

Comprende versione
ebook



Michele **Mazzanti** • Enzo **Mancinelli**

Meccanismi di base nella **Fisiologia Cellulare**

Come sopravvivere alla biofisica delle cellule



MICHELE MAZZANTI • ENZO MANCINELLI

MECCANISMI DI BASE NELLA FISIOLOGIA CELLULARE

COME SOPRAVVIVERE ALLA BIOFISICA DELLE CELLULE

SEPARATORI, TRASPORTATORI, ACCUMULATORI, COMUNICATORI
E TRASFORMATORI NELLA BIOLOGIA DINAMICA



Michele Mazzanti, Enzo Mancinelli
MECCANISMI DI BASE NELLA FISIOLOGIA CELLULARE
Copyright © 2019, EdiSES s.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2023 2022 2021 2020 2019

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Impaginazione

Vcolore di Francesco Omaggio - Pordenone

Stampato presso

Tipografia Sograte S.r.l. - Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

per conto della

EdiSES S.r.l – Piazza Dante, 89 – Napoli
www.edises.it info@edises.it

ISBN 978 88 3319 022 8

Questo libro è dedicato a Edoardo, Louis, Giovanni e Arnaldo

PREFAZIONE

Con l'avvento di nuove tecnologie, la ricerca biologica in generale e lo studio della Fisiologia in particolare hanno compiuto negli ultimi 20 anni enormi progressi. Tutto ciò, tuttavia, non riesce da solo a giustificare i successi che la ricerca scientifica continua a raggiungere. Per conseguire certi traguardi occorre infatti una politica scientifica globale con obiettivi specifici, sforzi comuni e supporti economici di portata eccezionale. Ne sono testimoni due esempi di programmi internazionali di ricerca scientifica: il "Progetto Genoma Umano" (*The Human Genome Project*), coordinato dal *National Institutes of Health* (NIH), avviato nel 1990 e conclusosi nel 2003, ha visto uno stanziamento iniziale di più di 250 milioni di dollari mentre il decennio dedicato alla ricerca sul funzionamento del cervello, tra il 1990 e il 2000, ha concentrato enormi risorse economiche.

Numerosi fattori hanno contribuito allo sviluppo di una particolare attenzione alla ricerca scientifica: l'occasione di ingenti guadagni, l'idea di sconfiggere le malattie, il desiderio di studiare la biologia dell'uomo per soddisfare l'esigenza millenaria della ricerca dell'immortalità. Tuttavia, la ragione prevalente del successo della ricerca biologica crediamo, e ci auguriamo, che vada cercata nella tendenza umana alla scoperta dell'ignoto, nella sete di sapere, nell'idea di esplorare insita negli esseri umani al di là di derive sciagurate e idee pericolosamente irrealizzabili. Sono la combinazione e la convergenza di eventi diversi che determinano il successo planetario di una particolare tendenza di sviluppo. Negli anni che seguirono la fine della seconda guerra mondiale tutto spingeva ad una politica di supremazia da parte delle due superpotenze Stati Uniti e Unione Sovietica. La sfida riguardava il controllo del territorio, delle acque e dei cieli ma la vera "frontiera" era rappresentata dalle conquiste spaziali, con un enorme sforzo economico da parte dei due principali attori. Le imprese spaziali si rincorrevano con punte eccezionali, quali il primo uomo nello spazio nel 1961 e la conquista della Luna nel 1969. Tuttavia, una combinazione di eventi a cavallo del 1980, quali il crollo dell'Impero Sovietico, la crisi petrolifera ed economica e la constatazione che la conquista dello spazio non dava i riscontri sperati in termini economici, indussero a un ridimensionamento di questo progetto strategico. Anche l'idea di una commercializzazione di massa dei viaggi interplanetari e di uno sfruttamento di risorse extraterrestri si è andata via via spegnendo sotto i colpi implacabili dei costi proibitivi e delle tecnologie richieste, oggi ancora probabilmente inadeguate. Venendo quindi a mancare la frontiera dell'estremamente grande, ciò che avrebbe potuto appagare la sete di conoscenza, la curiosità umana e l'innato egocentrismo dell'uomo, si è rivelata essere quasi naturalmente la ricerca nell'infinitamente piccolo. Le indagini sull'origine degli esseri viventi, il tentativo di svelare i segreti delle "macchine" biologiche e, soprattutto, l'idea della possibilità di generare e di controllare un processo vitale, hanno operato un'attrazione e un fascino intellettuale al quale pochi ricercatori hanno saputo resistere.

Noi crediamo che per uno studente che si avvicini al mondo della biologia e della ricerca scientifica sia importante conoscere, oltre alla teoria e alla pratica sperimentale, anche la storia dell'evoluzione del pensiero biologico e le conseguenti innovazioni tecnologiche che ne hanno determinato un così grande successo. Vi sono moltissime pubblicazioni che affrontano l'argomento e pensiamo che alcune di esse dovrebbero essere una lettura obbligatoria per la formazione dei futuri scienziati. Inoltre, per comprendere a fondo la Fisiologia

degli organi, delle cellule e dei compartimenti sub-cellulari è importante avere ben chiari dei principi fondamentali che riguardano la biochimica, la biofisica e la biologia molecolare. Basandosi su questi principi si possono comprendere bene la totalità dei processi fisiologici che ad oggi conosciamo e anche le ipotesi elaborate per cercare di spiegare il funzionamento di meccanismi che invece ci sono ancora oscuri. La ricerca biologica è un campo d'indagine relativamente giovane in confronto alla fisica, alla chimica e alla medicina per diverse ragioni: la più importante di tutte crediamo risieda nel fatto che anche negli esperimenti più elementari ci sia bisogno di una tecnologia adeguata. Al di là di alcune geniali intuizioni che vedono nel monaco Gregor Mendel l'esempio più clamoroso, la ricerca dell'origine e del funzionamento degli organismi viventi è andata di pari passo con le vicende alterne dello sviluppo tecnologico. Vi è poi una ragione altrettanto importante di carattere quasi filosofico: la ricerca biologica è una commistione di chimica, fisica e matematica, e per questo motivo la nascita di scuole di biologia ha dovuto aspettare una maturazione del concetto di ricercatore in campo biologico. Il processo è stato lento fino agli anni sessanta del XX secolo quando ha subito un'accelerazione la cui spinta dura tutt'oggi. Si sono cambiati i corsi di istruzione biologica a tutti i livelli. Nelle scuole dell'obbligo le osservazioni scientifiche hanno lasciato il posto a corsi di biologia sperimentale o biologia degli esseri viventi. Nei corsi universitari i *curricula* biologici si sono arricchiti di nuovi percorsi sempre più approfonditi e hanno assunto sempre di più una rilevanza socio-culturale.

Come tutte le discipline, lo studio della Fisiologia ha avuto una sua epoca d'oro. Gli anni tra il 1940 e il 1970 hanno visto un fiorire di scuole che prendevano in considerazione i meccanismi che stavano alla base del funzionamento degli eventi biologici. Nomi come Hodgkin, Huxley, Fen, Margaria, e tanti altri, dovrebbero essere noti agli studenti di oggi per l'immenso contributo di idee e di esperienze che ci hanno lasciato. Essi non hanno avuto solo la capacità di creare scuole di pensiero: crediamo che la loro genialità sia stata quella di immaginare il meccanismo fisico che stava nascosto in mezzo a strati di membrane, ammassi di proteine, intrecci di filamenti e fluidi di ogni genere che noi chiamiamo materia vivente. Loro conoscevano il probabile funzionamento dell'elemento biologico prima di affrontare qualsiasi tipo di studio su di esso. Lo studiavano dall'esterno, acquisivano dati anatomici, biofisici, biochimici, dati sulle relazioni del fenomeno con il mondo circostante, ipotizzavano un probabile meccanismo e solo alla fine procedevano aprendo, sezionando e dividendo l'oggetto delle loro ricerche per trovare supporto alle loro ipotesi. Si inventavano nuovi strumenti di indagine e se li costruivano. L'idea guidava la tecnologia. Tutto nasceva da una approfondita discussione logica sul più probabile dei meccanismi che stava alla base del funzionamento di un certo fenomeno fisiologico. **La logica era la loro più potente arma di indagine.** La discussione con i propri collaboratori e allievi, il riscontro alle proprie convinzioni ipotetiche e la possibilità di modificarle, acquisire nuovi elementi e arrivare a conclusioni teoriche come preludio al lavoro in laboratorio, non solo hanno dato risultati eccellenti, ma hanno fatto crescere generazioni di allievi, prima, e di ricercatori, poi, che hanno permesso il grande sviluppo della ricerca nel campo della biologia fino ai giorni nostri. Parliamo volutamente di allievi e non di studenti. Lo studente, a nostro avviso, è più associato al giovane liceale che, tranne poche eccezioni, acquisisce informazioni, le metabolizza e trattiene ciò che gli risulta più utile. L'allievo è un soggetto attivo, che non incamera solo. L'allievo discute, propone, entra in contraddizione con il maestro ed è in grado di modificarne molto spesso il pensiero finale e le conclusioni teoriche che portano a scegliere una strada sperimentale piuttosto che un'altra. Un professore universitario amava ripetere spesso: "Per fare una buona ricerca bisogna avere dei buoni maestri ma soprattutto dei buoni allievi". Non esiste l'uno senza l'altro. Parecchi anni fa il vecchio Mr. Honda, il fondatore della multinazionale giapponese omonima, dichiarò pub-

blicamente: “Io non capisco proprio i miei giovani ingegneri. Non capisco le loro idee e il loro modo di ragionare. Di questo fatto ne sono particolarmente felice: se io capissi le loro innovazioni vorrebbe dire che non c’è stato progresso”. Questo è un insegnamento che ognuno dovrebbe tenere molto caro perché crediamo che sia la base per fare una buona ricerca e il modo più intelligente di avere un ruolo di mentore. Oggi i nostri laboratori sono pieni di strumenti sofisticati e di macchine che sono usate molto al di sotto delle loro potenzialità. Sempre più spesso ci troviamo a rincorrere la tecnologia per adeguarvi le nostre idee. Crediamo che questo tempo di prevalenza tecnologica, che pur ha avuto un’importantissima funzione, vada ridimensionato. Oggi ciò che manca sono le nuove idee e la ragione risiede nel fatto che non esistono più le “Scuole”, quelle aggregazioni che appunto erano adibite a proporre pensieri originali. Vi sono problematiche che richiedono e richiederanno sforzi mentali innovativi che devono necessariamente essere prodotti da menti competenti e preparate, ma assolutamente senza pregiudizi. Un esempio è il meccanismo alla base del pensiero umano: è proprio una bella sfida quella di utilizzare il nostro cervello per studiare i principi del comportamento di cui il cervello ne è il responsabile. Alcuni pensano che non ci riusciremo mai perché sarebbe come capire se stessi. E qui si capisce l’importanza del pensiero filosofico. Ma questa è un’altra storia.

Questo libro è stato un “parto” difficile. Difficile perché di buoni libri di Fisiologia ne esistono parecchi. Difficile perché l’idea, maturata in diversi anni di docenza, è stata quella di un tentativo di scrivere qualche cosa di diverso. Difficile perché questo libro punta molto sulla logica del pensiero. Abbiamo osservato per anni inorriditi orde di studenti, che affrontavano lo studio della Fisiologia, assorbire centinaia di concetti a volte anche molto complessi, riversarli più o meno educatamente davanti a commissioni esaminatrici, per poi epurarli dalla loro mente appena superato l’esame.

Questo libro è un tentativo per ridurre questo scempio. Crediamo che per un corso di Fisiologia di base non sia tanto importante la vastità del programma o il numero di sistemi che sono elencati. Riteniamo che, con solide basi di matematica applicata, biofisica, citologia, biochimica, uno studente abbia tutto ciò che gli occorre per “comprendere” il concetto dei processi dinamici del mondo cellulare e sub-cellulare. Chi affronta la Fisiologia deve avere chiari concetti di biologia strutturale e di energia. Il **DOVE**, il **COME** e il **PERCHÉ** sono essenziali. Ma la discriminante della Fisiologia nei confronti di altre discipline biologiche e il suo elemento unificatore è sicuramente il **QUANDO**. Il concetto di “tempo” che ben pochi studenti hanno, diventa essenziale per lo studio della dinamica dei processi biologici, che necessita quasi sempre di una descrizione fisico-matematica dei fenomeni. Se gli elementi che concorrono al fenomeno biologico sono chiari, risulterà non solo facile ma di grosso aiuto la descrizione matematica. Una fisica e una matematica utilizzabili dagli studenti di Scienze Biologiche potrebbero rappresentare un altro grande obiettivo che ci si potrebbe proporre: non come scienze pure, ma come linguaggio.

Non si può concludere un’introduzione di un libro oggi senza accennare al rapporto con *internet*. La rete offre un supporto infinito alla conoscenza e quindi un’opportunità che va colta. Purtroppo in questi ultimi anni esiste una degenerazione informatica in cui gli utenti scambiano un “magazzino” dove tutti possono riporre qualsiasi cosa, per un “fornitore di verità”. Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un preoccupante livellamento delle conoscenze dove sembra che tutti siano diventati esperti in qualsiasi campo. Osservare il mare da una moto d’acqua che sfreccia sulla superficie non è esattamente la stessa cosa che scendere con un batiscafo nella Fossa delle Marianne anche se si tratta alla fine dello stesso mare. Tutti sanno utilizzare una moto d’acqua ma per scendere nella Fossa delle Marianne ci vogliono coraggio, conoscenze, competenze, esperienza e anche una buona dose di coraggio. La rete, con un’enorme mole di dati totalmente incontrollati di libero accesso a tutti, ha sì informazioni preziosissime ma contiene una “valanga di stupidaggini” a volte

innocue ma molto più spesso dannose. Fonti più autorevoli di noi (e quindi controllate) affermano che le false informazioni presenti nel *web* sono di gran lunga maggiori delle notizie controllate da personale esperto. L'enorme successo del "fai da te" offerto dal *web* risiede nella estrema facilità di utilizzo, nell'immediatezza della risposta, nella mancanza di un contraddittorio e, non meno importante, nella possibilità di trovare sempre una risposta che più ci piace. Questo accenno di discussione sulla validità dell'istruzione via *web*, sull'attualità dei libri stampati fino al ruolo dei professori nelle lezioni frontali è affrontato in modo esemplare dal libro "La conoscenza e i suoi nemici" di Tom Nichols (Ed. Luiss). Riteniamo che oggi questa sia una lettura essenziale per docenti e studenti. Il tentativo è quello di interrompere un declino dell'istruzione superiore che oggi più che mai è in atto. L'impresa è ardua ma speriamo che il nostro sforzo sia capito per quello che è e non per quello che gli manca.

Un ringraziamento particolare va agli allievi del corso di *General Physiology* del Corso di Laurea in Biologia, dell'Università degli Studi di Milano dagli anni 2007 in poi, che sono stati utilizzati come cavie a loro insaputa e su cui è stata sperimentata la logica con cui questo libro è stato concepito. Speriamo abbiano ricevuto durante le lezioni una contro-partita sufficiente.

M. Mazzanti e E. Mancinelli

Materiale di supporto per i docenti

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito www.edises.it, previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato PowerPoint.

Indice generale

Capitolo 1

Introduzione 1

- 1.1 Il concetto di materia vivente in Fisiologia 7
- 1.2 Il concetto di separazione 8
- 1.3 Il concetto di energia 9
- 1.4 Il concetto di lavoro 11



Bibliografia 14

Capitolo 2

I separatori 15

- 2.1 Il modello elettrico di membrana 18
- 2.2 La membrana plasmatica 22
 - 2.2.1 I fosfolipidi 24
 - 2.2.2 Le proteine 26
 - 2.2.3 I carboidrati 27
- 2.3 Le membrane intracellulari 28
- 2.4 Gli epiteli 32



Bibliografia 33

SCHEDA 2.1 *Il modello elettrico di membrana* 19

Capitolo 3

Gli accumulatori 35

- 3.1 L'accumulo di energia nei sistemi biologici 36
- 3.2 L'accumulo di energia potenziale 38
 - 3.2.1 La creazione di ambienti diversi in composizione ionica 38
 - 3.2.2 Una membrana fosfolipidica selettivamente permeabile 42
 - 3.2.3 Le cellule usano varie forme di energia a seconda della funzione 46
 - 3.2.4 Il trasporto di glucosio 49

X **Indice generale**

3.2.5	Il ripristino dei gradienti: lo ione sodio	50
3.2.6	Il ripristino dei gradienti: lo ione potassio	51
3.2.7	Il ripristino dei gradienti: lo ione sodio e lo ione potassio	52
3.2.8	Il gradiente elettrochimico	55
3.2.9	La differenza di potenziale di membrana	58
3.3	L'omeostasi del calcio	59
3.4	Le riserve ioniche	62
3.4.1	Il gradiente chimico	62
3.4.2	La capacità di membrana	62
3.4.3	Conduttanza o resistenza	63
3.5	Il potenziale di membrana	64
3.5.1	L'equazione di Goldmann	67
3.5.2	La legge di Ohm	68
	<i>SCHEDA 3.1 L'equilibrio di Donnan (equilibrio di Gibbs-Donnan)</i>	44
	<i>SCHEDA 3.2 Il calcolo del potenziale di equilibrio degli ioni secondo le concentrazioni riportate in tabella 3.2</i>	57
	<i>SCHEDA 3.3 Il potenziale di membrana in un neurone</i>	65
	<i>SCHEDA 3.4 Il microelettrodo</i>	66

Capitolo 4

I trasportatori **71**

4.1	La diffusione	71
4.1.1	La diffusione semplice	71
4.1.2	La diffusione in presenza di una membrana	75
4.2	Il movimento dell'acqua	77
4.2.1	I pori acquosi	77
4.2.2	I flussi d'acqua	78
4.2.3	L'osmolarità	79
4.2.4	La tonicità	79
4.2.5	Il trasporto d'acqua	80
4.3	I trasportatori	82
4.3.1	Il trasporto facilitato	82
4.3.2	Il trasporto attivo	84
4.3.3	L'assorbimento di sodio	87
4.3.4	L'assorbimento di glucosio	87
4.3.5	Il trasporto in controcorrente	88
4.3.6	Lo scambio in controcorrente	91
4.3.7	La moltiplicazione in controcorrente	92

4.4	I canali ionici	93
4.4.1	I pori acquosi come canali ionici	94
4.4.2	I canali ionici	95



Bibliografia 100

SCHEDA 4.1	<i>La legge di Fick</i>	73
SCHEDA 4.2	<i>La diffusione attraverso una membrana</i>	76
SCHEDA 4.3	<i>La Na^+/K^+ ATPasi: funzioni e proprietà</i>	84
SCHEDA 4.4	<i>Il canale del sodio</i>	97

Capitolo 5

I comunicatori 1: il segnale primario 101

5.1	Le cellule eccitabili	104
5.2	Il potenziale d'azione	104
5.3	Le correnti ioniche di membrana sono voltaggio dipendenti	107
5.4	Le correnti ioniche di membrana sono tempo dipendenti	110
5.5	Le registrazioni sperimentali e la natura ionica del potenziale d'azione	113
5.6	Le basi ioniche della genesi del potenziale d'azione	119
5.7	La natura ionica delle correnti di membrana	123
5.8	La voltaggio dipendenza delle correnti ioniche di membrana	125
5.9	La tempo dipendenza delle correnti ioniche di membrana	129
5.10	L'equazione di Hodgkin e Huxley per le correnti di sodio e potassio	131
5.11	L'inattivazione della corrente di sodio	137
5.11.1	La curva di h_∞	137
5.11.2	Il recovery dall'inattivazione	138
5.11.3	La fisiologia dell'inattivazione	139
5.12	Dalle macromolecole di membrana alla dinamica di popolazione dei canali ionici	140
5.13	Le equazioni aggiornate per le correnti voltaggio dipendenti e tempo dipendenti	145
5.13.1	I canali del sodio	146
5.13.2	I canali del potassio	148
5.13.3	I nuovi parametri cinetici	149
5.14	Le correnti del potenziale d'azione	150
5.14.1	I canali del sodio e del potassio e il potenziale d'azione	151
5.14.2	Le proprietà particolari dei potenziali d'azione	153



Bibliografia

155

SCHEDA 5.1 *L'impedenza in un assone gigante di calamaro* 113

SCHEDA 5.2 *L'oscilloscopio* 114

SCHEDA 5.3 *La misura del potenziale di membrana in un assone gigante di calamaro* 117

SCHEDA 5.4 *Il voltage-clamp* 120

SCHEDA 5.5 *Il patch-clamp* 140

Capitolo 6

I comunicatori 2: la comunicazione tra cellule 157

6.1 Le modalità di comunicazione: la comunicazione elettrica 158

6.1.1 Le *gap junction* 159

6.1.2 La comunicazione tra cellule con proprietà paragonabili 163

6.2 Le modalità di comunicazione: la comunicazione chimica 168

6.2.1 La comunicazione tra gruppi di cellule tramite mediatore 169

6.2.2 Il sistema ormonale 171

6.2.3 Il sistema nervoso 172

6.2.4 La propagazione del potenziale d'azione in un assone 173

6.2.4.1 Il potenziale graduato 174

6.2.4.2 La "propagazione" del potenziale d'azione 176

6.2.4.3 La "propagazione" saltatoria del potenziale d'azione 177

6.2.5 La comunicazione tra cellula e cellula tramite mediatore 179

6.3 La sinapsi chimica 180

6.3.1 Il rilascio di neurotrasmettitore dalle membrane presinaptiche 181

6.3.2 I recettori dei neurotrasmettitori nel sistema nervoso e nell'apparato muscolare 186

6.3.2.1 I recettori per il glutammato 187

6.3.2.2 I recettori GABA 190

6.3.2.3 I recettori per l'acetilcolina 192

6.3.3 Le correnti e i potenziali presinaptici e postsinaptici 194

6.3.4 La sinapsi neuromuscolare 198

6.4 Il *firing* neuronale come linguaggio comunicativo nel sistema nervoso 201

SCHEDA 6.1 *Le giunzioni tra cellule* 159

SCHEDA 6.2 *La peristalsi nel tubo digerente* 164

Capitolo 7

I trasformatori 1: i motori **207**

7.1	Le strutture per il movimento	210
7.1.1	La struttura del muscolo scheletrico	211
7.1.2	Il sarcomero	215
7.2	La contrazione del muscolo scheletrico	218
7.2.1	L'accoppiamento eccitazione-contrazione	220
7.2.2	Un modello teorico della contrazione muscolare	225
7.2.3	Un modello molecolare della contrazione muscolare	232
7.2.4	La biomeccanica della contrazione	235
	7.2.4.1 Le proprietà passive del muscolo scheletrico	236
	7.2.4.2 Le proprietà attive del muscolo scheletrico	237
	7.2.4.3 Le contrazioni isometriche e le contrazioni isotoniche	240
7.3	Il muscolo liscio	247
7.3.1	L'accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo liscio	249
7.4	Il muscolo cardiaco	249
7.4.1	Il ciclo della stimolazione e della contrazione nel cuore	250
7.4.2	Accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo cardiaco	257

**Bibliografia** **258**

SCHEDA 7.1	<i>L'unità motoria</i>	213
SCHEDA 7.2	<i>Le registrazioni in feedback di forza e di lunghezza</i>	245
SCHEDA 7.3	<i>La conduzione elettrica nel cuore</i>	254

Capitolo 8

I trasformatori 2: i sensori **261**

8.1	I sensori per l'olfatto	262
8.1.1	La trasformazione dello stimolo chimico in segnale elettrico	263
8.2	I sensori per il gusto	264
8.2.1	La trasformazione dello stimolo chimico in segnale elettrico	265
8.3	I sensori per il tatto	267
8.3.1	I corpuscoli di Pacini	268
8.3.2	I corpuscoli di Meissner	268

XIV **Indice generale**

8.3.3	I dischi di Merkel	268
8.3.4	I corpuscoli di Ruffini	269
8.3.5	La trasformazione dello stimolo meccanico in segnale elettrico	269
8.4	I sensori per il suono	271
8.4.1	La trasformazione dello stimolo sonoro in segnale elettrico	273
8.5	I sensori per l'equilibrio	275
8.5.1	La trasformazione dello stimolo meccanico in segnale elettrico	277
8.6	I sensori per la luce	278
8.6.1	La retina	279
8.6.2	I coni e i bastoncelli	281
8.6.3	La trasformazione dello stimolo luminoso in segnale elettrico	282

Indice analitico	287
-------------------------	------------

5

I comunicatori 1: il segnale primario

CONTENUTO DEL CAPITOLO

- 5.1 Le cellule eccitabili
 - 5.2 Il potenziale d'azione
 - 5.3 Le correnti ioniche di membrana sono voltaggio dipendenti
 - 5.4 Le correnti ioniche di membrana sono tempo dipendenti
 - 5.5 Le registrazioni sperimentali e la natura ionica del potenziale d'azione
 - 5.6 Le basi ioniche della genesi del potenziale d'azione
 - 5.7 La natura ionica delle correnti di membrana
 - 5.8 La voltaggio dipendenza delle correnti ioniche di membrana
 - 5.9 La tempo dipendenza delle correnti ioniche di membrana
 - 5.10 L'equazione di Hodgkin e Huxley per le correnti di sodio e potassio
 - 5.11 L'inattivazione della corrente di sodio
 - 5.12 Dalle macromolecole di membrana alla dinamica di popolazione dei canali ionici
 - 5.13 Le equazioni aggiornate per le correnti voltaggio dipendenti e tempo dipendenti
 - 5.14 Le correnti del potenziale d'azione
-

Gli organismi biologici nella loro evoluzione hanno sviluppato, in parallelo a un aumento delle dimensioni e della complessità, una rete molto raffinata di comunicazione sia nell'ambito della stessa cellula che tra cellule diverse e, in quest'ultimo caso, non solo tra cellule limitrofe ma anche e soprattutto tra distretti molto lontani tra loro. La

costruzione di un sistema di scambio di informazioni è stata una scelta obbligata per potere operare un controllo puntuale sulle varie parti di cui l'organismo è composto. Vi sono informazioni sull'ambiente circostante e stimoli di vario genere che vengono acquisiti e per i quali viene elaborata una risposta che si trasforma in un'azione dell'organismo verso l'esterno. Le modalità con cui avviene la comunicazione tra le varie parti, o tra l'interno e l'esterno, dell'organismo biologico si sono evolute con le sue dimensioni e con la specializzazione dei suoi differenti distretti. In generale il trasferimento dell'informazione all'interno delle cellule e tra le diverse cellule avviene essenzialmente con modalità di tipo chimico, di tipo elettrico o con entrambe, opportunamente combinate tra loro. Tuttavia le trasmissioni chimica ed elettrica non sono intercambiabili, avendo delle caratteristiche peculiari nelle diverse espressioni in cui la comunicazione avviene nell'ambito biologico. Se, ad esempio, è essenziale la velocità di trasferimento dell'informazione, è fuori dubbio che la modalità elettrica sia la più adatta, operando con dei tempi che sono dell'ordine dei millesimi di secondo. Se viceversa sono essenziali la precisione e la selettività del messaggio è chiaro che le potenzialità delle modalità di tipo chimico sono illimitate. Queste considerazioni iniziali verranno approfondite ogni qualvolta la trattazione lo richiederà.

Nel sistema di comunicazione tra cellule generalmente il **segnale primario**, alla base del trasferimento delle informazioni sia in entrata che in uscita dall'organismo biologico e caratterizzato principalmente dal generarsi in pochi millesimi di secondo, è l'evento definito **potenziale d'azione**, un fenomeno di tipo elettrochimico con coinvolgimento di cariche portate da ioni, che essenzialmente interessa le membrane cellulari.

Il potenziale d'azione è un fenomeno passivo, in quanto la sua generazione non richiede la produzione contemporanea di energia, ma sfrutta l'**energia potenziale** che serve per mantenere la differenza di potenziale a cavallo delle membrane delle cellule eccitabili (paragrafo 3.5), che usualmente ha valori compresi tra i -60 e i -90 mV (capitolo 3), potenziale prossimo al potenziale di equilibrio dello ione potassio (**scheda 3.2**). La differenza di potenziale è mantenuta per la presenza nella membrana plasmatica di vincoli al movimento di cariche, che vengono momentaneamente rimossi in presenza di uno stimolo adeguato e consentono al sistema biologico di portarsi spontaneamente e rapidamente verso condizioni stabili di equilibrio. L'effetto generalmente consiste in una depolarizzazione della membrana della durata di 0,5-1,0 millisecondi dal potenziale di riposo fino a un valore positivo attorno a $+30$ mV, prossimo al potenziale d'equilibrio dello ione sodio (**scheda 3.2**); la depolarizzazione, a sua volta, attiva con un ritardo opportuno i meccanismi che alla fine dell'onda di eccitazione riporteranno il potenziale di membrana al valore iniziale. Il risultato di questo processo è la generazione di un segnale di tipo transitorio, ampio circa 100 mV e di durata che varia, a seconda del tipo di cellula considerato, da pochi millisecondi ad alcune decine di millisecondi.

È opportuno sottolineare quattro caratteristiche peculiari del potenziale d'azione: la **transitorietà** lo rende un sistema di comunicazione che non produce cambiamenti permanenti nella fisiologia della cellula che lo genera, in quanto i flussi ionici sono di breve durata, come detto da pochi ad alcune decine di millisecondi; il **consumo di energia** è praticamente prossimo a zero, in quanto sfrutta solo in piccolissima parte l'energia potenziale accumulata sotto forma di potenziale elettrochimico, al punto che un nervo sciatico dissezionato e posto in una vaschetta sperimentale priva di nutrienti è in grado di produrre potenziali d'azione per numerose ore senza apparenti segni di affaticamento; l'**ampiezza** del segnale, come detto di circa 100 mV, è talmente grande, rispetto alle dimensioni cellulari, da essere perfettamente riconoscibile dai sistemi biologici; infine può definirsi un **segnale di tipo digitale**, che pertanto può assumere solo due valori, in quanto è un evento del tipo **tutto o nulla** che necessita di un'energia di attivazione, ma che

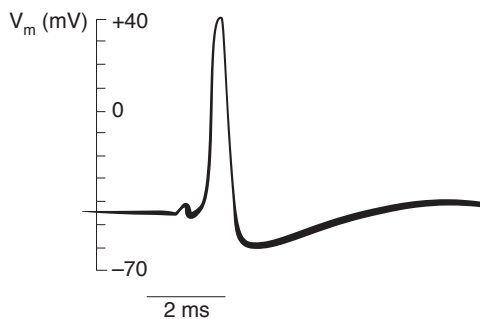


Figura 5.1 Registrazione di un potenziale d'azione in assone gigante di calamaro. Modificato da Hodgkin e Huxley, 1945.

una volta innescato si sviluppa completamente, ogni volta che si verifica, sempre uguale a se stesso, sia dal punto di vista dell'ampiezza che dell'andamento temporale, e senza possibilità di essere modificato. La proprietà di segnale digitale fa sì che il potenziale d'azione sia immediatamente e necessariamente riconosciuto dalla cellula bersaglio del messaggio.

Quanto appena descritto rappresenta una generica onda di eccitazione delle cellule nervose (**figura 5.1**): si vedrà che la sua durata può variare, a seconda del tipo di cellula nervosa, da uno a poche decine di millisecondi mentre l'ampiezza è rigorosamente compresa tra il potenziale di equilibrio del potassio e quello del sodio e quindi immutabile per ogni tipo cellulare.

Il singolo potenziale d'azione, proprio per la sua natura digitale che consiste, come detto, nel poter assumere esclusivamente il valore 0, prossimo al potenziale d'equilibrio del potassio, o il valore 1, prossimo al potenziale d'equilibrio del sodio, non riveste di per sé un significato funzionale: non è raro infatti che le cellule nervose abbiano un'attività spontanea irregolare in cui vengono prodotti casualmente singoli potenziali d'azione che non costituiscono di fatto un messaggio per altre cellule. Un segnale di tipo digitale, inoltre, non può essere **modulato in ampiezza**, ma il segnale per la comunicazione tra le diverse cellule può solo essere **modulato in frequenza** con la generazione di treni di potenziali d'azione o **firing neuronali** (paragrafo 6.4), formati da un numero anche molto elevato di singoli eventi che vengono generati a intervalli di tempo regolari e in modo che le diverse frequenze possano codificare per le diverse funzioni.

Per completezza sul fenomeno della comunicazione tra cellule è necessario precisare che il fenomeno dell'eccitabilità non riguarda solo le cellule nervose, ma anche le cellule muscolari, gli oociti e alcune cellule ghiandolari, tutte in grado di sviluppare fenomeni di eccitabilità. In questi casi la generazione del potenziale d'azione è strettamente legata a una specifica funzione, come nel caso del potenziale d'azione cardiaco. In questo specifico esempio modificando le caratteristiche cinetiche del singolo potenziale d'azione è possibile modificare la funzionalità dell'organo adattandola alle esigenze dell'organismo.

Per studiare i principi dell'eccitabilità cellulare si prenderà in considerazione un modello di cellula che, per le sue caratteristiche, sia il più possibile simile a una cellula del sistema nervoso di mammifero. Il neurone è il tipo preponderante tra le cellule implicate nell'eccitabilità cellulare. Il suo funzionamento consente di generalizzare, ma contemporaneamente di approfondire, gli aspetti specifici di eccitabilità in diversi tessuti e cellule specializzate. Ad esempio un fenomeno elettrico può durare pochi millisecondi, come il singolo evento eccitatorio in un neurone, o anche 30-40 minuti, come durante la fecondazione dell'oocita.

5.1 Le cellule eccitabili

Il modello di cellula eccitabile che verrà preso in considerazione dovrà avere alcune precise caratteristiche tra quelle descritte nei capitoli precedenti:

1. **la forma della cellula è sferica per consentire in ogni istante di mantenere una distribuzione omogenea tanto del potenziale di membrana quanto delle sue variazioni.** Ciò non è sempre vero dato che in un organismo ci sono cellule eccitabili con diverse forme che hanno sicuramente transitorie differenze di potenziale tra un punto e l'altro del citoplasma;
2. **la composizione lipidica della membrana è omogenea.** Anche in questo caso vi sono molte eccezioni: una membrana ricca in colesterolo, per esempio, influenza anche il funzionamento dei canali ionici in quanto rende meno fluida la membrana stessa in cui i canali sono inseriti;
3. **gli ioni rispondono alle leggi della diffusione libera nel passaggio da un ambiente all'altro attraverso le membrane plasmatiche con meccanismi di diffusione passiva.** In realtà in quasi tutti i tessuti la vicinanza delle cellule impedisce il rimescolamento negli spazi interstiziali, che possono quindi dare luogo ad accumulo di ioni. Inoltre, all'interno della cellula gli organelli citoplasmatici, come i mitocondri e in particolare il reticolo endoplasmico, sono spesso collocati a ridosso della membrana plasmatica creando, con la membrana stessa, dei microambienti dove il movimento di ioni e molecole potrebbe non seguire le leggi della diffusione libera che si verifica invece in soluzioni sufficientemente diluite. Inoltre, le permeabilità ioniche passive non presentano sempre lo stesso coefficiente di diffusione che si può calcolare in una soluzione in quanto l'ambiente ristretto del poro e la struttura stessa della proteina, che forma le pareti del canale, possono essere tortuose e disseminate di cariche elettriche che interagiscono con il passaggio degli ioni stessi;
4. **la cellula deve avere in membrana almeno due tipi di canali per il potassio, almeno un tipo di canale per il sodio, un tipo di ATPasi Na^+/K^+ dipendente, un sistema di trasporto per il glucosio e avere energia potenziale sotto forma di potenziale di membrana.**

Il modello preso in considerazione sarà quindi quello di una **cellula eccitabile**, vale a dire una cellula che riesca a generare e che sia in grado di condurre attraverso la membrana correnti di potassio e di sodio funzionalmente efficaci, utilizzando canali opportunamente selezionati nel corso dell'evoluzione con proprietà biofisiche peculiari. L'efficacia consiste nella possibilità di produrre una risposta di gran lunga superiore, dal punto di vista energetico, rispetto allo stimolo ricevuto, con la produzione di un'onda transitoria depolarizzante della durata di pochi millisecondi che prende il nome di potenziale d'azione, evento basilare in tutti i fenomeni di eccitabilità cellulare.

5.2 Il potenziale d'azione

Con potenziale d'azione si definisce il fenomeno di modifica transitoria del potenziale di membrana in senso depolarizzante, della durata che varia da alcune centinaia di microsecondi a qualche millisecondo a seconda del tipo di cellula e durante il quale la differenza di potenziale a cavallo della membrana subisce un'inversione di polarità momentanea, arrivando a +40 mV/+50 mV, per poi recuperare le condizioni iniziali e tornare, nel giro di alcuni millisecondi o alcune decine di millisecondi, ai valori di riposo (**figura 5.1**). La somma delle correnti entranti e uscenti, che generano queste variazioni del potenziale di membrana e che modificano il meno possibile le concentrazioni degli ioni che costituiscono le correnti implicate nel processo, risulta uguale a zero. Inoltre l'energia necessaria

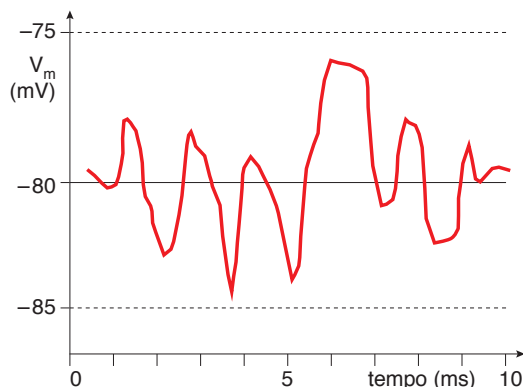


Figura 5.2 In una cellula il potenziale registrato oscilla casualmente attorno al valore del potenziale di riposo.

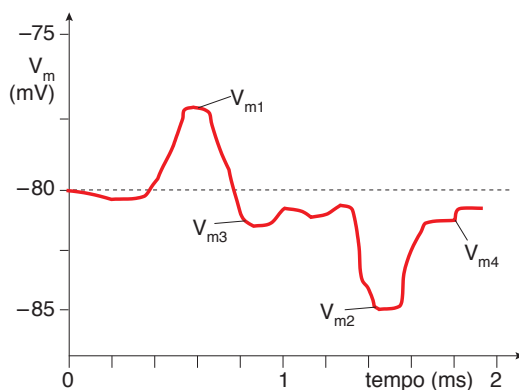
per compiere questo lavoro è data dall'energia potenziale accumulata come potenziale di riposo. Il sistema delle ATPasi Na^+/K^+ dipendenti, che fanno un lavoro lento e costante per mantenere nelle cellule eccitabili un elevato livello di energia potenziale, non interviene direttamente nella generazione del potenziale d'azione.

Il potenziale d'azione viene usualmente originato da una cellula eccitabile se uno stimolo di natura meccanica, chimica, elettrica, luminosa o termica è uno stimolo adeguato, vale a dire uno stimolo che riesce a dare un apporto di energia tale per cui il potenziale di membrana supera un **valore soglia**. Lo stimolo adeguato non è necessario nei fenomeni dove il potenziale d'azione viene prodotto spontaneamente con un andamento ritmico. Il *pacemaker* cardiaco e la peristalsi intestinale, ad esempio, hanno meccanismi automatici che, sfruttando specifiche conduttanze ioniche di membrana, riescono a generare potenziali d'azione spontanei ma rigidamente regolati in frequenza (schede 6.2 e 7.3).

In realtà il **potenziale di riposo** in una generica cellula nervosa non è stabile nel tempo (figura 5.2), ma è più corretto definirlo **dinamicamente stabile** sia per l'azione di meccanismi intrinseci della cellula, come transitorie variazioni di permeabilità di membrana, che per l'intervento di fattori esterni, come una transitoria variazione di temperatura, che può modificare le cinetiche delle proteine di membrana e degli ioni, o come una transitoria variazione delle concentrazioni ioniche, che può modificare gli equilibri degli ioni e tra gli ioni. La risposta della cellula consiste nell'attivazione automatica di permeabilità che tendono a riportare il valore di potenziale verso quello di riposo per mezzo di correnti positive o negative per compensare iperpolarizzazioni o depolarizzazioni spontanee. Per convenzione propria dei sistemi biologici sono definite **negative** le correnti dovute a cariche positive che entrano nella cellula o a cariche negative che escono dalla cellula attraverso i pori di membrana e che provocano una depolarizzazione, sono invece definite **positive** le correnti generate da cariche positive che escono dalla cellula o generate da cariche negative che entrano in cellula e iperpolarizzano la membrana. Sarà pertanto da considerarsi potenziale di riposo il potenziale di membrana medio misurato in un certo intervallo di tempo durante il quale il numero di cariche che generano una corrente negativa dovrà essere uguale al numero di cariche che generano una corrente positiva. Pertanto, se \bar{I}_m è la corrente media di membrana, I_e e I_u sono rispettivamente la corrente entrante e la corrente uscente generate dai flussi ionici attivi e passivi presenti sulla membrana plasmatica all'equilibrio, vale la relazione:

$$\bar{I}_m = I_e + I_u = 0 \quad (5.1)$$

Figura 5.3 La cellula dispone di strutture di membrana, spesso costituite da canali per il potassio voltaggio dipendenti, in grado di compensare le oscillazioni di potenziale. La linea tratteggiata indica il potenziale di equilibrio.



Il modello di cellula sferica eccitabile preso in considerazione è un sistema molto semplice dal punto di vista dinamico, costituito da una componente attiva con consumo di ATP che crea e ripristina nel tempo il gradiente elettrochimico sfruttato da componenti passive costituite prevalentemente dalle conduttanze per il sodio e per il potassio. A potenziali negativi come il potenziale di riposo, per il sodio si ha una permeabilità prossima a zero e non si misura una significativa corrente mentre per il potassio si ha una permeabilità alta, ma anche la corrente di potassio è prossima a zero in quanto il potenziale di membrana è prossimo al potenziale di equilibrio per questo ione ([scheda 3.2](#)). Se però il potenziale, a causa di correnti spontanee di membrana, si allontana dal potenziale di equilibrio dello ione potassio e diventa più positivo (V_{m1} di [figura 5.3](#)) si genera una corrente uscente iperpolarizzante di potassio, mentre se il potenziale diventa più negativo (V_{m2} di [figura 5.3](#)) la corrente di potassio è entrante depolarizzante: in entrambi i casi la corrente è tanto maggiore quanto più grande è lo spostamento del potenziale da quello di equilibrio e riporta nel giro di pochi microsecondi il potenziale di membrana verso questo valore (V_{m3} e V_{m4} di [figura 5.3](#)).

In presenza della sola corrente di potassio, che per le sue caratteristiche riesce a compensare in modo sufficientemente veloce le variazioni del potenziale di membrana, la cellula non è in grado di generare un potenziale d'azione. Per quanto grande sia lo stimolo, la corrente di potassio sarà sempre prevalente. È quindi necessaria l'attivazione di una **corrente depolarizzante**, che nel modello di cellula proposto sarà necessariamente di sodio, con caratteristiche tali per cui al potenziale di -80 mV non è apprezzabile, ma che si attiva in modo massimale quando lo stimolo depolarizza la membrana fino a $-55/-60$ mV. A questo potenziale se le correnti di membrana seguono la legge di Ohm (paragrafo 3.5.2), se cioè variano linearmente con la variazione di potenziale, saranno formate, nell'istante della variazione del potenziale di membrana, da una corrente depolarizzante entrante di sodio e da una corrente iperpolarizzante uscente di potassio ([figura 5.4](#)), con il risultato di annullarsi a vicenda e quindi di non provocare ulteriori variazioni nel potenziale di membrana. Anche se la corrente depolarizzante di sodio fosse maggiore di quella di potassio, si avrebbe un adeguamento automatico di quest'ultima e l'instaurarsi di un nuovo equilibrio del potenziale di membrana a un valore medio tra il potenziale di equilibrio per il sodio e quello per il potassio.

Affinché la cellula possa generare un potenziale d'azione, come quello di [figura 5.1](#), è necessario che le correnti di membrana non seguano la legge di Ohm e che abbiano caratteristiche specifiche che dovranno tenere conto dei parametri **voltaggio** e **tempo** che cambiano a ogni istante.

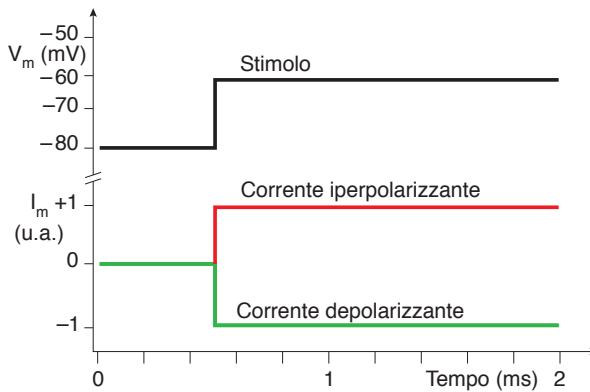


Figura 5.4 Uno stimolo che porta il potenziale di membrana V_m da -80 mV a -60 mV attiva una corrente entrante depolarizzante di sodio e una corrente uscente iperpolarizzante di potassio. Le correnti di membrana I_m sono espresse in unità arbitrarie (u.a.).

Nei paragrafi seguenti si prenderanno in considerazione prima la **dipendenza dal voltaggio** e successivamente la **dipendenza dal tempo** delle correnti di membrana. Verrà costruito, pertanto, un modello di cellula in grado di produrre un potenziale d'azione in seguito a uno stimolo adeguato, tenendo conto di queste due caratteristiche essenziali delle correnti di membrana, per produrre il fenomeno dell'eccitabilità.

Alla fine il modello dimostrerà che in una generica cellula eccitabile:

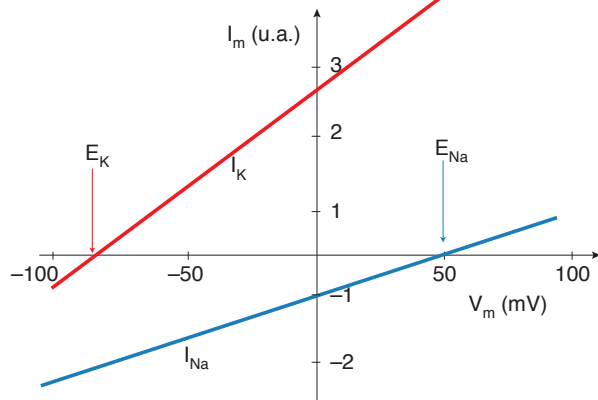
1. lo stimolo riesce a incrementare la corrente depolarizzante di sodio, tanto da fare allontanare il potenziale di membrana dal potenziale di equilibrio del potassio e da farlo avvicinare al potenziale di equilibrio del sodio;
2. la corrente di potassio non contrasta con la depolarizzazione operata dalla corrente di sodio e il potenziale di membrana può successivamente ritornare al valore di partenza per mezzo di una corrente di potassio con caratteristiche necessariamente diverse da quella che controlla il potenziale di riposo;
3. le correnti di membrana si attivano in presenza di una depolarizzazione della membrana (voltaggio dipendenza);
4. le stesse correnti possiedono una cinetica (tempo dipendenza) in modo da potere attivare le correnti entranti depolarizzanti e uscenti iperpolarizzanti allo stesso istante ma con effetti quantitativamente diversi.

Si vedrà, nei paragrafi successivi, che il comportamento delle correnti di membrana direttamente registrate da una cellula eccitabile potranno essere confrontate con successo con quelle ipotizzate nel modello proposto.

5.3 Le correnti ioniche di membrana sono voltaggio dipendenti

In un grafico corrente/voltaggio le correnti descritte dalla legge di Ohm (equazione 3.5) per il potassio e per il sodio sono lineari (**figura 5.5**) e la pendenza delle rette è la conduttanza o il reciproco della resistenza, costante a ogni valore di voltaggio. Nel caso della **figura 5.5** la conduttanza per il potassio è maggiore di quella per il sodio. Un sistema del genere, se viene lasciato libero, stabilizzerà il potenziale di membrana a un valore intermedio tra il potenziale di equilibrio del potassio (E_K) e il potenziale di equilibrio del sodio (E_{Na}) a circa -20 mV.

Figura 5.5 Andamento lineare delle correnti di sodio (I_{Na}) e delle correnti di potassio (I_K), espresse in unità arbitrarie (u.a.), descritte dalle equazioni 5.2 e 5.3.



Per descrivere le correnti di sodio e potassio nel modello di cellula in esame non è valida la legge di Ohm in quanto bisogna anche tenere conto del potenziale di equilibrio degli ioni presi in considerazione. Quindi bisogna usare la **legge di Ohm generalizzata**, derivata dalla legge di Ohm (equazione 3.6), applicata al sodio

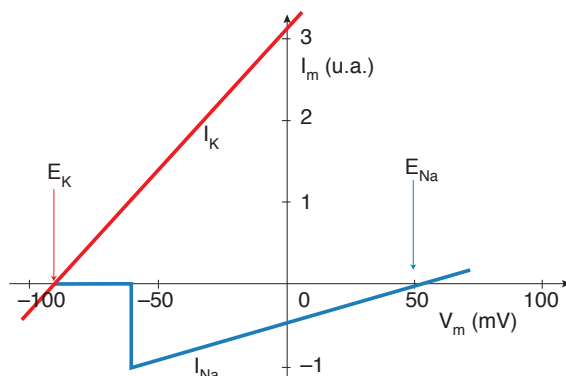
$$I_{Na} = g_{Na} \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (5.2)$$

e al potassio

$$I_K = g_K \cdot (V_m - E_K) \quad (5.3)$$

in cui V_m è il potenziale di membrana e I_{Na} , E_{Na} , g_{Na} e I_K , E_K , g_K sono corrente, potenziale di equilibrio e conduttanza rispettivamente per il sodio e per il potassio. Nel modello di cellula in esame E_{Na} è uguale a +50 mV e E_K è uguale a -90 mV (**scheda 3.2**). Perché il potenziale di membrana si stabilizzi a un potenziale prossimo al potenziale di equilibrio del potassio occorre che la corrente di sodio non abbia la possibilità di essere attiva a questi potenziali. Questo fenomeno, mostrato in **figura 5.6** nel caso della corrente di sodio, introduce una caratteristica che appartiene a tutte le correnti ioniche presenti nelle cellule eccitabili: la **voltaggio dipendenza**. Per mantenere il potenziale di membrana a un valore negativo, la corrente prevalente deve essere quella iperpolarizzante dello ione potassio. A

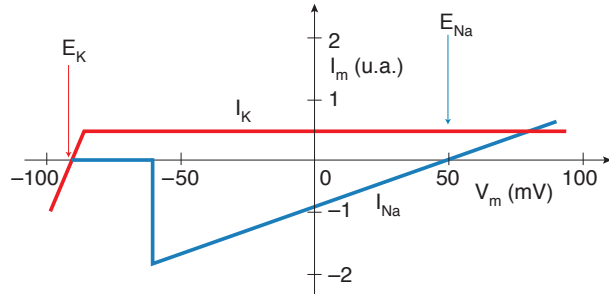
Figura 5.6 Andamento lineare delle correnti di sodio (I_{Na}) e potassio (I_K), espresse in unità arbitrarie (u.a.), descritte dalle equazioni 5.2 e 5.3.



potenziali compresi tra il potenziale di equilibrio del potassio e -55 mV, la corrente di sodio è praticamente assente, se non per una minima quantità. In questo modo il potenziale di membrana si stabilizza a un valore poco più positivo di E_K .

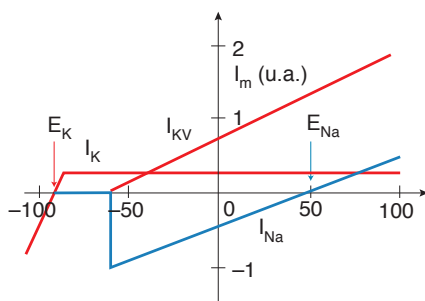
Se al sistema descritto da **figura 5.6** si applica uno stimolo depolarizzante, da -70 mV a -55 mV, il risultato sarà di attivare istantaneamente la corrente di sodio. In queste condizioni la corrente entrante di sodio trova una corrente di potassio iperpolarizzante già funzionante. Anche in questo caso il potenziale della membrana si stabilizzerà a un valore intermedio tra il potenziale di equilibrio del potassio e il potenziale di equilibrio del sodio, a circa -20 mV.

Figura 5.7 La corrente di potassio è attiva per qualunque valore di potenziale di membrana, ma al di sopra di un certo valore di potenziale è costante e piccola.



Affinché si abbia la possibilità di una depolarizzazione della membrana fino a potenziali positivi, occorre che anche la corrente di potassio, decisiva nel mantenimento del potenziale negativo, sia voltaggio dipendente. In pratica, come mostrato dalla **figura 5.7**, questa particolare corrente è attiva nell'intorno di E_K , ma superato un certo potenziale durante la depolarizzazione indotta dallo stimolo adeguato, si riduce a un flusso minimo. Questa configurazione di correnti di membrana consente una depolarizzazione fino a valori positivi, promossa dall'entrata di ioni sodio, che sposta il potenziale di membrana verso il valore di E_{Na} . In questo caso avviene la stabilizzazione del potenziale di membrana governato dal potenziale di equilibrio del sodio e quindi a potenziali positivi. Per riportare il potenziale di membrana alla condizione di riposo occorre che si attivi un meccanismo per la ripolarizzazione della membrana. Essenzialmente occorre sfruttare ancora una corrente di potassio che dovrà essere necessariamente diversa da quella descritta precedentemente, ma comunque anch'essa voltaggio dipendente. La sua funzione deve essere di contrasto alla corrente di sodio e quindi la sua attivazione deve avvenire durante la depolarizzazione quando il potenziale è maggiore di -55 mV. Il suo compito è quello di ripolarizzare la cellula dopo che si è raggiunto, per effetto della corrente di sodio, un potenziale positivo (**figura 5.8**). Nonostante l'intervento e la modulazione delle correnti che abbiamo ipotizzato nel modello di cellula eccitabile, la sola caratteristica della voltaggio dipendenza è necessaria, ma non sufficiente per determinare il potenziale d'azione della cellula nervosa. La seconda corrente di potassio, aggiunta al sistema in seguito allo stimolo adeguato, non riesce a concludere il ciclo di depolarizzazione/ripolarizzazione e a ristabilire il potenziale negativo dopo la transitoria modificazione del potenziale di membrana. Infatti, per effetto della sola voltaggio dipendenza delle correnti, riportata in **figura 5.8**, dopo una prima depolarizzazione, il potenziale di membrana si stabilizzerebbe a un valore intermedio tra E_K ed E_{Na} , in quanto a valori di potenziale più positivi di -55 mV si avrà una depolarizzazione dovuta alla maggiore conduttanza dello ione sodio. Tuttavia, la corrente di sodio diminuisce mano a mano che il potenziale di membrana si avvicina a E_{Na} e a sua volta fa diminuire la forza trainante per gli ioni sodio.

Figura 5.8 È necessaria una corrente di potassio voltaggio dipendente I_{KV} che riporti il potenziale verso valori negativi.



Parallelamente, la corrente di potassio aumenta mano a mano che il potenziale di membrana si allontana da E_K , e aumenta la forza trainante che spinge gli ioni potassio a uscire dalla cellula. Ancora una volta alla fine del processo il potenziale di membrana si stabilizzerà ad un valore intermedio tra E_{Na} e E_K a circa -20 mV.

In conclusione, possiamo dire che la voltaggio dipendenza delle correnti di membrana è una condizione necessaria ma non sufficiente a garantire la corretta generazione del potenziale d'azione nelle cellule eccitabili. Per un corretto svolgimento dell'onda eccitatoria del potenziale di membrana occorre che le stesse correnti, oltre che voltaggio dipendenti, siano anche **tempo dipendenti**.

5.4 Le correnti ioniche di membrana sono tempo dipendenti

Lo stimolo adeguato depolarizzante attiva le correnti capacitive (I_C , equazione S2.2) che, accumulando cariche sulle armature del condensatore di membrana con un andamento temporale dipendente dalle caratteristiche biofisiche della membrana stessa, operano una prima depolarizzazione fino a -55 mV (tra 0,5 e 0,8 ms di **figura 5.9**). La depolarizzazione capacitiva aumenta le correnti sia di sodio che di potassio. Se l'incremento risultasse sincrono, cioè le correnti fossero solo voltaggio dipendenti, il potenziale di membrana si comporterebbe come descritto nel paragrafo 5.3. Ciò che rende possibile una variazione di potenziale verso valori positivi è la differenza tra le cinetiche delle correnti di membrana, definita come **tempo dipendenza** delle conduttanze ioniche. Nella descrizione delle correnti di membrana utilizzando la legge di Ohm (equazioni 5.2 e 5.3) non si tiene conto del tempo. Le correnti fluiscono entrambe immediatamente in seguito a uno stimolo, ma solo con l'intervento di correnti sia voltaggio che tempo dipendenti si ha la possibilità di avere un'onda di eccitazione efficace.

La corrente di sodio si attiva a un potenziale di -55 mV con una cinetica veloce. La corrente di potassio si attiva anch'essa allo stesso potenziale, ma la sua cinetica è molto più lenta (**figura 5.9**). In questo modo il potenziale di membrana raggiunge molto velocemente valori positivi. La corrente del sodio aumenta con un meccanismo di *feedback* positivo, generalmente chiamato **ciclo di Hodgkin** (**figura 5.10**), secondo il quale la stessa corrente di sodio, depolarizzando la membrana, fa aumentare in modo esponenziale la permeabilità stessa.

Se la tempo dipendenza fosse solo una caratteristica dell'attivazione delle correnti di membrana, dopo un primo picco del potenziale fino a valori positivi, il potenziale di membrana si stabilizzerebbe a un valore intermedio tra E_K e E_{Na} . Per consentire alla corrente di potassio di ristabilire il potenziale negativo della membrana, la corrente di sodio deve esaurirsi. Dato che la depolarizzazione attiva la corrente di sodio, non può contemporanea-

Michele Mazzanti • Enzo Mancinelli

Meccanismi di base nella Fisiologia Cellulare

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

> Espandi le tue risorse

> con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



www.edises.it



€ 29,00

