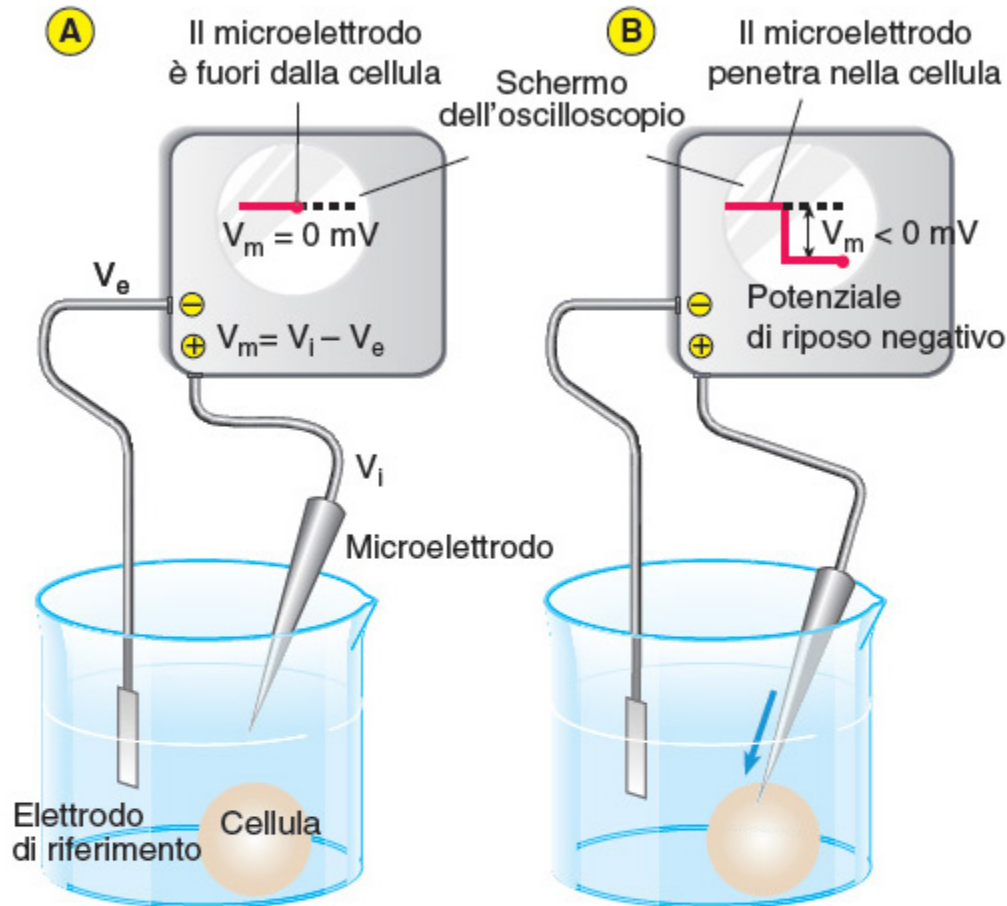


# CAPITOLO 1.2

## POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO



**Figura 2.2** Dispositivo sperimentale per la misura della differenza di potenziale ai capi di una membrana di una cellula a riposo. La cellula è immersa in una soluzione fisiologica.

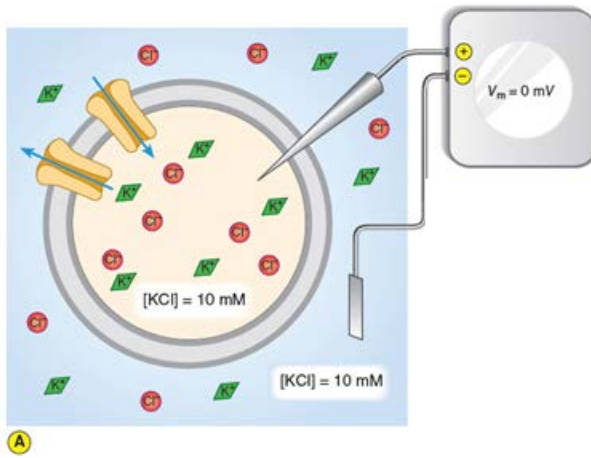
$$V_m = V_i - V_e \quad \text{per convenzione } V_e = 0$$

## PROPRIETÀ DEL POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO:

- Esiste una differenza di potenziale stabile ( $V_m = V_i - V_e$ ) tra interno ed esterno della cellula a riposo
- Prendendo come riferimento il potenziale extracellulare ( $V_e = 0 \text{ mV}$ ), il potenziale di membrana a riposo ( $V_m$ ) delle cellule animali è sempre **negativo** e varia tra **-40 e -100 mV**
- Il potenziale di membrana a riposo costituisce una fonte di energia potenziale per la generazione dei segnali elettrici.

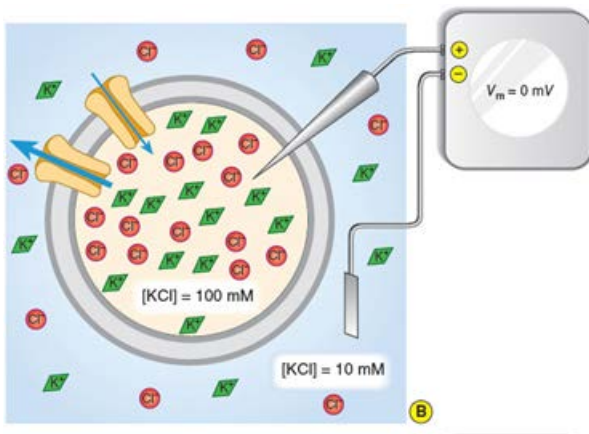
# • Come si genera il potenziale di membrana a riposo

Esempio: cellula permeabile solo al  $K^+$

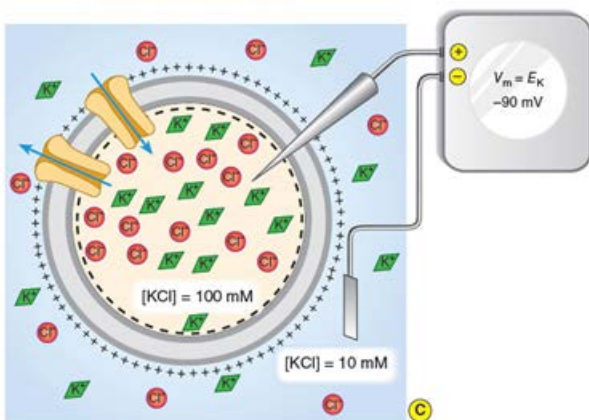


$K^+$  è  $10 \text{ mM}$  all'interno ed all'esterno.

Il flusso netto di  $K^+$  è nullo



$K^+$  è 10 volte più concentrato all'interno rispetto all'esterno, si crea un flusso netto di  $K^+$  uscente



L'accumulo di  $K^+$  all'esterno continua fino a quando il  $K^+$  extracellulare si appone ad un ulteriore movimento di  $K^+$  verso l'esterno: questa condizione corrisponde al raggiungimento della condizione di equilibrio elettrochimico del  $K^+$  ( $E_K$ ).

- All' equilibrio elettrochimico, il gradiente elettrico controbilancia quello chimico.
- Se  $V_m = E_K$  e non esiste alcun flusso netto di corrente.
- Se  $V_m \neq E_K$ , si genera una forza elettromotrice (f.e.m.),

$$\text{f.e.m.} = V_m - E_K$$

- La f.e.m. genera flussi entranti o uscenti attraverso la membrana.

Ad esempio:

Se  $V_m = -90 \text{ mV}$ ,  $E_K = -90 \text{ mV}$ ,

f.e.m. = 0 (flusso netto nullo).

Se  $V_m = -60 \text{ mV}$ ,  $E_K = -90 \text{ mV}$ ,

f.e.m. = +30 mV (ioni  $K^+$  in uscita).

Se  $V_m = -120 \text{ mV}$ ,  $E_K = -90 \text{ mV}$ ,

f.e.m. = -30 mV (ioni  $K^+$  in ingresso).

- L'equazione di Nernst calcola il potenziale di equilibrio elettrochimico di uno ione

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln [x]_e / [x]_i \quad (\text{equazione di Nernst})$$

ad una temperatura di 20° C, con  $z = +1$  il rapporto  $\frac{RT}{zF}$  vale 25.2 mV e ricordando che:

$$\ln x = 2.303 \log x$$

possiamo riscrivere l'equazione di Nernst come:

$$E_x = 58 \text{ mV } \log [x]_e / [x]_i$$

### Esempio:

Consideriamo una membrana permeabile unicamente al  $K^+$ , in cui  $[K]_i = 10 [K]_e$ .

In queste condizioni:

$$\begin{aligned} E_K &= 58 \text{ mV } \log [K]_e / [K]_i \\ &= 58 \text{ mV } \log 0.01 / 0.1 = 58 \text{ mV } \log 1/10 \\ &= -58 \text{ mV} \end{aligned}$$

### Regola:

La differenza di potenziale aumenta di **58 mV** quando il rapporto delle concentrazioni dello ione permeante aumenta **10 volte**.

ione	conc. intracellulare	conc. extracellulare
Na <sup>+</sup>	12 mM	145 mM
K <sup>+</sup>	155 mM	4 mM
Ca <sup>2+</sup>	10 <sup>-7</sup> (M)	1.5 mM
Cl <sup>-</sup>	4.2 mM	123 mM

Applicando l'equazione di Nernst,

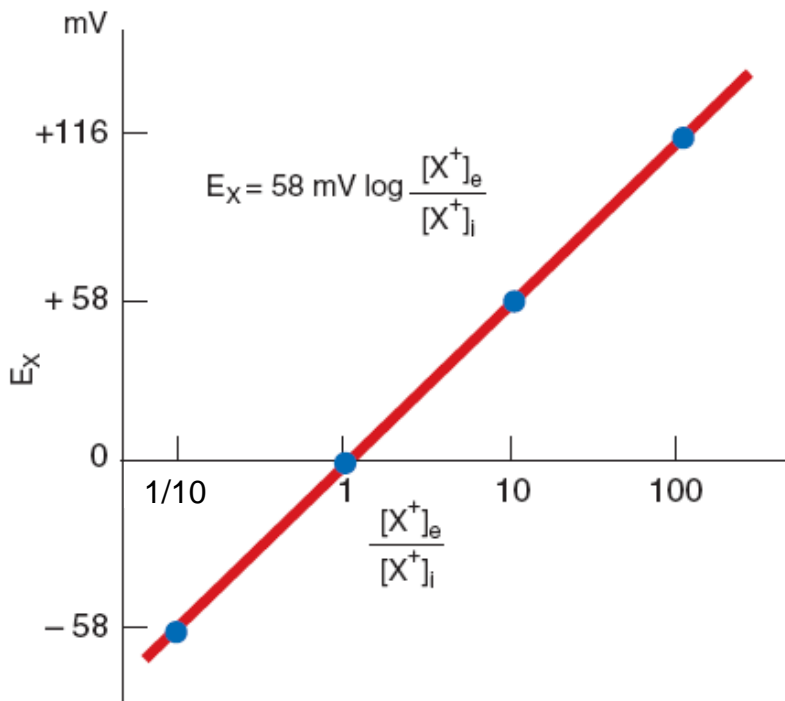
$$E_{Na} = RT/zF \ln [Na]_e / [Na]_i = +67 \text{ mV}$$

$$E_{Ca} = RT/zF \ln [Ca]_e / [Ca]_i = + 129 \text{ mV}$$

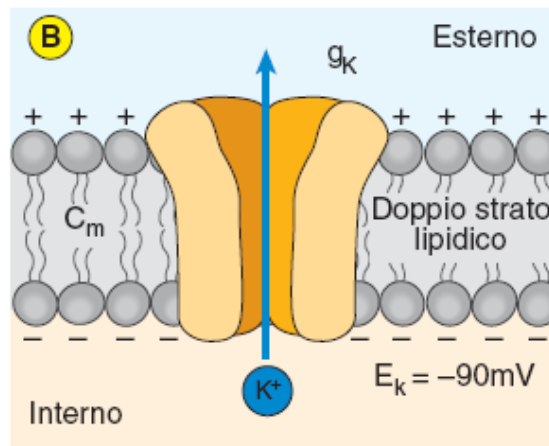
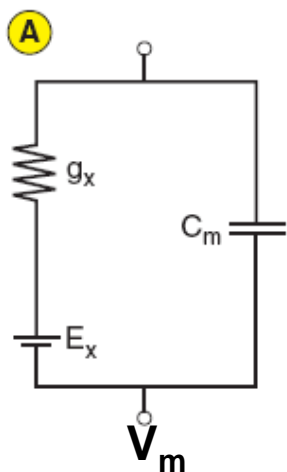
$$E_{Cl} = RT/zF \ln [Cl]_i / [Cl]_e = -90 \text{ mV}$$

$$E_K = RT/zF \ln [K]_e / [K]_i = -98 \text{ mV}$$

## Dipendenza di $E_K$ dalla $[K^+]$



## Circuito equivalente di una membrana cellulare permeabile solo al $K^+$



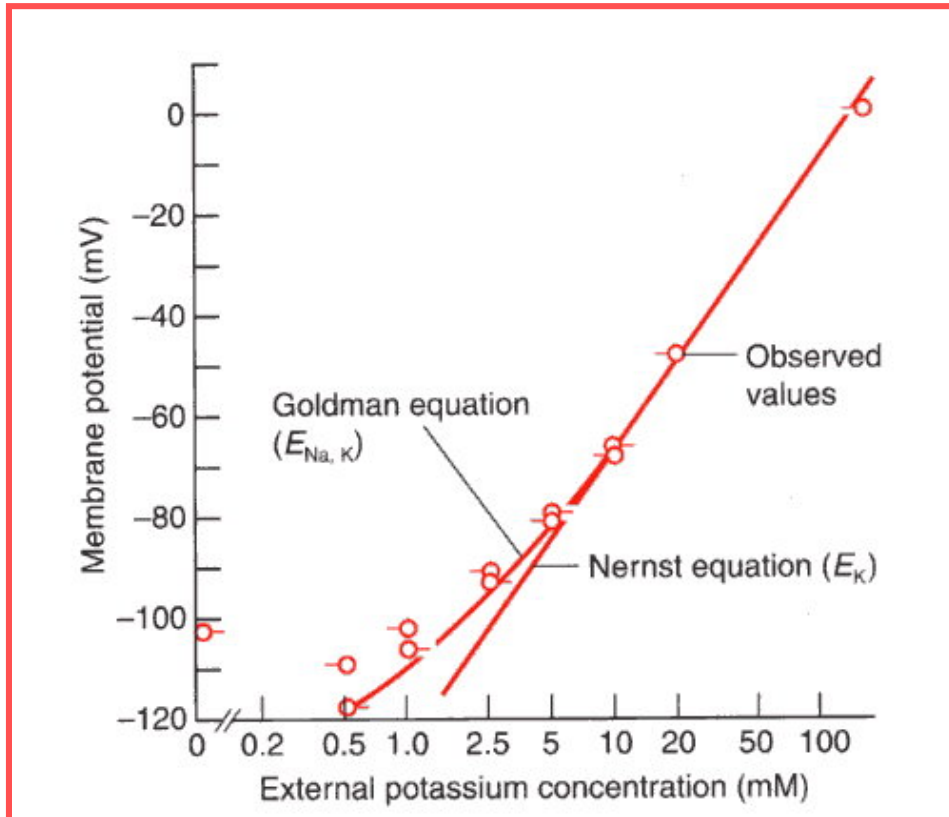
La membrana permeabile ad un solo ione genera una differenza di potenziale uguale al potenziale di equilibrio di quello ione: costituisce un generatore di tensione

$$I_K = g_K (V_m - E_K)$$



# Dipendenza del potenziale di membrana dal $K^+$ extracellulare

ovvero il potenziale di riposo di una cellula non segue la legge di Nernst



- Il potenziale di riposo della membrana segue la legge di **Nernst** per  $[K^+]_{ext} > 5 \text{ mM}$  (in condizioni non fisiologiche)
- Quando  $[K^+]_{ext} < 5 \text{ mM}$  i punti sperimentali differiscono dalla retta e seguono l'equazione di **Goldman**

- La deviazione dei punti sperimentali dalla retta che descrive  $E_K$  (potenziale di **Nernst** per il  $K^+$ ), indica che la membrana a riposo è permeabile almeno a due ioni ( $Na^+$  e  $K^+$ ): uno **uscente** ( $K^+$ ) ed uno **entrante** ( $Na^+$ )

- Calcolo del potenziale di membrana a riposo: eq. GHK

**COME SI CALCOLA  $V_m$  NEL CASO DI UNA CELLULA PERMEABILE A PIU' SPECIE IONICHE?**



**Il potenziale di membrana è la media “pesata” dei potenziali elettrochimici dei singoli ioni permeanti**

## Equazione di Goldman-Hodgkin-Katz

- Membrana permeabile a tre specie ioniche:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$
- Ciascuno ione ha un suo coefficiente di permeabilità  $P_x$
- $V_m$  si calcola secondo la seguente equazione:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[\text{K}^+]_e + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_e + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_i}{P_K[\text{K}^+]_i + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_i + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_e}$$

**Esempio di applicazione dell'equazione di GHK:**

$$P_{\text{Cl}} = 0$$

$$P_{\text{Na}} / P_K = 0.01$$

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{1[\text{K}^+]_e + 0.01[\text{Na}^+]_e}{1[\text{K}^+]_i + 0.01[\text{Na}^+]_i}$$

**sostituendo:**

$$[\text{K}^+]_e = 4 \text{ mM}$$

$$[\text{Na}^+]_e = 145$$

mM

$$[\text{K}^+]_i = 140 \text{ mM}$$

$$[\text{Na}^+]_i = 12 \text{ mM}$$

$$V_m = 58 \text{ mV} \log \frac{4 + 0.01 \times 145}{140 + 0.01 \times 12} = -82 \text{ mV}$$

**Nota:** Nelle condizioni ioniche dell'esempio, i potenziali di equilibrio calcolati con l'eq. di Nernst valgono:  $E_{\text{Na}} = +63 \text{ mV}$  e  $E_K = -90 \text{ mV}$

## IL POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO

- Il potenziale di riposo della membrana varia tra  $-40$  e  $-100$  mV ed è determinato da:
  - Canali ionici aperti e selettivamente permeabili ad uno ione
  - Gradiente ionico mantenuto stabilmente da trasporti attivi
- Gli ioni influenzano il potenziale di membrana in base alla loro permeabilità relativa (*equazione di Goldman*)
- Il *potenziale di riposo* delle cellule eccitabili è più sensibile alle variazioni di  $K^+$  rispetto agli altri ioni. Questo è dovuto alla maggior permeabilità della membrana al  $K^+$  a riposo
- Il potenziale di riposo *negativo* è dovuto all'alta concentrazione di  $K^+$  *intracellulare* e alla tendenza dello ione a uscire dalla cellula, scoprendo una carica netta negativa attraverso qualche canale del  $K^+$  aperto a riposo
- Gli altri ioni ( $Na^+$  e  $Cl^-$ ) contribuiscono poco al potenziale di riposo in quanto la membrana (a riposo) è poco permeabile a questi ioni (i canali del  $Na^+$  e  $Cl^-$  sono quasi tutti chiusi)
- Il contributo dello ione  $Cl^-$  al mantenimento del potenziale di riposo è basso e varia a seconda del tipo di cellula
- Il *trasporto attivo* mantiene i gradienti ionici
- L'*equazione di Goldman* permette di calcolare il potenziale di membrana non solo a riposo ma anche quando la cellula è in attività e le permeabilità ai vari ioni cambiano nel tempo.