

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Anno Accademico 2010 - 2011

Corso di laurea triennale  
in Ingegneria dell'Informazione

# MODELLO ELETTRICO DELLA MEMBRANA CELLULARE

Candidato:  
Michielan Marco

Relatrice:  
Prof. Toffolo Gianna Maria



# INDICE

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUZIONE.....                             | 5  |
| 2. LA MEMBRANA CELLULARE.....                    | 5  |
| 2.1 DESCRIZIONE GENERALE.....                    | 5  |
| 2.2 TRASPORTO DI MEMBRANA.....                   | 6  |
| 2.3 DIFFUSIONE.....                              | 6  |
| 3. PROPRIETÀ ELETTRICHE DI MEMBRANA.....         | 7  |
| 3.1 MODELLO DI MEMBRANA.....                     | 7  |
| 3.2 POTENZIALE DI MEMBRANA (STATO A RIPOSO)..... | 8  |
| 3.3 POTENZIALE D'AZIONE (STATO ATTIVO).....      | 11 |
| 4. MODELLO DI HODGKIN – HUXLEY.....              | 12 |
| 4.1 EQUAZIONI DEL MODELLO.....                   | 12 |
| 4.2 LA CONDUTTANZA DEL POTASSIO.....             | 15 |
| 4.3 LA CONDUTTANZA DEL SODIO.....                | 17 |
| 5. CONCLUSIONI.....                              | 21 |



# 1.INTRODUZIONE

La cellula costituisce l'elemento base degli organismi viventi ed è sempre stata oggetto di importanti studi scientifici: essa è caratterizzata dal fatto che è in grado di duplicare se stessa, generazione dopo generazione; ha delle proteine al suo interno fondamentali per le reazioni chimiche e da cui dipende la sua stessa vita; ha una membrana che la separa dall'ambiente circostante facendone un'entità a parte anche se è in grado di interagire con l'ambiente esterno e con altre cellule. In particolare le cellule eccitabili, come quelle presenti nei tessuti nervoso e muscolare, della maggior parte degli esseri viventi possiedono meccanismi caratteristici per interagire tra di loro, in special modo per scambiarsi delle informazioni: spesso questi metodi sono complessi e molti di essi sono tuttora sconosciuti. Nonostante tali difficoltà, sono stati fatti numerosi sforzi per produrre modelli matematici, necessariamente semplificati, in grado di riprodurre in modo quantitativo le osservazioni sperimentali ed in grado di dare una spiegazione qualitativa di alcuni fenomeni, tra cui la trasmissione intracellulare: questi modelli sfruttano l'analogia elettrica e rappresentano con tensioni e correnti le proprietà della cellula.

## 2. LA MEMBRANA CELLULARE

### 2.1 Descrizione generale

Ogni organismo vivente è costituito da cellule, ciascuna di esse circondata da una membrana che la separa dallo spazio circostante. Nonostante le cellule biologiche abbiano funzioni diverse, le loro membrane hanno una struttura generale comune: ciascuna di esse è una pellicola molto sottile di spessore che varia tra i 7 e i 9 nm ed è distinguibile solo grazie al microscopio elettronico. La struttura di base della membrana cellulare è costituita da due strati di molecole fosfolipidiche, molecole che in soluzione acquosa tendono a portarsi in superficie disponendosi l'una accanto all'altra con le 'teste' idrofile polari rivolte verso l'acqua e le

‘code’, idrofobe, costituite dagli acidi grassi, rivolte in direzione opposta. La membrana cellulare contiene anche numerose molecole proteiche sospese nel doppio strato lipidico le quali svolgono funzioni come ad esempio il trasporto di molecole attraverso la membrana stessa. Una rappresentazione della membrana è mostrata in figura 1.

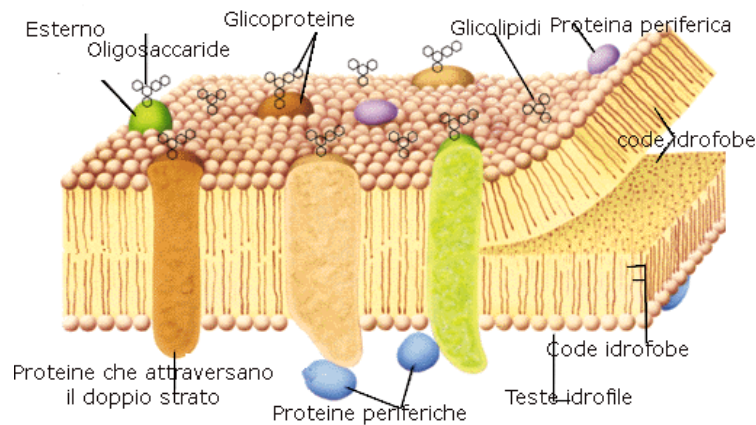


Figura 1: La membrana cellulare

## 2.2 Trasporto di membrana

Le membrane biologiche possono venir considerate come delle barriere: la maggior parte delle molecole presenti nei sistemi viventi è solubile in acqua mentre non lo è nei solventi non polari come ad esempio il doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare. Dunque la membrana funge da vera e propria barriera determinando a volte una diversa concentrazione intracellulare ed extracellulare di una stessa sostanza; la membrana viene detta anche selettivamente permeabile in quanto essa permette il passaggio a molte sostanze fondamentali per la vita della cellula stessa come ad esempio le sostanze nutrienti.

## 2.3 Diffusione

La diffusione è uno dei processi che determina il passaggio di sostanze dallo spazio intracellulare a quello extracellulare e viceversa.

Si supponga di disporre di due compartimenti con una diversa concentrazione molecolare, separati da un divisorio (vedere figura 2). A causa della differenza iniziale di concentrazione, si avrà uno spostamento netto di molecole dal compartimento a concentrazione maggiore a quello a concentrazione minore fino ad arrivare all'equilibrio che viene raggiunto quando la concentrazione della sostanza diffusa sarà la stessa per entrambi i compartimenti. Quando tale processo interessa la membrana cellulare, la velocità netta di diffusione della sostanza diffusibile è data dalla legge di Fick:

$$J_d = - DAC'$$

dove D è la costante di diffusione, A l'area interessata dal flusso, C' il gradiente di concentrazione (per semplicità si considera solo la derivata lungo una direzione).

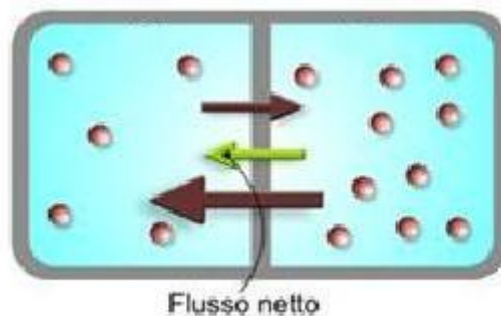


Figura 2: Schema del processo di diffusione

### 3. PROPRIETÀ ELETTRICHE DI MEMBRANA

#### 3.1 Modello di membrana

Il doppio strato lipidico della membrana cellulare, essendo costituito da uno strato molto sottile ed isolante elettrico che divide lo spazio intracellulare da quello extracellulare, può venir considerato come un

condensatore elettrico. Tale doppio strato può accogliere su entrambi i suoi lati ioni di carica diversa e può quindi venir classificato come un condensatore piano a due piastre la cui capacità vale:

$$C = \epsilon A / d$$

con A area della piastra,  $\epsilon$  costante dielettrica e d distanza tra le due armature.

La differenza di potenziale elettrico totale tra interno ed esterno della cellula viene dunque determinata da cariche che aderiscono strettamente alla membrana cellulare caricando questo condensatore cellulare.

### 3.2 Potenziale di membrana (Stato a riposo)

I potenziali di membrana, detti anche potenziali bioelettrici, sono il risultato dell'attività elettrochimica delle cosiddette cellule eccitabili (nervose e muscolari). La singola cellula presenta in condizioni di riposo una differenza di potenziale V tra il suo interno e il suo esterno, di valore pari a -50 / - 100 mV (interno negativo) giustificabile analizzando le proprietà di permeabilità selettiva della membrana ai vari ioni presenti negli spazi intra ed extracellulari. Come già detto, la membrana della cellula è una struttura costituita principalmente di lipoproteine, impermeabile alle proteine intracellulari ed ad altri anioni organici, moderatamente permeabile agli ioni sodio Na<sup>+</sup> e quasi totalmente permeabile al potassio K<sup>+</sup> e al cloro Cl<sup>-</sup>. La ragione di tale differenze è ancora ignota: probabilmente ha a che fare con le dimensioni dei pori della membrana. È stato studiato che la concentrazione di potassio è molto maggiore nello spazio intracellulare mentre il sodio e il cloro sono sostanze a concentrazioni molto elevate nei fluidi extracellulari. Ne risulta dunque una diffusione di ioni dallo spazio ad alta concentrazione verso quello a bassa concentrazione ad una velocità che dipende dal gradiente di concentrazione e dalla permeabilità della membrana, fenomeno già studiato precedentemente, regolato dalla legge di Fick. Tale flusso dunque comporta un accumulo di cariche sui lati della membrana andando a generare un campo elettrico che induce a sua volta un flusso di cariche che si oppone al



flusso generato dal gradiente. L'espressione del flusso dovuto al campo elettrico è:

$$J_e = - DAzCF V'/(RT)$$

dove  $z$  è la valenza dello ione diffuso,  $F$  e  $R$  le costanti di Faraday e dei gas,  $T$  la temperatura assoluta,  $V'$  il gradiente di potenziale.

L'equilibrio dinamico viene raggiunto quando i due flussi si bilanciano:

$$J_d + J_e = 0$$

Sostituendo le corrispondenti espressioni si ottiene:

$$- DAC' - DAzCF V'/(RT) = 0$$

Semplificando  $D$ ,  $A$  e riscrivendo si ricava:

$$C'/C = - zFV'/(RT)$$

Integrando attraverso la membrana con estremi lo spazio intracellulare e quello extracellulare si ottiene:

$$\ln (C_{ext}/C_{int}) = zF/(RT) (V_{int} - V_{ext})$$

Chiamato  $V = V_{int} - V_{ext}$  e riscrivendo nuovamente l'espressione, si giunge all'espressione finale per il potenziale di membrana, o potenziale di equilibrio, detto potenziale di Nerst:

$$V = RT/(zF)\ln (C_{ext}/C_{int})$$

dove  $C_{ext}$  e  $C_{int}$  rappresentano le concentrazioni rispettivamente esterna e interna della sostanza diffusa attraverso la membrana.

Alla temperatura di  $37^\circ \text{C}$ , se  $V$  è espresso in mV ed il logaritmo è calcolato in base 10, la costante moltiplicativa  $RT/F$  è pari a 61,5.

Il potenziale di Nerst relativo ad una sostanza può venir interpretato come quel potenziale che deve sussistere tra l'interno e l'esterno della cellula affinché non vi sia un flusso netto di quella sostanza attraverso la membrana stessa.

Tenendo conto che la membrana è permeabile a diversi tipi di ioni, si può ricavare il potenziale di membrana a riposo tramite l'equazione di Goldman che è più complicata ma tiene conto delle permeabilità e delle concentrazioni relative ai vari ioni:

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \left( \frac{P_K[K^+]_{est} + P_{Na}[Na^+]_{est} + P_{Cl}[Cl^-]_{int}}{P_K[K^+]_{int} + P_{Na}[Na^+]_{int} + P_{Cl}[Cl^-]_{est}} \right)$$

dove  $P_K$ ,  $P_{Na}$ ,  $P_{Cl}$  sono le permeabilità della membrana a K, Na, Cl e le parentesi quadre indicano le concentrazioni. Tale espressione si applica a ioni monovalenti. Se intervengono ioni a valenza pari a 2, l'espressione si complica.

Il valore tipico per il potenziale di membrana di una cellula eccitabile è di circa -90 mV (nel caso delle cellule nervose anche -70 mV) e tale valore può essere confrontato con i potenziali d'equilibrio (a flusso netto nullo) di Na, Cl, K. Utilizzando i valori tipici per i potenziali d'equilibrio si ha che:

$V_{Na} = 65$  mV circa,  $V_{Cl} = -90$  mV circa,  $V_K = -102$  mV circa. Si nota come il potenziale di membrana non coincide con il potenziale d'equilibrio né del sodio né del potassio. In particolare  $V_K$  è di circa 12 mV più negativo di quello che assicurerebbe l'equilibrio tra flusso entrante ed uscente di K. Ne consegue che in una cellula a riposo vi è un flusso continuo di K in uscita secondo gradiente elettrochimico. Analoghe considerazioni conducono a prevedere un flusso passivo continuo di ioni sodio in entrata. Pur essendo continui i flussi di Na in entrata e di K in uscita, le concentrazioni intra ed extracellulari di questi ioni restano costanti perché esiste un meccanismo di ripristino, chiamato "pompa sodio-potassio" che agisce consumando energia fornita dalla scissione idrolitica di ATP.

### 3.3 Potenziale d'azione (Stato attivo)

Numerose funzioni della cellula dipendono dalla generazione e propagazione del potenziale d'azione. Il potenziale d'azione è un segnale elettrico che consiste nella locale depolarizzazione della membrana cellulare in seguito ad uno stimolo. Se una cellula viene opportunamente stimolata, per esempio con un impulso di corrente sufficiente elevato, il potenziale di membrana della cellula a riposo subisce delle variazioni. Ne deriva un andamento transitorio per  $V$  simile a quello riportato in figura 3.

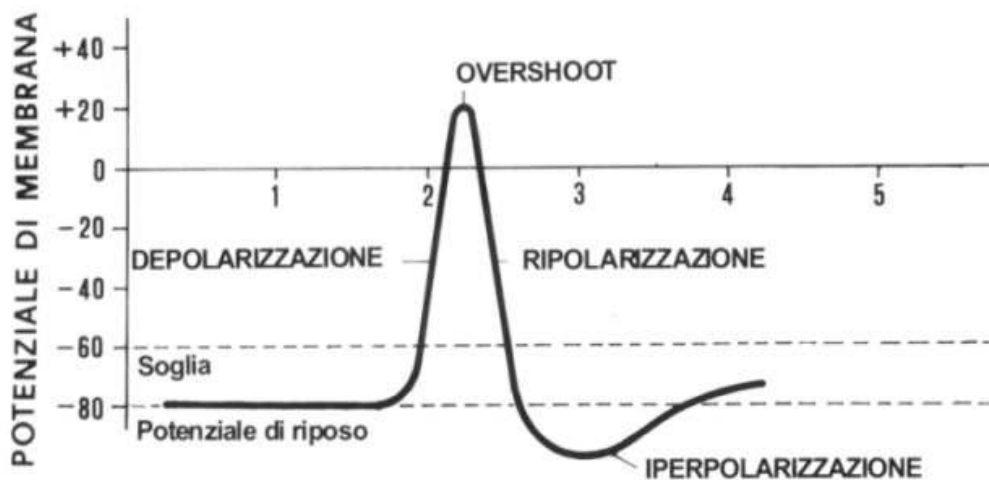


Figura 3: Andamento del potenziale di membrana in seguito ad uno stimolo

A partire dal valore di riposo ( $-60$  mV /  $-100$  mV),  $V$  cambia rapidamente di segno portandosi a valori attorno a  $+40$  mV; successivamente nel giro di pochi secondi si ripristinano le condizioni iniziali. Queste due fasi vengono in genere indicate con i termini di depolarizzazione ( $V$  in valore assoluto diminuisce) e ripolarizzazione ( $V$  in valore assoluto aumenta). Il fenomeno ha origine dalla risposta allo stimolo della permeabilità della membrana agli ioni  $\text{Na}$  e  $\text{K}$ . Quando il potenziale di membrana supera un valore, detto valore di soglia, si innesca il fenomeno di depolarizzazione: gli ioni  $\text{Na}^+$  entrano nella cellula facendo ulteriormente depolarizzare la stessa il che a sua volta induce un ulteriore aumento di ioni  $\text{Na}^+$  in entrata.  $V$  tende al

potenziale di Nerst del sodio, pari a + 60 mV anche se questo valore non viene mai raggiunto perché tale aumento di ioni  $\text{Na}^+$  ha durata finita. Inoltre poco dopo iniziano ad aumentare gli ioni  $\text{K}^+$  in uscita ripristinando dunque il valore del potenziale di riposo. Tale fenomeno determina nella fase di ripolarizzazione anche i cosiddetti afterpotential, cioè valori di V inferiori al valore di riposo (fenomeno chiamato anche iperpolarizzazione). Una proprietà importante della risposta della cellula allo stimolo è rappresentato dalla assoluta impossibilità della cellula a rispondere ad uno stimolo successivo quando la distanza tra i due stimoli sia dell'ordine di 1 msec. Tale intervallo è detto periodo refrattario assoluto.

## 4. MODELLO DI HODGKIN - HUXLEY

### 4.1 Equazioni del modello

Il più importante modello per descrivere il comportamento della membrana cellulare è stato sviluppato da Alan Hodgkin e Andrew Huxley (premi nobel per la medicina e la fisiologia nel 1963) ed è descritto dall'equazione:

$$C_m V' + I_{\text{ion}}(V,t) = 0$$

dove  $V = V_{\text{int}} - V_{\text{ext}}$  (V è la differenza tra il potenziale interno e quello esterno),  $C_m$  è la capacità di membrana e  $I_{\text{ion}}$  sono le correnti ioniche attraverso la membrana le più importanti delle quali sono quelle dovute agli ioni sodio  $\text{Na}^+$ , potassio  $\text{K}^+$  e cloro  $\text{Cl}^-$ .

Si può descrivere un modello completo tenendo conto che:

- i flussi di ioni avvengono lungo canali ionici specifici ciascuno caratterizzato da una determinata resistenza;
- gli ioni si muovono lungo i canali grazie al potenziale di membrana (descritto dall'equazione di Goldman che combina i potenziali di Nerst di ciascun ione);
- all'equilibrio la differente concentrazione di ioni sono mantenute da una pompa attiva che bilancia i flussi di sodio e potassio.

Il contributo delle correnti degli ioni di sodio e potassio viene considerato rilevante ai fini dell'analisi elettrica della membrana cellulare a differenza di altri ioni (il cloro ad esempio) i cui contributi vengono conglobati in un'unica corrente di dispersione.

Seguendo questa logica l'equazione diventa:

$$C_m V' + g_{Na} (V - V_{Na}) + g_K (V - V_K) + g_L (V - V_L) = I_{pump} + I_{app}$$

dove  $g_{Na}$  e  $g_K$  sono le conduttanza del sodio e del potassio,  $g_L$  la conduttanza dovuta agli altri ioni,  $V_{Na}$  e  $V_K$  sono i potenziali di Nerst rispettivamente di sodio, potassio,  $V_L$  il potenziale di Nerst di tutti gli altri ioni ed infine  $I_{pump}$  è la corrente che rappresenta la pompa sodio- potassio mentre  $I_{app}$  è la corrente applicata dovuta allo stimolo. Il modello di Hodgkin – Huxley è una versione semplificata del modello più generale, in cui non si considera il ruolo della pompa sodio – potassio. L'equazione del modello diventa:

$$C_m V' = - g_{Na} (V - V_{Na}) - g_K (V - V_K) + I_{app}$$

In figura 4 viene mostrato lo schema circuitale corrispondente.

È utile definire il potenziale di membrana all'equilibrio, cioè quando  $V' = 0$  e  $I_{app} = 0$ . Tale potenziale è descritto da:

$$V_{eq} = (g_{Na} V_{Na} + g_K V_K) / (g_{Na} + g_K)$$

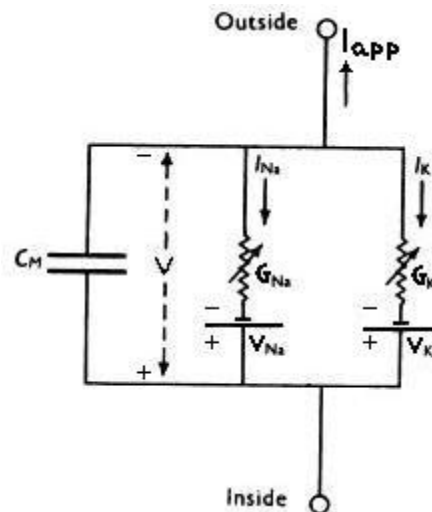


Figura 4: Schema circuitale del modello di Hodgkin e Huxley

L'intuizione fondamentale che ha portato alla formulazione del modello era che le conduttanze degli ioni non sono costanti ma sono tutte funzioni del potenziale di membrana  $V$ . In più è stato studiato che per un aumento del potenziale di membrana, la permeabilità aumentava diversamente per i vari ioni presenti. Poiché il potenziale di membrana è funzione delle conduttanze degli ioni che a loro volta dipendono dal potenziale di membrana, l'unica possibilità per studiare il sistema era quella di mantenere un potenziale costante nel tempo. Per questo scopo Hodgkin e Huxley inventarono la tecnica del 'voltage clamp'. Mediante questa tecnica, i due studiosi scoprirono che quando la differenza di potenziale veniva aumentata di quantità discrete e poi tenuta fissa, la corrente ionica totale dapprima era diretta verso l'interno ma in seguito si sviluppava una corrente diretta verso l'esterno. Hodgkin e Huxley dimostrarono anche che la corrente iniziale entrante era portata quasi interamente da ioni  $\text{Na}^+$ , mentre quella uscente che si sviluppava in un secondo momento era trasportata da ioni  $\text{K}^+$  (vedere figura 5).

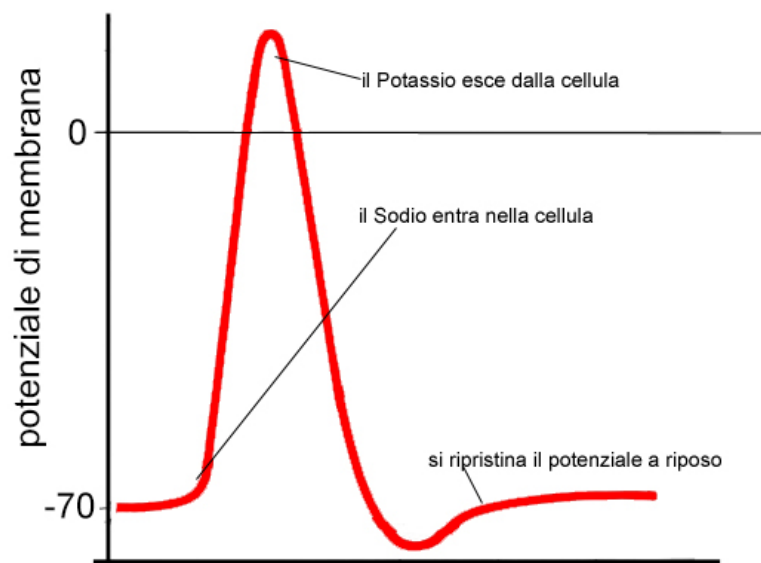


Figura 5: Corrente entrante portata dal sodio, corrente uscente portata dal potassio

Per separare le componenti di  $I_{\text{ion}}$  in  $I_{\text{Na}}$  e in  $I_{\text{K}}$ , i due studiosi sostituirono il 90% del sodio extracellulare con un liquido viscoso, la colina, che rendeva

la cellula non eccitabile. Assumendo che immediatamente dopo l'aumento di tensione la corrente ionica fosse trasportata da  $\text{Na}^+$ , fu possibile misurare la corrente iniziale dovuta a questo ione ma non la corrente su un periodo di tempo più lungo in quanto la corrente ionica totale da un certo punto in poi includeva un contributo dovuto alla corrente di  $\text{K}^+$ . Denotando con  $I_{\text{Na}}^1$  la corrente del sodio nel caso di concentrazione extracellulare di tale ione normale e con  $I_{\text{Na}}^2$  la corrente misurata con concentrazione extracellulare di sodio nulla, fu possibile misurare sperimentalmente il rapporto tra esse, denominato  $K$ , indipendente dal tempo. Dal momento che la corrente ionica totale poteva venir espressa come la somma delle correnti ioniche del sodio e del potassio e che la corrente del potassio non variava cambiando la concentrazione del sodio, si aveva che:

$$I_{\text{Ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}}, \quad I_{\text{K}}^1 = I_{\text{K}}^2, \quad I_{\text{Ion}}^1 - I_{\text{Na}}^1 = I_{\text{Ion}}^2 - I_{\text{Na}}^2$$

da cui si ricavò: 
$$I_{\text{Na}}^1 = [K/(K - 1)](I_{\text{Ion}}^1 - I_{\text{Ion}}^2)$$

Dalla misura della corrente ionica totale nei due casi e dalla conoscenza del valore di  $K$  per le correnti del  $\text{Na}^+$  fu possibile determinare l'andamento completo nel tempo delle correnti del sodio e del potassio, e dalla conoscenza delle singole correnti ioniche si determinarono le conduttanze come:

$$g_{\text{Na}} = I_{\text{Na}} / (V - V_{\text{Na}}), \quad g_{\text{K}} = I_{\text{K}} / (V - V_{\text{K}})$$

#### 4.2 La conduttanza del potassio

Dai dati sperimentali è ragionevole aspettarsi che  $g_{\text{K}}$  obbedisca a delle equazioni del tipo:

$$g_{\text{K}} = G_{\text{K}} n^4$$

$$n' = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

dove  $G_K$  è una costante con le dimensioni di una conduttanza /  $\text{cm}^2$ ,  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  sono parametri che variano con la tensione e hanno dimensioni di  $\text{tempo}^{-1}$  e  $n$  è una variabile adimensionale che varia tra 0 e 1. Da un punto di vista fisico,  $n$  può rappresentare la parte di particelle in una certa posizione (per esempio quelle dentro la membrana) mentre  $1-n$  può rappresentare quelle in un'altra posizione (per esempio quelle fuori della membrana),  $\alpha_n$  rappresenta la velocità di trasferimento da fuori a dentro la membrana mentre  $\beta_n$  il viceversa.

La soluzione dell'equazione in  $n$  è data da:

$$n(t) = n_\infty [1 - \exp(-t / \tau_n)]$$

con  $\tau_n = 1 / (\alpha_n + \beta_n)$  e  $n_\infty = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n)$ .

I valori di  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  sono stati ricavati sperimentalmente e nella tabella sottostante vi sono indicati alcuni valori per differenti depolarizzazioni.

| V<br>(mV)<br>(1) | $g_{K\infty}$<br>(m.mho/cm <sup>2</sup> )<br>(2) | $n_\infty$<br>(3) | $\tau_n$<br>(msec)<br>(4) | $\alpha_n$<br>(msec <sup>-1</sup> )<br>(5) | $\beta_n$<br>(msec <sup>-1</sup> )<br>(6) |
|------------------|--------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| (-∞)             | (24.31)                                          | (1.000)           | —                         | —                                          | —                                         |
| -109             | 20.70                                            | 0.961             | 1.05                      | 0.915                                      | 0.037                                     |
| -100             | 20.00                                            | 0.953             | 1.10                      | 0.866                                      | 0.043                                     |
| -88              | 18.60                                            | 0.935             | 1.25                      | 0.748                                      | 0.052                                     |
| -76              | 17.00                                            | 0.915             | 1.50                      | 0.610                                      | 0.057                                     |
| -63              | 15.30                                            | 0.891             | 1.70                      | 0.524                                      | 0.064                                     |
| -51              | 13.27                                            | 0.859             | 2.05                      | 0.419                                      | 0.069                                     |
| -38              | 10.29                                            | 0.806             | 2.60                      | 0.310                                      | 0.075                                     |
| -32              | 8.62                                             | 0.772             | 3.20                      | 0.241                                      | 0.071                                     |
| -26              | 6.84                                             | 0.728             | 3.80                      | 0.192                                      | 0.072                                     |
| -19              | 5.00                                             | 0.674             | 4.50                      | 0.150                                      | 0.072                                     |
| -10              | 1.47                                             | 0.496             | 5.25                      | 0.095                                      | 0.096                                     |
| -6               | 0.98                                             | 0.448             | 5.25                      | 0.085                                      | 0.105                                     |
| (0)              | (0.24)                                           | (0.315)           | —                         | —                                          | —                                         |

Col. 1: depolarizzazione di V; col. 2: conduttanza finale di potassio; col. 3:  $n_\infty = (g_{K\infty} / G_K)^{0.5}$ ; col. 4: costante di tempo; col. 5:  $\alpha_n = n_\infty / \tau_n$ ; col. 6:  $\beta_n = (1 - n_\infty) / \tau_n$

In figura 6 sono riportati gli andamenti dei parametri  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  in funzione di V.



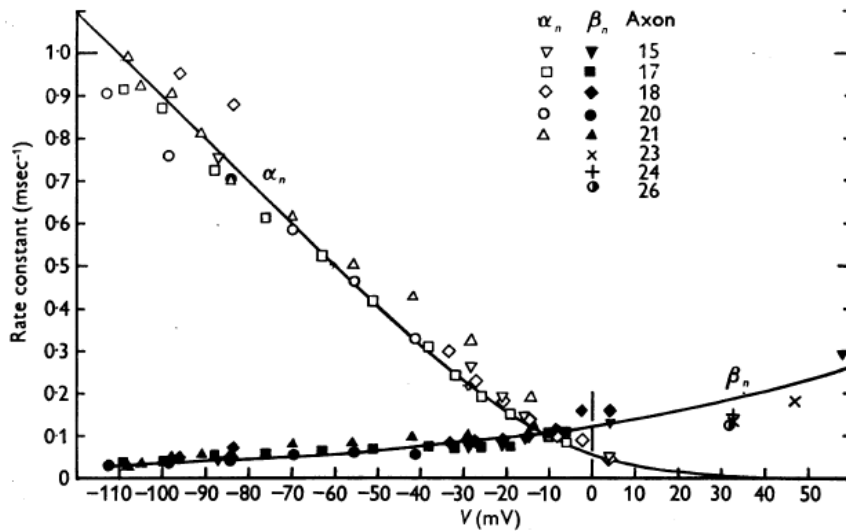


Figura 6: Andamento dei parametri  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  in funzione di  $V$

Si può notare dalla figura 6 che man mano che  $V$  aumenta,  $\alpha_n$  decresce e  $\beta_n$  cresce: se si interpretano questi andamenti da un punto di vista fisico, è possibile affermare che per valori di  $V$  elevati (intorno ai 20 mV) prevale una corrente di potassio uscente, cioè che scorre dall'interno verso l'esterno della membrana e che ripristina l'equilibrio (ripolarizzazione).

### 4.3 La conduttanza del sodio

L'espressione della conduttanza del sodio è più complicata rispetto a quella del potassio in quanto i canali di sodio sono prima attivati e poi disattivati, per questo sono necessarie due variabili che obbediscono a due equazioni differenziali del primo ordine.

Le seguenti equazioni descrivono l'andamento di  $g_{Na}$ :

$$g_{Na} = G_{Na} m^3 h$$

$$m' = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$h' = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

dove  $G_{Na}$  è una costante e i parametri  $\alpha$  e  $\beta$  sono funzioni di  $V$ .

Da un punto di vista fisico  $m$  rappresenta la parte di molecole “attivanti” all’interno,  $1-m$  la parte di molecole “attivanti” all’esterno,  $h$  la parte di molecole “inattivanti” all’esterno e  $1-h$  la parte di molecole “inattivanti” all’interno (i termini attivanti e inattivanti si riferiscono alle correnti di sodio).  $\alpha$  e  $\beta$  sono i parametri che indicano le velocità di trasferimento. Le soluzioni delle due equazioni differenziali sono:

$$m(t) = m_{\infty} [1 - \exp(-t / \tau_m)]$$

$$h(t) = h_{\infty} [1 - \exp(-t / \tau_h)]$$

con  $\tau_m = 1 / (\alpha_m + \beta_m)$  e  $m_{\infty} = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m)$  e con  $\tau_h = 1 / (\alpha_h + \beta_h)$  e  $h_{\infty} = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h)$ .

I valori di  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$  e  $\beta_h$  sono stati ricavati sperimentalmente e nella tabella sottostante vi sono indicati alcuni valori per differenti depolarizzazioni.

| V<br>(mV) | $g_{Na}$<br>(m.mho/cm <sup>2</sup> ) | $m_{\infty}$ | $\tau_m$<br>(msec) | $\alpha_m$<br>(msec <sup>-1</sup> ) | $\beta_m$<br>(msec <sup>-1</sup> ) | $\tau_h$<br>(msec) | $h_{\infty}$ | $\alpha_h$<br>(msec <sup>-1</sup> ) | $\beta_h$<br>(msec <sup>-1</sup> ) |
|-----------|--------------------------------------|--------------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| (-∞)      | (42.9)                               | (1.00)       | —                  | —                                   | —                                  | —                  | —            | —                                   | —                                  |
| -109      | 40.3                                 | 0.980        | 0.140              | 7.0                                 | (0.14)                             | 0.67               | (0)          | (0)                                 | 1.50                               |
| -100      | 42.6                                 | 0.997        | 0.160              | 6.2                                 | (0.02)                             | 0.67               | (0)          | (0)                                 | 1.50                               |
| -88       | 46.8                                 | 1.029        | 0.200              | 5.15                                | (-0.14)                            | 0.67               | (0)          | (0)                                 | 1.50                               |
| -76       | 39.5                                 | 0.975        | 0.189              | 5.15                                | 0.13                               | 0.84               | (0)          | (0)                                 | 1.19                               |
| -63       | 38.2                                 | 0.963        | 0.252              | 3.82                                | 0.15                               | 0.84               | (0)          | (0)                                 | 1.19                               |
| -51       | 30.7                                 | 0.895        | 0.318              | 2.82                                | 0.33                               | 1.06               | (0)          | (0)                                 | 0.94                               |
| -38       | 20.0                                 | 0.778        | 0.382              | 2.03                                | 0.58                               | 1.27               | (0)          | (0)                                 | 0.79                               |
| -32       | 15.3                                 | 0.709        | 0.520              | 1.36                                | 0.56                               | 1.33               | (0)          | (0)                                 | 0.75                               |
| -26       | 7.90                                 | 0.569        | 0.600              | 0.95                                | 0.72                               | (1.50)             | (0.029)      | (0.02)                              | (0.65)                             |
| -19       | 1.44                                 | 0.323        | 0.400              | 0.81                                | 1.69                               | (2.30)             | (0.069)      | (0.03)                              | (0.40)                             |
| -10       | 0.13                                 | 0.145        | 0.220              | 0.66                                | 3.9                                | (5.52)             | (0.263)      | (0.05)                              | (0.13)                             |
| -6        | 0.046                                | 0.103        | 0.200              | 0.51                                | 4.5                                | (6.73)             | (0.388)      | (0.06)                              | (0.09)                             |
| (0)       | (0.0033)                             | (0.042)      | —                  | —                                   | —                                  | —                  | (0.608)      | —                                   | —                                  |

In figura 7 sono riportati gli andamenti dei parametri  $\alpha_m$  e  $\beta_m$  in funzione del potenziale V.

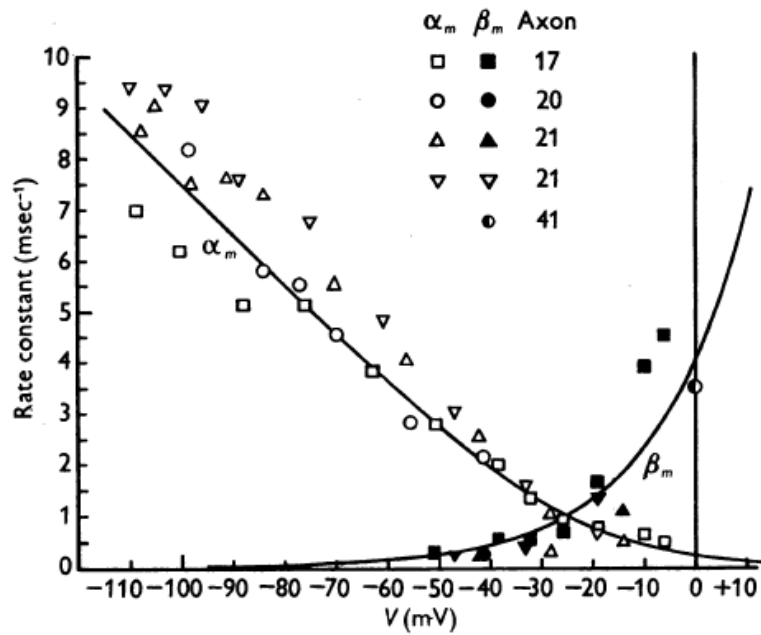


Figura 7: Andamento dei parametri  $\alpha_m$  e  $\beta_m$  in funzione di V

In figura 8 sono riportati gli andamenti dei parametri  $\alpha_h$  e  $\beta_h$  in funzione del potenziale V.

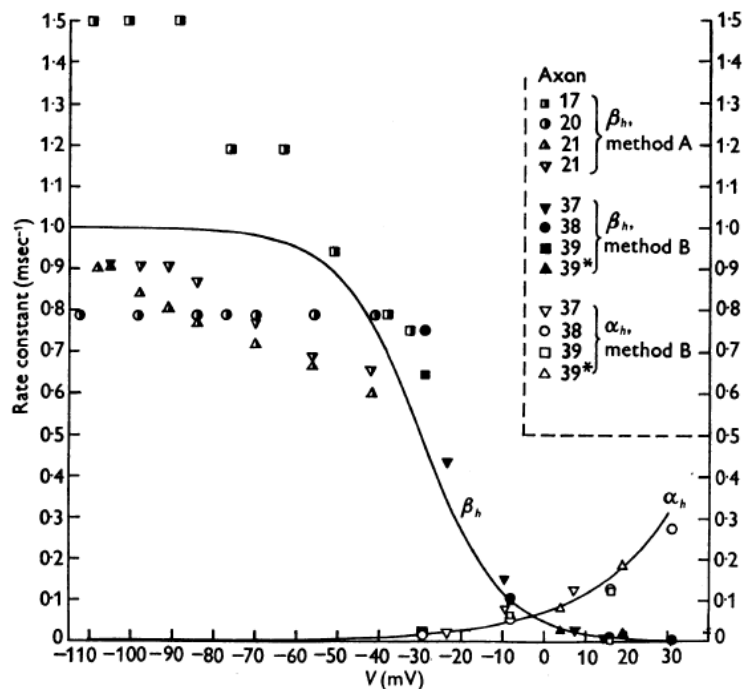


Figura 8: Andamento dei parametri  $\alpha_h$  e  $\beta_h$  in funzione del potenziale V

Il valore di  $m$  è piccolo nello stato d'equilibrio ma è il primo ad aumentare dopo lo stimolo ed è chiamata funzione attivazione del sodio. Il termine  $h$  è chiamata funzione disattivazione del sodio ( $h = 0$  significa che i canali di sodio non sono attivi). Vale la pena sottolineare che poiché  $\tau_m$  è molto più grande di  $\tau_h$  e  $\tau_n$ ,  $m(t)$  risponde allo stimolo molto più velocemente di  $h$  e  $n$ . In figura 9 viene mostrato l'andamento delle tre funzioni nel tempo. Quindi il primo effetto del cambiamento del potenziale di membrana è l'attivazione delle correnti del sodio dall'esterno verso l'interno ( $\alpha_m > \beta_m$  come si vede dalla figura 7 per valori "piccoli" di  $V$ ), processo che a sua volta causa un aumento del potenziale di membrana (depolarizzazione). Per elevati valori di  $V$ , le correnti di sodio vengono disattivate ( $\alpha_h > \beta_h$  come si vede dalla figura 8 per valori "grandi" di  $V$ ) mentre le correnti di potassio vengono attivate, riportando quindi il sistema all'equilibrio (ripolarizzazione).

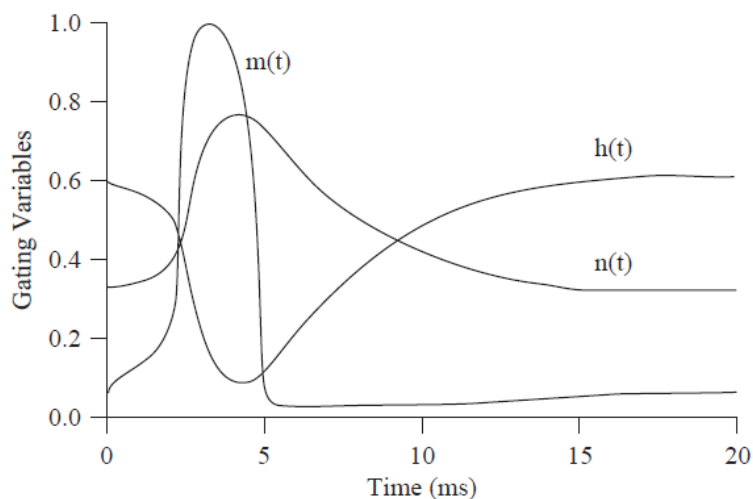


Figura 9: Andamento delle funzioni  $n(t)$ ,  $m(t)$  e  $h(t)$

L'intero processo è rappresentato in figura 10 dove viene indicato nel primo grafico come variano il potenziale di membrana e le due conduttanze  $g_{Na}$  e  $g_K$  nel tempo e nel secondo grafico come variano la corrente totale di membrana (tratteggiata) e le singole correnti  $I_{Na}$  e  $I_K$ .

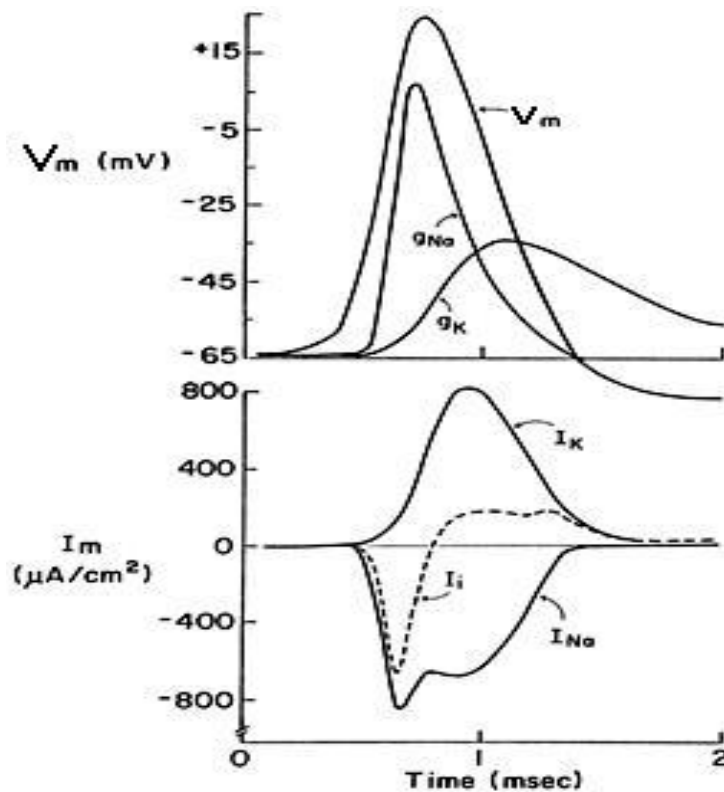


Figura 10: Andamento del potenziale di membrana e della corrente di membrana in seguito ad uno stimolo con i rispettivi andamenti delle conduttanze di sodio e potassio

## 5. CONCLUSIONI

Questa breve trattazione ha voluto mettere in evidenza l'importanza della membrana cellulare delle cellule eccitabili e delle sue proprietà. Analizzarle non è uno studio fine a se stesso ma è fondamentale per le scienze mediche. I segnali elettrici come i potenziali cellulari sono di fondamentale importanza clinica e fisiologica: l'elettrocardiogramma, l'elettroencefalogramma, l'elettromiogramma sono segnali usati di routine per la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. La continua ricerca nel campo delle scienze mediche porterà probabilmente un miglioramento, in termini di precisione, della qualità dei dati sperimentali in tempi molto brevi, fornendo nuovi elementi per la formulazione dei modelli; inoltre il

progressivo aumento delle possibilità di calcolo degli elaboratori elettronici potrà portare all'implementazione numerica di modelli sempre più complicati. Per i modellisti, l'obiettivo rimane però la ricerca di un compromesso tra la quantità di dettagli che si vuole utilizzare ed il livello di interpretazione qualitativa che si intende raggiungere.

## Bibliografia

- Helena Curtis, Sue Barnes *Invito alla biologia (quinta edizione)* pp. 58-59
- Claudio Cobelli, Ewart Carson *Introduction to modeling in physiology and medicine* pp. 110-120
- Alan Hodgkin, Andrew Huxley *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve* pp. 507-518
- Dispensa a cura della prof. Toffolo Gianna Maria