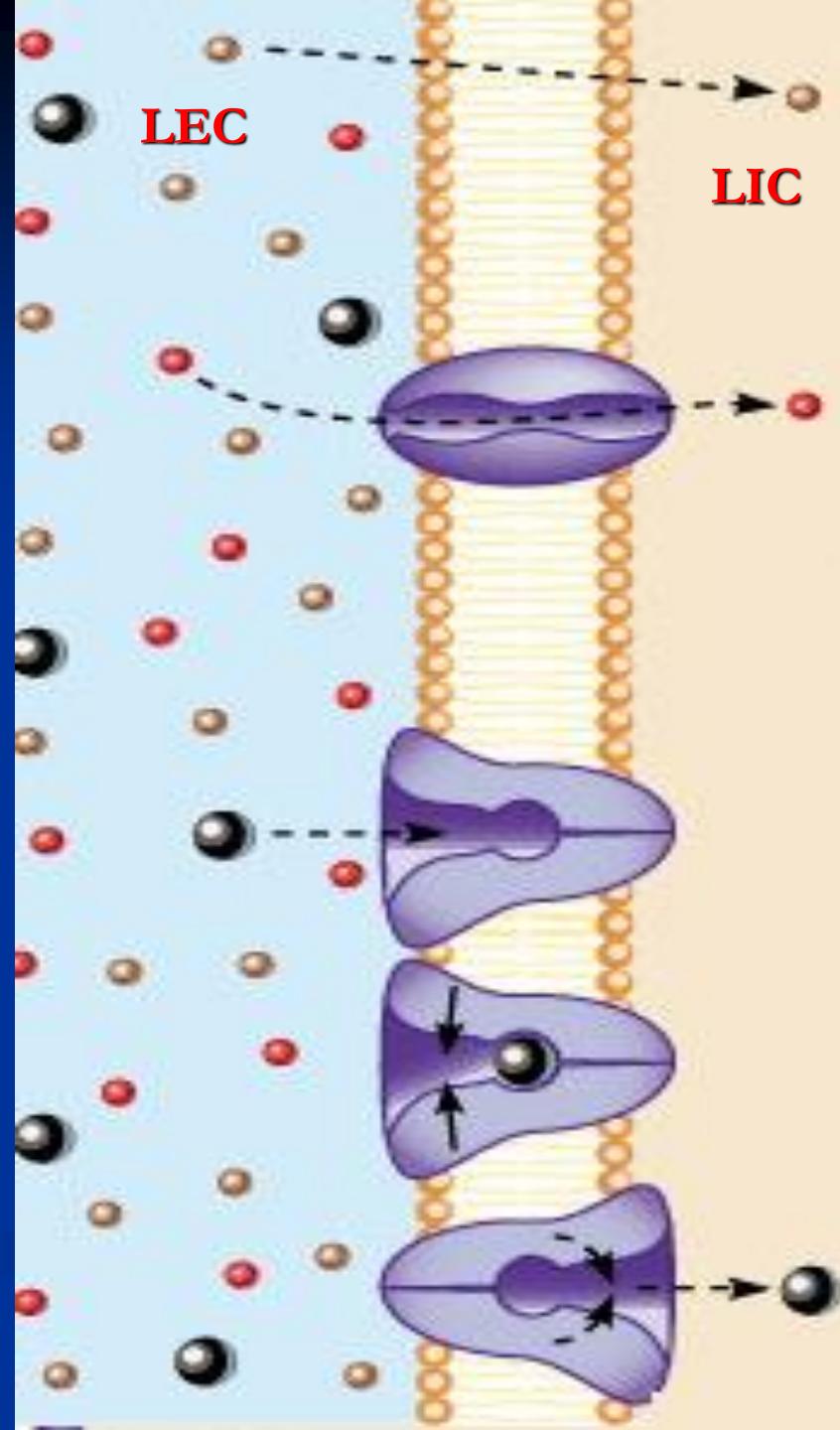
## Il transito attraverso i canali proteici avviene per diffusione semplice

- Per gli ioni è anche il gradiente elettrico a stabilire la direzione del flusso
- Cariche elettriche dello stesso segno si respingono
- Cariche elettriche di segno opposto si attraggono
- Se esiste una differenza di carica tra due regioni separate dalla membrana plasmatica:
  - i cationi (+) si sposteranno per mezzo di loro specifici canali proteici verso la regione carica negativamente
  - Gli anioni (-) si sposteranno per mezzo di loro specifici canali proteici verso la regione carica positivamente
- Gli ioni possono essere sottoposti contemporaneamente ad un gradiente elettrico e ad un gradiente di concentrazione (gradiente elettro-chimico)



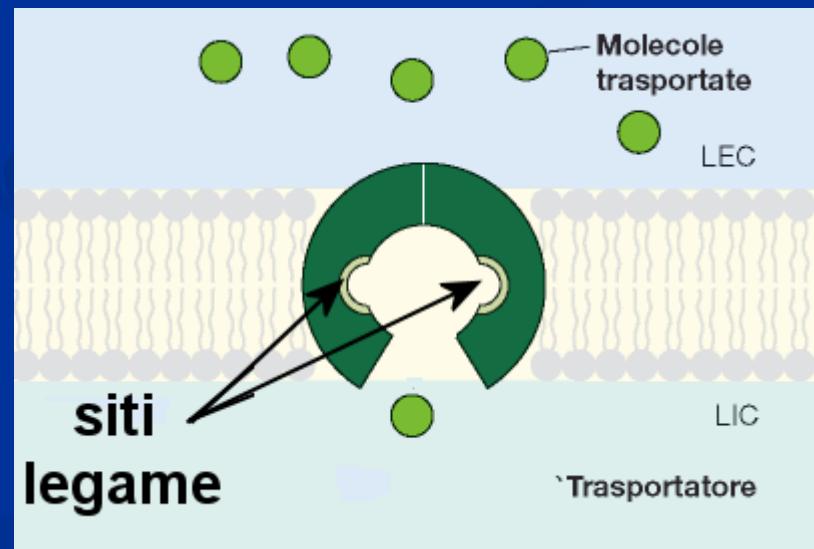
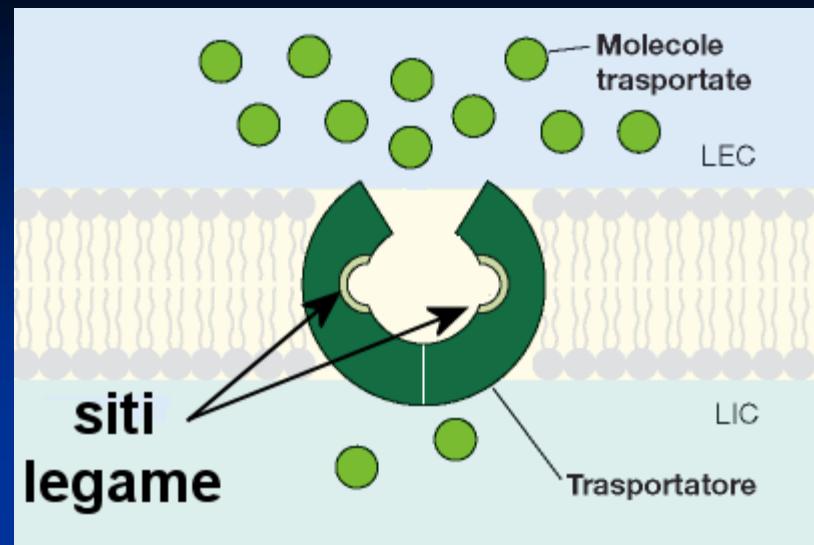
■ Zone della membrana plasmatica dove avviene il passaggio:

- doppio strato lipidico
- proteine integrali di membrana:
  - canali proteici di membrana
  - proteine trasportatrici/vettori/carrier

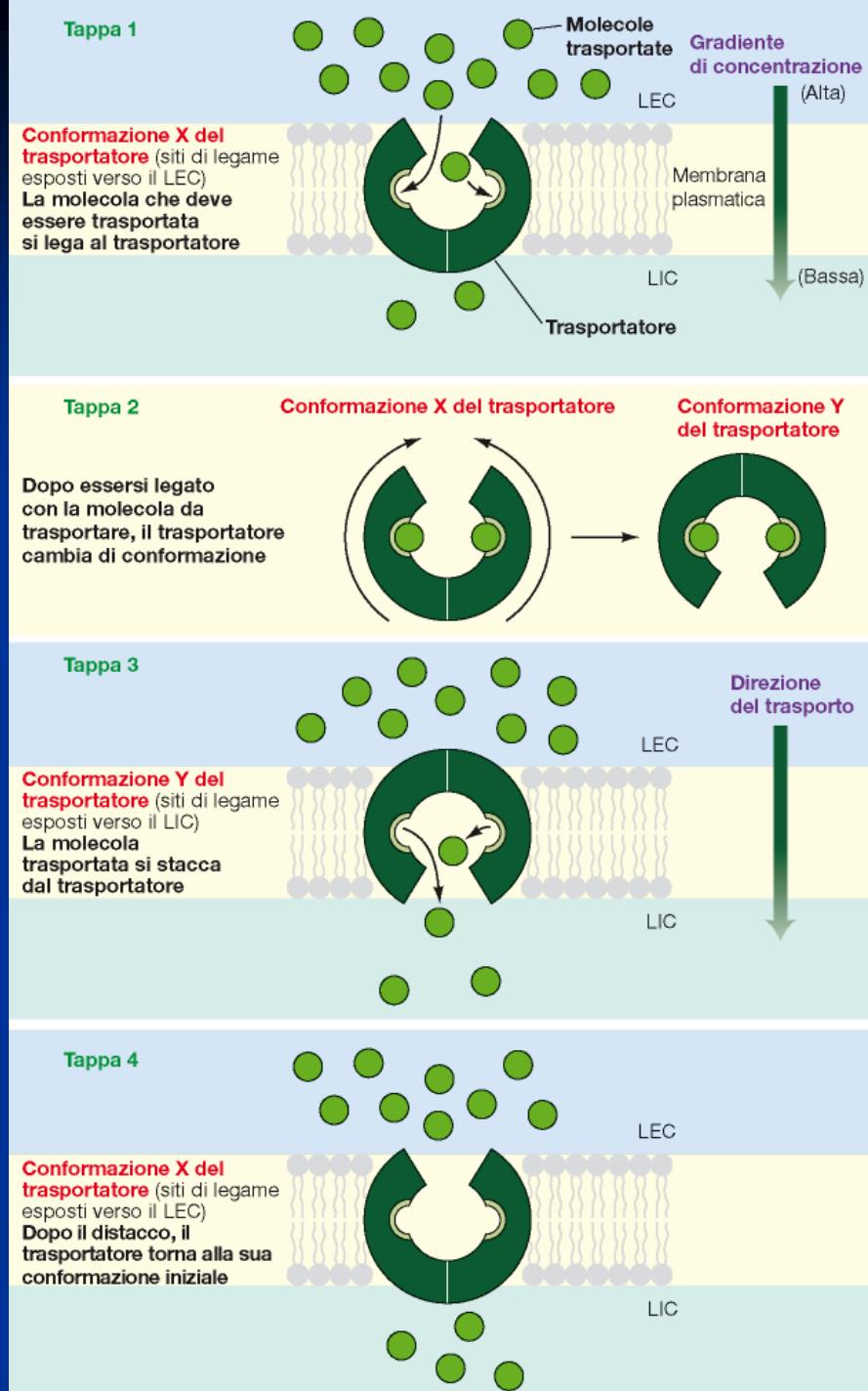


## Proteine trasportatrici/vettore/carrier:

- Grandi molecole  $\varnothing > 0,8$  nm e molecole scarsamente liposolubili (glucosio, proteine, aminoacidi) non sono in grado di attraversare il doppio strato lipidico, indipendentemente dalle forze (gradienti) che agiscono su di esse
- Alcune di queste sostanze sono indispensabili per la sopravvivenza cellulare (glucosio = energia)
- Il trasporto di queste sostanze avviene mediante un meccanismo mediato dalle proteine carrier
- Le proteine carrier sono proteine transmembrana in grado di modificare la loro conformazione in modo che siti di legame specifici per certe sostanze siano esposti alternativamente su ciascuno dei due versanti della membrana

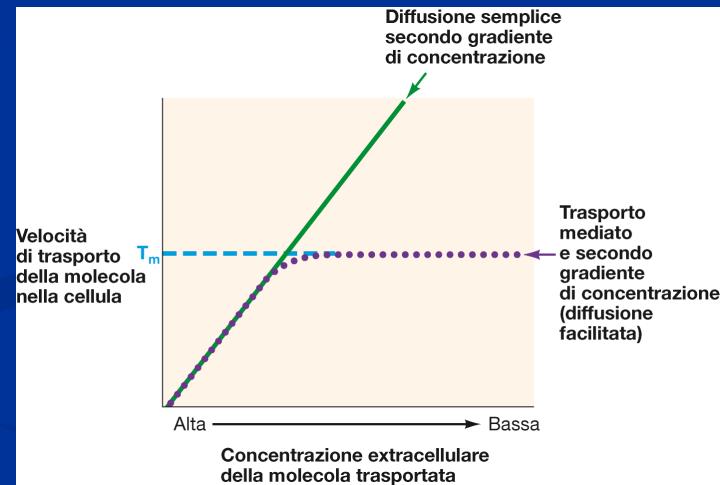


- Una specifica molecola si fissa ad un sito di legame della proteina carrier
- A motivo di questo legame la proteina carrier cambia la sua conformazione in modo da esporre il sito all'altro versante della membrana
- La molecola si stacca dal sito di legame
- La proteina carrier inverte la propria conformazione

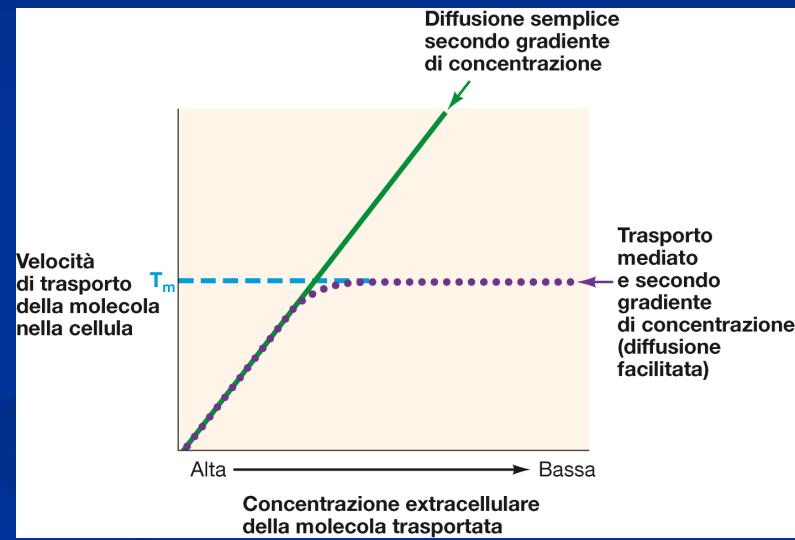


Questo tipo di trasporto e' caratterizzato da:

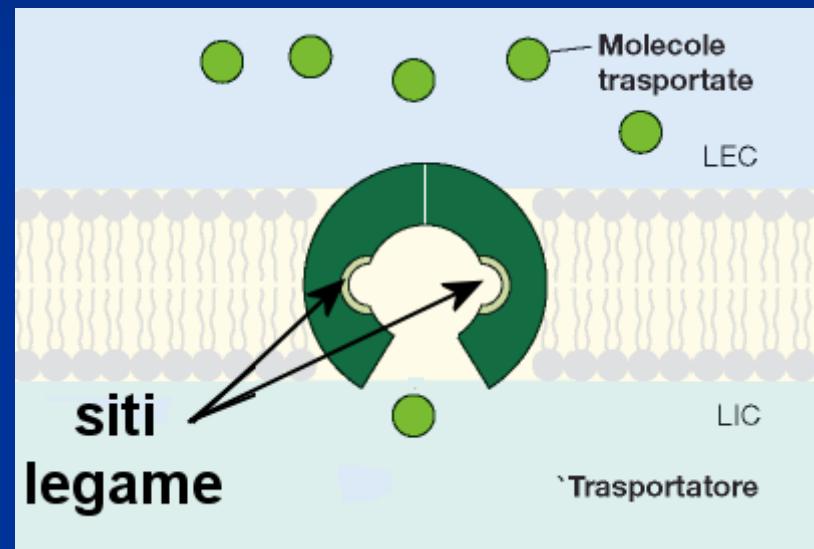
- **Specificità:** ogni proteina carrier e' specializzata nel trasportare una certa sostanza o composti chimici strettamente simili. Cio' genera una competizione tra sostanze chimicamente simili che influisce sulla quantità e velocità di trasporto (competizione)
- **Saturazione:** la membrana plasmatica ha un numero finito di proteine carrier. Quando tutti i siti di legame di tutte le proteine carrier specifiche per una certa sostanza sono impegnati si raggiunge la massima quantità di sostanza trasportabile ("trasporto massimo").



- La diffusione facilitata e' un trasporto di tipo passivo
- Ha molte analogie con la diffusione semplice:
  - Dipende dal gradiente di concentrazione, in quanto sul versante dove vi e' una maggiore concentrazione di molecole, maggiore sara' la probabilità di occupazione dei siti di legame
  - Prima del raggiungimento del trasporto massimo, la velocità di trasporto e' proporzionale al gradiente di concentrazione
- Oltre il trasporto massimo, la velocità di trasporto rimane costante

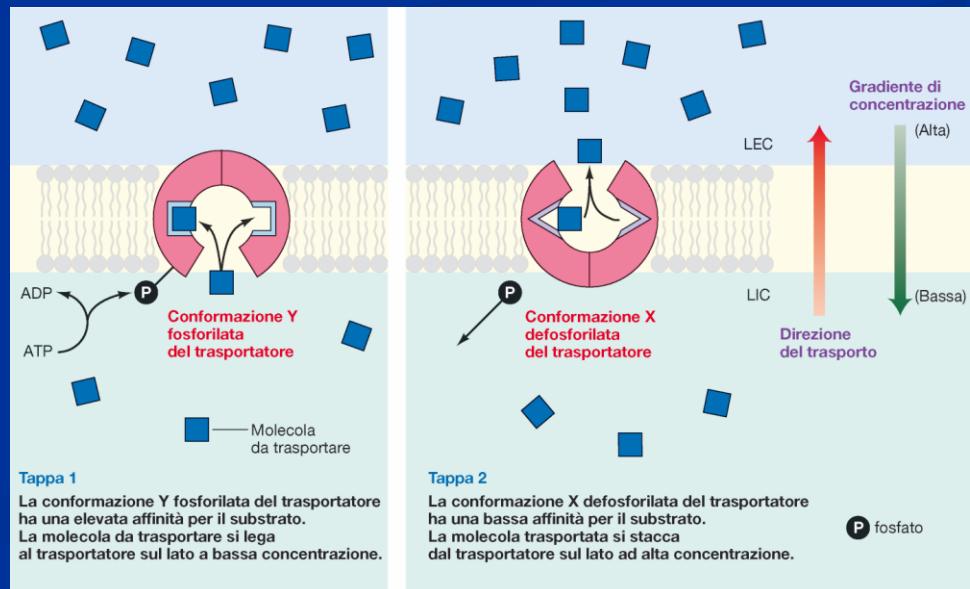


- Alcune proteine carrier sono in grado di effettuare un **trasporto di tipo attivo**, che richiede la fornitura di energia in quanto le molecole sono trasportate in opposizione al loro gradiente di concentrazione
- In questo caso, il sito di legame della proteina carrier ha una maggiore affinità per la molecola da trasportare sul versante della membrana a bassa concentrazione
- Anche in questo caso si ha un effetto di saturazione, come nella diffusione facilitata

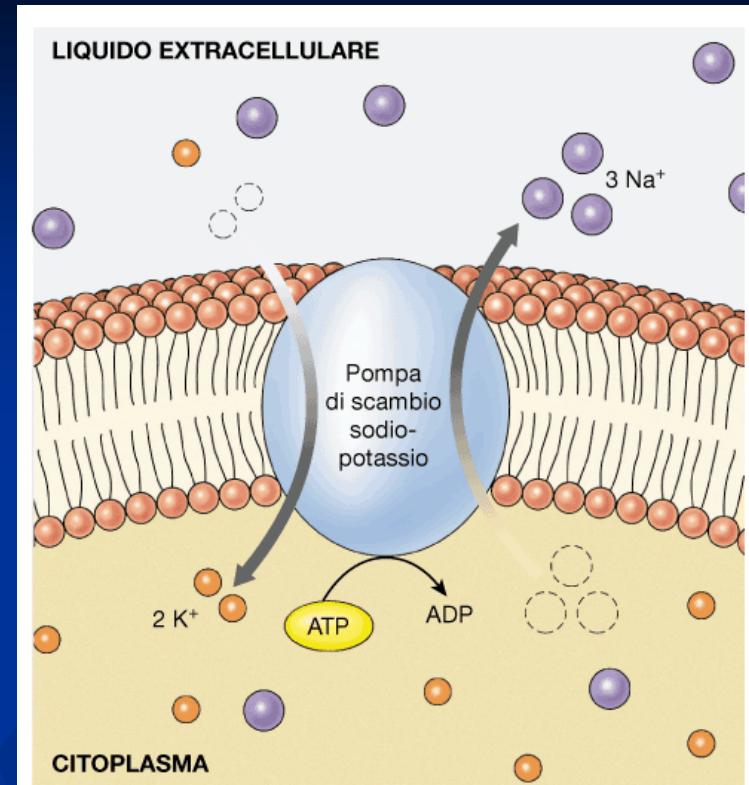
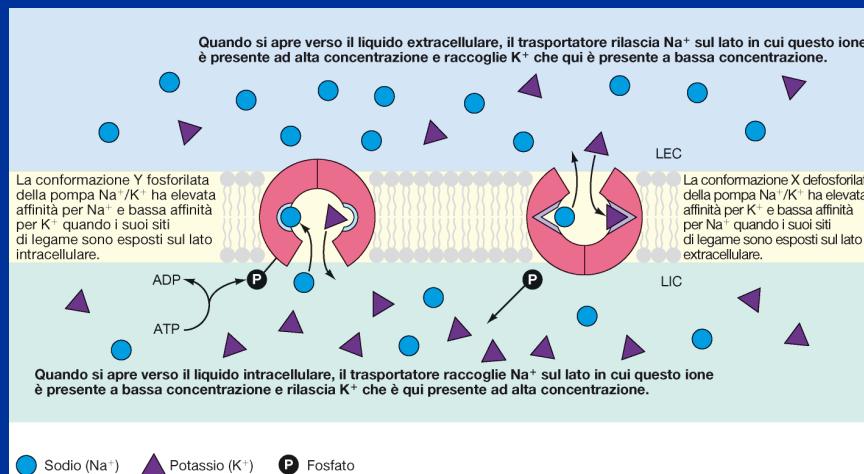


- Per effetto della fosforilazione dell'ATP ( $ATP = ADP + P_i$ ) il gruppo fosforico inorganico libero  $P_i$  si fissa alla proteina carrier.
- La fosforilazione aumenta l'affinità del sito di legame ad una certa molecola quando la proteina carrier è esposta sul suo versante a bassa concentrazione
- La molecola si fissa al sito di legame. Il connubio sito-molecola causa la variazione della conformazione della proteina, che espone il sito di legame sul versante ad alta concentrazione
- Il cambiamento di conformazione è accompagnato da una defosforilazione (distacco  $P_i$ ) che riduce l'affinità del sito per la molecola
- La molecola si stacca dalla proteina e la proteina carrier modifica di nuovo la sua conformazione

ATP: adenosintrifosfato, estere trifosforico dell'adenosina, presente negli organismi viventi. La sua funzione fondamentale è di trasportare e immagazzinare (sotto forma di energia chimica) l'energia necessaria per i processi metabolici cellulari



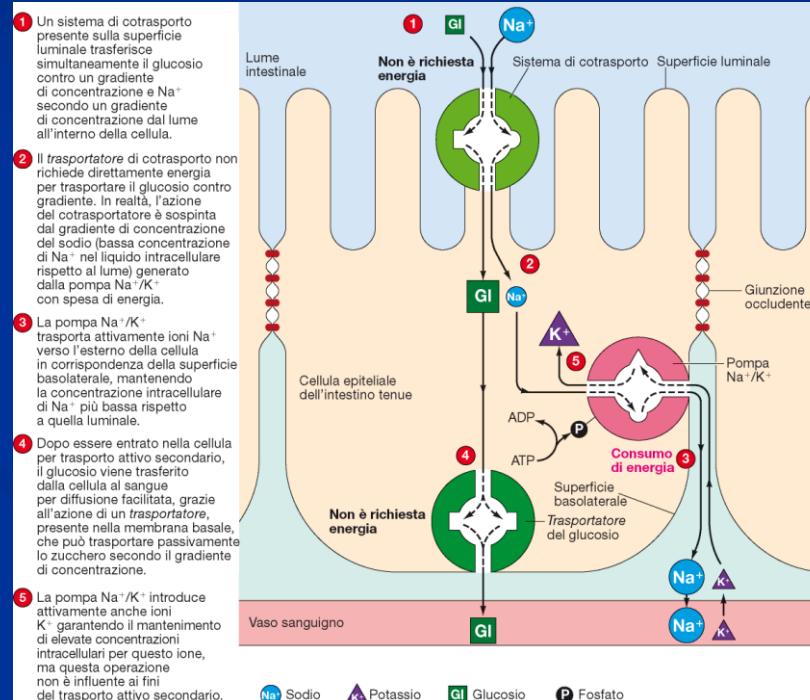
- Nel nostro organismo ci sono processi di trasporto attivo semplici, che trasportano un singolo tipo di molecola (pompa idrogenionica), o più complessi, in grado di trasportare più molecole simultaneamente, nello stesso verso o sequenzialmente in versi opposti
- Pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ : la pompa sodio/potassio (presente in tutte le cellule perché svolge varie funzioni omeostatiche) trasporta sequenzialmente 3 ioni  $\text{Na}^+$  dall'interno della cellula verso l'esterno e 2 ioni  $\text{K}^+$  in verso opposto, sempre grazie alla fosforilazione



**Figura 3-19 Pompa di scambio sodio-potassio.** Il funzionamento della pompa di scambio sodio-potassio è un esempio di trasporto attivo. Per ciascun ATP convertito in ADP, la proteina chiamata sodio-potassio ATPasi trasporta tre  $\text{Na}^+$  fuori dalla cellula e due  $\text{K}^+$  dentro la cellula.

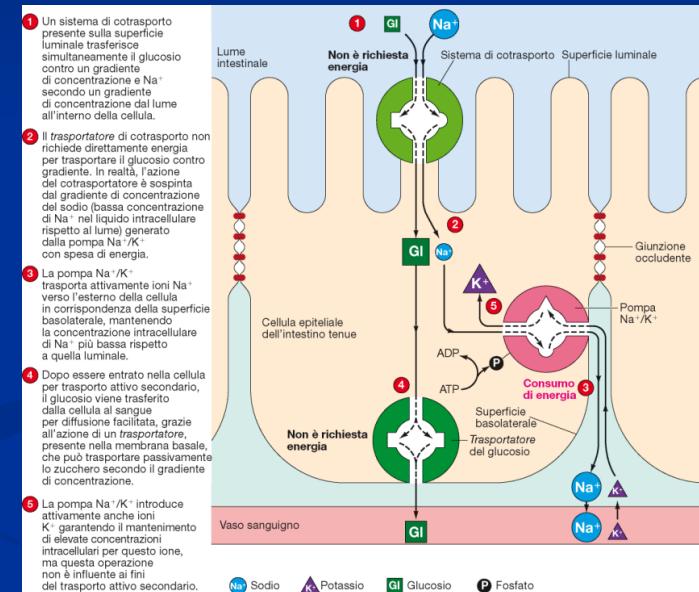
# Trasporto attivo secondario

- Il trasporto attivo secondario sfrutta l'energia cinetica di uno ione, che si muove passivamente secondo il suo gradiente di concentrazione, per trasportare una molecola o un altro ione, anche contro il loro gradiente di concentrazione
- Il gradiente di concentrazione del primo ione è mantenuto costante mediante consumo di ATP (es. presenza pompa)
- E' un trasporto:
  - attivo: perché il trasporto della molecola o del secondo ione può avviene contro il loro gradiente di concentrazione
  - secondario: perché non utilizza direttamente energia (ATP)

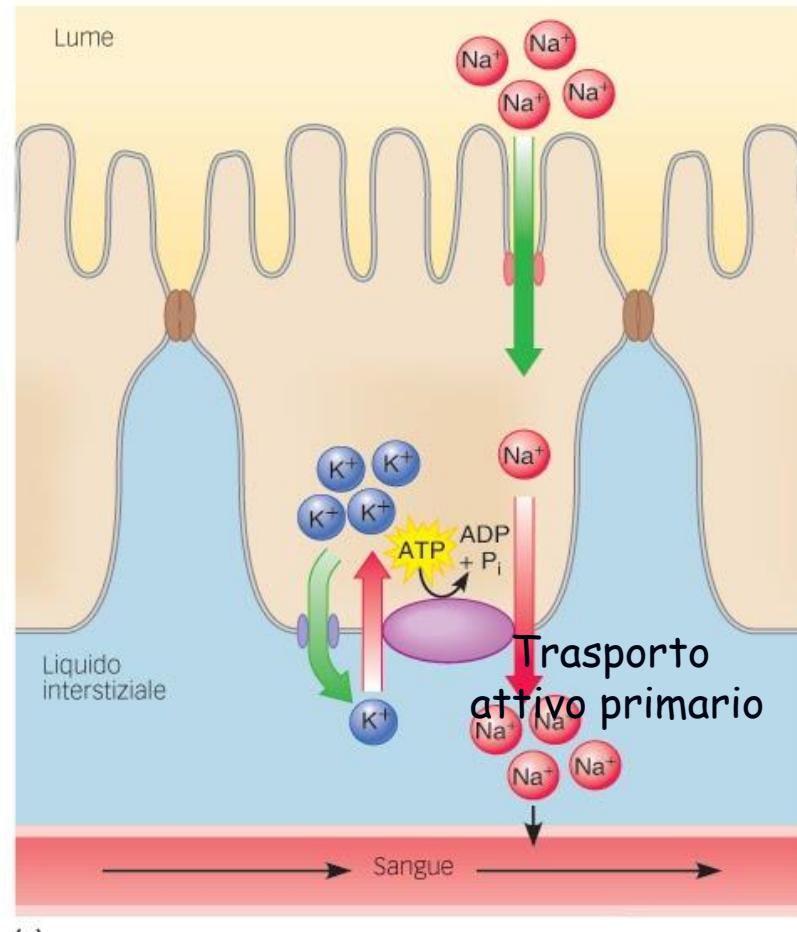


## Trasporto attivo secondario

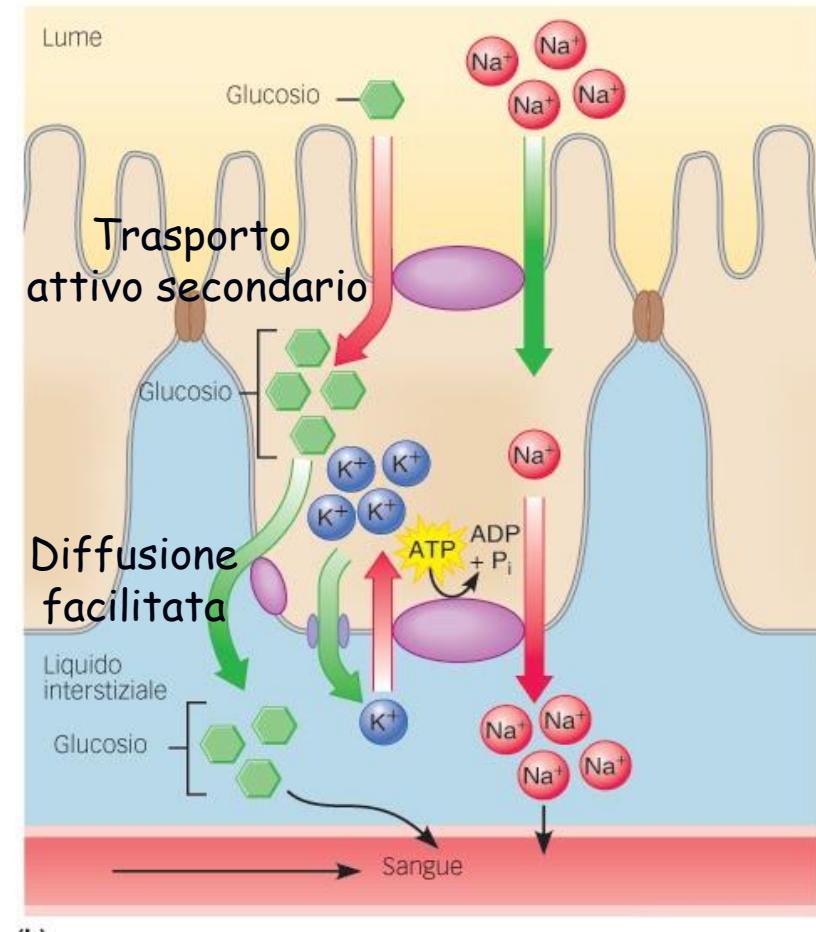
- In questo caso le proteine carrier hanno due siti di legame specifici per due molecole chimicamente differenti e sono dette trasportatori secondari o cotrasportatori
- La presenza di un gradiente di concentrazione ionica (maggiormente frequente per  $\text{Na}^+$ ) ai lati della membrana e la presenza di una pompa che opera sullo stesso ione, instaurano un processo di trasporto in grado di cotrasportare un'altra molecola contro un suo gradiente di concentrazione
- L'energia necessaria per questo trasporto non è fornita al cotrasportatore, bensì alla pompa che è necessaria per mantenere costante il gradiente di concentrazione ionica
- Il legame ione-sito al trasportatore secondario aumenta l'affinità per un'altra molecola (es. glucosio)
- Stabilito questo legame, il cotrasportatore cambia la sua configurazione e rilascia lo ione per effetto del suo gradiente di concentrazione e la molecola per diminuita affinità di legame
- Il trasporto dello ione avviene secondo il suo gradiente di concentrazione (mantenuto tale per effetto della pompa ionica)
- Il trasporto della molecola avviene contro il suo gradiente di concentrazione



# Trasporto del glucosio dal lume intestinale al sangue



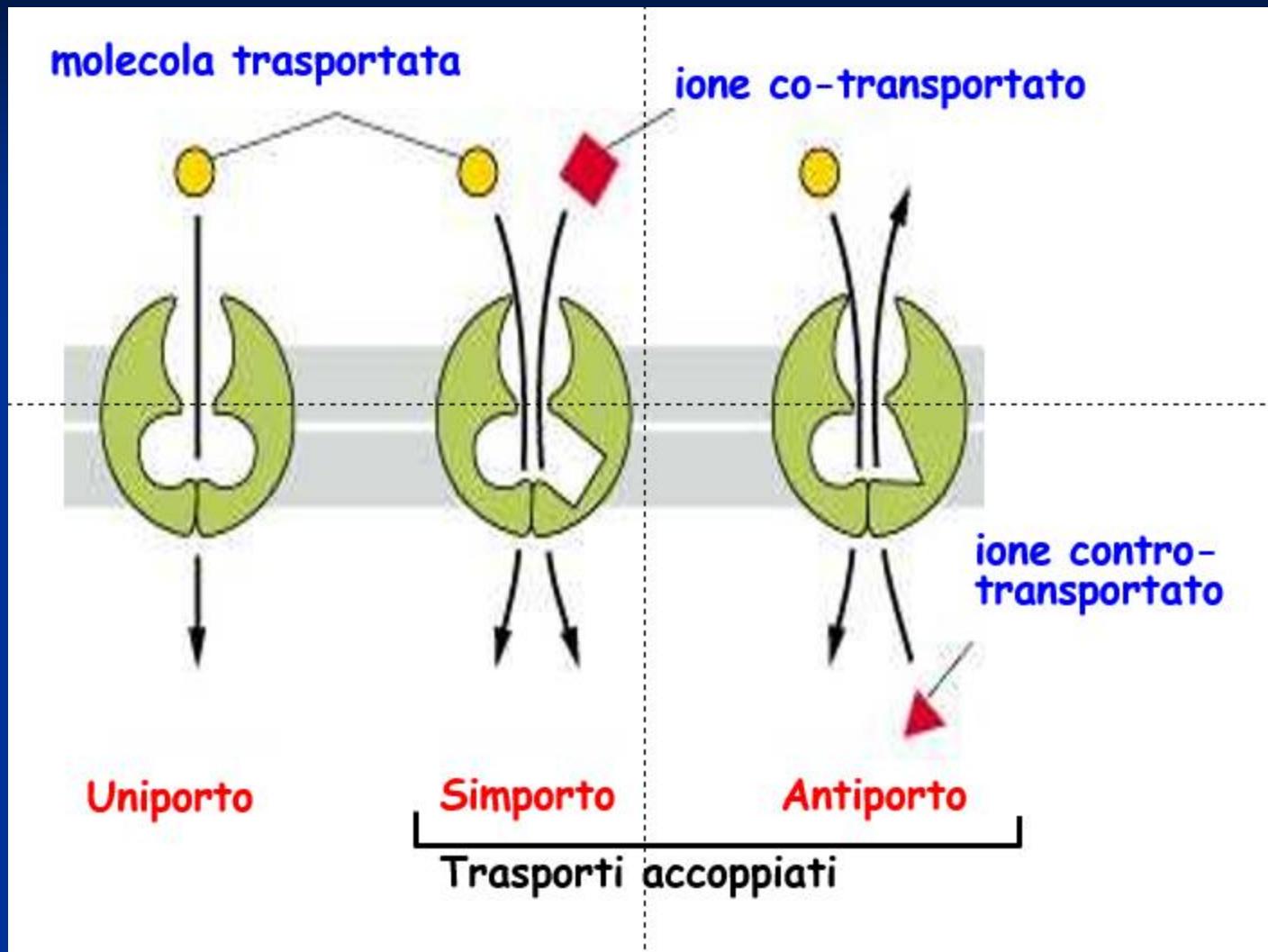
(a)



(b)

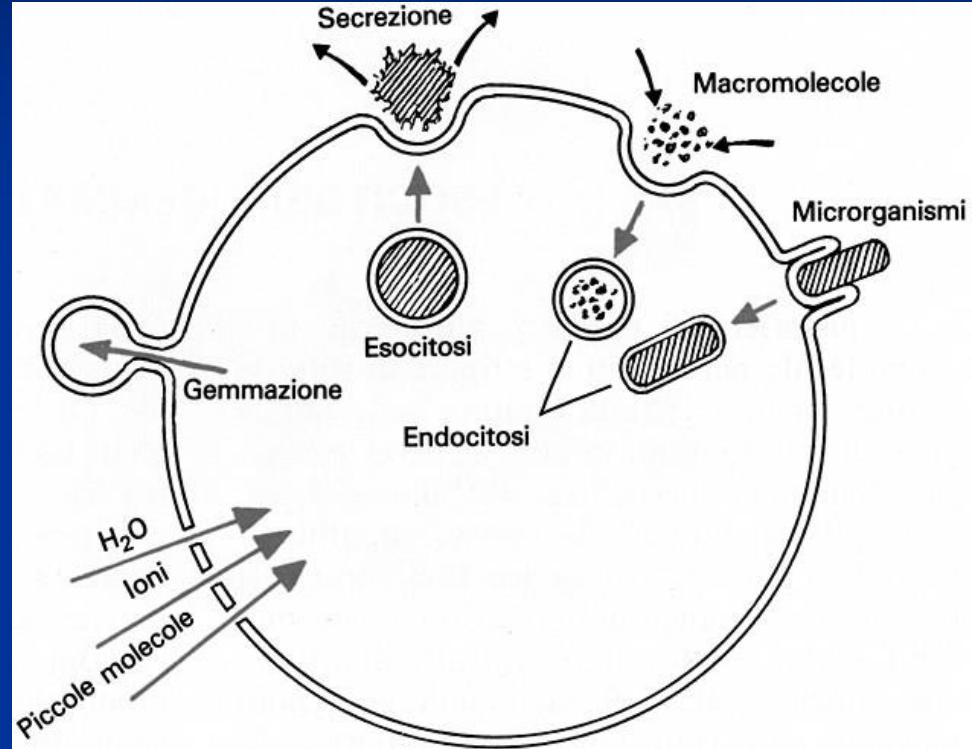
Figura 4.24 Meccanismi del trasporto epiteliale di soluti. (a) Assorbimento di ioni  $\text{Na}^+$ . (b) Assorbimento di glucosio e di ioni  $\text{Na}^+$ .

**Trasporto attivo che utilizza l'energia di un gradiente di concentrazione o di un gradiente elettrochimico che è stato precedentemente creato da un trasporto attivo primario.**



## Trasporto vescicolare

- Questo tipo di trasporto attivo e' in grado di trasportare grandi molecole polari e plurimolecolari che devono uscire dalla cellula (**esocitosi** - ormoni) o che devono entrarvi (**endocitosi**)
- Questo tipo di trasporto richiede energia cellulare per la formazione di una vescicola delimitata da membrana



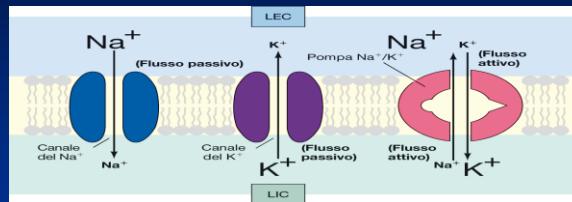
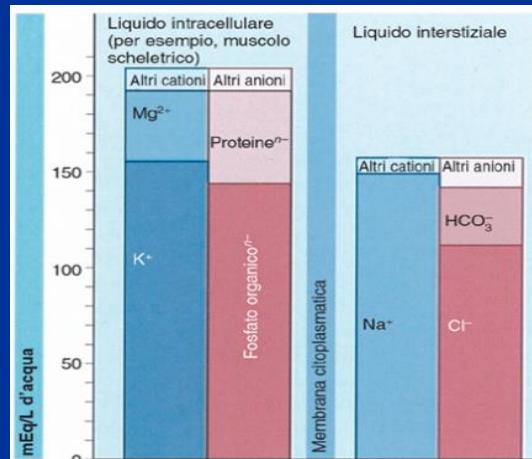
Potenziale di  
Membrana a Riposo

e

Potenziale d'azione

■ **Potenziale di membrana a Riposo (PR):** tutte le cellule del nostro organismo presentano una ddp tra l'interno e l'esterno della cellula (da  $-5$  mV a  $-100$  mV; tipico  $-70$  mV) a causa di una differente concentrazione di cariche elettriche (ioni) in prossimità della membrana cellulare

- Liquido extracellulare (LEC) e liquido intracellulare (LIC o citosol) hanno differenti composizioni
- LEC contiene elevate concentrazioni di
  - ioni sodio ( $\text{Na}^+$ ): diffondono attraverso canali ionici dedicati (da LEC a LIC)
  - ioni cloruro ( $\text{Cl}^-$ ): bassa diffusione attraverso membrana (trascutibile)
- LIC contiene elevate concentrazioni di:
  - ioni potassio ( $\text{K}^+$ ): diffondono attraverso canali ionici dedicati (da LIC a LEC)
  - proteine cariche negativamente: non possono diffondere attraverso membrana



La membrana cellulare possiede canali specifici per  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  e pompe di scambio sodio-potassio che mantengono costante la concentrazione di questi ioni nel LEC e nel LIC: fuoriuscita dal LIC di 3  $\text{Na}^+$  e ingresso nel LIC di 2  $\text{K}^+$

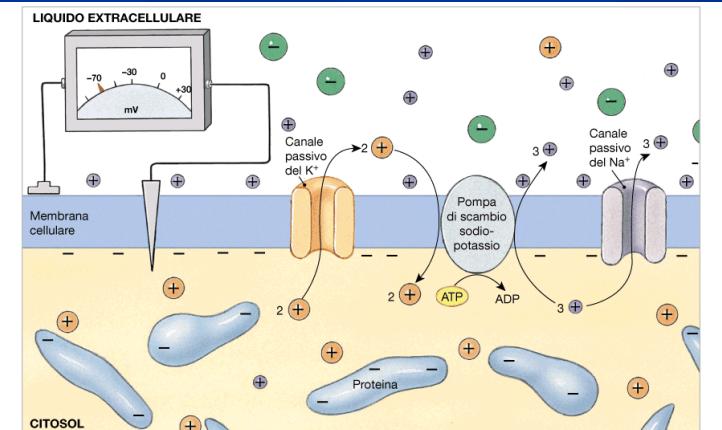
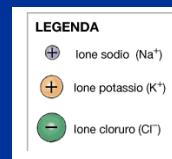
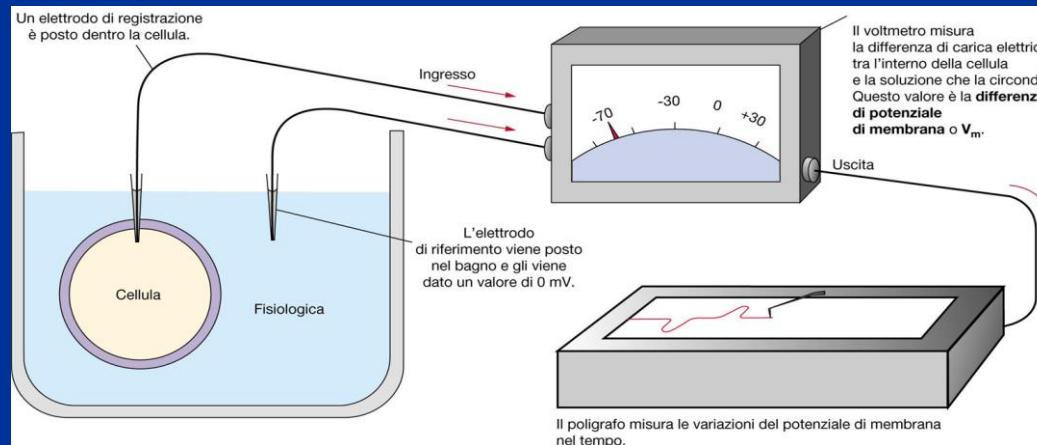


Figura 12-9 Introduzione al potenziale di riposo. Il potenziale di riposo è il potenziale di membrana di una cellula "indisturbata". Il doppio strato di fosfolipidi della membrana cellulare è rappresentato dalla banda azzurra. L'icona pilota nel riquadro sopra mette in evidenza il potenziale di riposo per indicare "tu sei qui!".

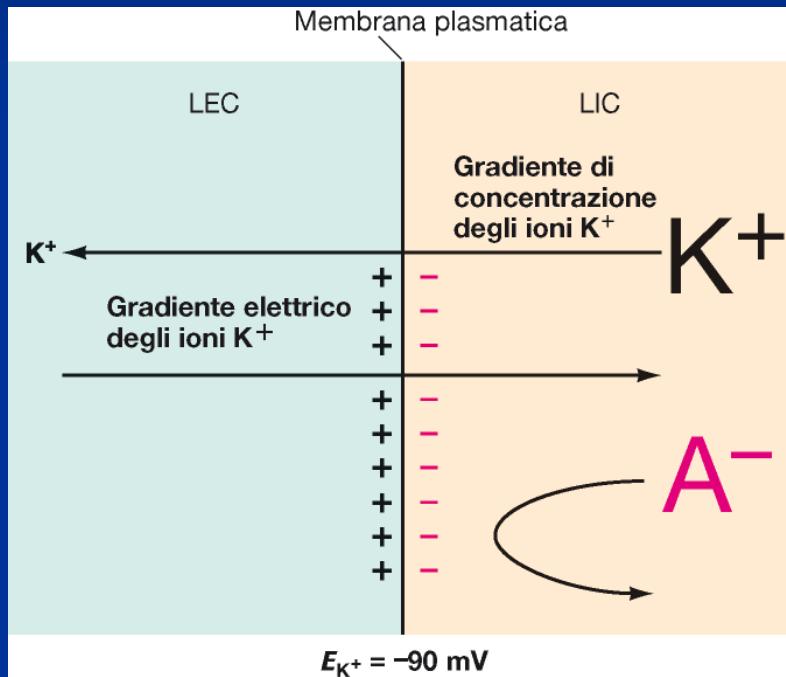
Cellula	Pot. di membrana
Assone gigante	– 70 mV
Fibra muscolare	– 90 mV
Globulo rosso	– 10 mV
Neurone di gatto	– 80 mV
Uovo di riccio	– 40 mV



Per calcolare il PR esaminiamo il potenziale instaurato dalla diffusione di singoli ioni:  $K^+$  e  $Na^+$

# Singoli effetti della diffusione degli ioni sul PR:

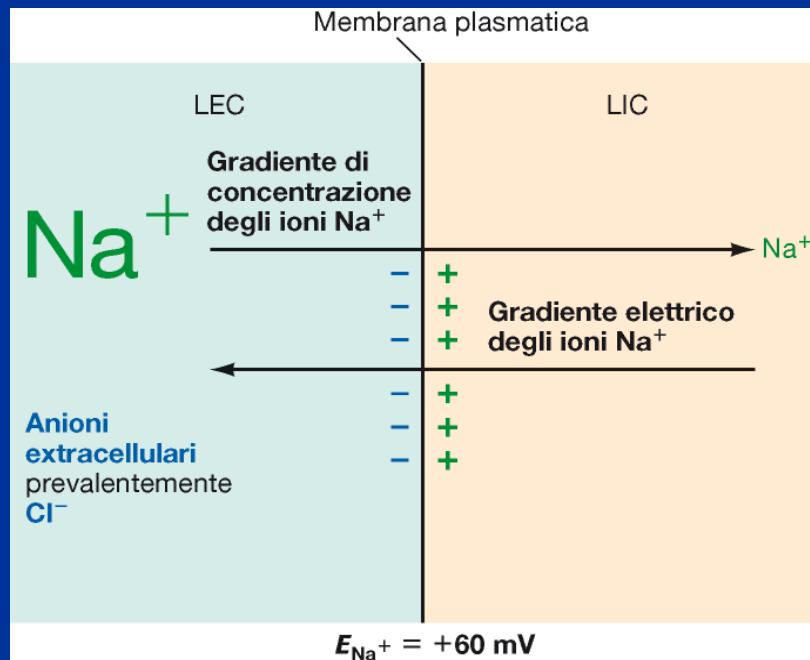
## ■ Ioni $K^+$



- 1 Il gradiente di concentrazione tende a far uscire dalla cellula gli ioni  $K^+$ .
- 2 L'esterno della cellula diviene sempre più positivo via via che gli ioni  $K^+$  carichi positivamente passano all'esterno sospinti dal proprio gradiente di concentrazione.
- 3 La membrana è impermeabile alle grosse proteine anioniche intracellulari ( $A^-$ ). L'interno della cellula diviene più negativo via via che gli ioni  $K^+$  carichi positivamente escono dalla cellula, lasciandosi dietro gli anioni proteici  $A^-$ .
- 4 Il risultante gradiente elettrico tende a far entrare gli ioni  $K^+$  nella cellula.
- 5 Il flusso netto di ioni  $K^+$  cessa quando il gradiente elettrico orientato verso l'interno controbilancia esattamente il gradiente di concentrazione orientato verso l'esterno. Il potenziale di membrana esistente in queste condizioni rappresenta il potenziale di equilibrio per il  $K^+$ ,  $E_{K^+} = -90 \text{ mV}$ .

# Singoli effetti della diffusione degli ioni sul PR:

## ■ Ioni $\text{Na}^+$



- 1 Il gradiente di concentrazione degli ioni  $\text{Na}^+$  spinge questi ioni a entrare nella cellula.
- 2 L'interno della cellula diviene sempre più positivo man mano che gli ioni  $\text{Na}^+$  carichi positivamente passano all'interno sospinti dal proprio gradiente di concentrazione.
- 3 L'esterno diviene più negativo perché gli ioni  $\text{Na}^+$  passano all'interno lasciandosi dietro nel liquido extracellulare gli anioni, prevalentemente  $\text{Cl}^-$ , non più bilanciati.
- 4 Il risultante gradiente elettrico tende a far uscire gli ioni  $\text{Na}^+$  dalla cellula.
- 5 Il flusso netto di ioni  $\text{Na}^+$  cessa quando il gradiente elettrico orientato verso l'esterno controbilancia esattamente il gradiente di concentrazione orientato verso l'interno. Il potenziale di membrana esistente in queste condizioni rappresenta il potenziale di equilibrio per il  $\text{Na}^+$ ,

$$E_{\text{Na}^+} = +60 \text{ mV}$$

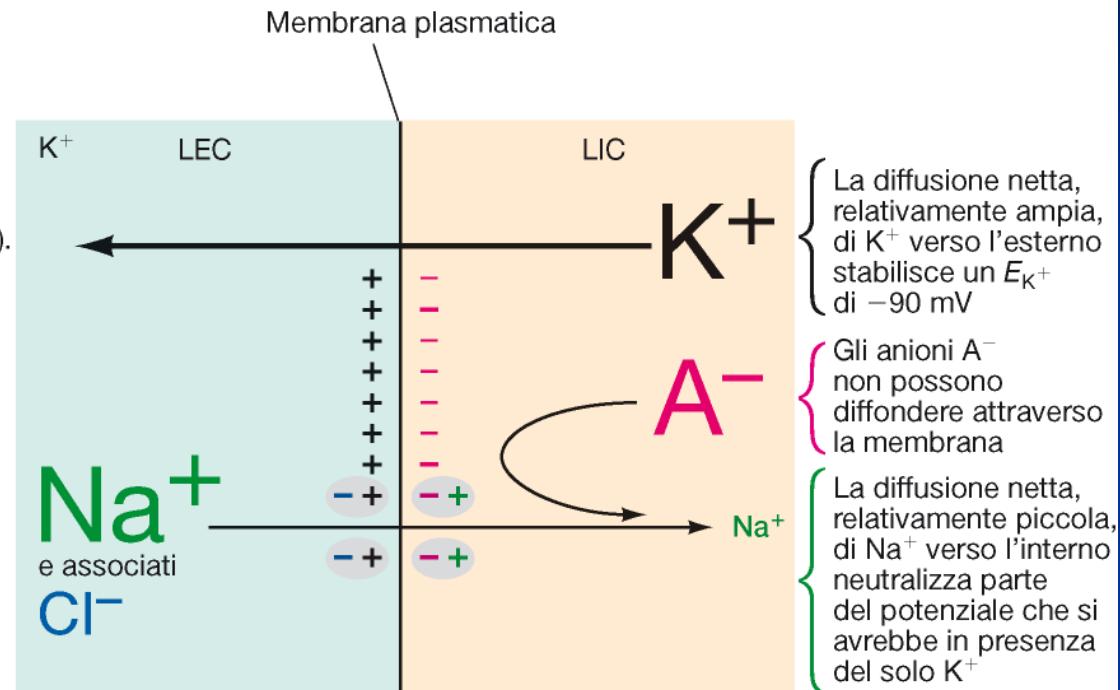
1 La pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  trasporta attivamente  $\text{Na}^+$  fuori della cellula e  $\text{K}^+$  dentro la cellula, mantenendo alta la concentrazione degli ioni  $\text{Na}^+$  nel liquido extracellulare e alta la concentrazione degli ioni  $\text{K}^+$  nel liquido intracellulare.

2 In virtù dei gradienti di concentrazione esistenti attraverso la membrana, gli ioni  $\text{K}^+$  tendono a spostare il potenziale di membrana verso il loro potenziale di equilibrio ( $E_{\text{K}^+} = -90 \text{ mV}$ ), mentre gli ioni  $\text{Na}^+$  tendono a spostarlo verso il proprio potenziale di equilibrio ( $E_{\text{Na}^+} = +60 \text{ mV}$ ).

3 L'effetto degli ioni  $\text{K}^+$  è tuttavia dominante a causa del fatto che la membrana è più permeabile a questi ioni. Di conseguenza, il potenziale di membrana ( $-70 \text{ mV}$ ) è più vicino a  $E_{\text{K}^+}$  che a  $E_{\text{Na}^+}$ .

4 Durante lo stabilirsi del potenziale di riposo, la diffusione netta, relativamente ampia, degli ioni  $\text{K}^+$  verso l'esterno non genera un potenziale di  $-90 \text{ mV}$  essendo la membrana a riposo leggermente permeabile anche agli ioni  $\text{Na}^+$  e la diffusione netta, relativamente piccola, degli ioni  $\text{Na}^+$  verso l'interno neutralizza (aree in grigio) parte del potenziale che sarebbe generato dalla diffusione dei soli ioni  $\text{K}^+$ . Questa azione contrapposta esercitata dagli ioni  $\text{Na}^+$  fa sì che il potenziale di riposo si fermi a  $-70 \text{ mV}$ , un valore leggermente inferiore a  $E_{\text{K}^+}$ .

5 Le proteine intracellulari caricate negativamente ( $\text{A}^-$ ) e incapaci di permeare la membrana rimangono non bilanciate all'interno della cellula durante il flusso netto uscente degli ioni carichi positivamente, sicché l'interno della cellula è più negativo rispetto all'esterno.



( $\text{A}^-$  = grossi anioni proteici intracellulari)

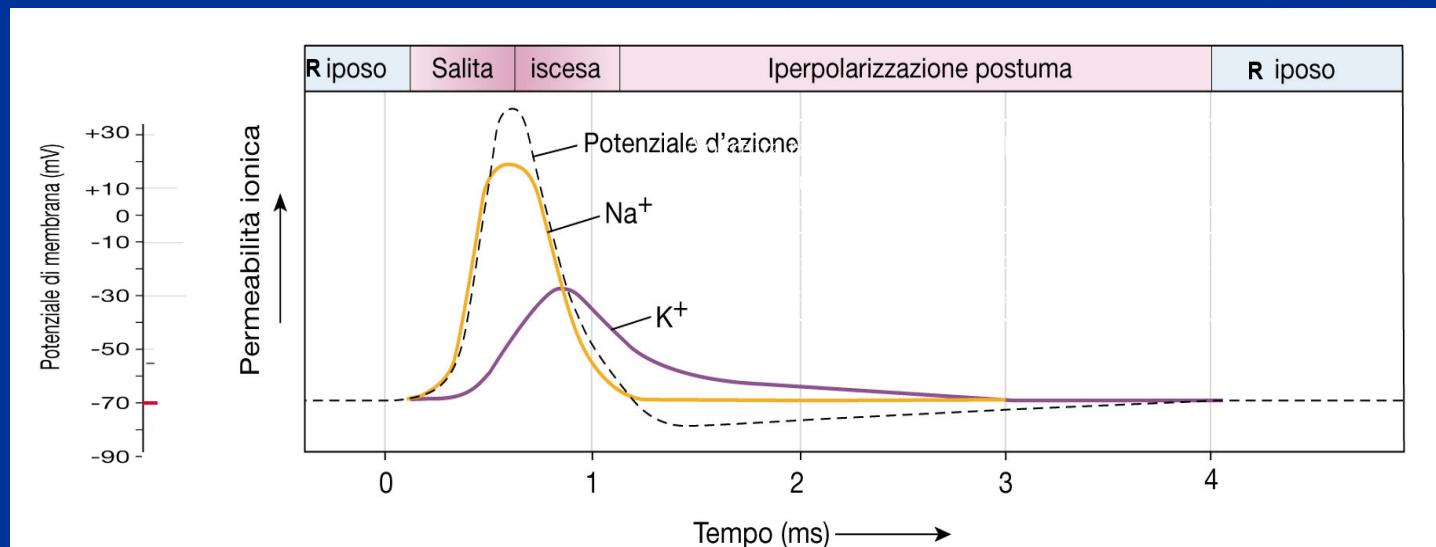
## Eq. di Goldman-Hodgkin-Katz:

$$PR = -\frac{RT}{F} \ln \left[ \frac{(P_K K_{int}^+ + P_{Na} Na_{int}^+)}{(P_K K_{est}^+ + P_{Na} Na_{est}^+)} \right]$$

- PR = potenziale a riposo
- R: cost. dei gas
- T: temperatura assoluta
- F: cost. di Faraday
- $P_X$ : permeabilità membrana per X
- $X^+_{int}/_{est}$ : conc. interna/esterna di  $X^+$

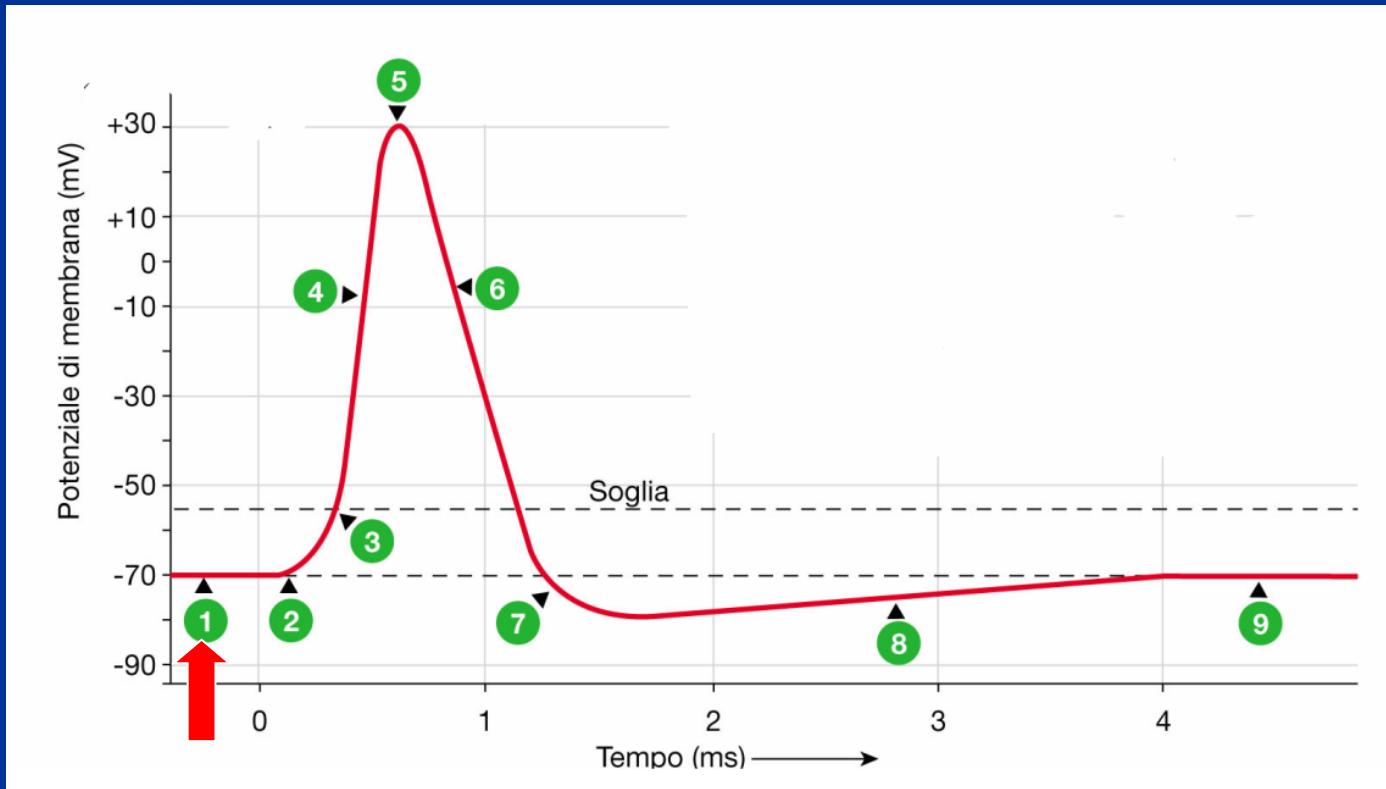
**Potenziale d'azione (PA):** variazione del potenziale di membrana che si propaga lungo la membrana di cellule eccitabili (neuroni, muscolari e cardiache). Questa variazione è il risultato di variazioni consecutive della permeabilità della membrana a ioni potassio  $K^+$  e ioni sodio  $Na^+$

La membrana delle cellule eccitabili ha anche canali ionici regolati (ligando e voltaggio dipendenti). Quando un particolare stimolo (es. sostanza chimica) agendo su specifici canali regolati modifica il potenziale di membrana rendendolo meno negativo oltre un certo valore detto “soglia”, i canali voltaggio-dipendenti per  $Na^+$  e  $K^+$  si aprono, con una differente tempistica, innescando prima una depolarizzazione (potenziale di membrana positivo) e successivamente una ripolarizzazione (potenziale di membrana negativo)

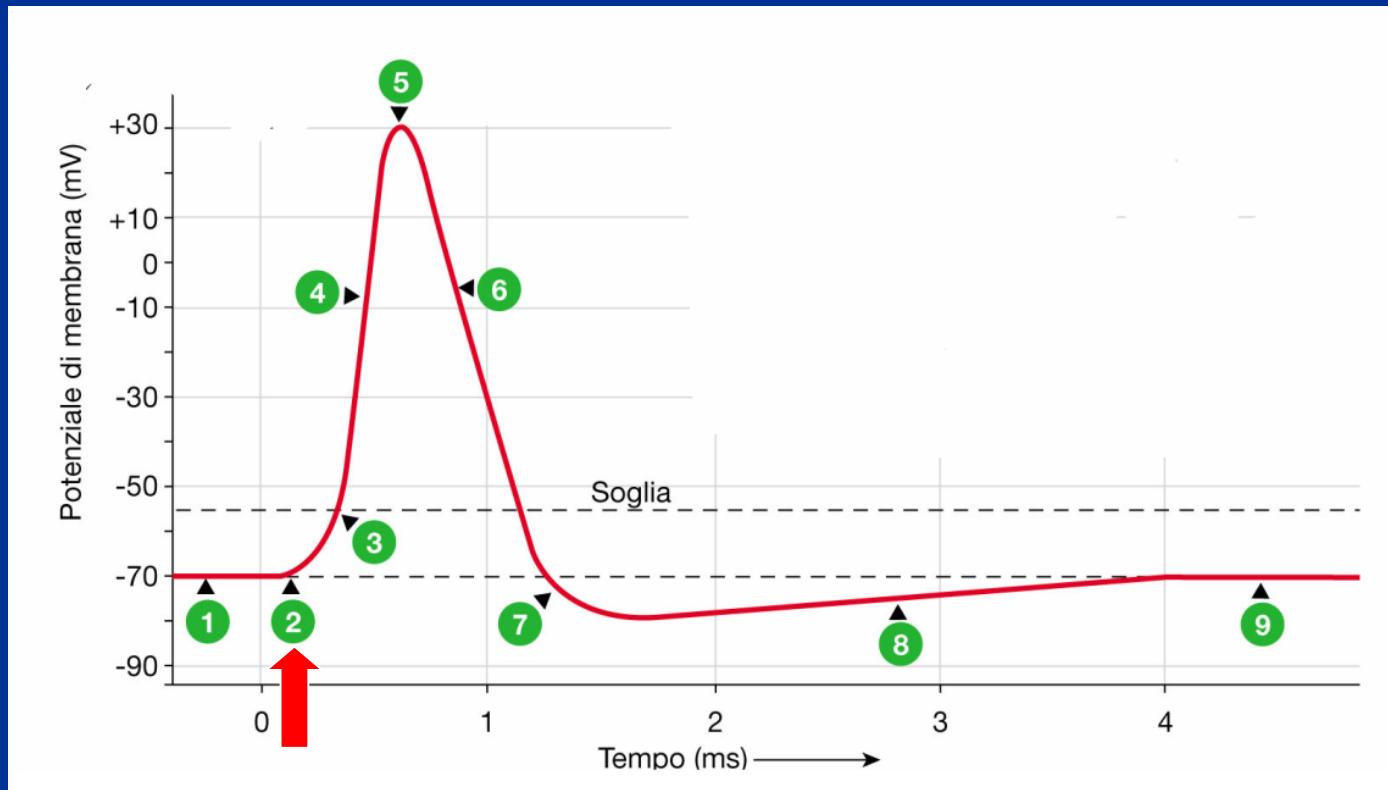


## ■ Fase1 - Situazione di partenza:

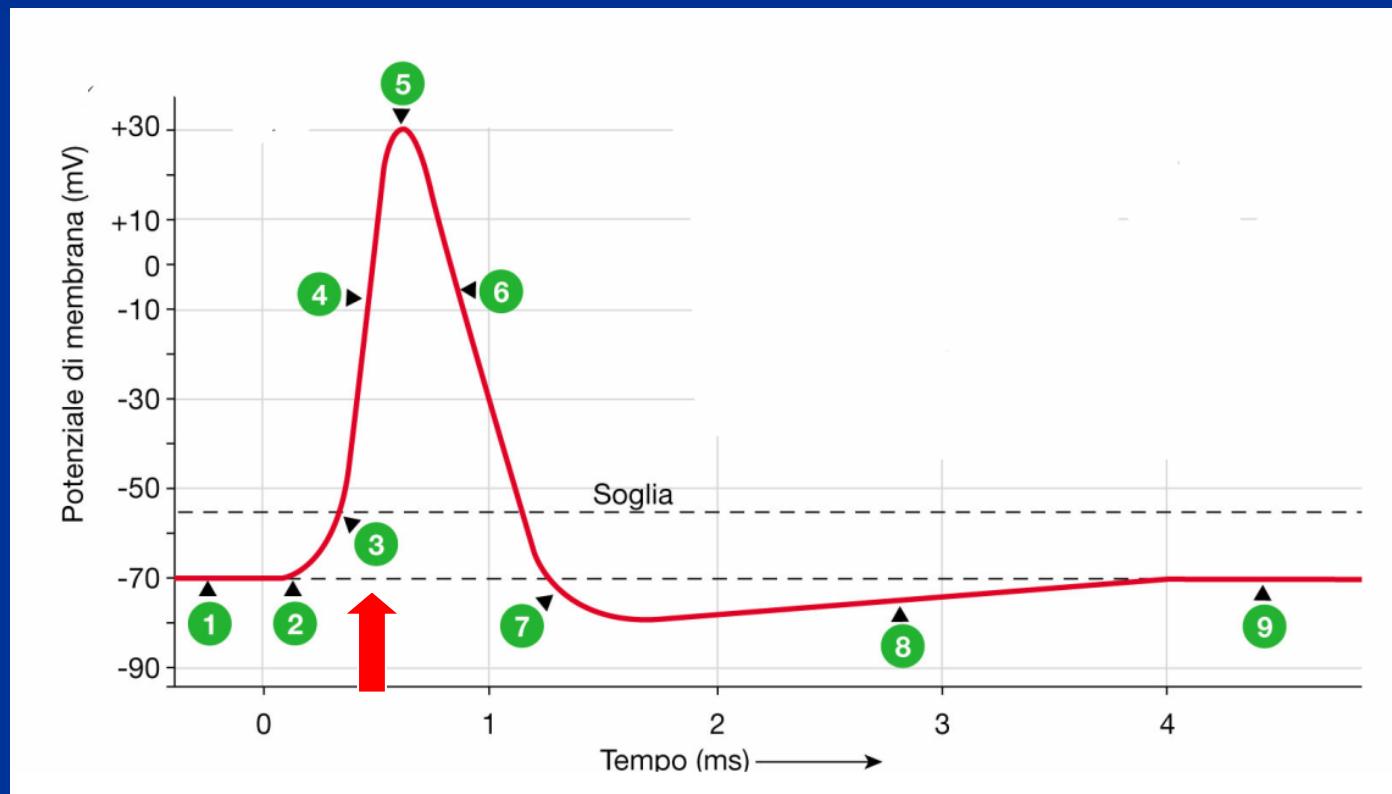
- Potenziale di membrana a riposo (es. -70 mV)
- Canali ionici non regolati per  $K^+$  aperti in numero maggiore rispetto ai canali ionici  $Na^+$
- Canali ionici voltaggio-dipendenti per  $K^+$  e  $Na^+$  chiusi



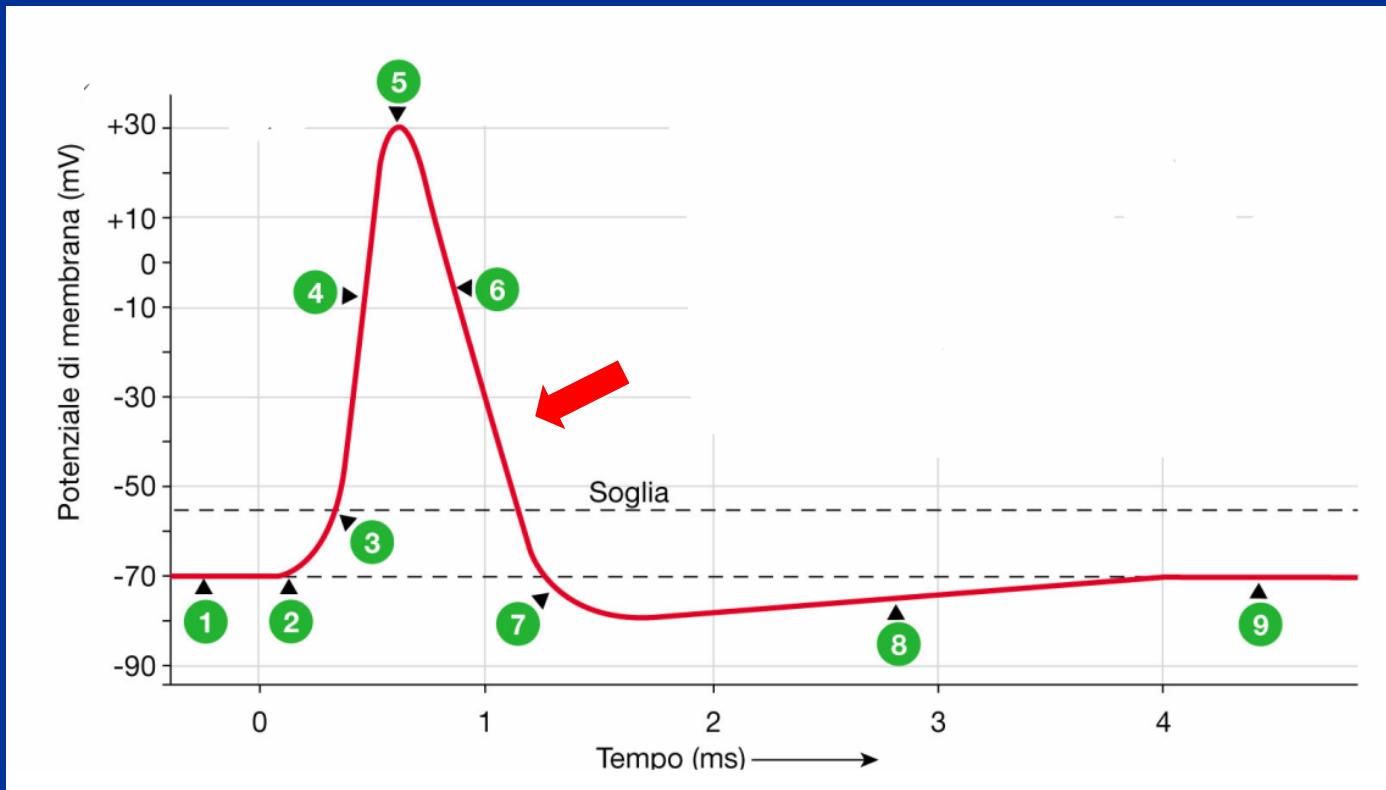
- Fase 2 – Arrivo stimolazione esterna: una stimolazione esterna provoca l'apertura di un certo numero di canali ionici voltaggio-dipendenti per il  $\text{Na}^+$
- $\text{Na}^+$  inizia ad entrare all'interno della cellula depolarizzandola (potenziale di membrana diventa sempre meno negativo)



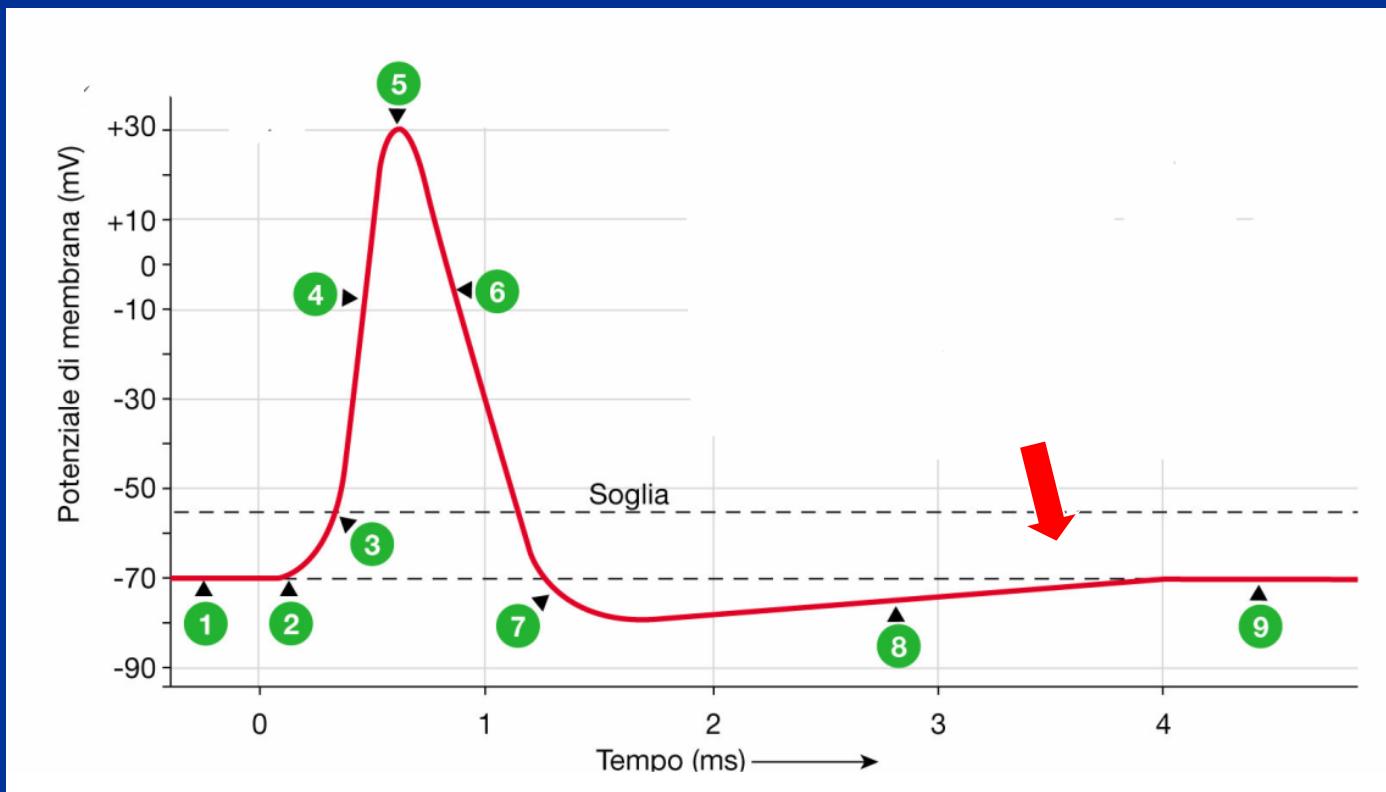
- Fasi 3 e 4 - Raggiungimento del valore di soglia della depolarizzazione: quando il potenziale di membrana della cellula arriva ad un valore caratteristico di soglia (pari a circa  $-55$  mV), si ha una massiva e rapida apertura dei canali voltaggio-dipendenti per  $\text{Na}^+$  e la cellula si depolarizza ancor più velocemente. Il potenziale di membrana raggiunge valori positivi compresi tra  $+30$ mV e  $+45$ mV

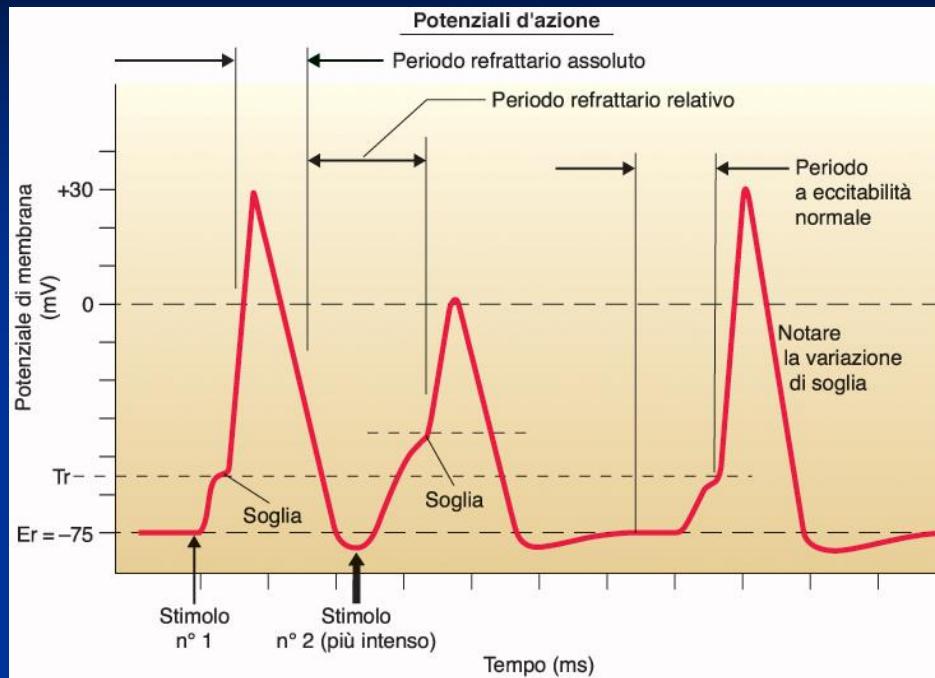


- Fasi 5,6 e 7 – I canali del  $\text{Na}^+$  iniziano a chiudersi, mentre molti canali voltaggio-dipendenti del  $\text{K}^+$  iniziano ad essere aperti: la fuoriuscita di  $\text{K}^+$  riporta il potenziale di membrana verso valori negativi (ripolarizzazione), anche inferiori al valore del potenziale di riposo: iperpolarizzazione postuma (fase 7) dovuta all'ingresso di ioni calcio  $\text{Ca}^{++}$  che mantengono aperti anche a valori negativi del potenziale di membrana i canali del  $\text{K}^+$  dipendenti sia dal voltaggio che dal  $\text{Ca}^{++}$



- Fasi 8 e 9: I canali del  $K^+$  iniziano a richiudersi, ristabilendo la situazione di partenza e il potenziale torna al valore di riposo





- **Periodo refrattario assoluto:** dopo che è stato evocato un PA non è possibile evocarne immediatamente un altro per l'inattivazione dei canali del  $\text{Na}^+$  che dura per qualche ms dopo che la membrana si è ripolarizzata
- **Periodo refrattario relativo:** dopo l'intervallo refrattario assoluto c'è un periodo refrattario relativo, durante il quale è possibile evocare un PA solo mediante stimoli di intensità superiore ai precedenti, che però genera potenziali d'azione di intensità ridotta

## TABELLA RIASSUNTIVA 12-3 Generazione di un potenziale d'azione

### FASE 1: Depolarizzazione al valore soglia

- Una depolarizzazione graduata genera un'area di eccitabilità della membrana a livello di soglia ( $-60$  mV).

### FASE 2: Attivazione dei canali del sodio e rapida depolarizzazione

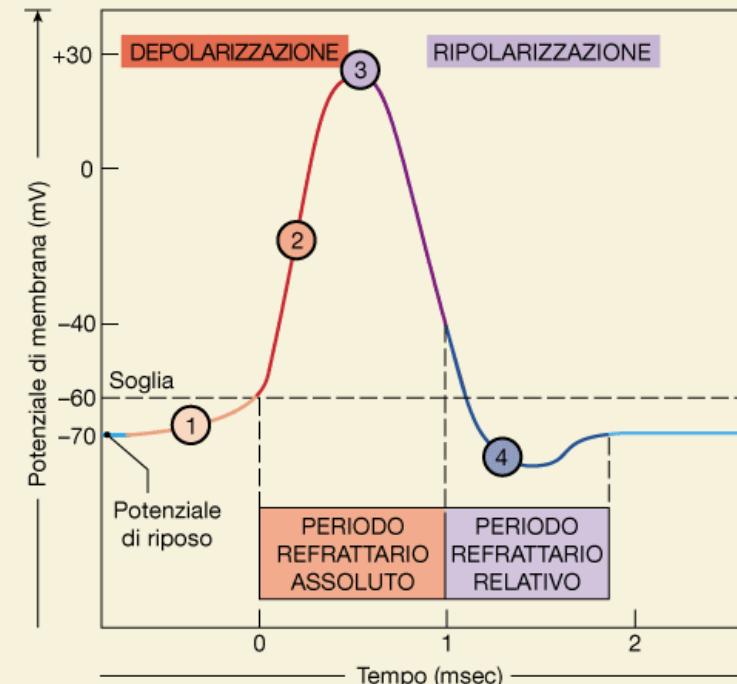
- I canali del sodio voltaggio-dipendenti si aprono (attivazione dei canali del sodio).
- Gli ioni sodio, guidati da attrazione elettrica e gradiente chimico, fluiscono nella cellula.
- Il potenziale di membrana passa dal livello di soglia ( $-60$  mV) a  $+30$  mV.

### FASE 3: Inattivazione dei canali del sodio e attivazione dei canali del potassio

- I canali del sodio voltaggio-dipendenti si chiudono (inattivazione dei canali del sodio) a  $+30$  mV.
- I canali del potassio voltaggio-dipendenti sono ora aperti e gli ioni potassio diffondono fuori dalla cellula.
- Inizia la ripolarizzazione.

### FASE 4: Ritorno alla permeabilità normale

- I canali del sodio voltaggio-dipendenti riprendono le loro proprietà normali in 0,4-1,0 msec. La membrana è nuovamente capace di generare un altro potenziale d'azione se sopraggiunge uno stimolo più intenso del normale.
- I canali del potassio voltaggio-dipendenti cominciano a chiudersi a  $-70$  mV. Poiché non si chiudono tutti contemporaneamente, la perdita di potassio prosegue e si verifica una temporanea iperpolarizzazione a circa  $-90$  mV.
- Alla fine del periodo refrattario relativo, tutti i canali voltaggio-dipendenti sono chiusi e la membrana ritorna al suo potenziale di riposo.



# PA e Contrazione muscolare

