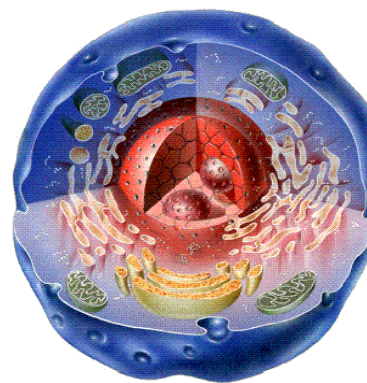


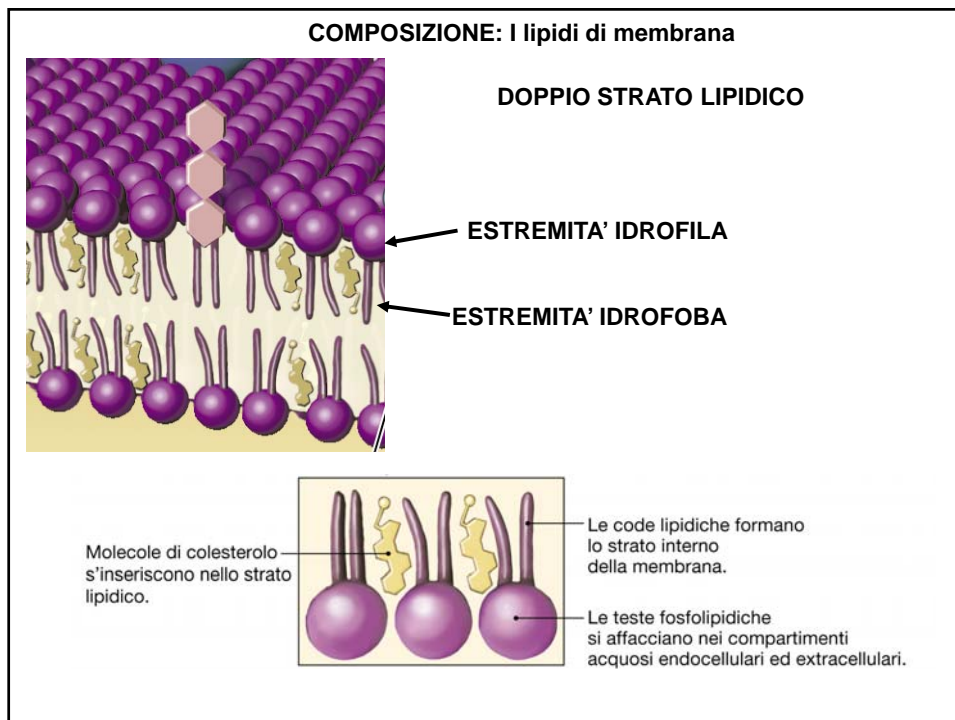
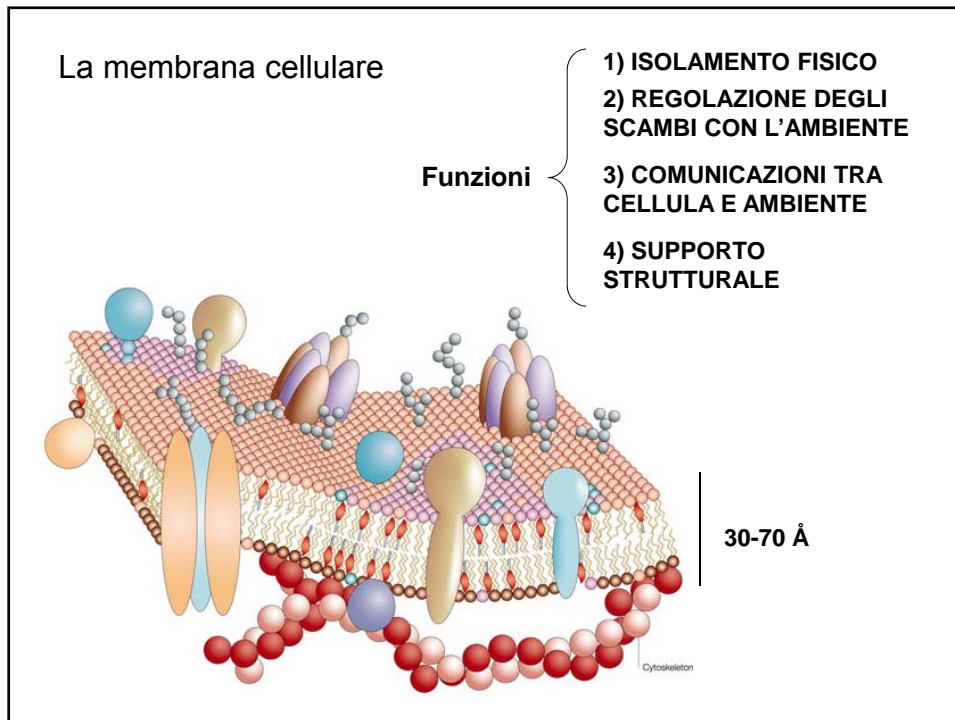
# CELLULA E MEMBRANA CELLULARE

## LA CELLULA

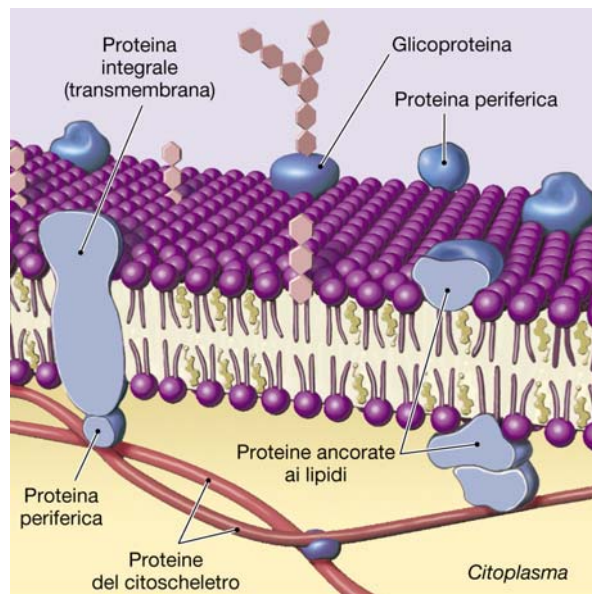
**Le membrane cellulari  
separano la regione  
intracellulare da quella  
extracellulare**



15  $\mu\text{m}$

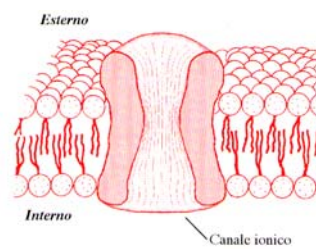
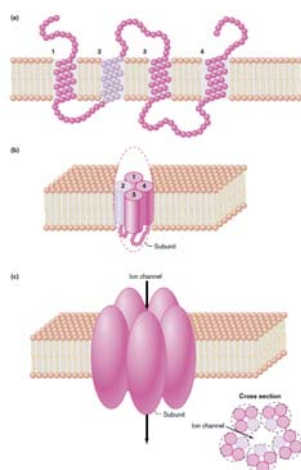


### COMPOSIZIONE: le proteine di membrana



### CANALI IONICI

#### Struttura



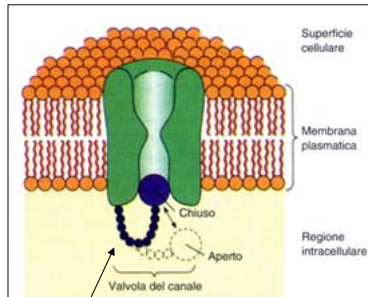
Mettono in comunicazione interno ed esterno

**CANALI IONICI**

**Controllo**

Alcuni canali ionici **non sono semplici pori** sempre aperti

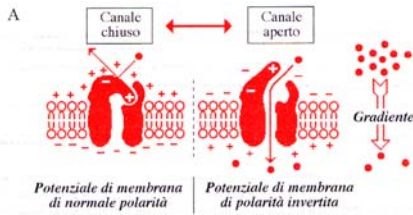
Passaggio da stato **APERTO** a **CHIUSO** – controllo fine del flusso ionico e quindi della corrente



**CANCELLO MOBILE 'GATE' DI APERTURA E CHIUSURA**

**CANALI IONICI**

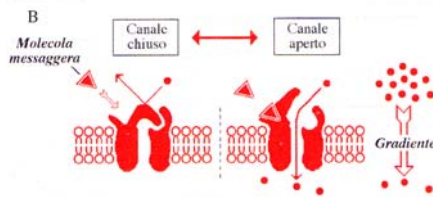
**Tipi**



**Voltage - dipendenti**  
(Canali del  $Ca^{2+}$ )



**Voltage-dipendenti a doppio cancello**  
3 STATI  
(canale del sodio)



**Chemo-dipendenti/operati da recettori**  
(recettore acetil-colina)

**Forze elettriche**

**TABELLA 4.1** Concentrazioni millimolari di vari soluti presenti nel liquido intracellulare (ICF)\* ed in quello extracellulare (ECF)

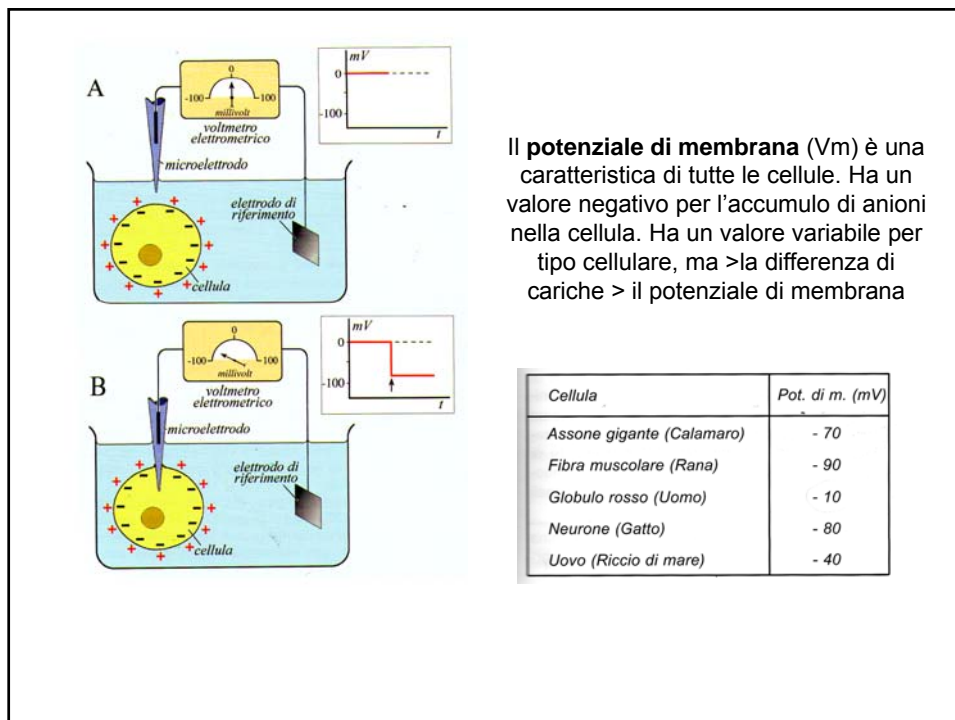
Soluto	ICF (mM)	ECF (mM)
K <sup>+</sup>	140,0	4,0
Na <sup>+</sup>	15,0	145,0
Mg <sup>2+</sup>	0,8	1,5
Ca <sup>2+</sup>	<0,001 <sup>†</sup>	1,8
Cl <sup>-</sup>	4,0	115,0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10,0	25,0
P <sub>i</sub>	40,0	2,0
Amminoacidi	8,0	2,0
Glucosio	1,0	5,6
ATP	4,0	0,0
Proteine	4,0	0,2

Il liquido extracellulare e quello intracellulare NON sono elettricamente neutri.

**All'interno c'e' un eccesso di cariche negative (Pr-), all'esterno c'e' un eccesso di cariche +**

\*La composizione del liquido intracellulare varia nei differenti tipi di cellule.  
<sup>†</sup>Si riferisce agli ioni calcio liberi nel citoplasma. Si tenga infatti presente che una quantità significativa di Ca<sup>2+</sup> intracellulare è sequestrata in organuli delimitati da membrana e/o legata a proteine.

Stanfield  
Fisiologia umana  
EdiSES



Poiché la concentrazione del potassio interno è maggiore di quella del potassio esterno il potassio tende ad uscire per un gradiente di concentrazione.

Si crea uno sbilanciamento di carica e quindi un campo elettrico che spinge il potassio verso l'interno.

Si raggiunge una situazione di equilibrio quando la densità di corrente di diffusione è uguale alla densità di corrente di conduzione.

### Forze elettrochimiche

Le forze in gioco sono sia chimiche che elettriche

#### Equazione di Nernst

$$E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[i]_e}{[i]_i}$$

z = valenza dello ione  
F = costante di Faraday  
E = potenziale di membrana

$$E_K = \frac{61 \text{ mV}}{1} \log \frac{4}{140} = -94 \text{ mV}$$

Cellula	Pot. di m. (mV)
Assone gigante (Calamaro)	- 70
Fibra muscolare (Rana)	- 90
Globulo rosso (Uomo)	- 10
Neurone (Gatto)	- 80
Uovo (Riccio di mare)	- 40

Il potenziale di membrana di un neurone (-70 mV) o di una cellula muscolare (-90 mV) NON dipende esclusivamente dal potenziale elettrochimico del K<sup>+</sup>

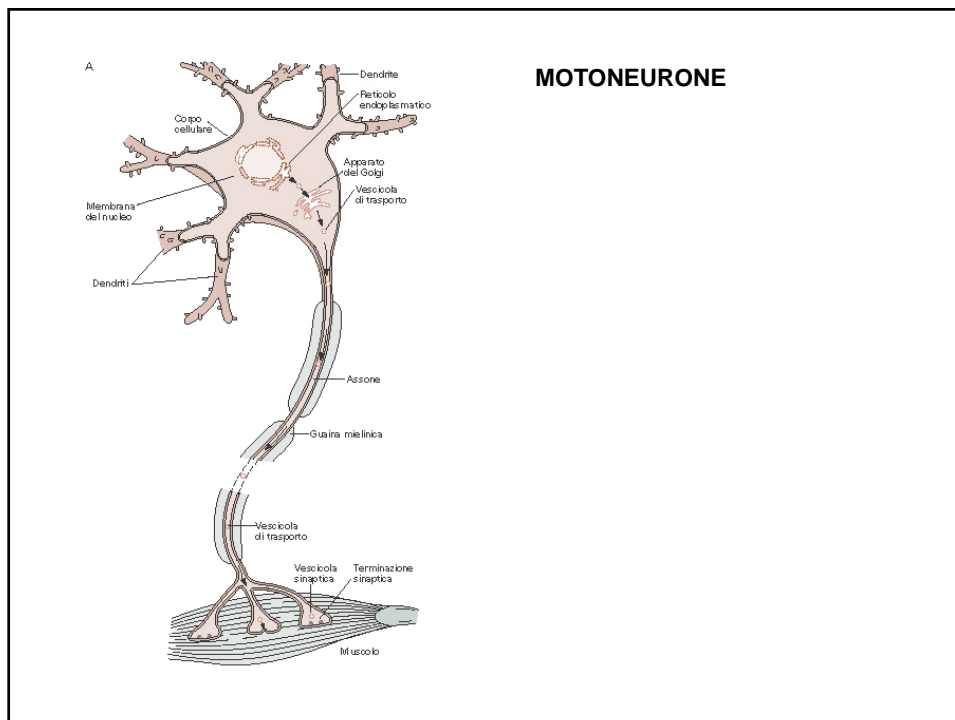
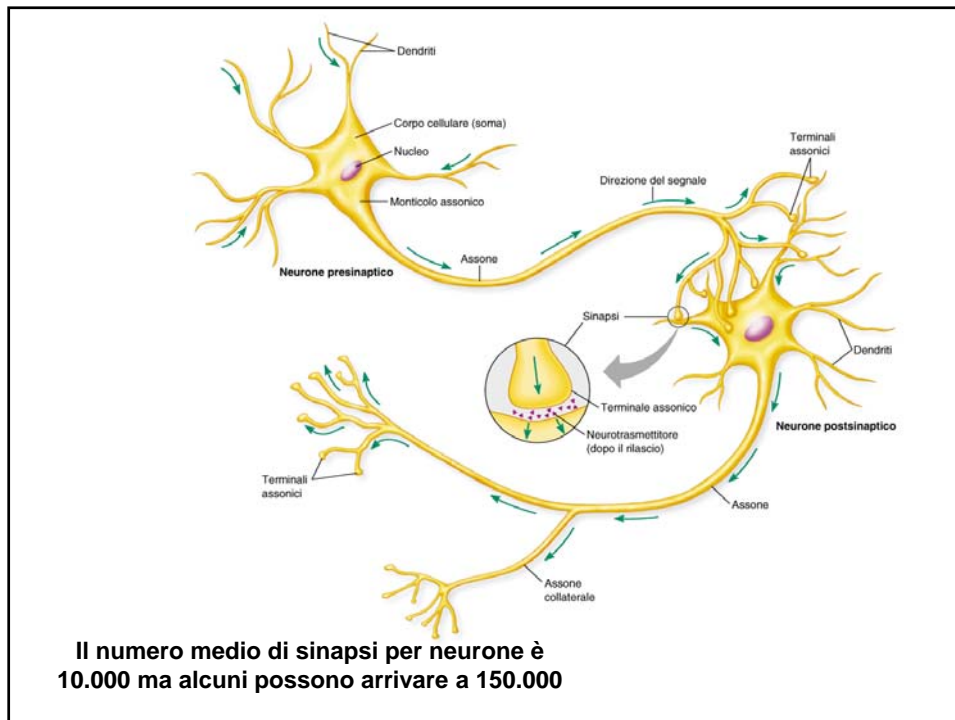
**Equazione di Goldman, Hodgkin-Katz**

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

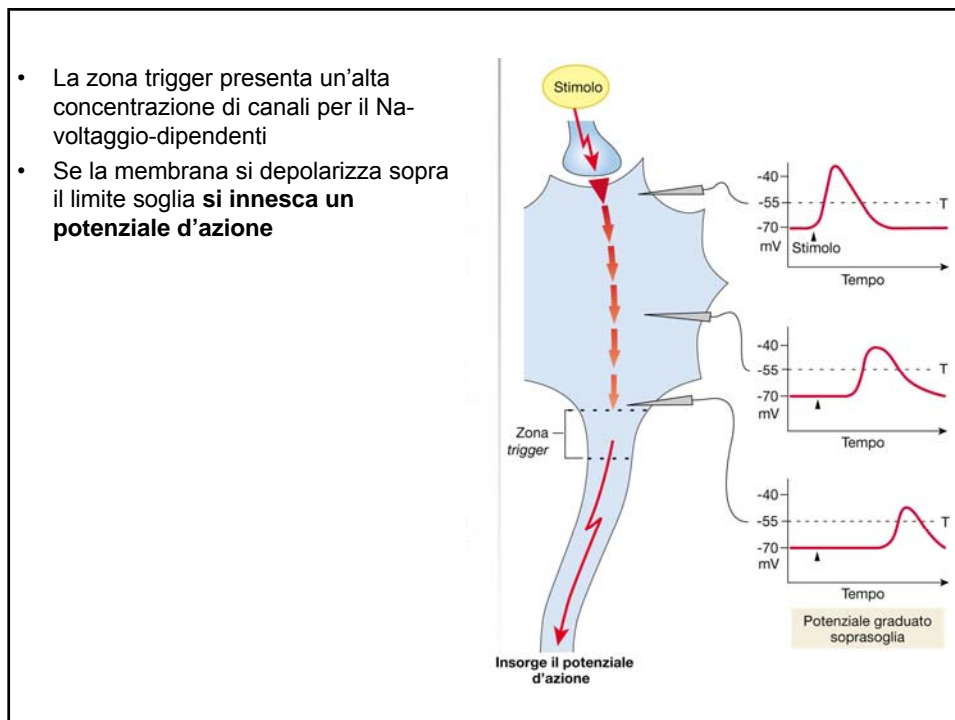
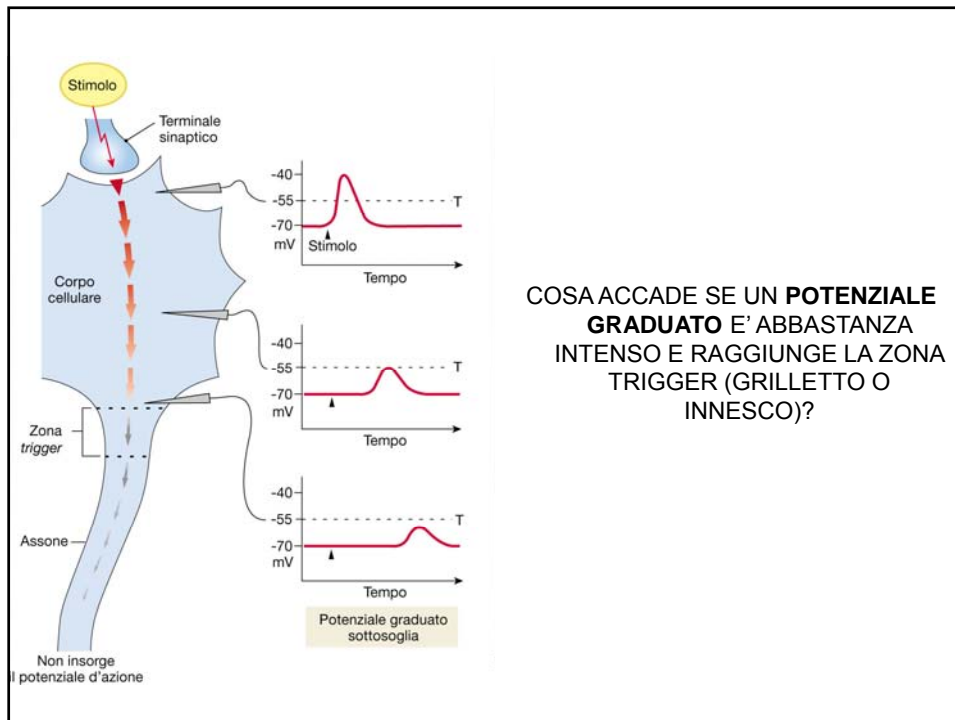
Conoscendo permeabilità ( $P_K > P_{Na}$ ) e concentrazioni si può ottenere il valore del potenziale

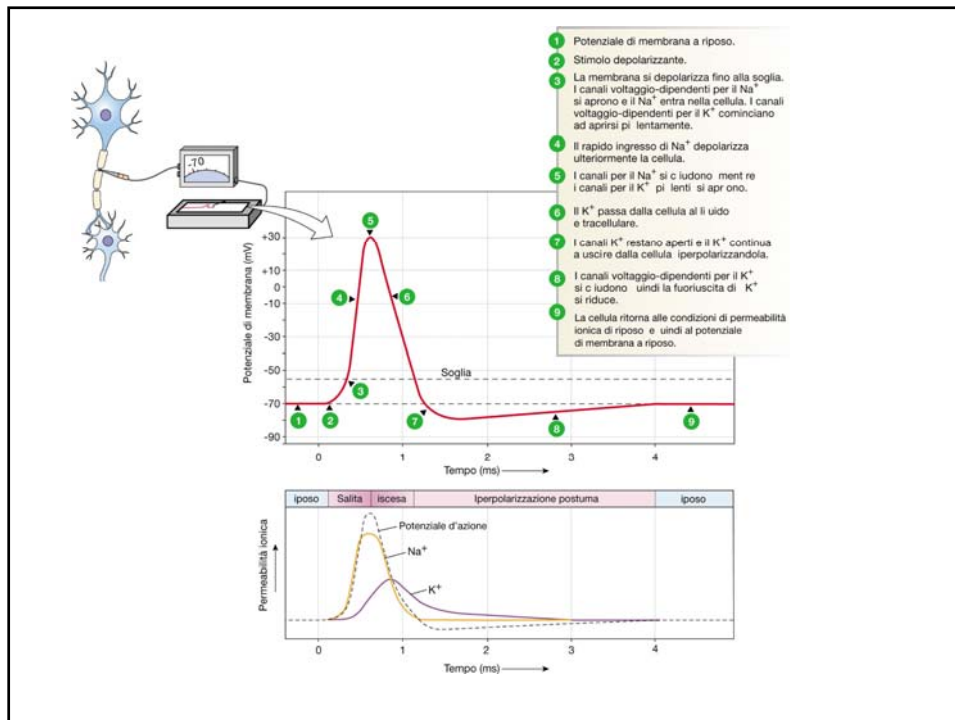
L'equazione spiega come la modesta permeabilità della membrana al Na rende il potenziale di membrana a riposo più positivo rispetto a quello del K calcolato con l'equazione di Nernst

## IL NEURONE





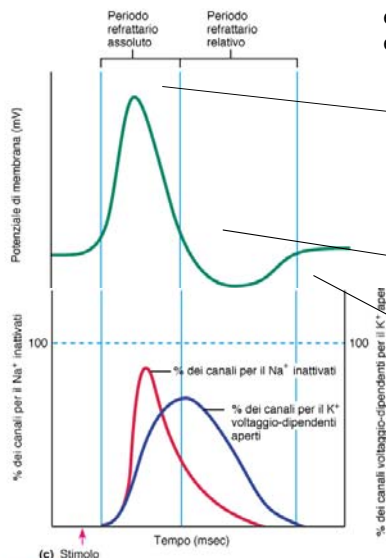




- Il fenomeno descritto è prodotto dal flusso di pochissimi ioni cosicché le concentrazioni di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  rimangono fondamentalmente invariate.
- Ad esempio basta che 1 solo ione  $\text{K}^+$  ogni 100000 fuoriesca dalla cellula per portare il potenziale di membrana da +30 a -70
- Ci sono, inoltre delle pompe attive  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  che portano potassio dentro la cellula e sodio fuori.

**REFRATTARIETA'**

Rappresenta un periodo in tempo in cui la cellula eccitabile non è in grado di rispondere ad uno stimolo efficace che segua un primo stimolo



**Refrattarietà assoluta:** un ulteriore stimolo non genera un potenziale d'azione – corrisponde alla fase di generazione del potenziale d'azione

**Refrattarietà relativa:** un ulteriore stimolo genera un potenziale d'azione di ampiezza minore – **STIMOLO MAGGIORE** perchè la soglia è più alta

Eccitabilità normale

La refrattarietà è importante per diversi processi  
 Muscolo: la fibra riacquista rapidamente la capacità di risposta  
 Cuore: la fibra non riacquista la capacità di risposta

FIGURA 7.18 I periodi refrattari che seguono il potenziale d'azione. I

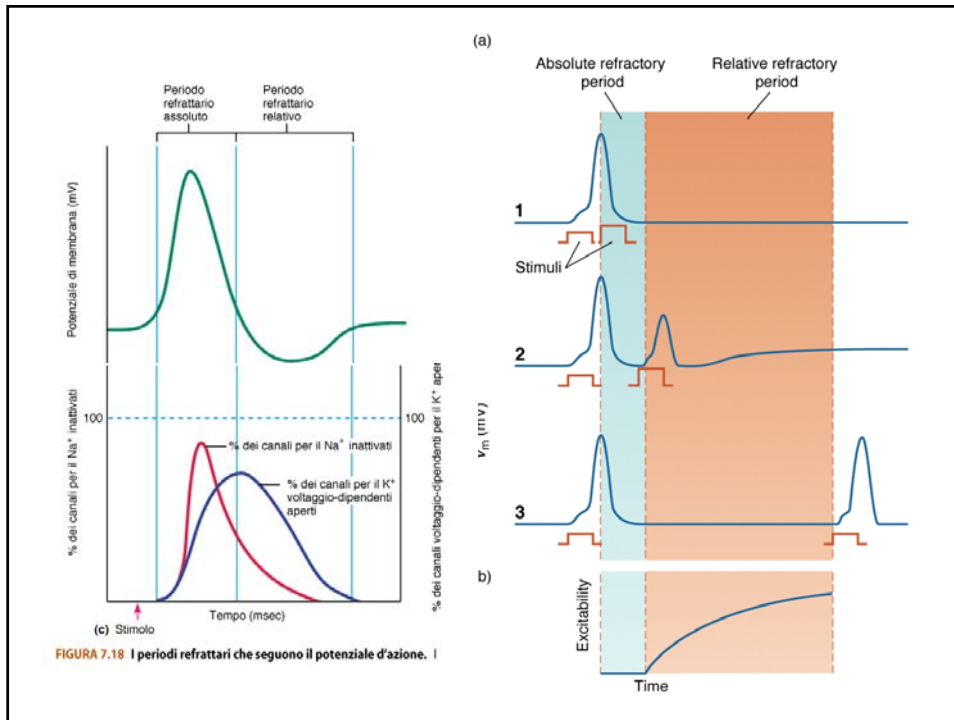
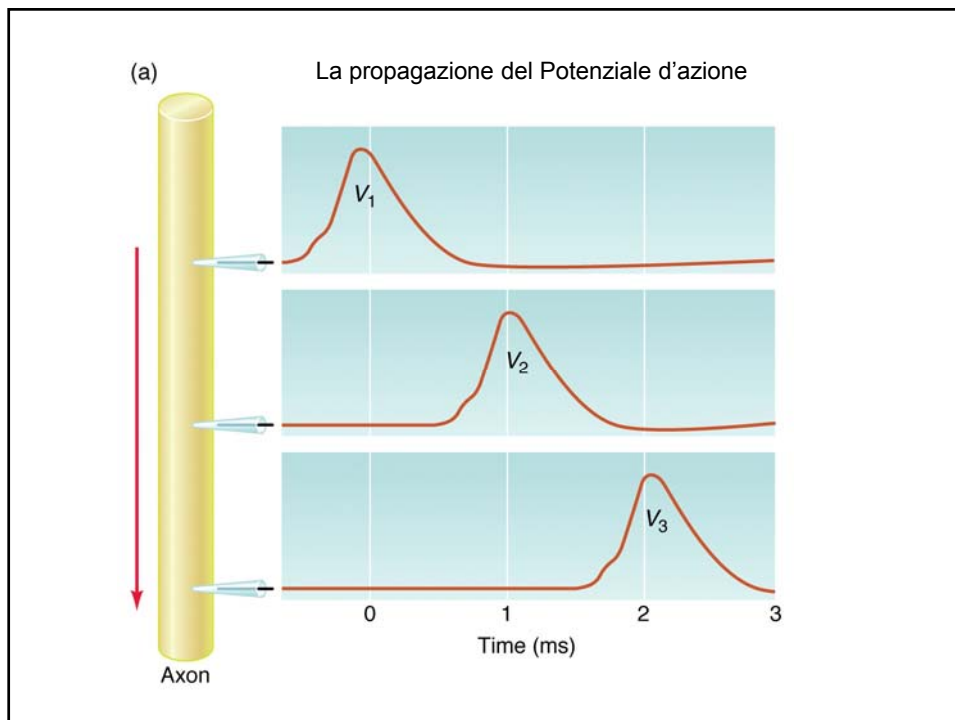
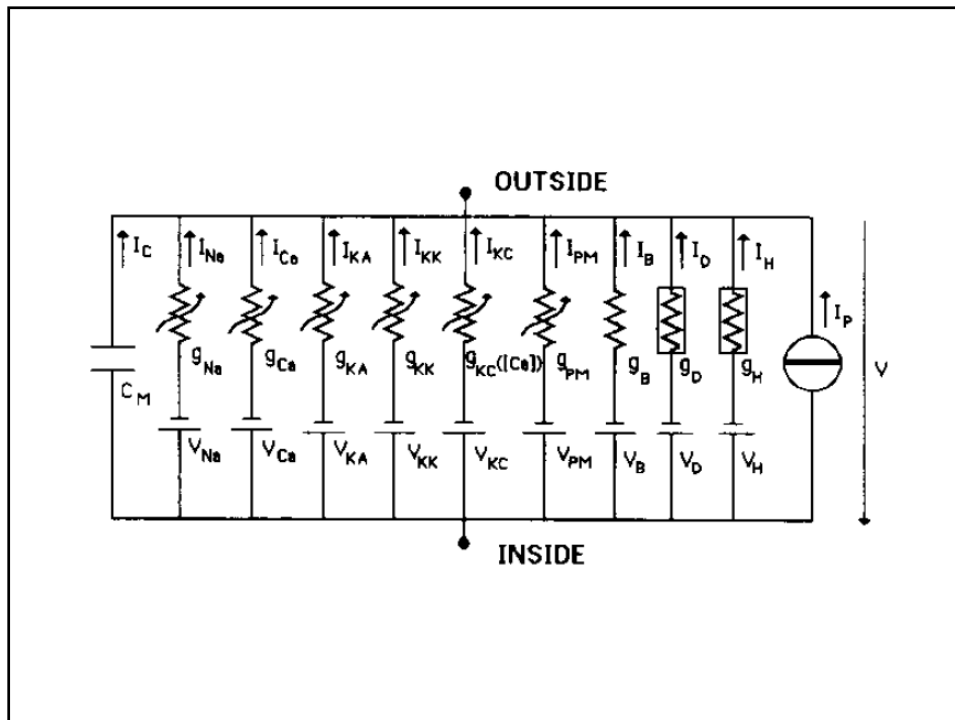
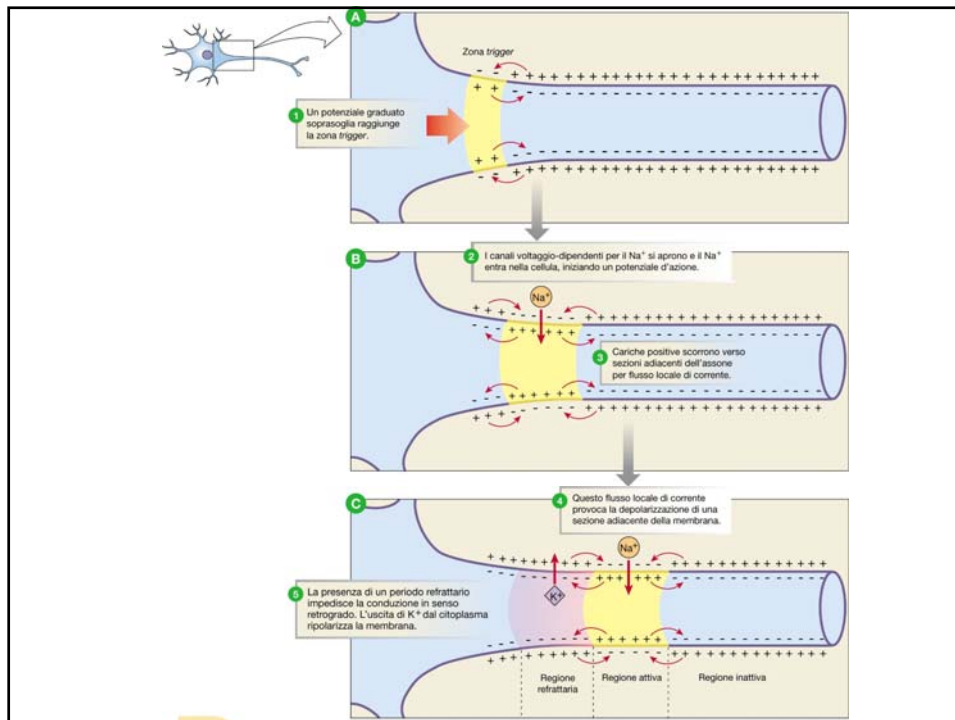


FIGURA 7.18 I periodi refrattari che seguono il potenziale d'azione. I



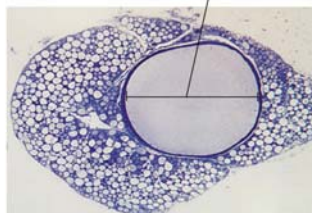


Due strategie si sono evolute per aumentare la velocità di propagazione del **Potenziale d'azione**

### 1. Aumento del diametro dell'assone (assone gigante del calamaro)

(a) Assoni grandi offrono minor resistenza al flusso di corrente, ma occupano molto spazio.

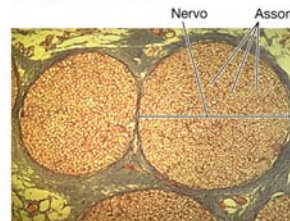
Assone gigante del calamaro



Un assone gigante di calamaro

0,8 mm di diametro

(b) Assoni mielinici di piccolo diametro conducono i potenziali d'azione con la stessa velocità degli assoni grandi amielinici.



Se i 200 assoni mielinici che costituiscono il nervo raffigurato sopra avessero ciascuno le dimensioni di un assone gigante di calamaro, il nervo avrebbe queste dimensioni:



16 mm

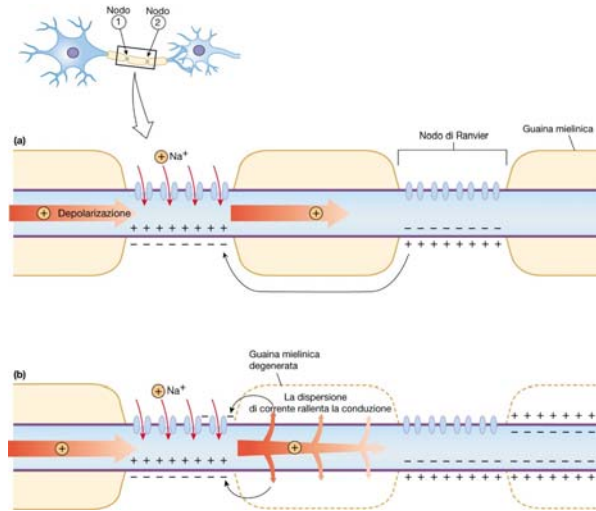
## 2. Mielinizzazione:

L'aumento dello spessore della membrana

La conduzione è più veloce negli assoni mielinizzati

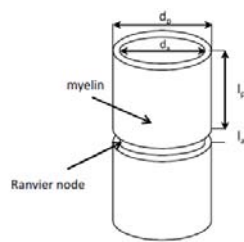
Propagazione unidirezionale = inattivazione canali del Na

Conduzione saltatoria = batteria di canali ionici solo nei nodi di Ranvier



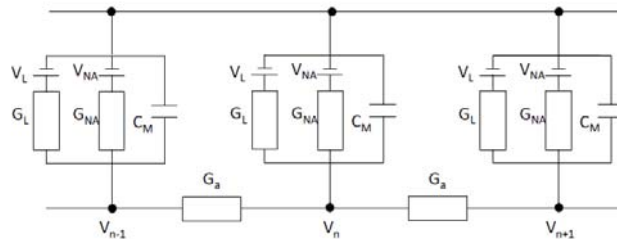
Magnetic Stimulation of Peripheral Nerves

The Open Biomedical Engineering Journal, 2013, Volume 7 305



Membrane potential	$V_m$	(V)
Sodium potential	$V_{Na}$	35.0 (mV)
Leakage potential	$V_L$	0.0 (mV)
Sodium conductance/unit area	$g_{Na}$	1445 (mS cm <sup>-2</sup> )
Leakage conductance/unit area	$g_L$	128 (mS cm <sup>-2</sup> )
Capacitance/unit area	$C_m$	2.5 (μF cm <sup>-2</sup> )
Intracellular resistivity	$\rho$	54.7 (Ω cm)
Fiber diameter	$d_f$	25 (μm)
Axonal diameter	$d_a$	0.6 $d_f$ (μm)
Internodal length	$l_p$	100 $d_f$ (μm)
Node of Ranvier length	$l_r$	1.5 (μm)
Membrane capacitance	$C_M = C_m \pi d_a l_p$	(F)
Sodium conductance	$G_{Na} = g_{Na} \pi d_a l_p$	(S)
Leakage conductance	$G_L = g_L \pi d_a l_p$	(S)
Internal conductance	$G_a = \rho d_a^2 / 4 l_p$	(S)

(a)



(b)

# IL MUSCOLO

Il tessuto muscolare rappresenta il massimo della specializzazione funzionale del citoscheletro

Tre tipi di tessuto muscolare

- Muscolo scheletrico
  - Muscolo cardiaco
  - Muscolo liscio
- } striati
- } volontari
- } involontari

Differiscono per l'organizzazione e la struttura degli elementi cellulari che le compongono

Accoppiamento eccitazione-contrazione

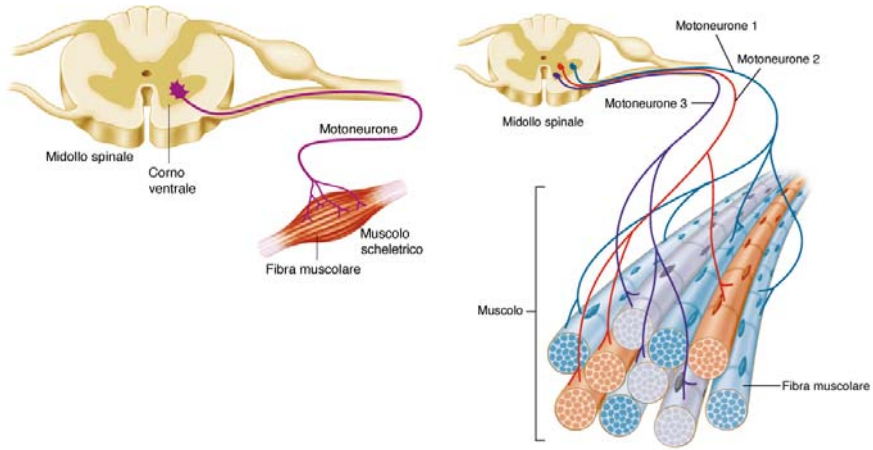
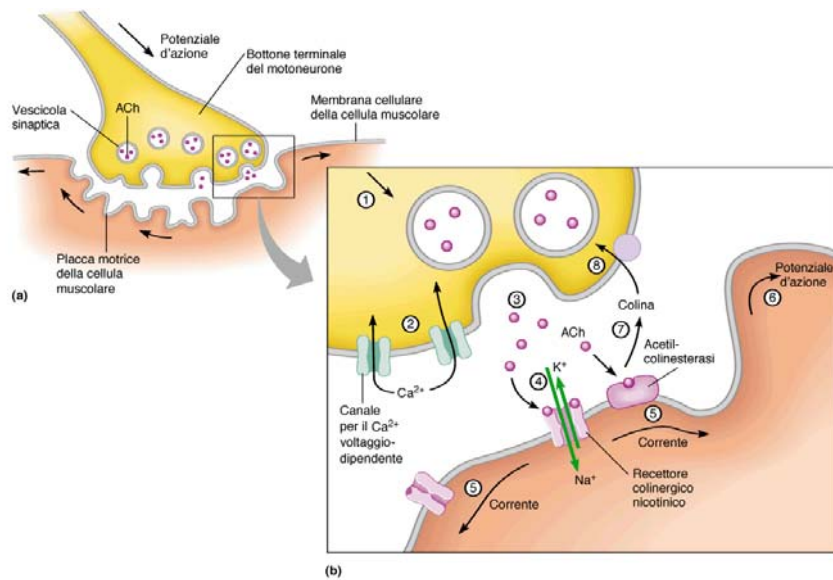
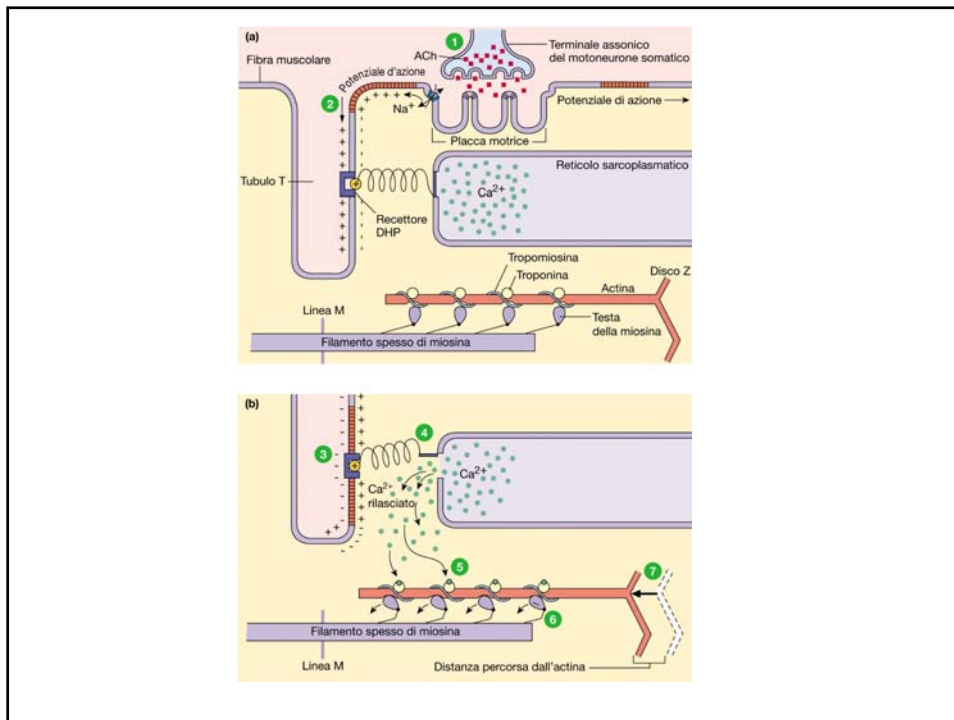


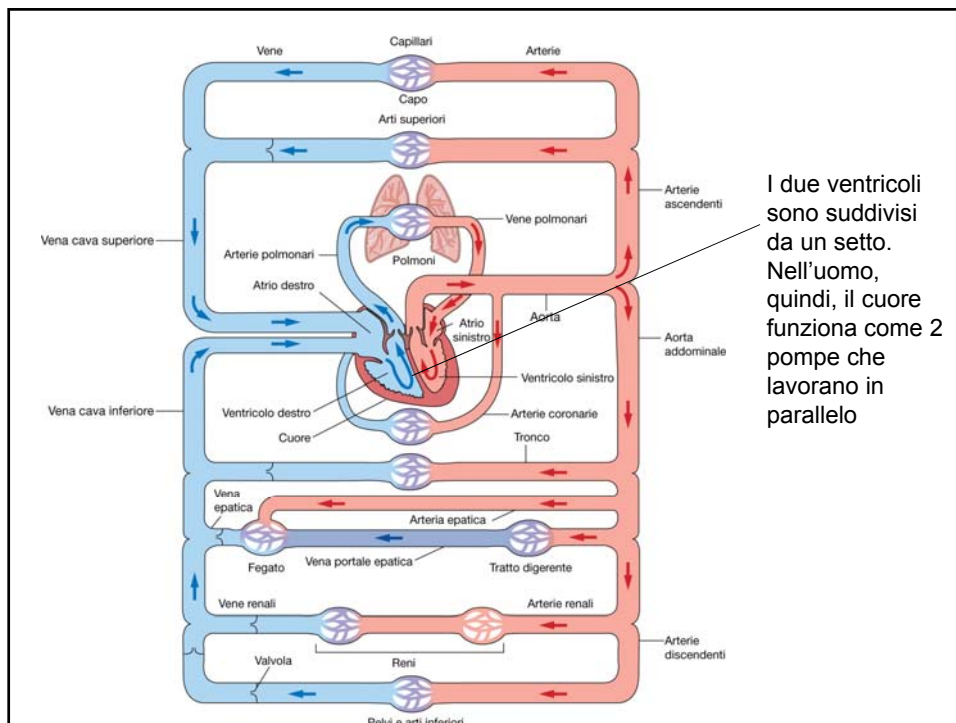
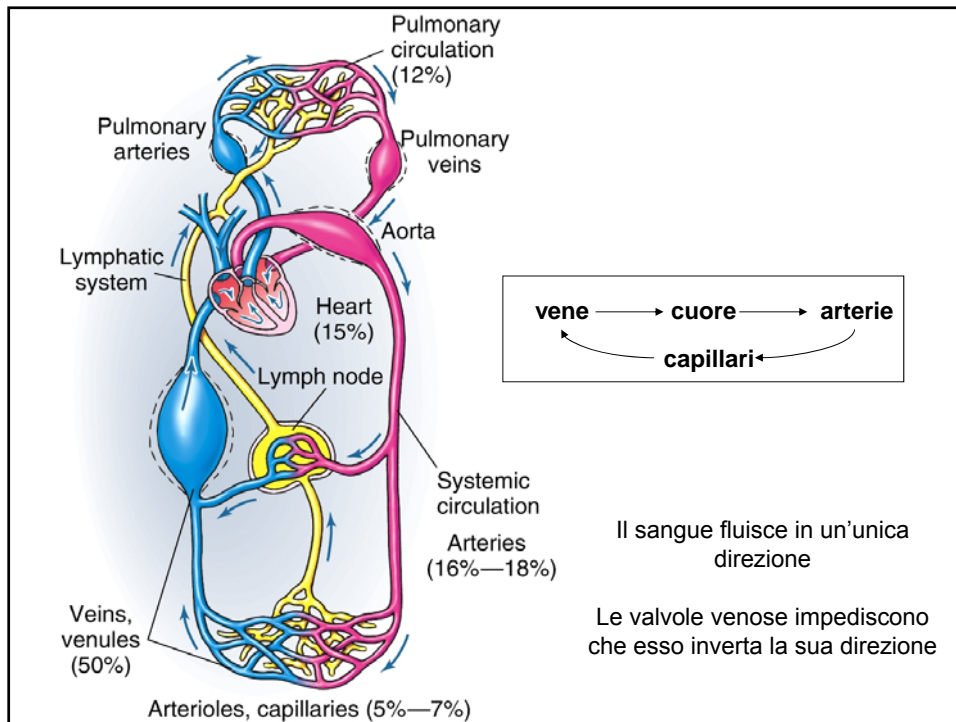
FIGURA 11.14 L'unità motoria. Un'unità motoria consta di un moto-

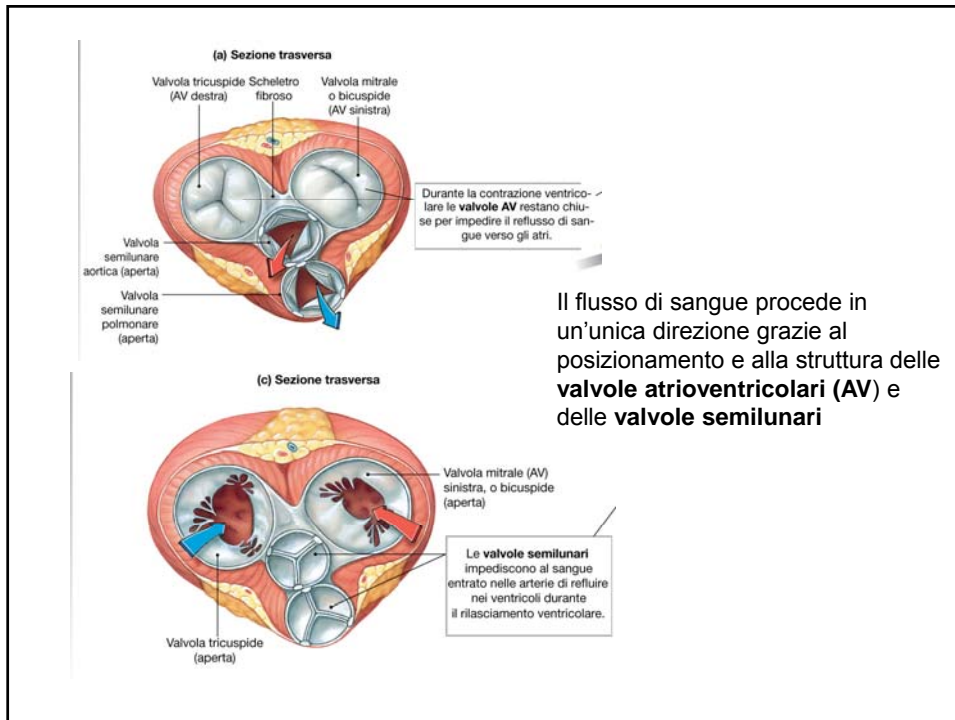
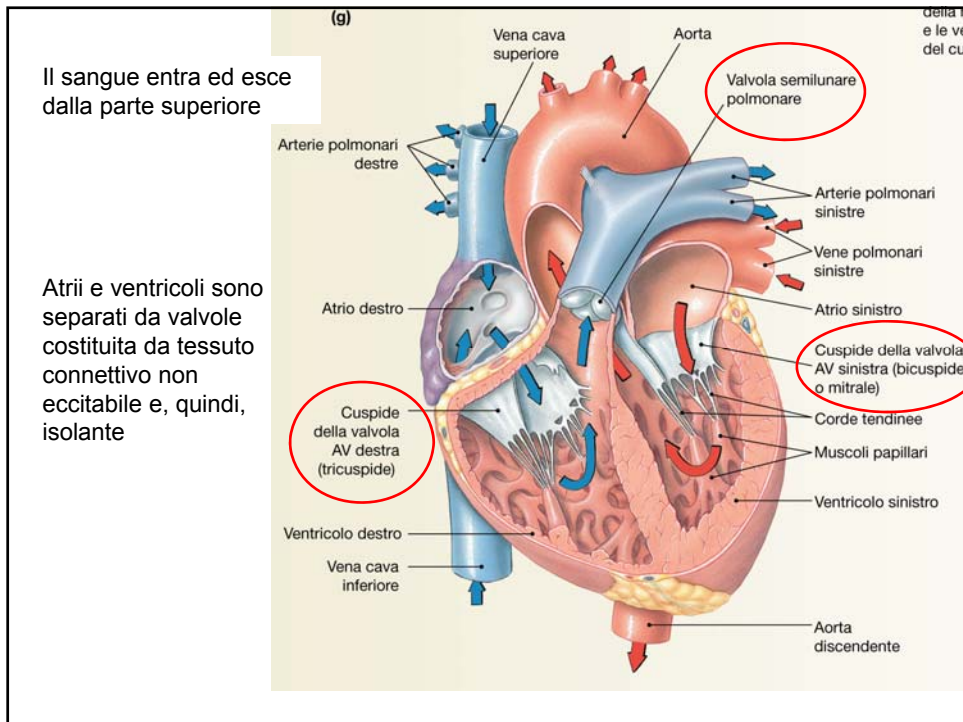


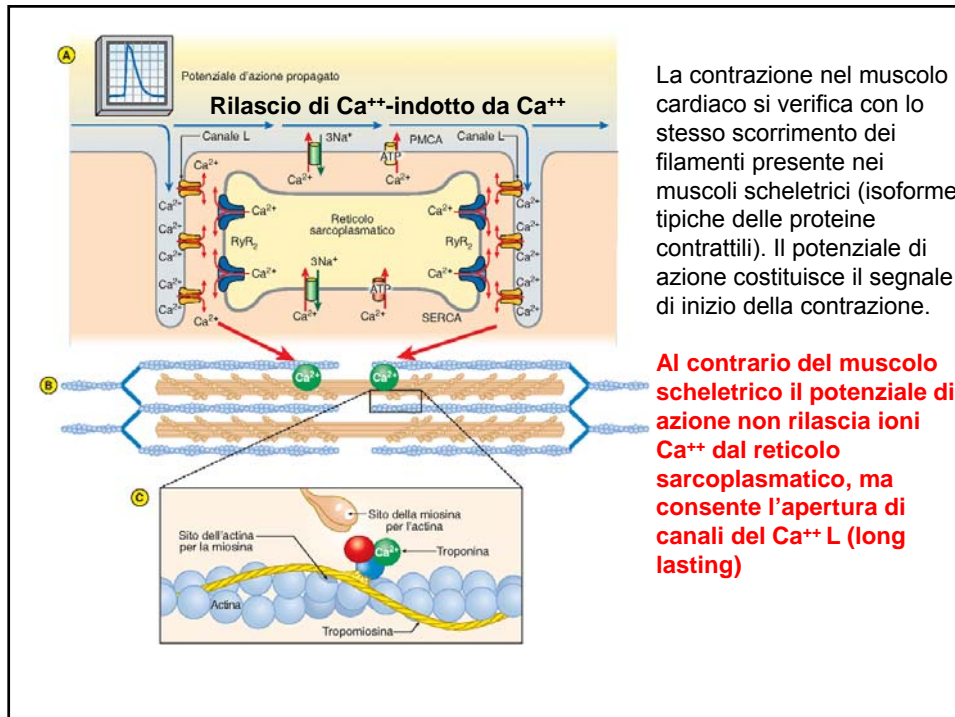
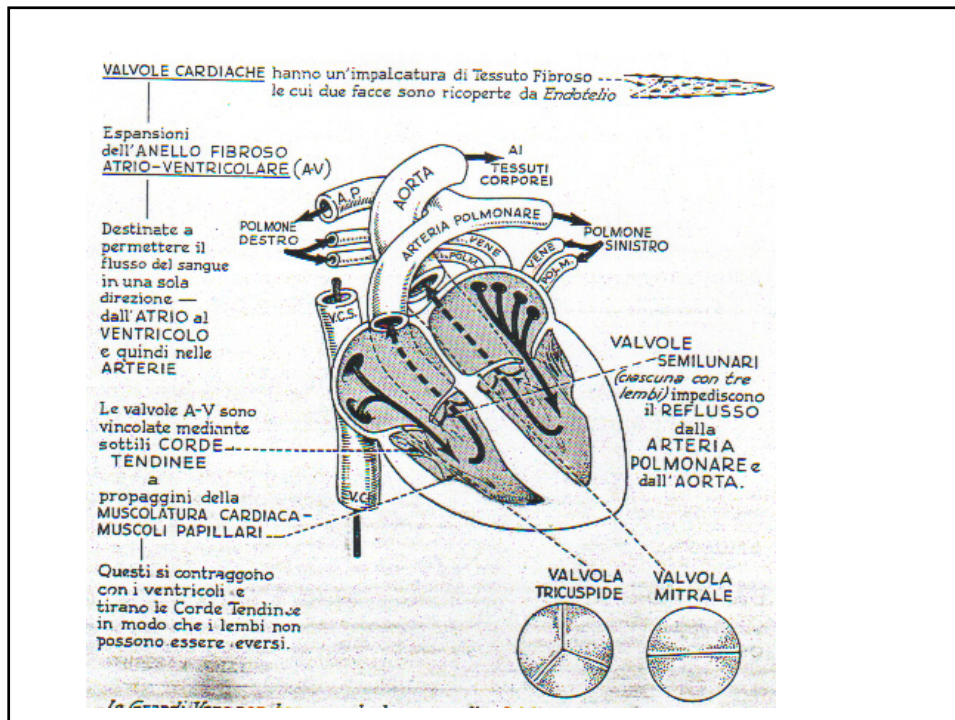




## IL CUORE

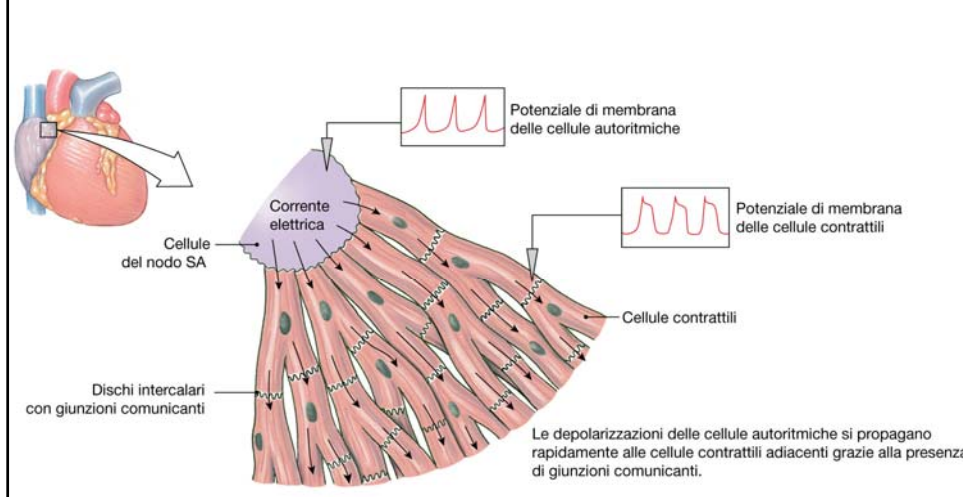






1% delle cellule miocardiche è specializzato nel generare spontaneamente potenziali d'azione

**Cellule autoritmiche, pacemakers** o segnapassi controllano la frequenza cardiaca e non contribuiscono alla forza contrattile del cuore



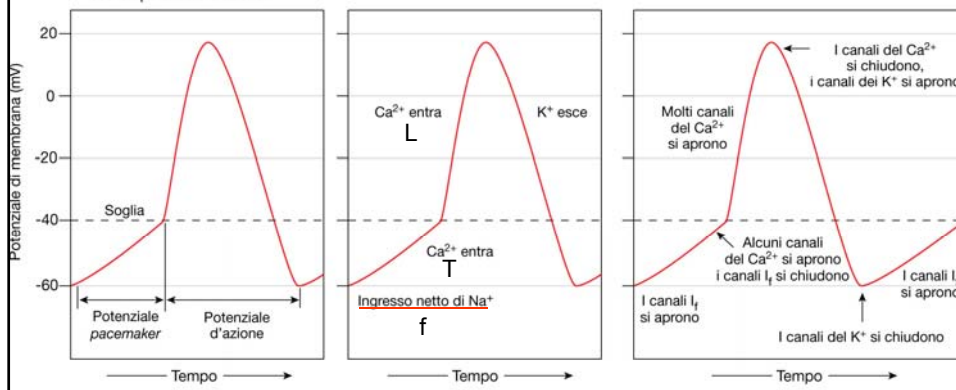
Potenziale cellule pacemaker

Presenza canali voltaggio-dipendenti di tipo particolare  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{Na}^+f}$ ),  $\text{Ca}^{2+}$  T (transient),  $\text{Ca}^{2+}$  L (long-lasting)

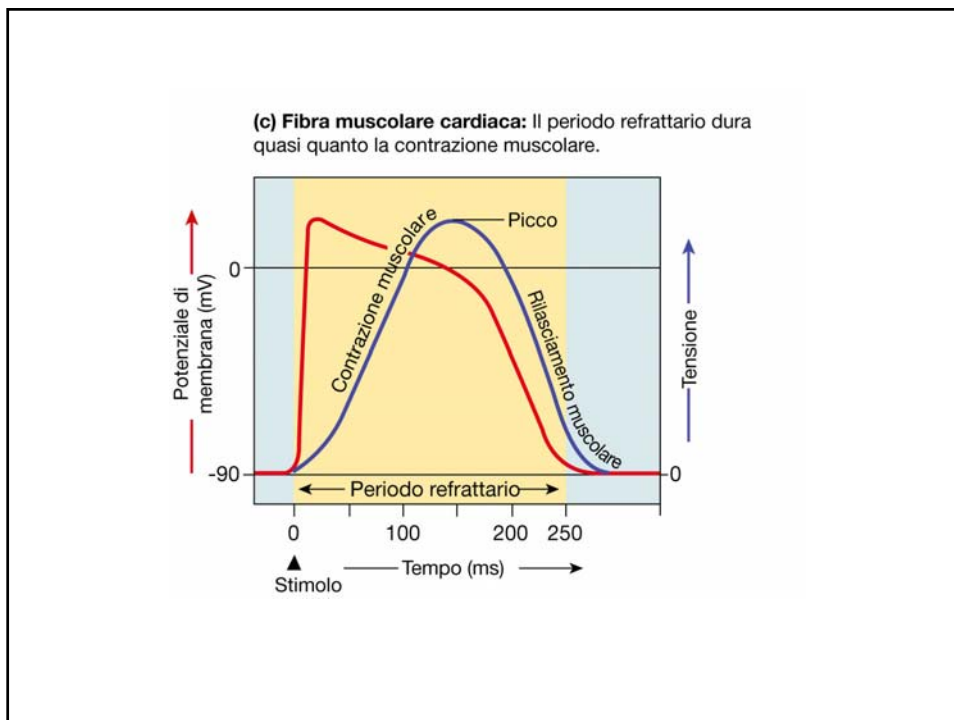
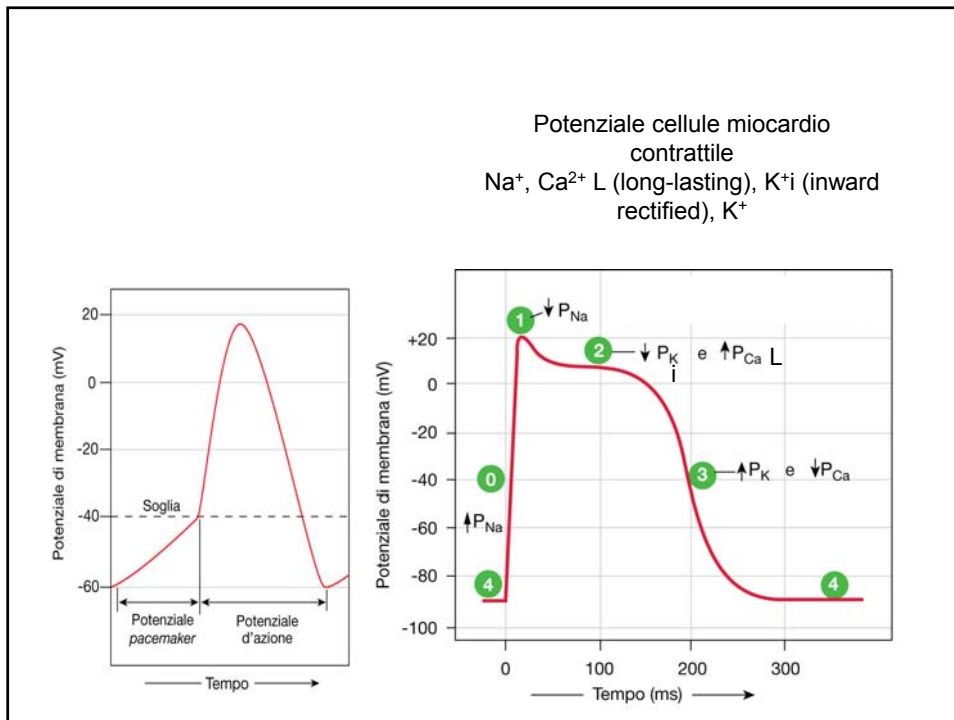
(a) Il potenziale pacemaker diventa gradualmente meno negativo (depolarizzazione) fino a che non raggiunge la soglia, innescando così un potenziale d'azione.

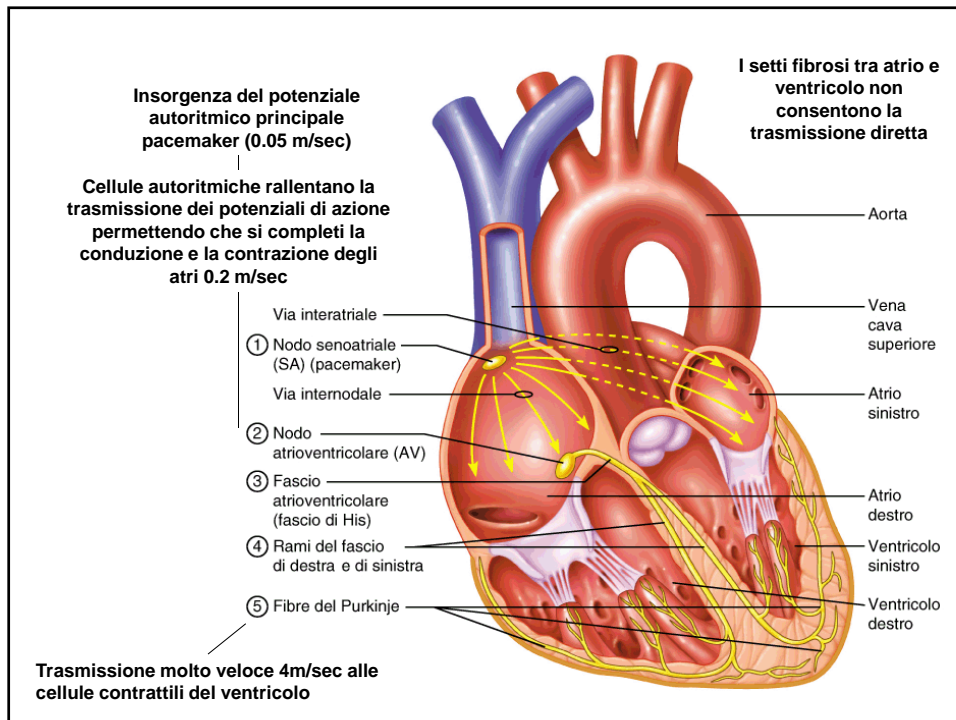
(b) Flussi ionici nel corso del potenziale di azione e del potenziale pacemaker.








(c) Stato funzionale dei canali ionici.



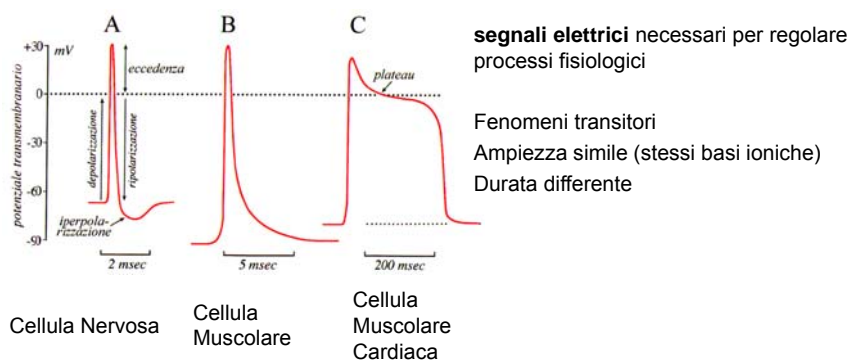






	<b>Velocità di Conduzione</b>	<b>Diametro fibre</b>
	<b>Seno-Atriale 0.05 m/s</b>	<b>piccolo</b>
	<b>Vie internodali 3-4 m/s</b>	<b>grande</b>
	<b>Musc. atriale 1 m/s</b>	<b>grande</b>
	<b>Atrio-Ventricolare 0.2 m/s</b>	<b>piccolo</b>
	<b>Fascio di His 1-2m/s</b>	<b>grande</b>
	<b>Cellule Purkinje 4 m/s</b>	<b>massimo</b>
	<b>Musc. Ventricolare 0.4 m/s</b>	<b>grande</b>

### VARIAZIONE DEL POTENZIALE DI MEMBRANA

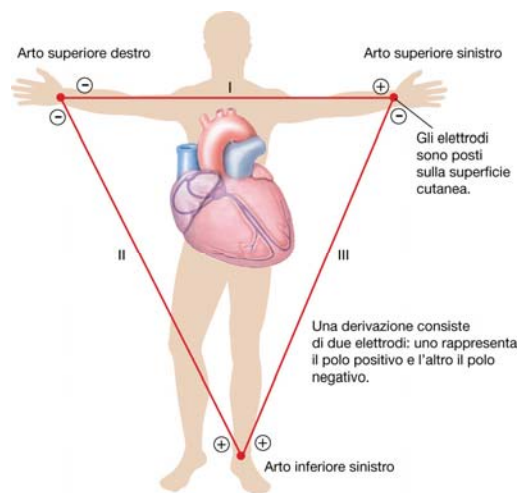


**TABELLA 14-3** Confronto tra i potenziali d'azione del muscolo cardiaco e del muscolo scheletrico

	MUSCOLO SCHELETRICO	MIOCARDIO CONTRATTILE	MIOCARDIO AUTORITMICO
Potenziale di membrana	Stabile a $-70$ mV	Stabile a $-90$ mV	Potenziale pacemaker instabile; di solito inizia a $-60$ mV
Eventi che portano al potenziale soglia	Ingresso netto di $\text{Na}^+$ attraverso canali cationici	Onda di depolarizzazione che invade la cellula attraverso le giunzioni comunicanti	Ingresso netto di $\text{Na}^+$ attraverso canali $\text{I}_f$ ; potenziato dall'ingresso di $\text{Ca}^{2+}$
Fase di depolarizzazione rapida	Ingresso di $\text{Na}^+$	Ingresso di $\text{Na}^+$	Ingresso di $\text{Ca}^{2+}$
Fase di ripolarizzazione	Rapida; provocata dall'uscita di $\text{K}^+$	Plateau duraturo determinato dall'ingresso di $\text{Ca}^{2+}$ ; fase rapida determinata dall'uscita di $\text{K}^+$	Rapida; provocata dall'uscita di $\text{K}^+$
Iperpolarizzazione	Dovuta all'eccessiva uscita di $\text{K}^+$ per l'elevata permeabilità di membrana al $\text{K}^+$ ; quando i canali del $\text{K}^+$ si chiudono, la diffusione di $\text{K}^+$ e di $\text{Na}^+$ ripristina il potenziale di membrana dello stato di riposo	Assente; il potenziale di riposo è $-90$ mV, corrispondente al potenziale di equilibrio per il $\text{K}^+$	Assente; quando la ripolarizzazione raggiunge i $-60$ mV, i canali $\text{I}_f$ si aprono di nuovo e il potenziale pacemaker inizia
Durata del potenziale d'azione	Breve: 1-2 ms	Elevata: 200 ms o più	Variabile; generalmente 150 ms o più
Periodo refrattario	In genere breve	Lunga durata poiché la rimozione dell'inattivazione del canale del $\text{Na}^+$ viene ritardata dal plateau del potenziale d'azione	Assente



# ECG



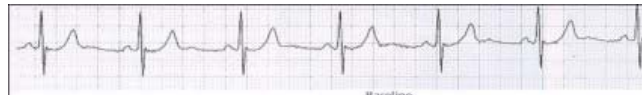
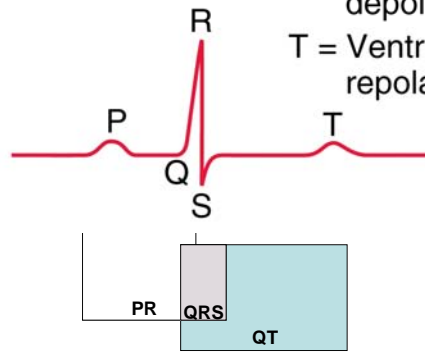
**Triangolo di Einthoven**

## (a) Electrocardiogram

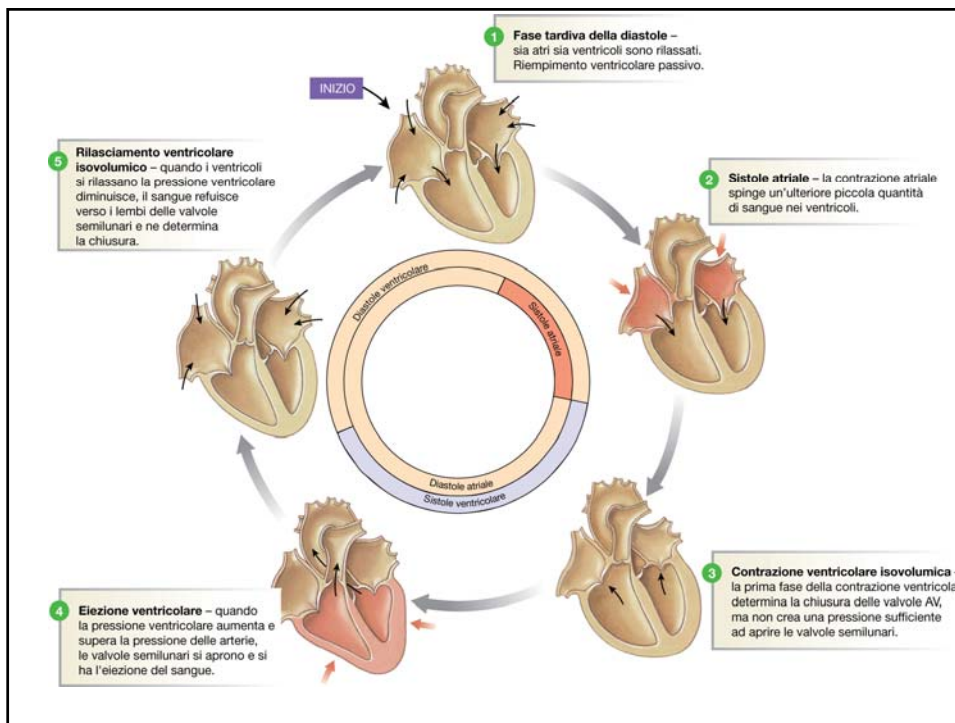
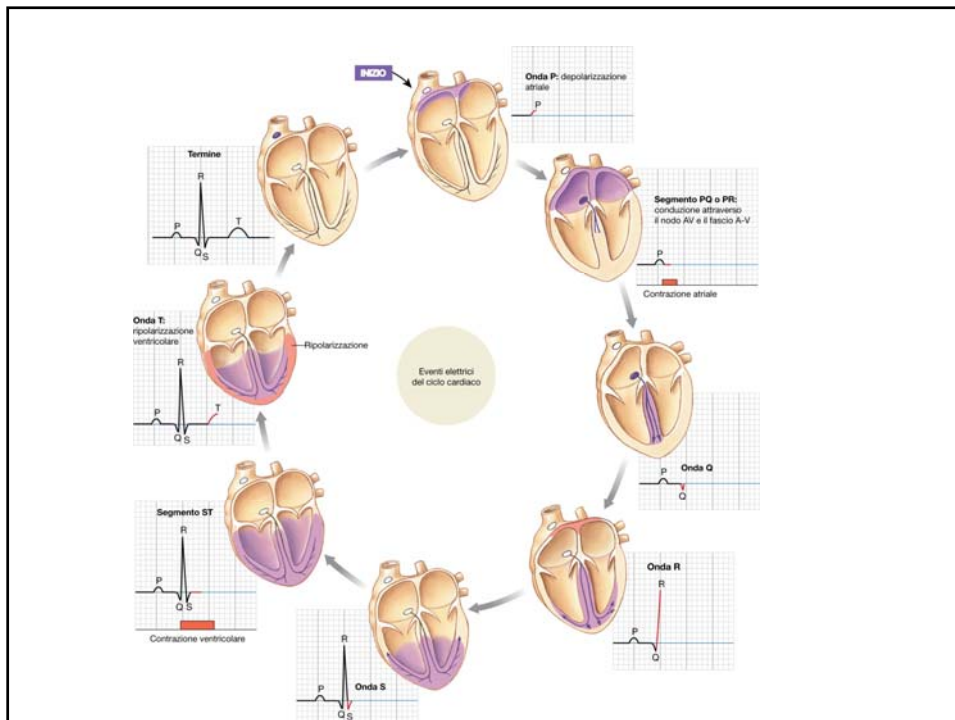
P = Atrial  
depolarization

Q,R,S = Ventricular  
depolarization

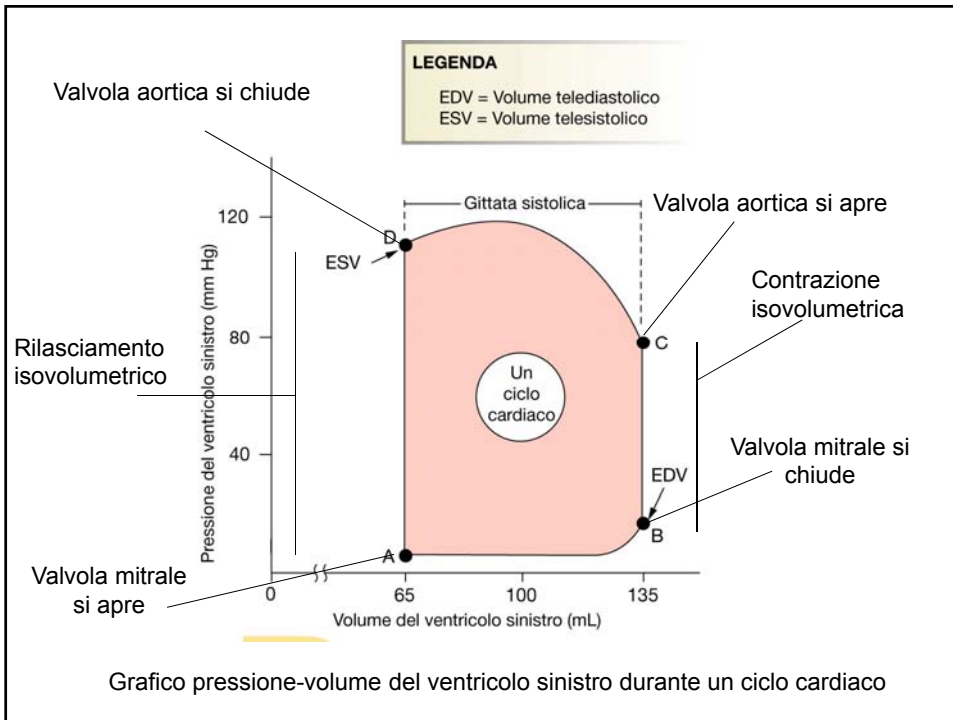
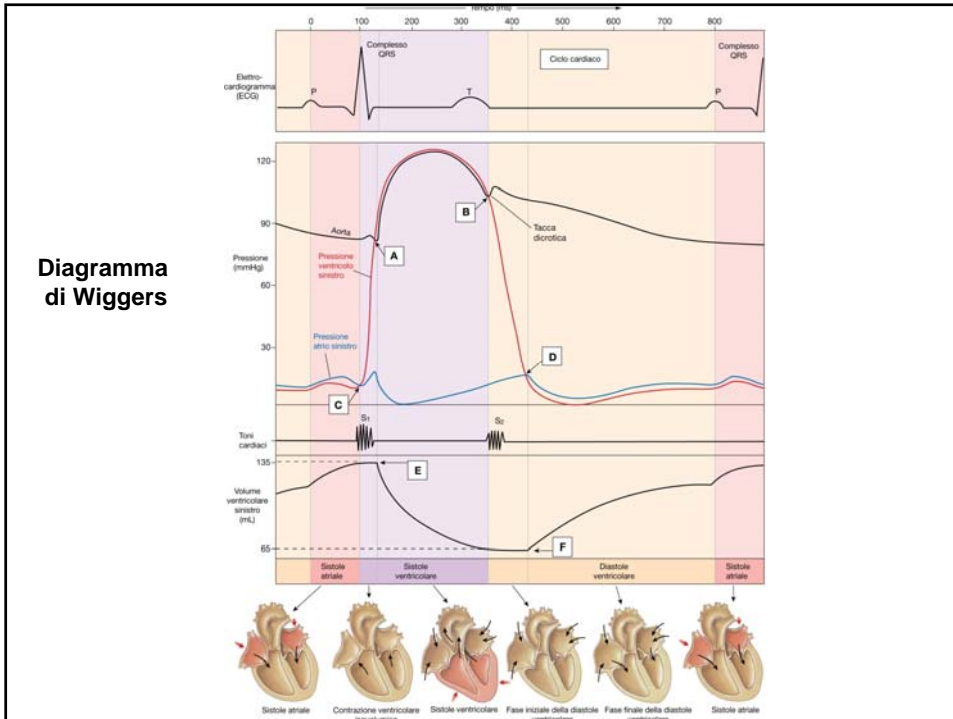
T = Ventricular  
repolarization



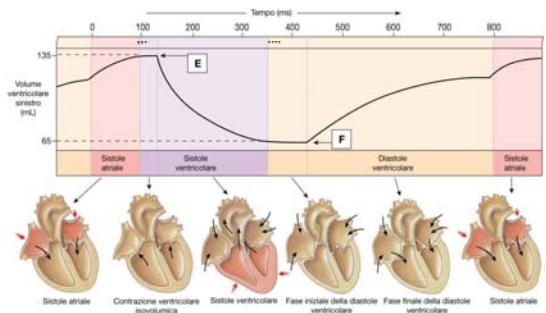
- Quando la carica positiva che si sposta attraverso il cuore si dirige verso l'elettrodo positivo il segnale dell'ECG si sposta verso l'alto mentre se il movimento netto delle cariche si dirige verso l'elettrodo negativo il tracciato si sposta verso il basso.
- L'ECG è diverso da un singolo potenziale d'azione che si verifica in una singola cellula con variazioni di circa 100 mV.
- L'ECG invece nasce dal movimento di carica prodotto dalle cellule del cuore e la differenza di potenziale che si misura sul corpo è dell'ordine di 1 mV.



**Diagramma di Wiggers**



### Il cuore non si svuota completamente ad ogni contrazione



**volume telediastolico 135 ml**  
quantità di sangue presente nel ventricolo

**volume telesistolico 65 ml**  
quantità di sangue che rimane nel ventricolo

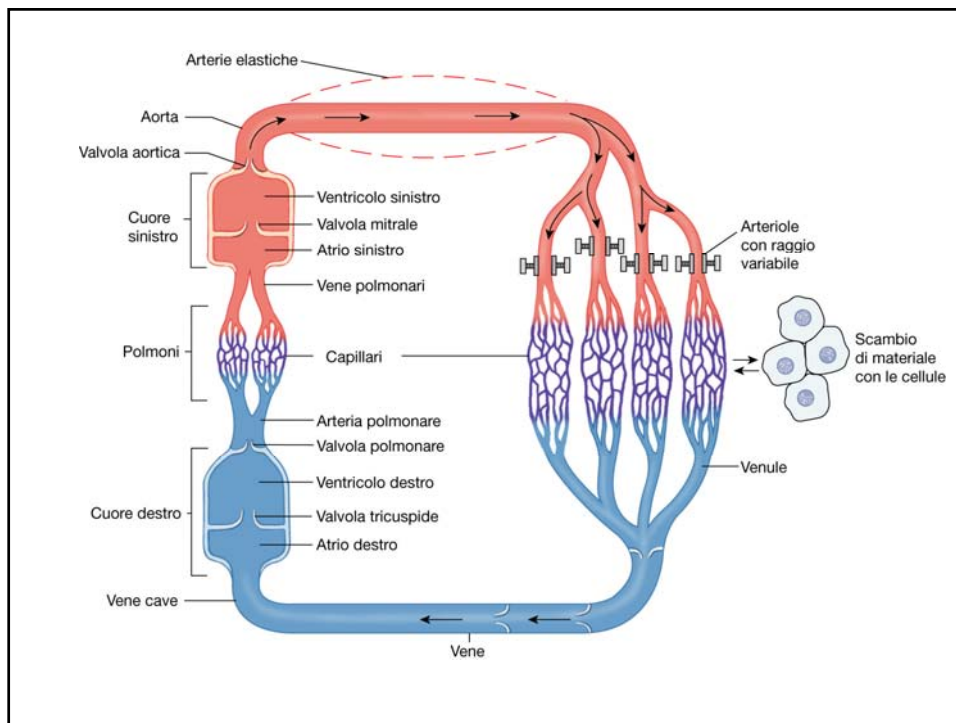
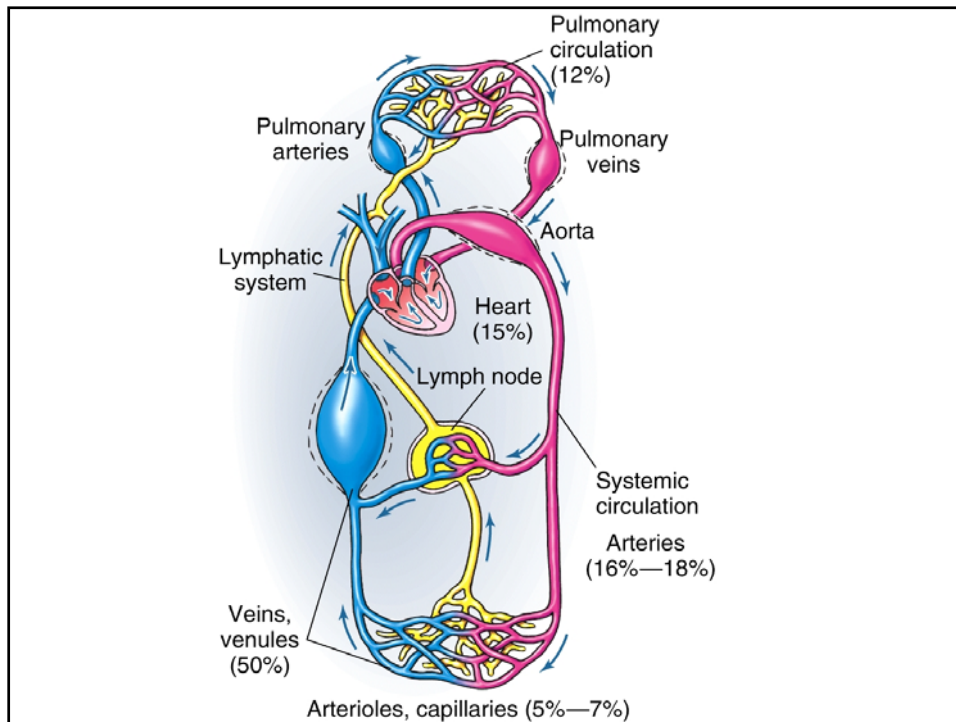
**Gettata cardiaca**  $70 \text{ ml/battito} \times 70 \text{ battiti/min} = 4900 \text{ ml/min}$

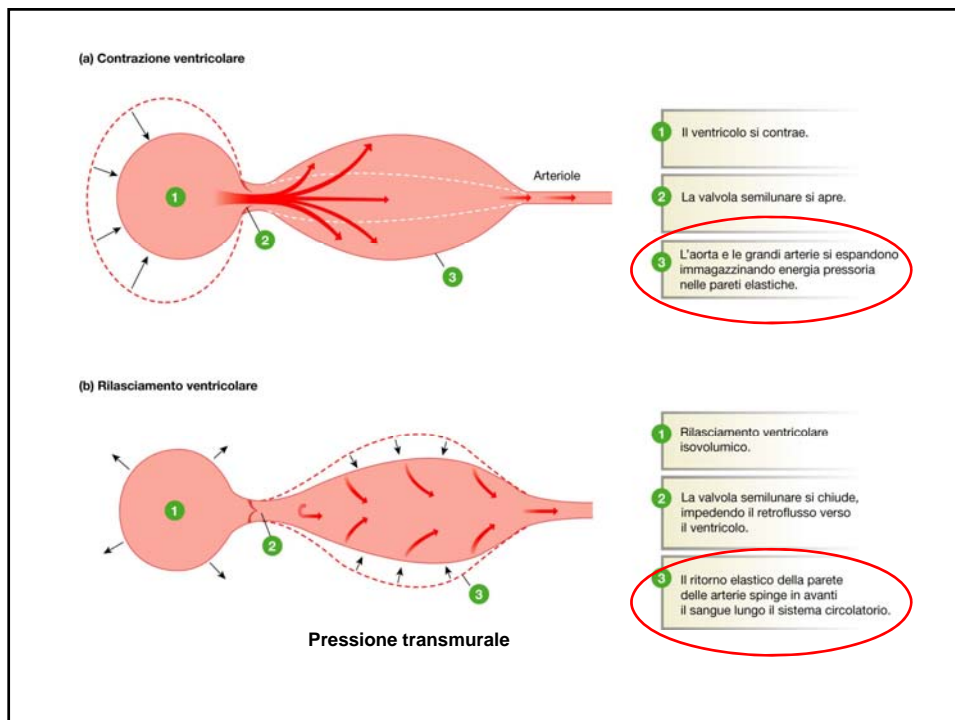
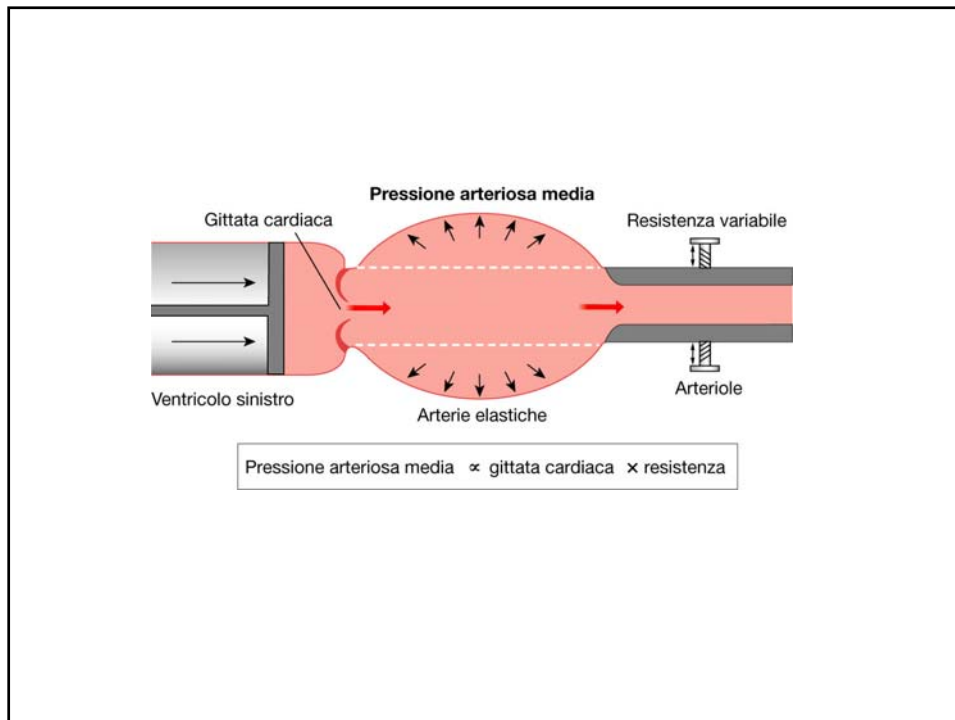
Il volume di sangue corporeo è 5 L

Quantità di sangue pompata dal ventricolo nell'unità di tempo  
è uguale per i due ventricoli

È un indice del flusso ematico totale e della performance cardiaca

## LA PRESSIONE

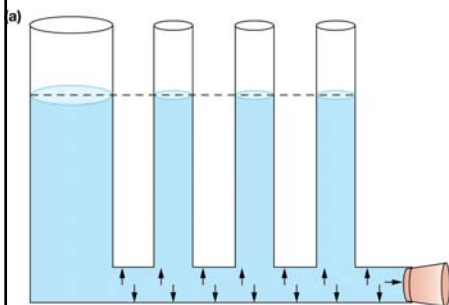




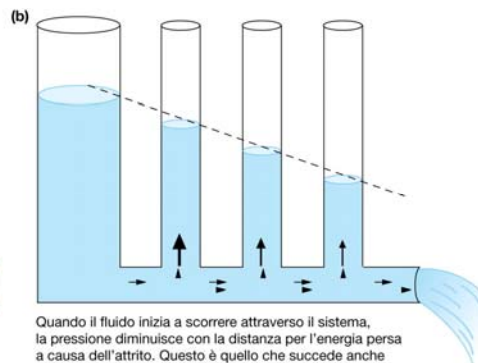
	Diametro medio	Spessore medio della parete	Endotelio	Tessuto elastico	Muscolo liscio	Tessuto fibroso	
Arterie	4,0 mm	1,0 mm					
Arteriole	30,0 μm	6,0 μm					
Capillari	8,0 μm	0,5 μm					
Venule	20,0 μm	1,0 μm					
Vene	5,0 mm	0,5 mm					

**Connettivo  
Diverso in dipendenza  
dell'età**

### Pressione idrostatica esercitata da un liquido non in movimento



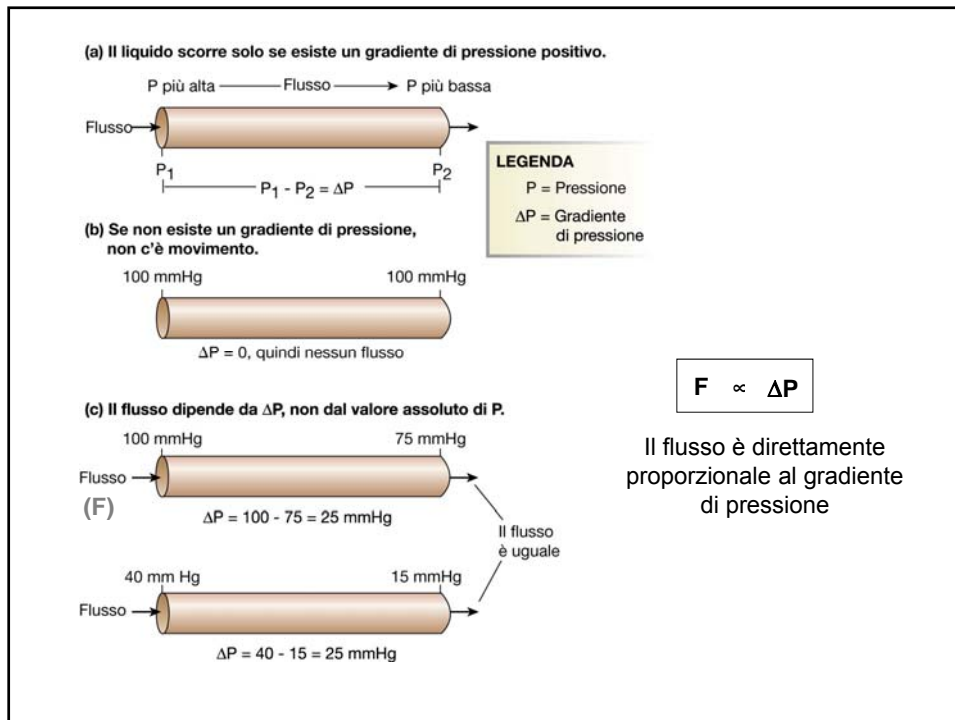
La pressione idrostatica è la pressione esercitata sulle pareti di un contenitore da un liquido in esso contenuto. La pressione idrostatica è proporzionale all'altezza della colonna di acqua.



Quando il fluido inizia a scorrere attraverso il sistema, la pressione diminuisce con la distanza per l'energia persa a causa dell'attrito. Questo è quello che succede anche nel sistema circolatorio.

La pressione generata dalla contrazione dei ventricoli è definita **pressione di spinta**





Come per ogni corpo in movimento in un sistema reale e non ideale il movimento del sangue genera attrito

L'attrito si oppone al flusso  
**Resistenza**

$F \propto 1/R$

Il flusso è inversamente proporzionale alla resistenza

La resistenza è influenzata da  
 lunghezza del tubo  
 raggio del tubo  
 viscosità del liquido

Secondo la relazione

$$R = 8L\eta/\pi r^4$$

Jean Leonard Marie **Poiseuille**

Poiché il sistema circolatorio è chiuso la lunghezza dei vasi sarà più o meno costante e il liquido che vi scorre è sempre sangue, possiamo dire che il parametro che influenza maggiormente la resistenza è il raggio dei vasi

