



Circuito equivalente della membrana cellulare

Prof. Francesco Amato

Versione 1.1

AA 2012/13



- Ora andremo a sviluppare un equivalente circuitale della membrana cellulare.
- Questo sarà anche utile per la successiva discussione riguardante il potenziale d'azione.
- Abbiamo visto che una cellula eccitabile (ad esempio una cellula nervosa) possiede tre tipi di caratteristiche elettriche passive: forza elettromotrice, resistenza e capacità.



- Ricordiamo che la membrana è costituita da un doppio strato lipidico in cui sono collocati vari tipi di canali.
- I canali possono essere passivi (sempre aperti) o attivi (possono essere aperti o chiusi).
- I canali sono anche caratterizzati da un certo grado di selettività verso ioni di tipo diverso.
- Infine è presente un meccanismo attivo (la pompa sodio-potassio) che mantiene costante il valore del potenziale di membrana (al valore di riposo).



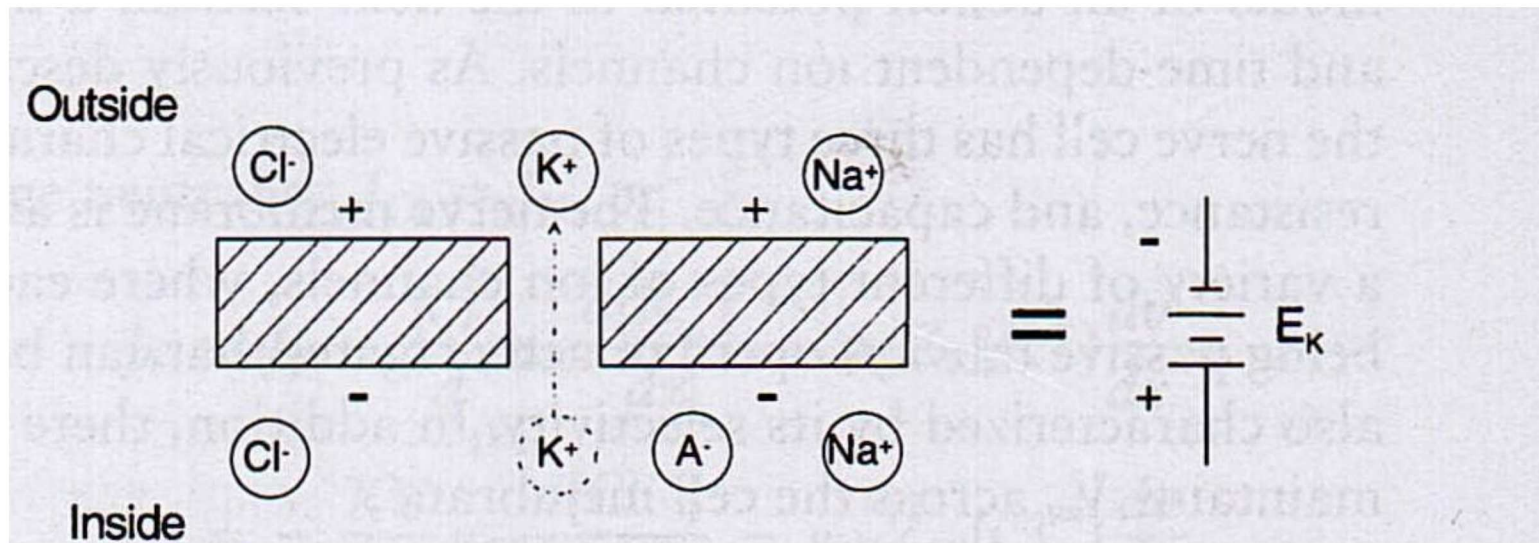
Un primo circuito

- Abbiamo anche visto che gli ioni che giocano un ruolo chiave sono K^+ , Na^+ , and Cl^- .
- Questi, a regime, sono distribuiti in modo diverso intorno alla membrana e creano il potenziale di riposo, in accordo all'equazione di Goldman.
- In corrispondenza di un canale relativo al passaggio di uno specifico ione, si crea un gradiente di concentrazione (eq. di Nernst) che permette di stabilire una ddp (potenziale di Nernst) attraverso la membrana.
- Questa ddp può essere schematizzata attraverso una batteria.



Un primo circuito

- In figura è riportata la schematizzazione per lo ione K^+ .



- Lo stesso modello si può applicare per Na^+ e Cl^- , con batterie eroganti una ddp pari al valore dei potenziali di Nernst dei corrispondenti ioni.



Un primo circuito

- Oltre alla forza elettromotrice, ogni canale esibisce una resistenza al passaggio di cariche elettriche.
- Questa resistenza è essenzialmente dovuta alla collisione delle cariche con i bordi del canale dove l'energia di urto è trasformata in calore.
- Viceversa, il termine *conduttanza*, misurata in Siemens, è una misura della “facilità” con cui gli ioni si muovono attraverso la membrana.



Un primo circuito

- La conduttanza di un canale è relazionata alla permeabilità della membrana, ma i due concetti non sono equivalenti.
- Infatti la conduttanza dipende dallo stato della membrana, varia con la concentrazione ionica ed è proporzionale al flusso di ioni attraverso la membrana stessa.
- La permeabilità invece è una proprietà strutturale che descrive il comportamento della membrana verso uno specifico ione.

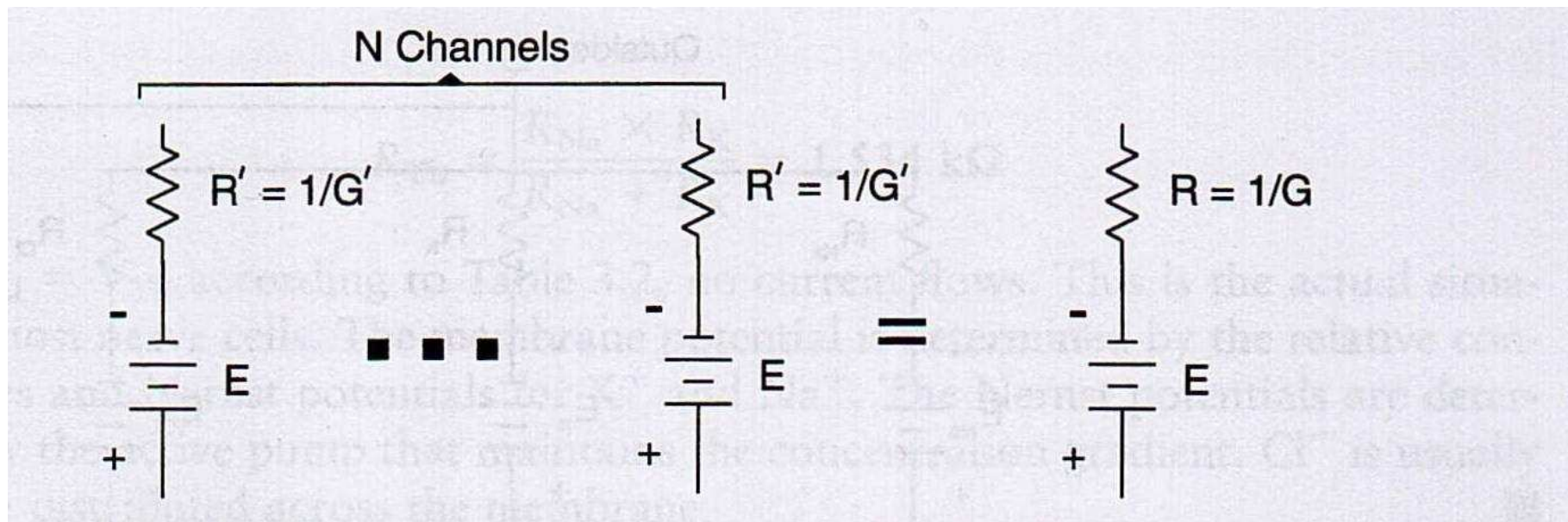


Un primo circuito

- Dal momento che i canali, e quindi le relative conduttanze, sono in parallelo, la conduttanza totale è data dal numero totale di canali N moltiplicata la conduttanza di ogni canale G' .
- È più conveniente scrivere la conduttanza come resistenza $R' = 1/G'$, misurata in Ohm.
- Alla fine, per ogni singolo ione, perveniamo ad un circuito con una batteria ed una resistenza in serie.



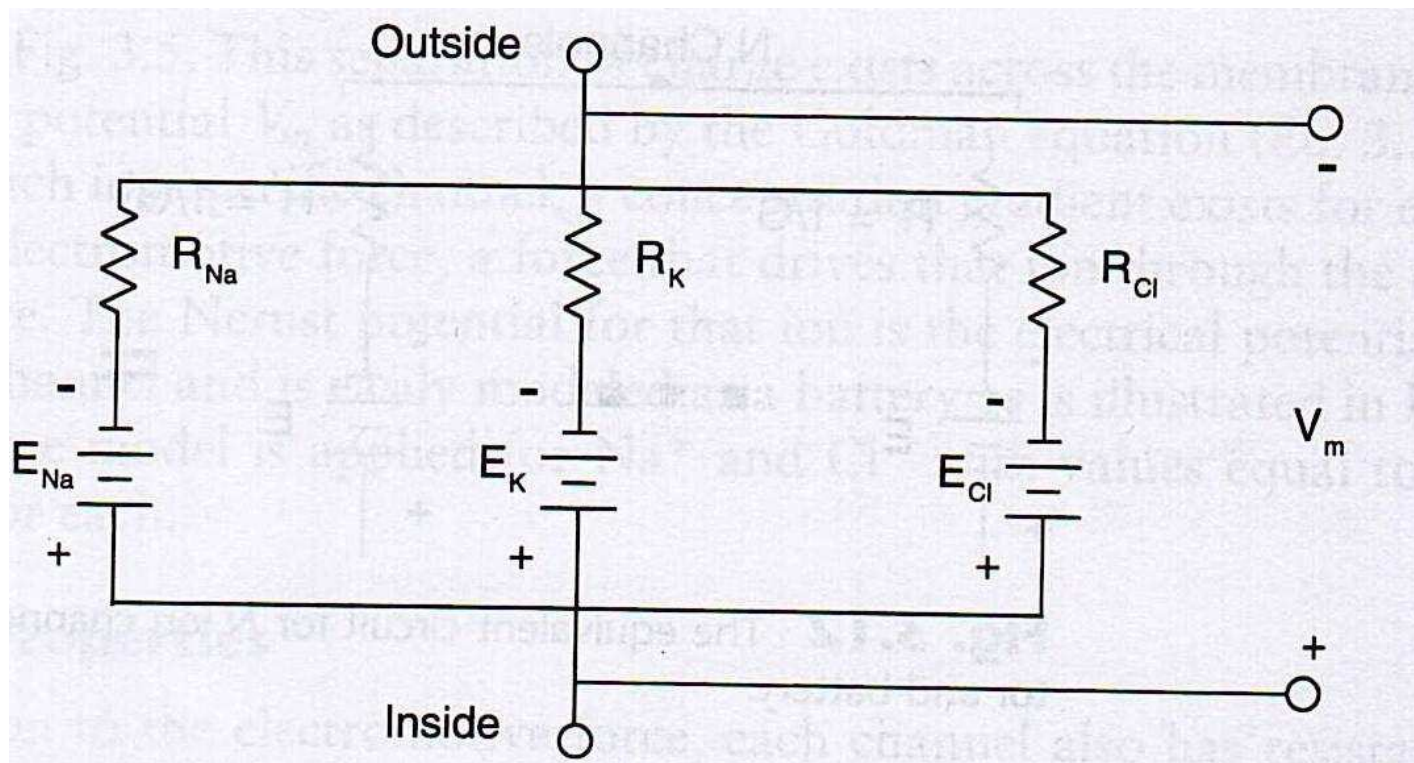
Un primo circuito





Un primo circuito

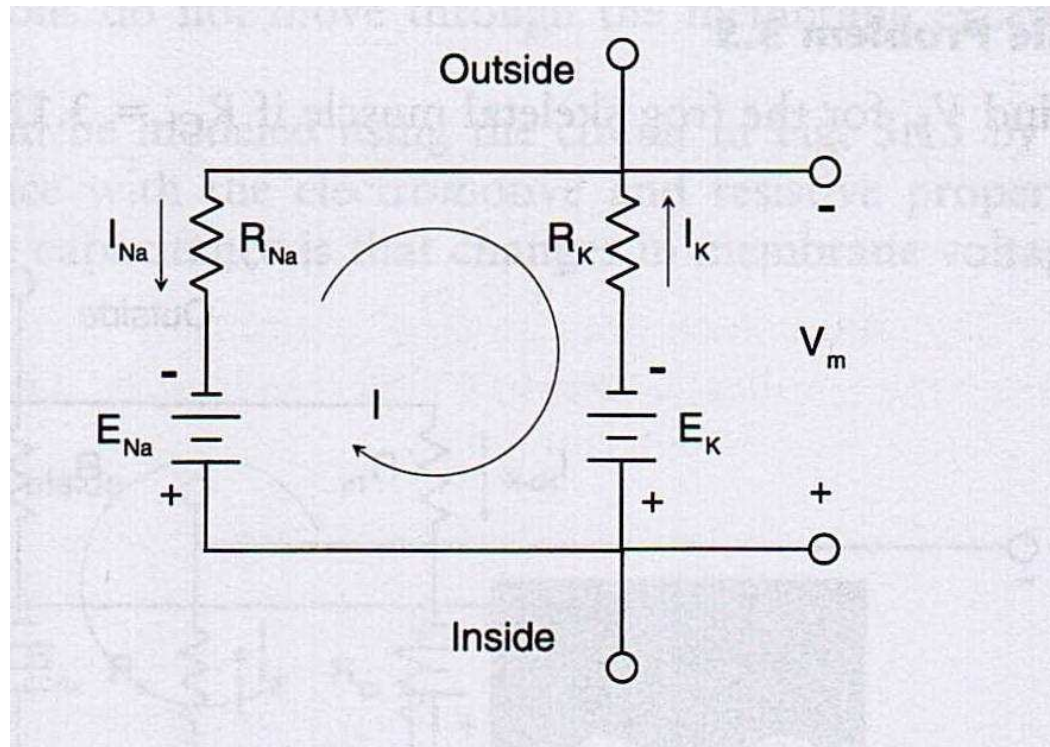
- Come si è detto, ognuno dei tre ioni K^+ , Na^+ e Cl^- sono rappresentati dallo stesso circuito equivalente, con batterie e resistenze adeguate.
- Combinando i tre circuiti equivalenti in un unico circuito si ottiene una descrizione completa della membrana a riposo.





Un primo circuito

- Esempio. Calcolare il potenziale di membrana V_m nel caso delle cellule della rana, supponendo di ignorare l'effetto degli ioni Cl^- .
- Si assuma $R_K=1.7\text{ K}\Omega$ e $R_{Na}=15.67\text{ K}\Omega$.



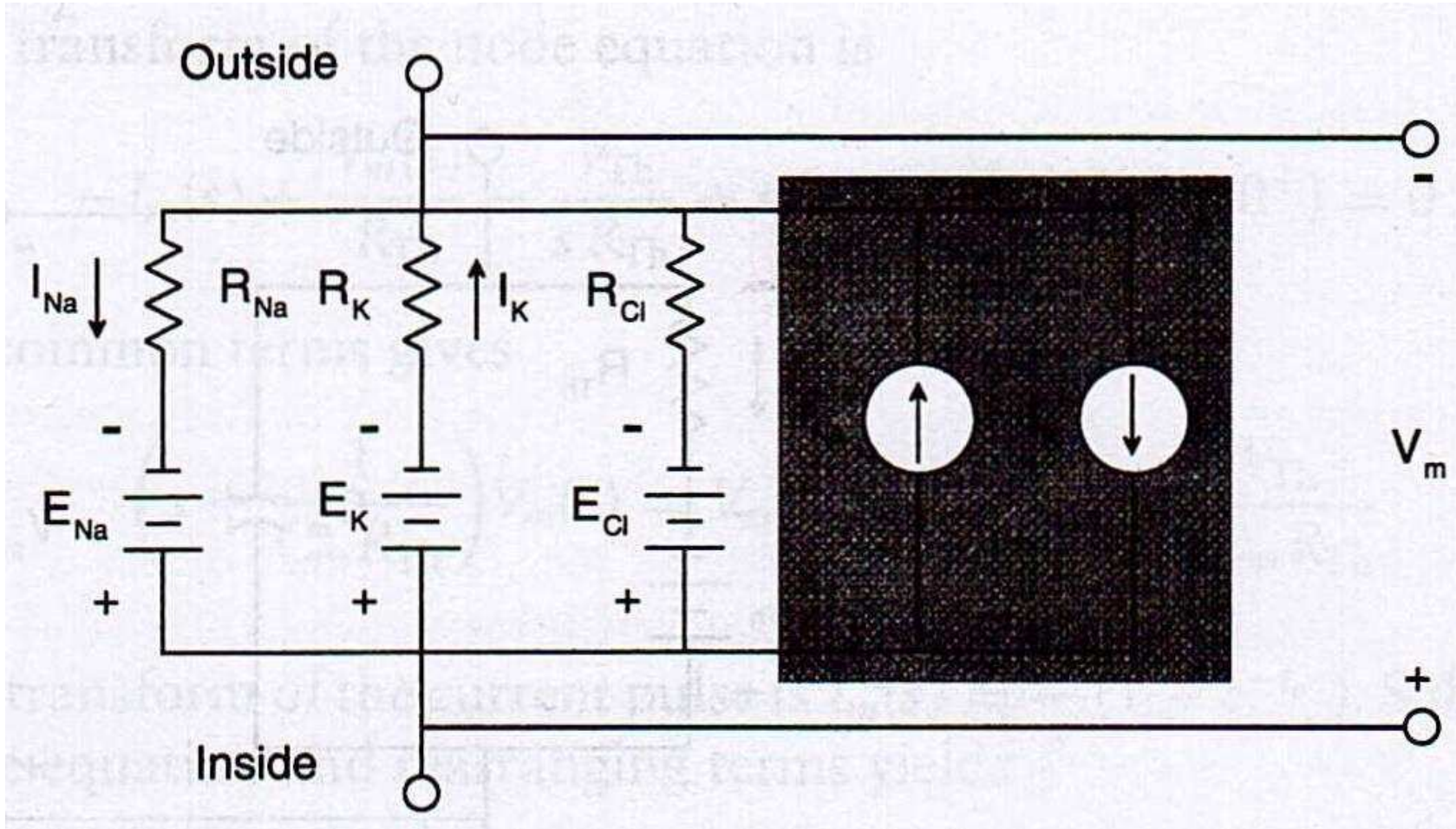


Il contributo della pompa ionica

- Abbiamo visto che in condizioni di regime c'è comunque un flusso di ioni K^+ al di fuori della cellula bilanciato da un flusso di ioni Na^+ che entra all'interno della cellula.
- Se non ci fosse nessuna contromisura E_K e E_{Na} tenderebbero a zero.
- La pompa sodio-potassio controbilancia queste correnti passive e mantiene costante il valore dei potenziali di Nernst.



Il contributo della pompa ionica





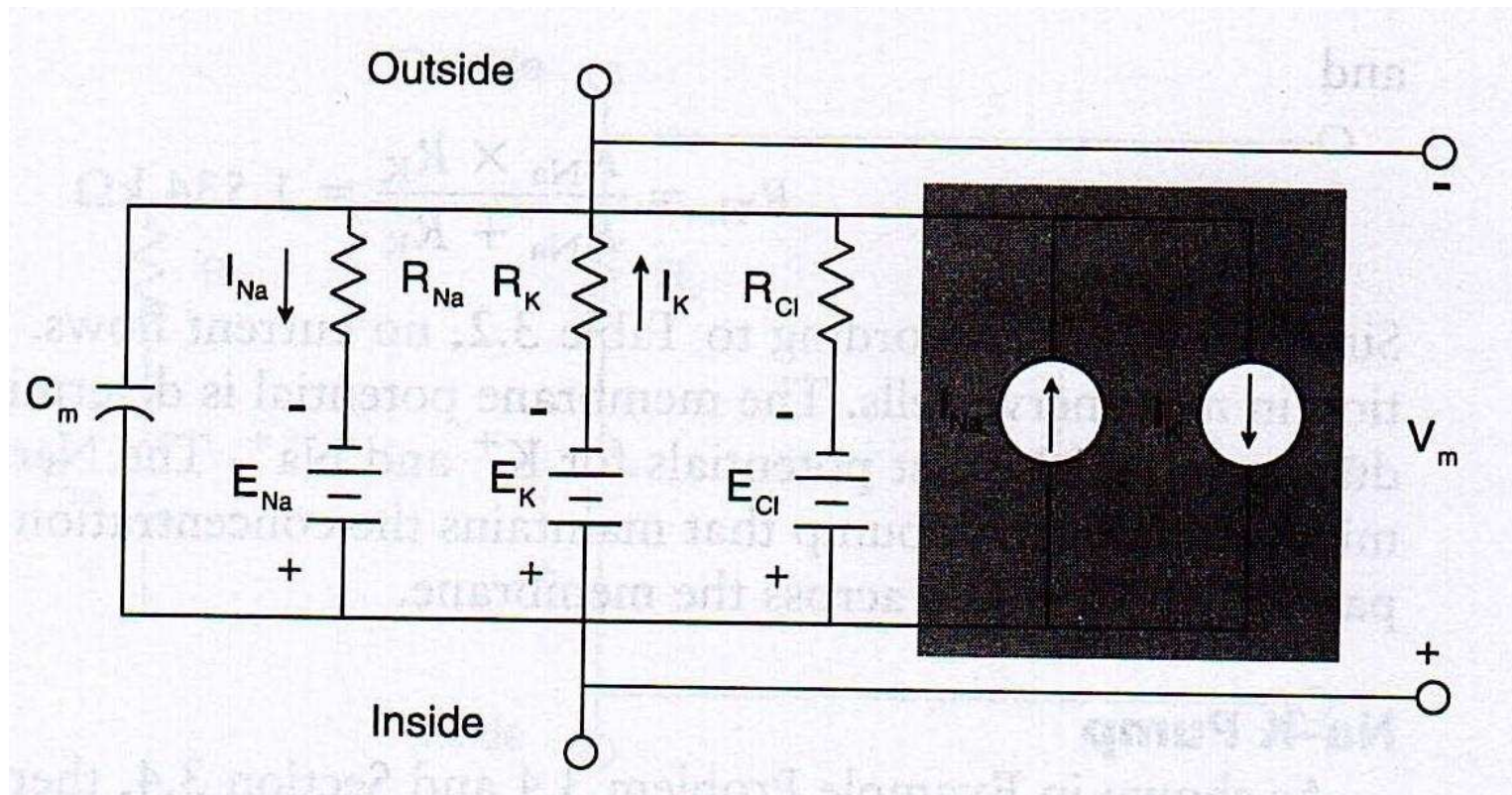
Introduzione del componente capacitivo

- Un fenomeno di tipo capacitivo si verifica ogni qualvolta conduttori elettrici sono separati da materiale isolante.
- In una cellula eccitabile il citoplasma e il fluido extracellulare rappresentano i conduttori elettrici e il doppio strato lipidico costituente la membrana rappresenta l'isolante.
- Il valore di capacità è nell'ordine di $1 \mu F/cm^2$.
- La presenza della capacità impedisce agli ioni di muoversi attraverso la membrana se non attraverso i canali ionici.



Introduzione del componente capacitivo

- Per portare in conto l'effetto capacitivo, il circuito viene modificato come in figura.





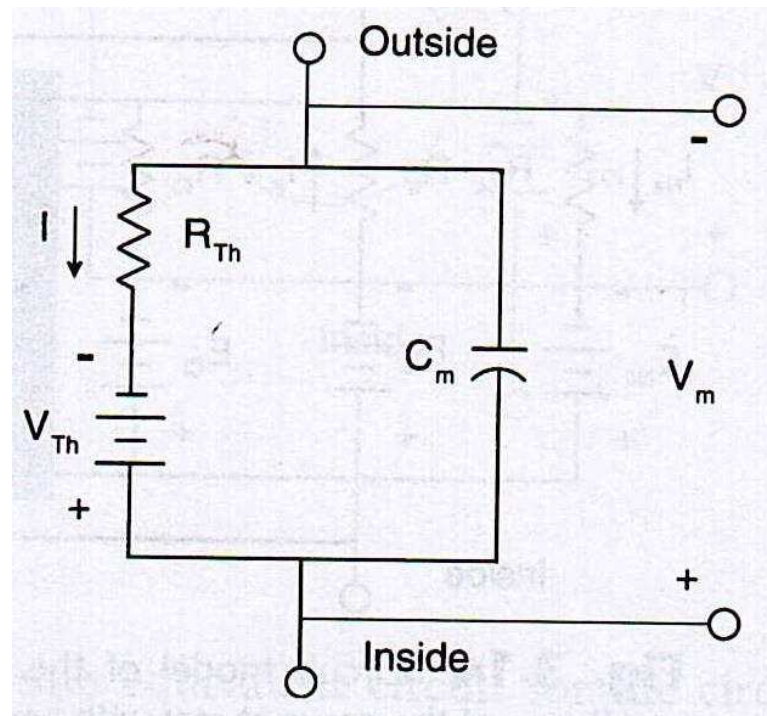
Introduzione del componente capacitivo

- La presenza della capacità ha l'effetto che il potenziale di membrana, a causa di eventuali stimoli esogeni, non può cambiare improvvisamente, ma deve seguire una legge di tipo esponenziale dettata dalla costante di tempo del circuito.
- Per il calcolo della costante di tempo si può fare riferimento al circuito equivalente in cui

$$R_{Th} = \frac{1}{\frac{1}{R_K} + \frac{1}{R_{Na}} + \frac{1}{R_{Cl}}}$$
$$V_{Th} = \frac{R_{Na}R_{Cl}E_K + R_KR_{Cl}E_{Na} + R_KR_{Na}E_{Cl}}{R_{Na}R_{Cl} + R_{Na}R_K + R_{Cl}R_K}$$



Introduzione del componente capacitivo

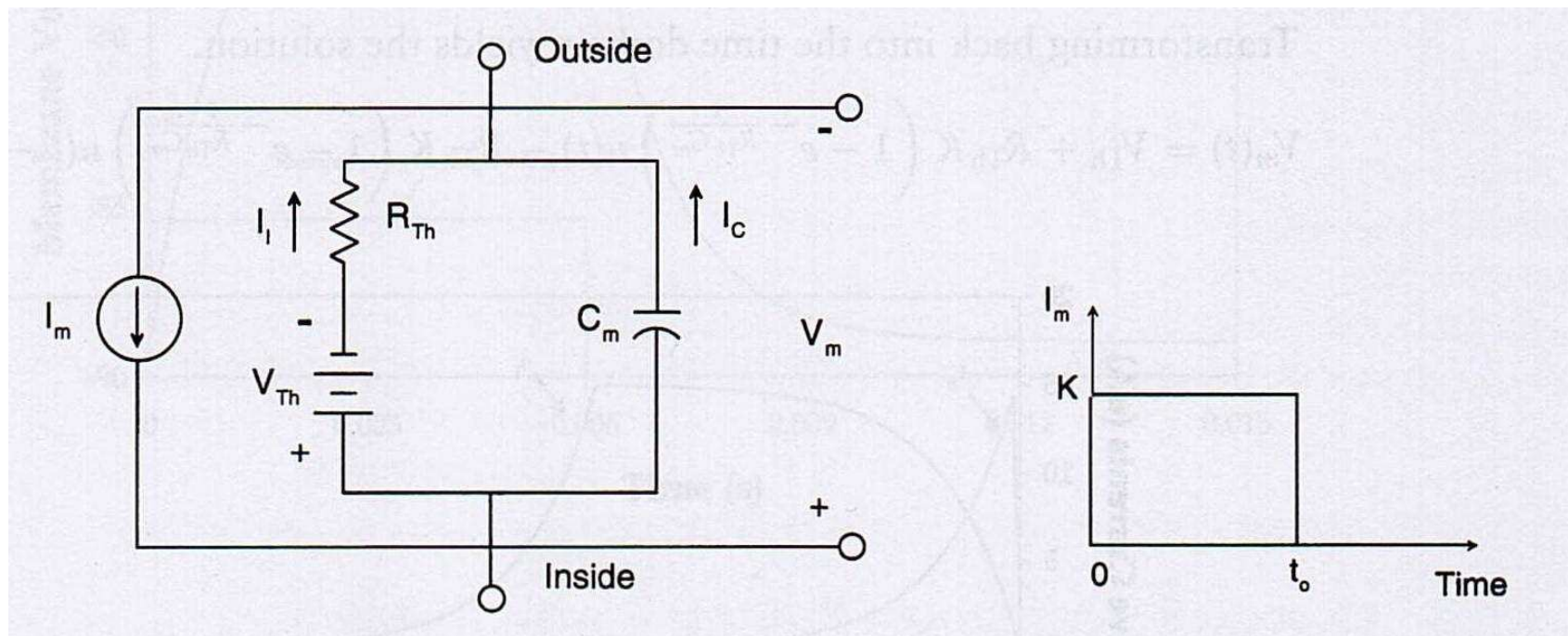


$$\tau = R_{Th} C_m \approx 1-20 \text{ msec}$$



Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

- Supponiamo che, dovuto a una qualche causa esterna, vi sia un impulso (finestra) rettangolare di corrente trasmesso alla membrana.





Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

- La legge di Kirchoff applicata alla maglia restituisce

$$-I_m + \frac{V_m - V_{Th}}{R_{Th}} + C_m \frac{dV_m}{dt} = 0$$

Utilizzando la tecnica della trasformata di Laplace, alla fine si ottiene

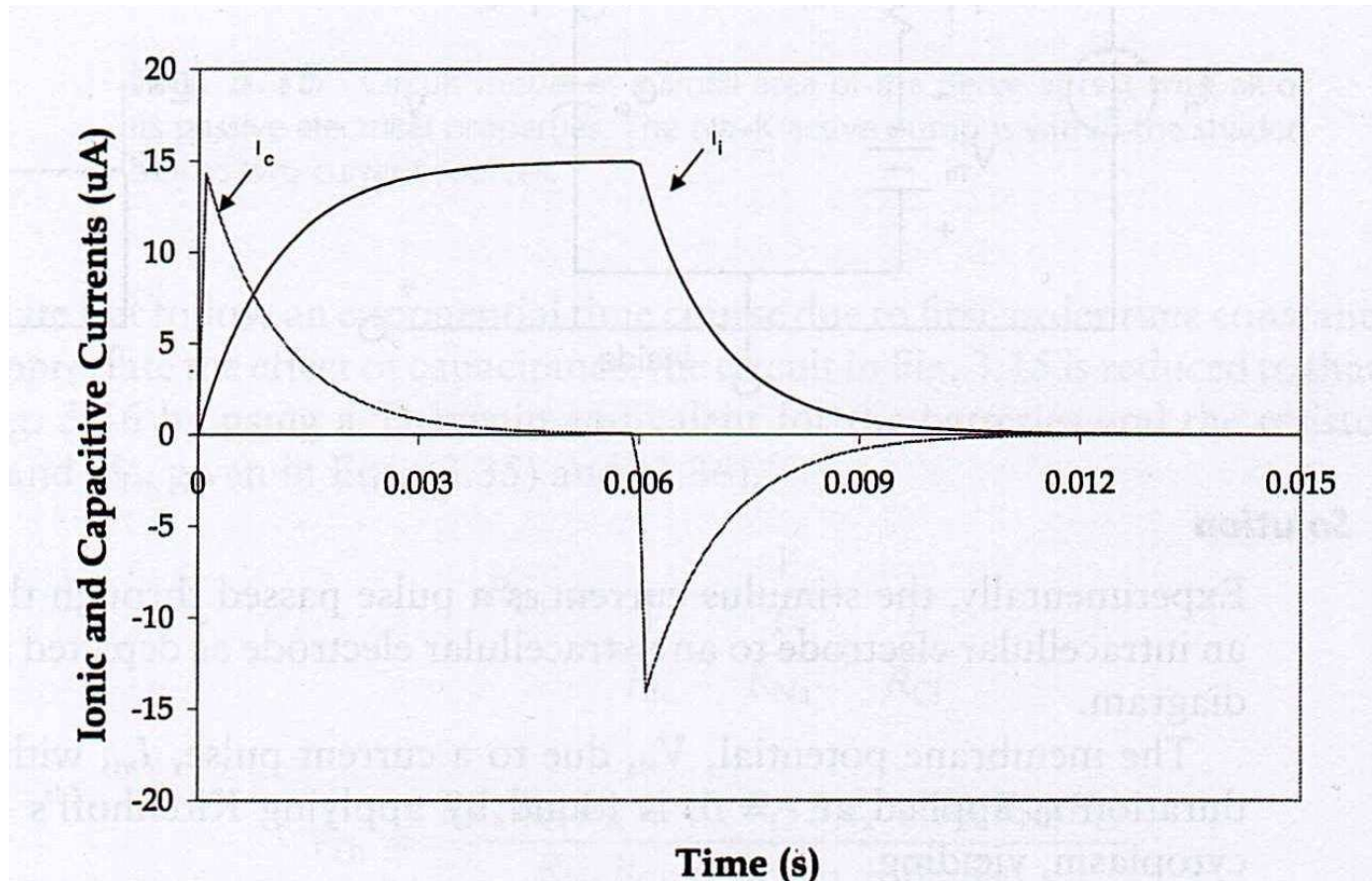
$$V_m(t) = V_{Th} + R_{Th} K \left(1 - e^{-\frac{t}{R_{Th} C_m}} \right) 1(t) - R_{Th} K \left(1 - e^{-\frac{t-t_0}{R_{Th} C_m}} \right) 1(t-t_0)$$

$$I_i = \frac{V_{Th} - V_m}{R_{Th}} \quad I_c = C_m \frac{dV_m}{dt}$$



Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

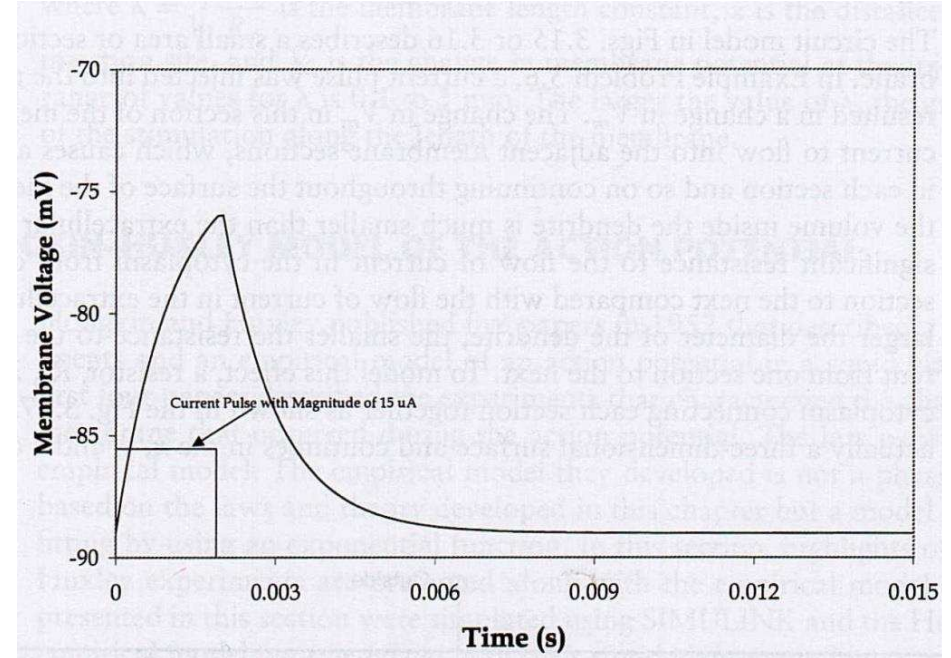
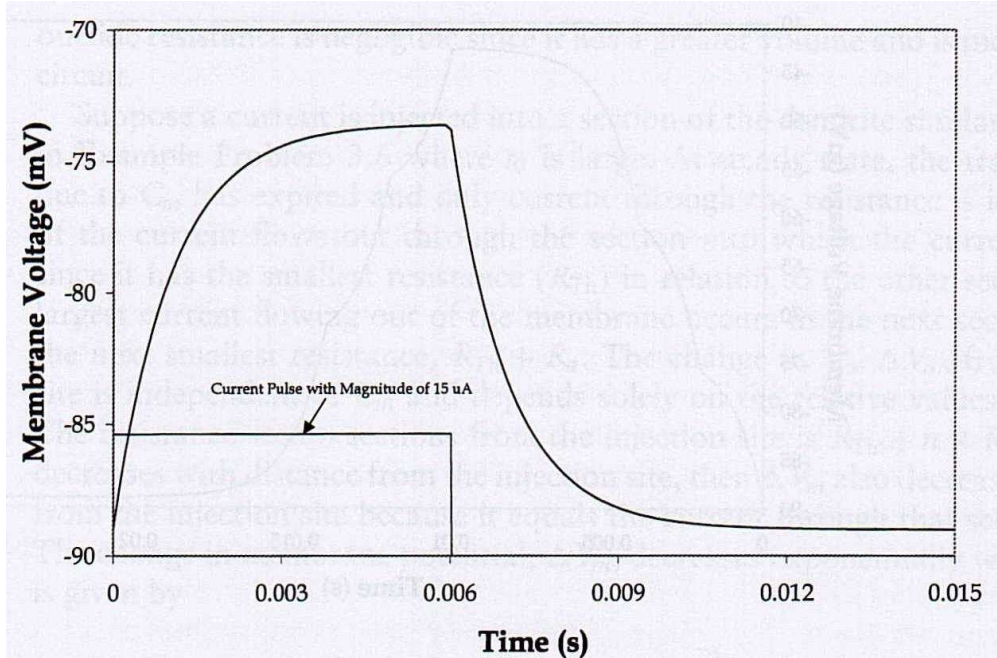
- Nel seguito sono riportati gli andamenti delle correnti (ionica e capacitiva) in corrispondenza ad un impulso rettangolare di ampiezza $15 \mu\text{A}$ e durata 6 ms , con i valori parametrici relativi ad una cellula di rana.





Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

- Nel seguito sono riportati gli andamenti del potenziale di membrana in corrispondenza ad un impulso rettangolare di ampiezza $15 \mu\text{A}$ e durata 6 e 2 ms.





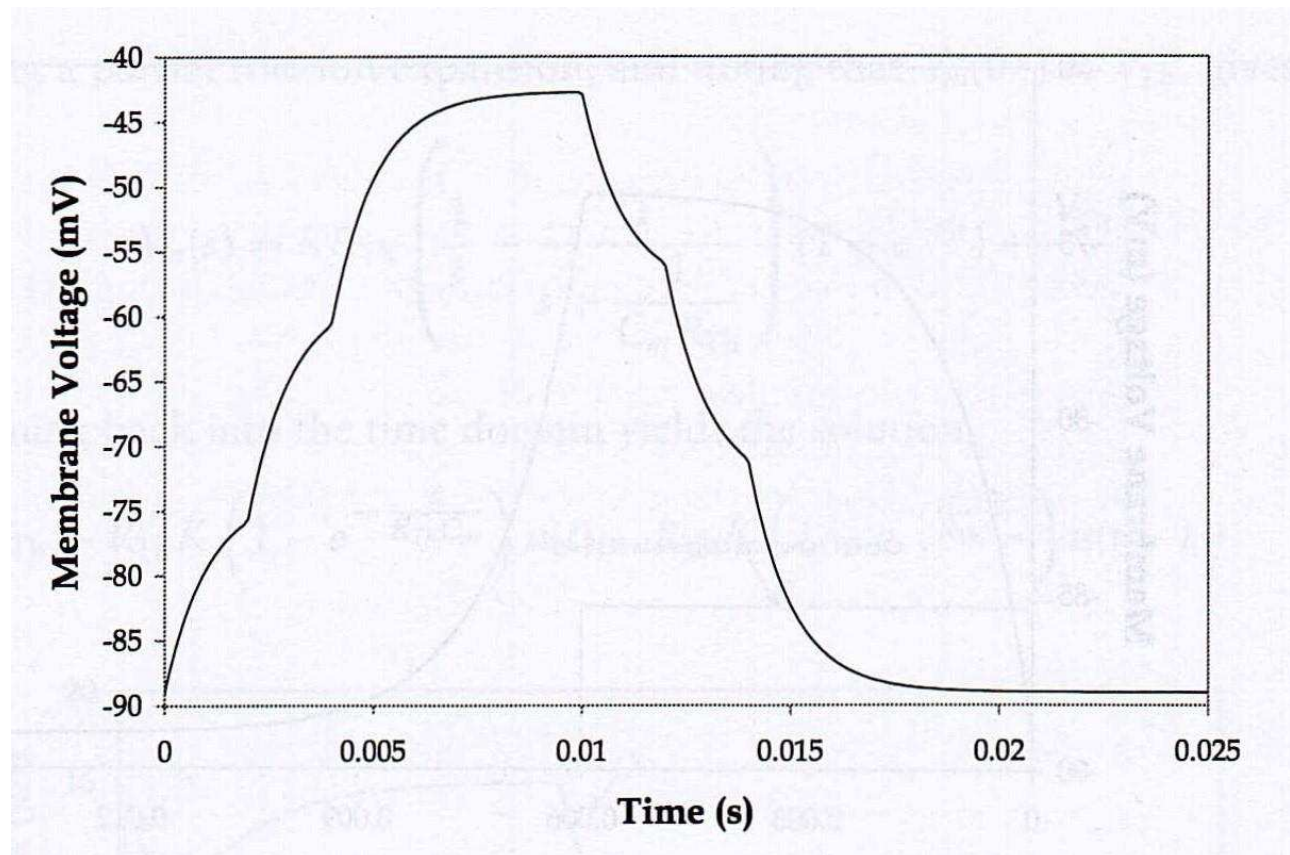
Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

- Si noti che, in presenza di uno stimolo sufficientemente lungo, il potenziale di membrana raggiunge il valore di regime prima che lo stimolo finisca.
- Ovviamente perché questo succeda, occorre che lo stimolo sia pari ad almeno 4-5 volte la costante di tempo (che nel nostro caso è pari a circa 1 ms).
- Il valore della costante di tempo gioca un ruolo importante quando si sovrappongono più stimoli successivamente (come nel caso delle cellule nervose).



Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

- Nel seguito è riportato l'andamento del potenziale di membrana in corrispondenza di una serie di impulsi rettangolari di ampiezza $15 \mu\text{A}$, durata 6 ms , applicati a intervalli di $0,2 \text{ ms}$.





Esempio: variazione del potenziale di membrana dovuto ad uno stimolo esterno

- Si noti l'effetto additivo di ogni impulso rispetto al precedente.
- Ciò è dovuto al fatto che l'impulso successivo viene applicato 2 ms dopo il precedente, quindi prima che la risposta vada a regime.
- In questo modo la cellula viene depolarizzata a circa -45 mV.

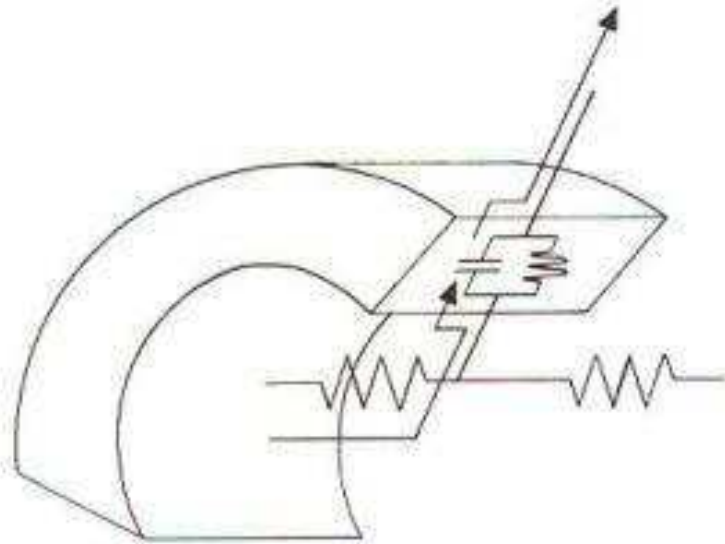


Variazione del potenziale d'azione con la distanza

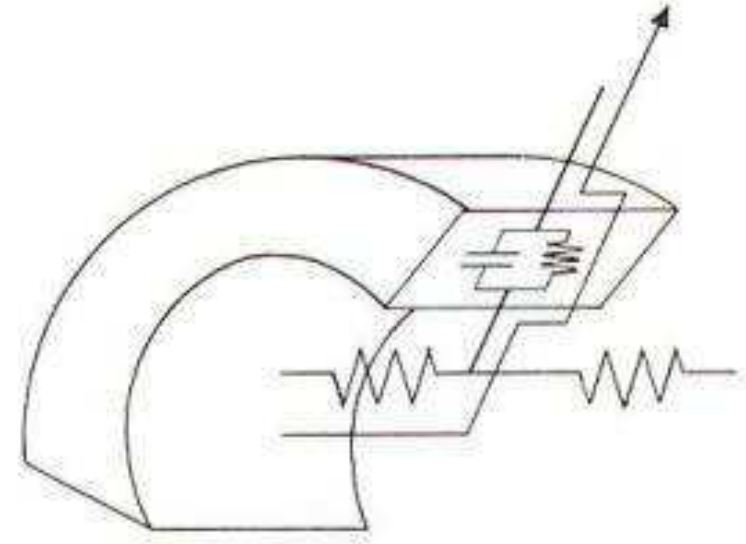
- Il modello circuitale illustrato in precedenza descrive una piccola area della membrana.
- Nell'esempio precedente abbiamo visto che, quando un impulso di corrente è iniettato nella membrana, questo causa un cambiamento del potenziale.
- Questo è vero per la parte di membrana direttamente soggetta allo stimolo.



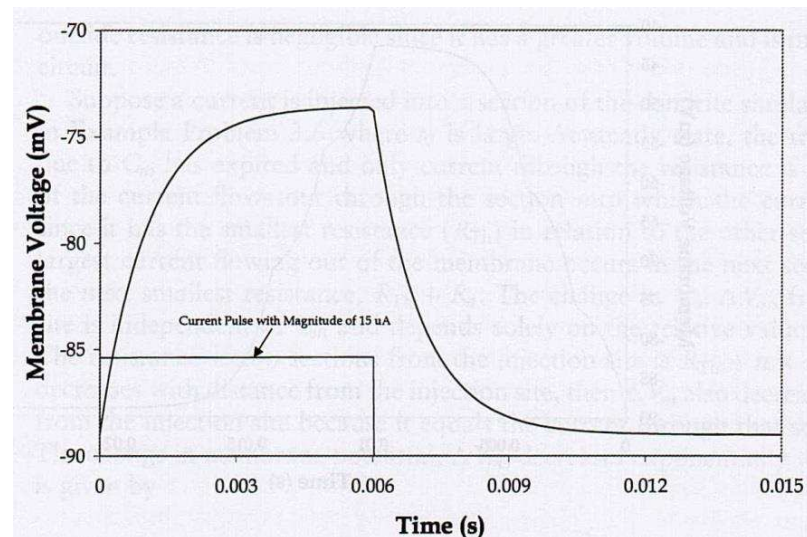
Variazione del potenziale d'azione con la distanza



Capacitive current (I_C)
through membrane



Ionic current (I_I)
through membrane



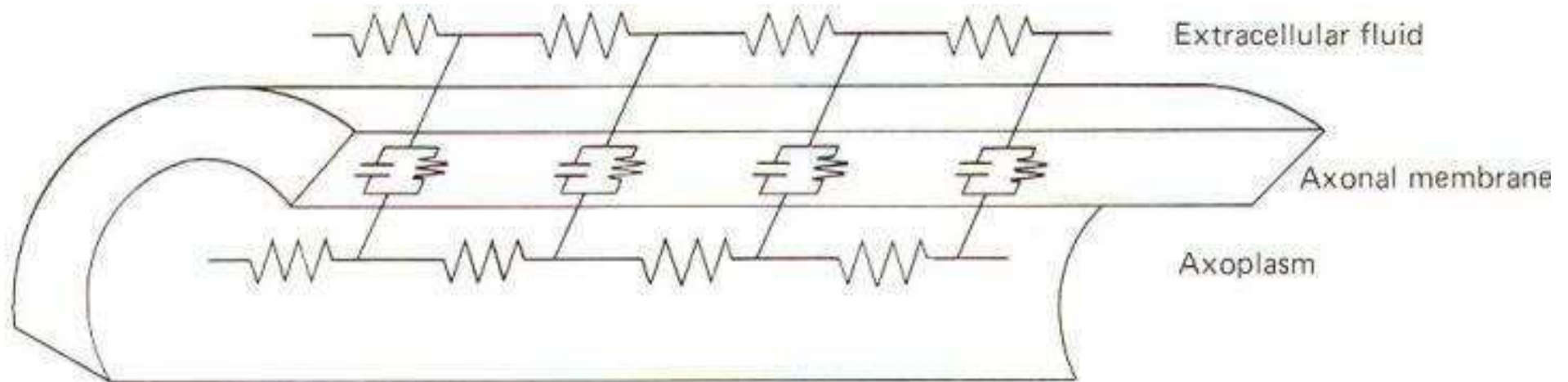


Variazione del potenziale d'azione con la distanza

- In pratica la variazione di potenziale nel punto soggetto allo stimolo induce una corrente che si propaga alle sezioni adiacenti della membrana.
- Tale corrente, a sua volta, causa una variazione di potenziale in tali sezioni, e così via, finchè lo stimolo non si propaga a tutta la membrana.
- Dal momento che il volume all'interno della membrana è molto più piccolo dello spazio extracellulare, c'è una forte resistenza al flusso di corrente nel citoplasma da una sezione della membrana all'altra (comparata con il flusso di corrente nello spazio extra-cellulare) .



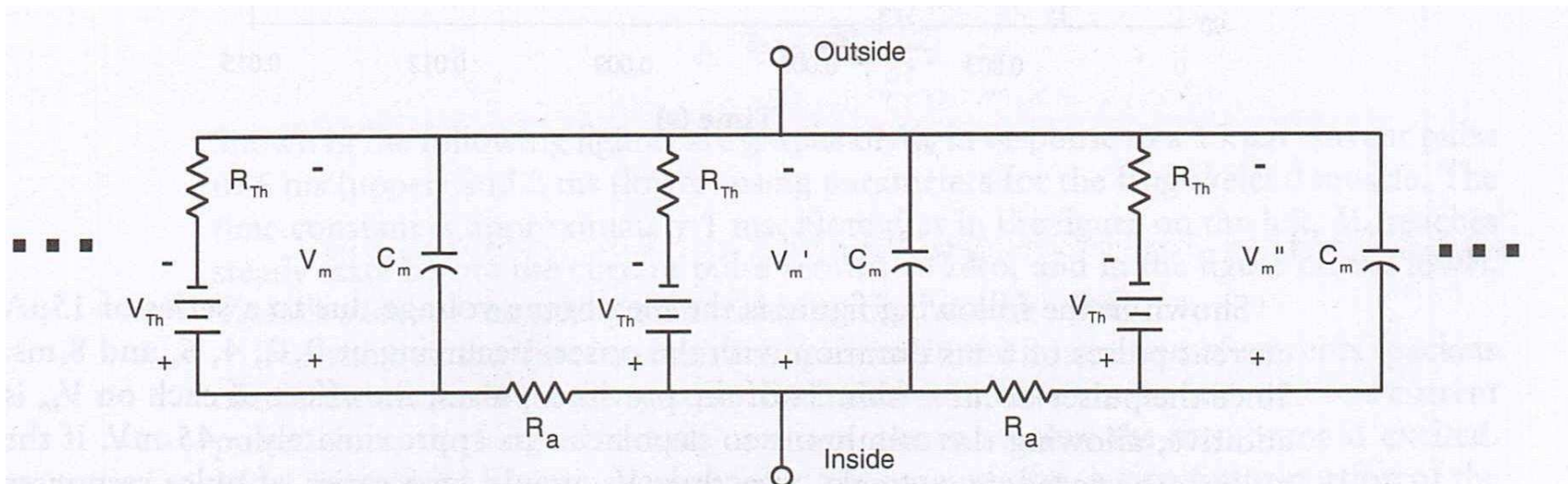
Variazione del potenziale d'azione con la distanza

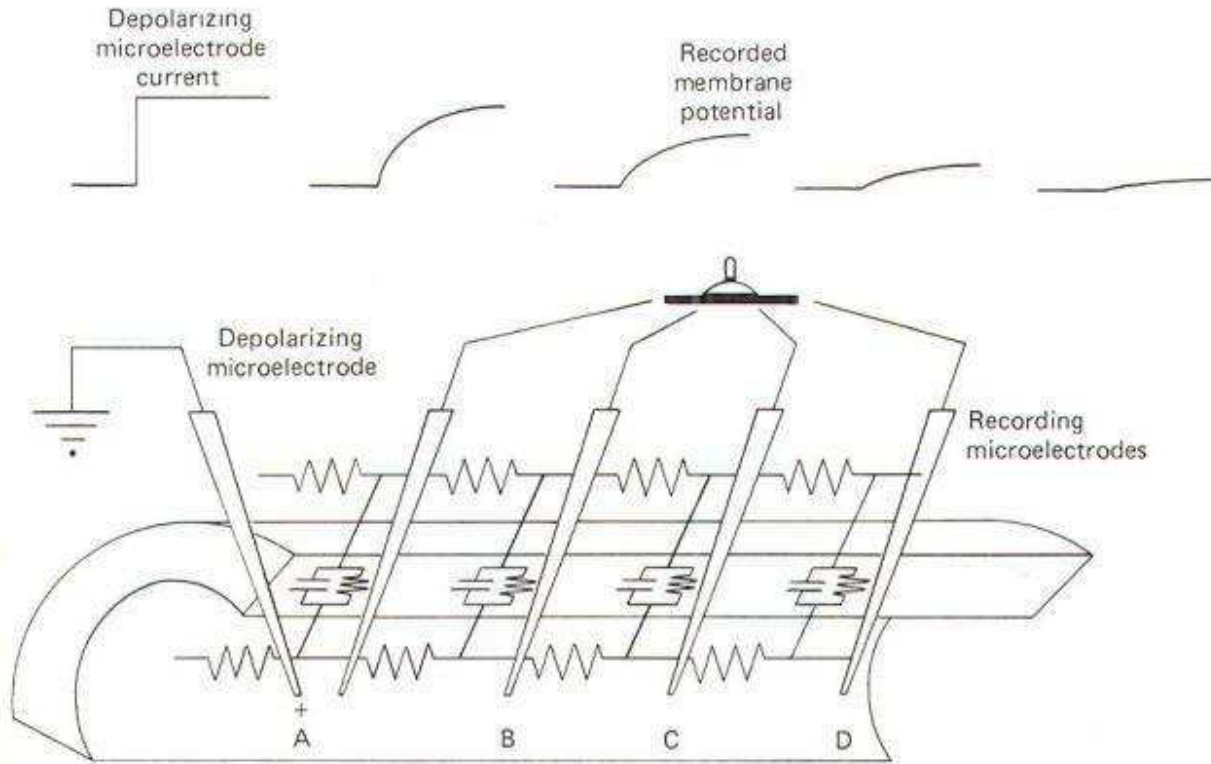




Variazione del potenziale d'azione con la distanza

- Dunque, per modellare questo effetto si posiziona una resistenza R_a per connettere tra loro i circuiti rappresentanti due sezioni adiacenti.
- La resistenza corrispondente al liquido extracellulare è invece trascurabile e viene rappresentata con un corto circuito.





- La resistenza “vista” ad n sezioni di distanza dal punto di iniezione è pari a $R_{Th} + nR_a$. Quindi la corrente decresce man mano che ci allontaniamo dal punto di iniezione, e di conseguenza anche la variazione del potenziale ΔV_m diminuisce. Si può dimostrare che

$$\Delta V_m = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_{Th}}{R_a}} \approx 0.1 \div 1 \text{ mm}$$

Dove V_0 è la variazione del potenziale in corrispondenza del punto di iniezione e x la distanza dal punto di iniezione.

Maggiore è λ , maggiore è l'effetto dello stimolo lungo la membrana.