

Fondamenti di bioingegneria

***Laurea in
Ingegneria Informatica, Biomedica e delle
Telecomunicazioni***

Fabio Baselice



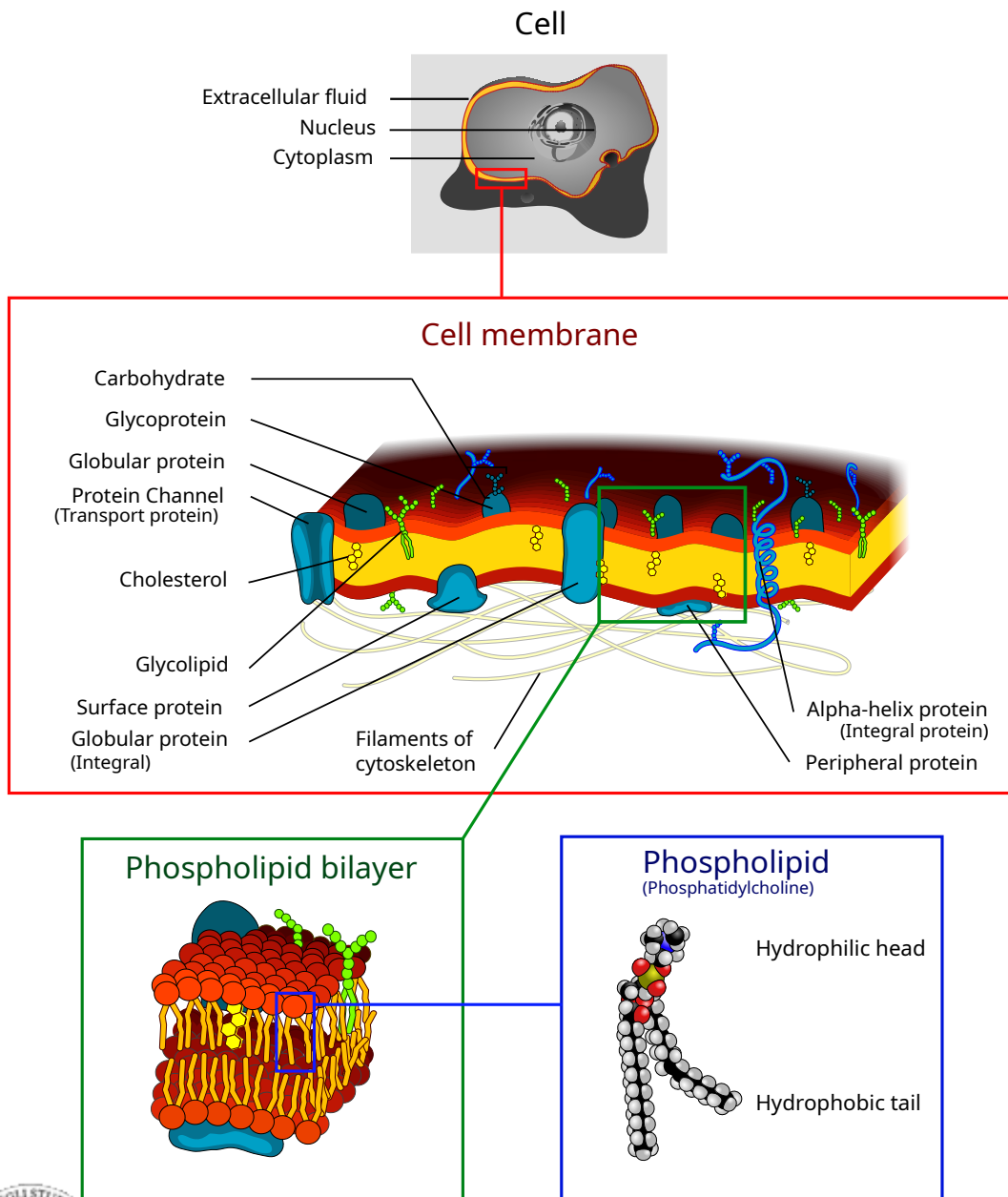
Argomenti

- Attività elettrica di cellule eccitabili



Fonte

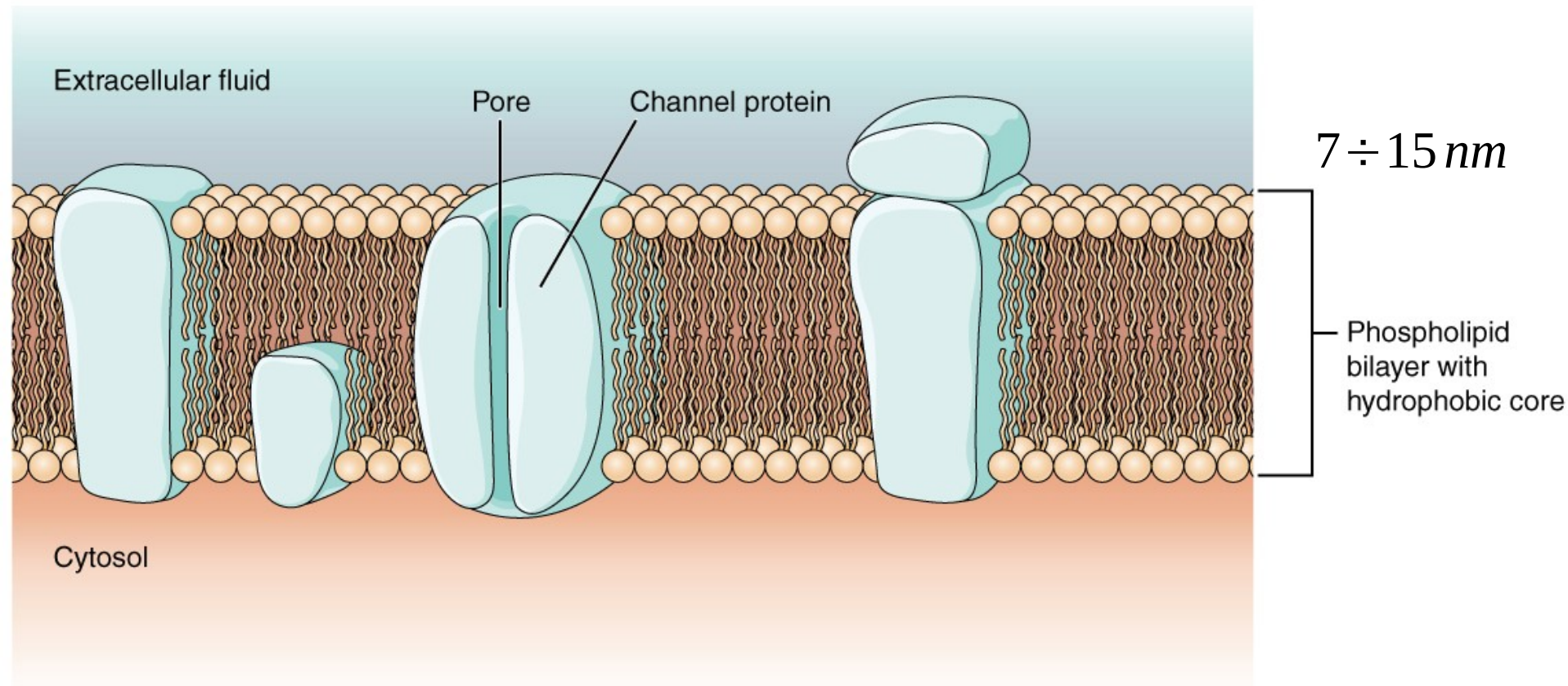




The cell membrane is a biological membrane that separates the interior of all cells from the outside environment. It is selectively permeable to ions and organic molecules and controls the movement of substances in and out of cells. The basic function of the cell membrane is to protect the cell from its surroundings. It consists of the lipid bilayer with embedded proteins.

Fonte: Wikipedia

La membrana cellulare



La membrana è impermeabile alle proteine ed alle molecole cariche (ioni) come il sodio (Na^+), il potassio (K^+) ed il cloro (Cl^-). Risulta permeabile alle molecole non cariche o di dimensioni ridotte (H_2O , O_2).

Biopotenziali

Fra l'interno e l'esterno della cellula è stabilito una differenza di potenziale, che può variare nel tempo (eccitazione della cellula).

Le cellule eccitabili sono proprie del tessuto nervoso, muscolare e ghiandolare.

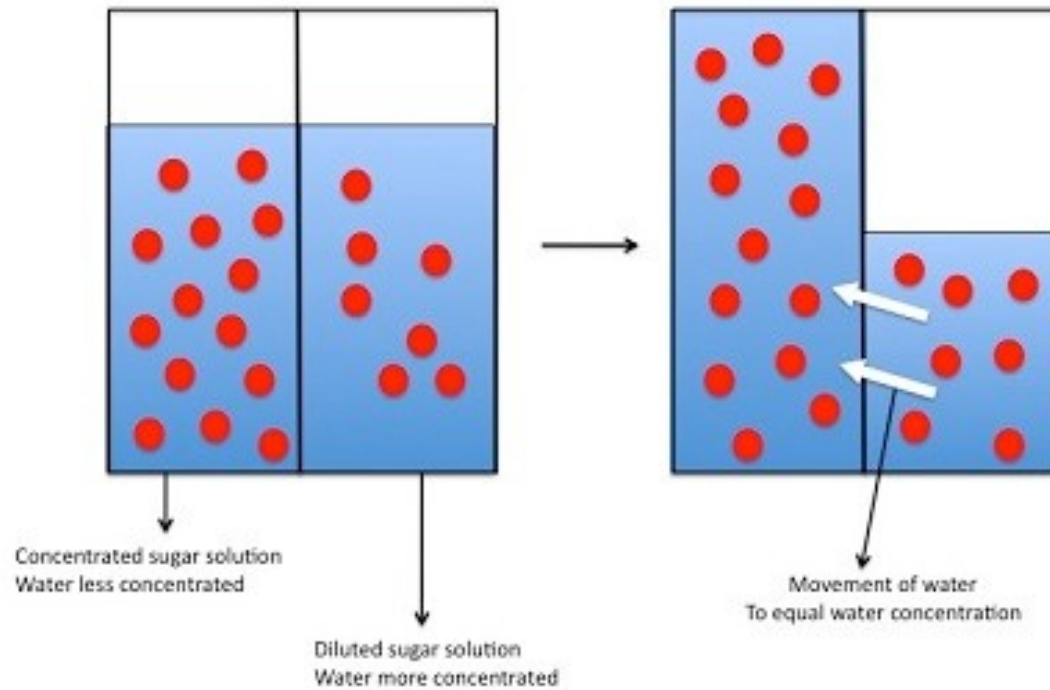
Da un punto di vista elettrico sono caratterizzate da due potenziali:

- *resting potential*, potenziale a riposo
- *action potential*, potenziale d'azione (in caso di stimolo appropriato).

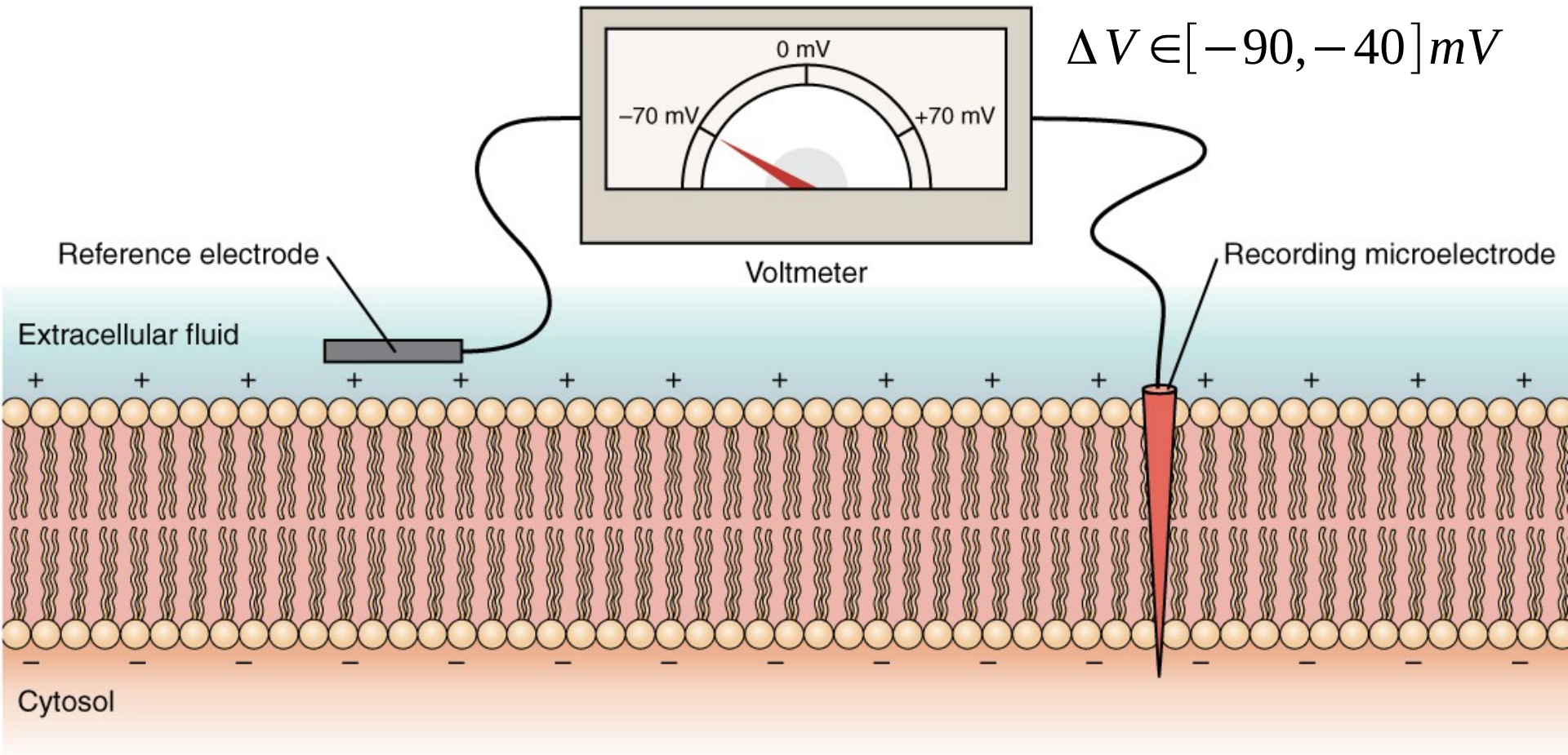
Resting Potential



Osmosi



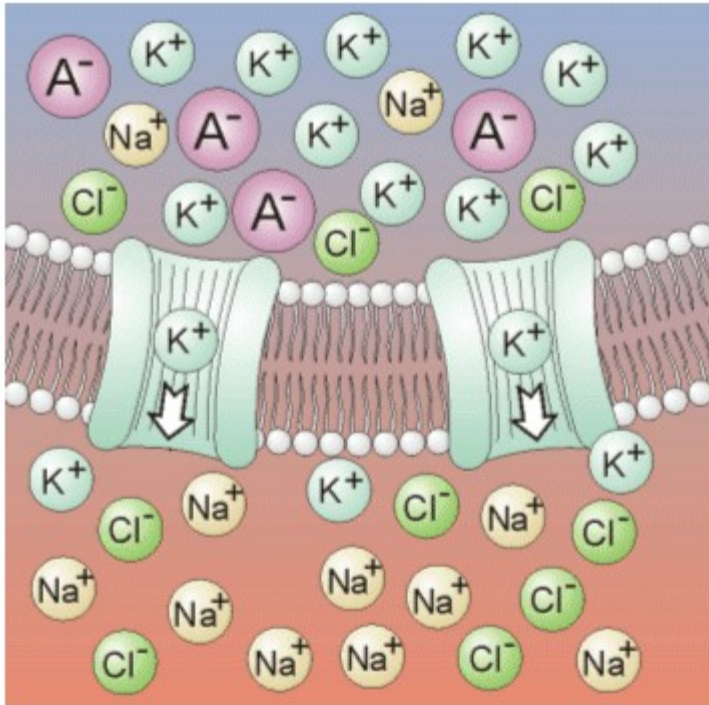
Resting potential



La membrana cellulare

INTRACELLULAR MEDIUM

Cl^- Na^+ A^- K^+



K^+ Cl^- Na^+

EXTRACELLULAR MEDIUM

K potassio

Na sodio

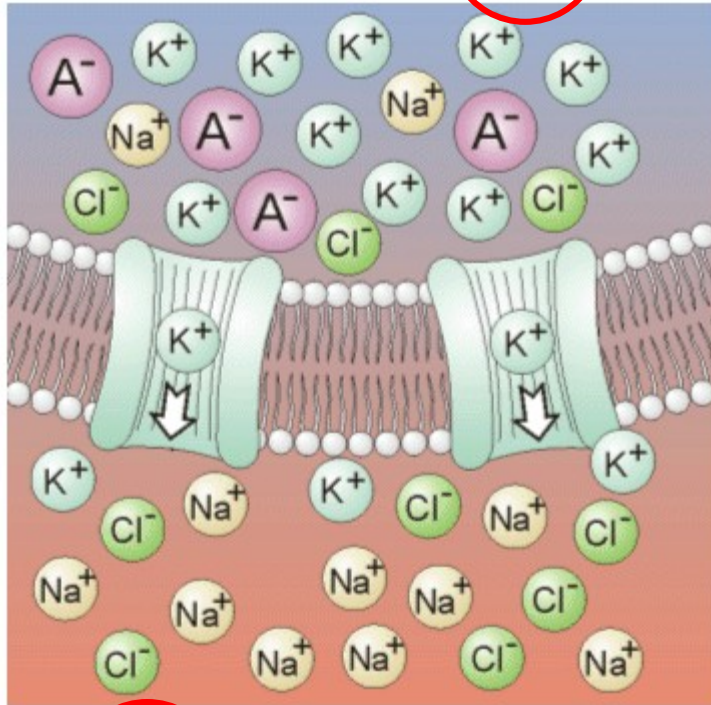
Cl cloro

A anione (ione negativo)

La membrana cellulare

INTRACELLULAR MEDIUM

Cl^- Na^+ A^- K^+ 140 *mmol/liter*



K^+ Cl^- Na^+
EXTRACELLULAR MEDIUM

2.5 *mmol/liter*

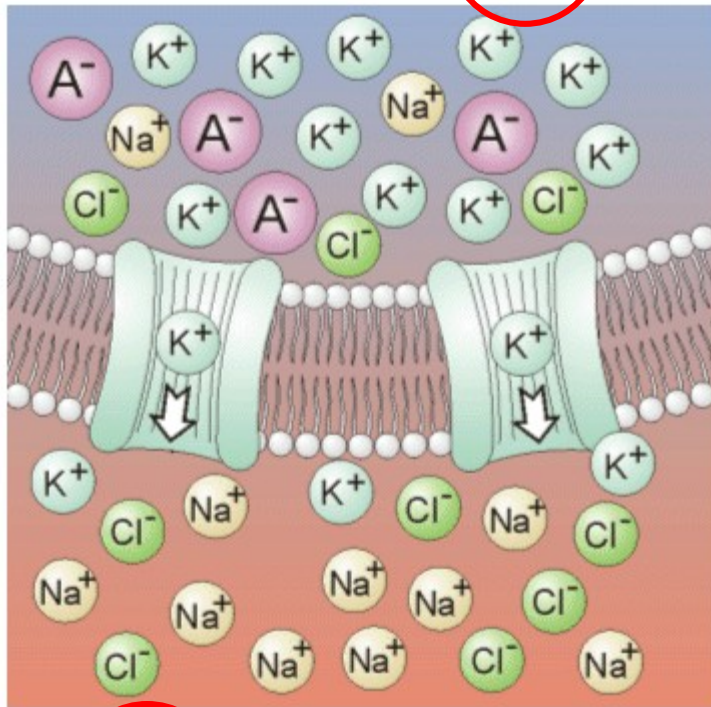
A.A. 2023/2024

Fondamenti di bioingegneria

La membrana cellulare

INTRACELLULAR MEDIUM

Cl^- Na^+ A^- K^+ 140 mmol/liter



Gradiente di
diffusione: flusso di
ioni di potassio
(corrente)

K^+ Cl^- Na^+
EXTRACELLULAR MEDIUM

2.5 mmol/liter

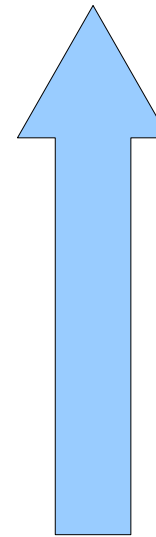
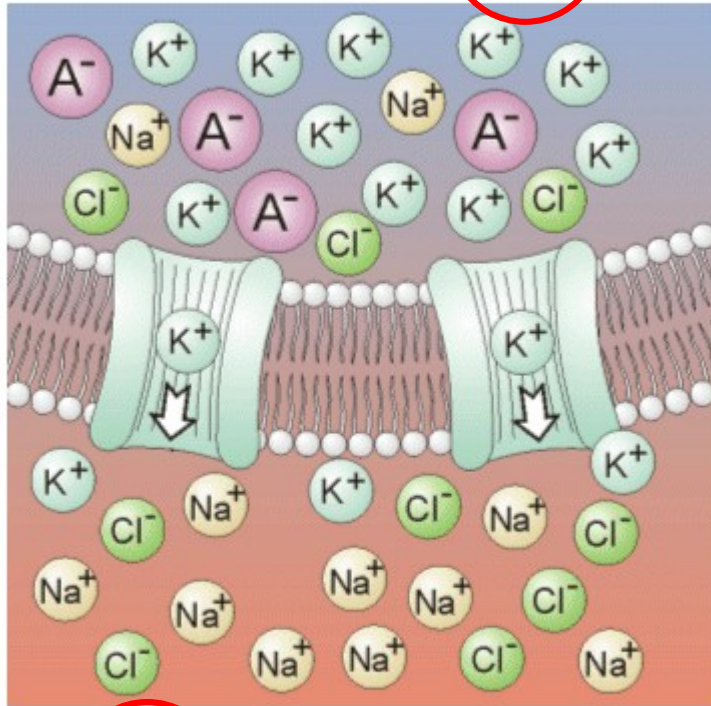
A.A. 2023/2024

Fondamenti di bioingegneria

La membrana cellulare

INTRACELLULAR MEDIUM

Cl^- Na^+ A^- K^+ 140 *mmol/liter*



Campo elettrico associato. Tende ad inibire il flusso. Si raggiunge un bilanciamento.

K^+ Cl^- Na^+
EXTRACELLULAR MEDIUM

2.5 *mmol/liter*

A.A. 2023/2024

Fondamenti di bioingegneria

I biopotenziali

Quando si raggiunge l'equilibrio si arriva al potenziale di equilibrio (*equilibrium potential*) per il potassio, che si calcola dall'equazione di Nerst:

$$E_K = \frac{RT}{nF} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i} = 0.0615 \log_{10} \frac{[K]_o}{[K]_i} \quad (V)$$

n è la valenza del potassio, $[K]_i$ e $[K]_o$ sono le concentrazioni intra- ed extra-cellulari, R è la costante universale dei gas, T è la temperatura assoluta ed F è la costante di Faraday (il calcolo è relativo a 37°C).



I biopotenziali

Considerando che le concentrazioni tipiche del potassio sono $[K]_i = 140$ e $[K]_o = 4.5$ mmol/kgH₂O, otteniamo un potenziale di equilibrio pari a:

$$E_K = -61 \log_{10} 31 = -91 \quad (mV)$$

Nel caso la membrana cellulare fosse permeabile solo al potassio, avremo che tale valore combaccerà con il potenziale di membrana:

$$E_M = E_K = -91 \text{ mV}$$



I biopotenziali

Se consideriamo gli altri ioni presenti all'interno ed all'esterno della cellula otteniamo l'equazione di Goldman – Hodgkin – Katz (GHK):

$$E_M = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \right)$$

Dove P è il coefficiente di permeabilità della membrana per i diversi ioni.

I biopotenziali

EXAMPLE 4.1 For frog skeletal muscle, typical values for the intracellular and extracellular concentrations of the major ion species (in millimoles per liter) are as follows.

Species	Intracellular	Extracellular
Na ⁺	12	145
K ⁺	155	4
Cl ⁻	4	120

Assuming room temperature (20 °C) and typical values of permeability coefficient for frog skeletal muscle ($P_{\text{Na}} = 2 \times 10^{-8}$ cm/s, $P_{\text{K}} = 2 \times 10^{-6}$ cm/s, and $P_{\text{Cl}} = 4 \times 10^{-6}$ cm/s), calculate the equilibrium resting potential for this membrane, using the Goldman equation.



I biopotenziali

Ricordiamo GHK:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \left\{ \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \right\}$$

Sostituendo otteniamo:

$$E = 0.0581 \log_{10} \left\{ \frac{4 P_K + 145 P_{Na} + 4 P_{Cl}}{155 P_K + 12 P_{Na} + 120 P_{Cl}} \right\} = -85.3 \text{ mV}$$

I biopotenziali

Ciascuno ione X sperimenterà un potenziale elettrochimico legato alla differenza fra il potenziale di membrana ed il proprio potenziale di equilibrio:

$$E_M - E_X$$

Considerando la conduttanza di membrana g_X , che descrive la permeabilità della membrana relativa allo ione X , possiamo calcolare il flusso di ioni attraverso la membrana:

$$I_X = g_X (E_M - E_X)$$

I biopotenziali

Considerando la permeabilità a diversi ioni, la conduttanza totale della membrana sarà la somma delle conduttanze:

$$g_M = (g_1 + g_2 + g_3 + \dots)$$

Definiamo adesso la conduttanza frazionaria per ciascuna tipologia di ione come:

$$f_X = \frac{g_X}{g_M}$$

I biopotenziali

Il potenziale di membrana potrà essere espresso come:

$$E_M = (E_1 \cdot f_1) + (E_2 \cdot f_2) + (E_3 \cdot f_3) + \dots$$

Considerando solo i contributi di potassio, sodio e cloro:

$$\begin{aligned} E_M &= (E_K \cdot f_K) + (E_{Na} \cdot f_{Na}) + (E_{Cl} \cdot f_{Cl}) = \\ &= (-90 \cdot 0.90) + (70 \cdot 0.03) + (-83 \cdot 0.07) = -85 \text{ mV} \end{aligned}$$

I biopotenziali

I potenziali elettrochimici per ciascuno ione saranno quindi:

$$E_M - E_K = +5 \text{ mV}$$

$$E_M - E_{Na} = -145 \text{ mV}$$

$$E_M - E_{Cl} = -2 \text{ mV}$$

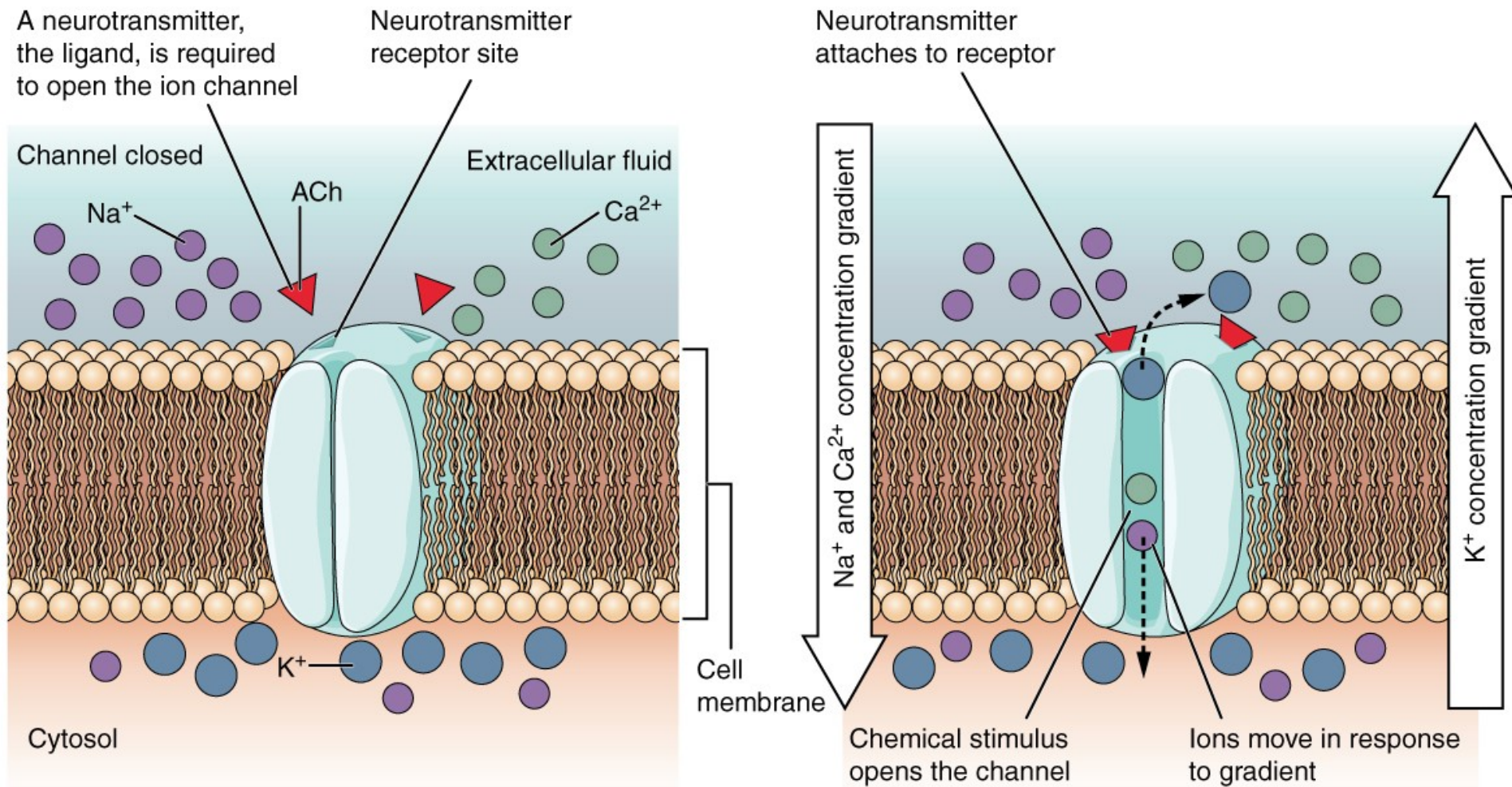
Il sodio sperimenta un forte potenziale elettrochimico, tuttavia la sua conduttanza è bassa ($f_{Na}=0.03$), pertanto il flusso di ioni I_{Na} è limitato.

Canali

All'interno della membrana cellulare sono presenti diversi tipi di canali che consentono il transito di diversi o specifici atomi:

- Chemical-gated channels
- Mechanical-gated channels
- Voltage-gated channels

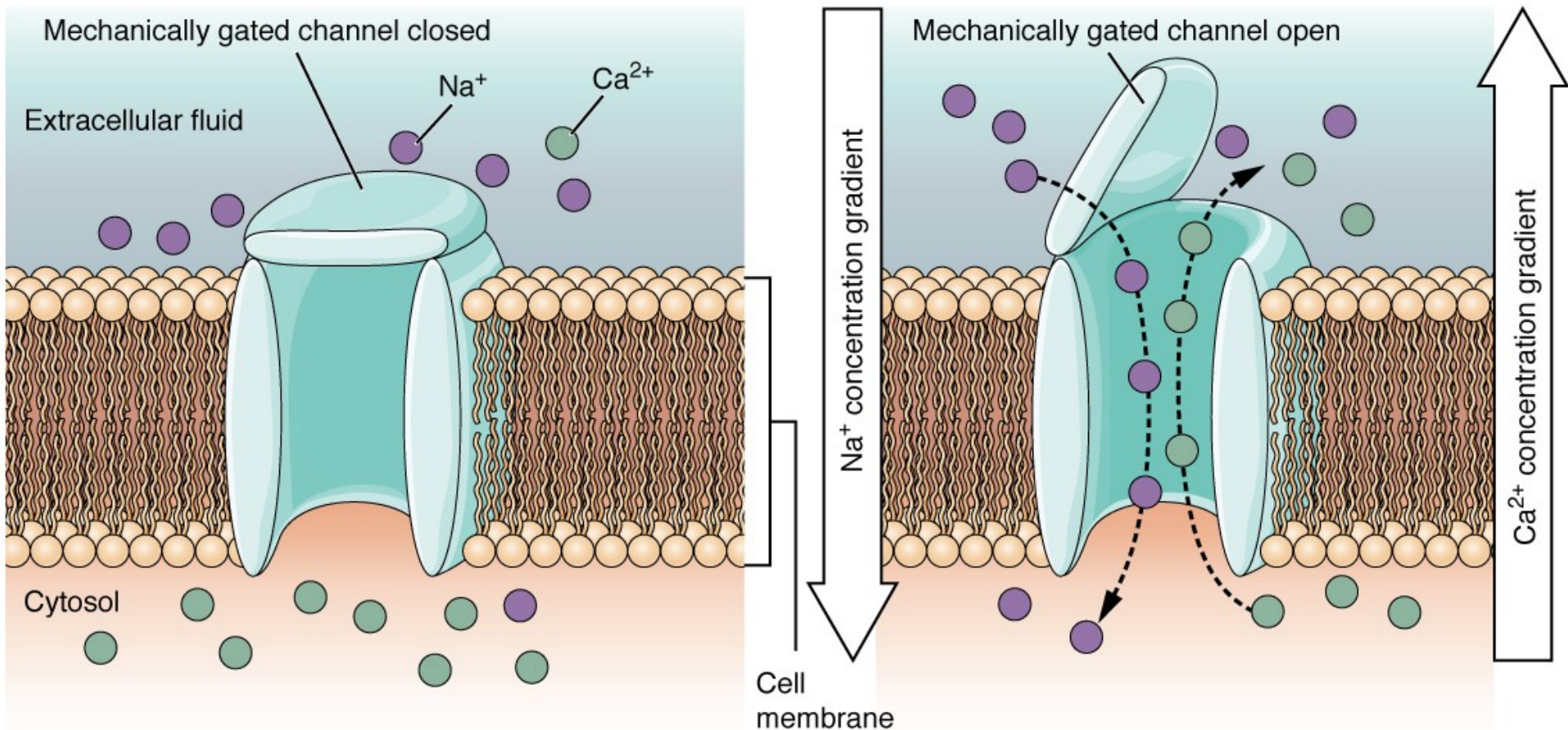
Chemical-gated channels



ACh → Acetilcolina

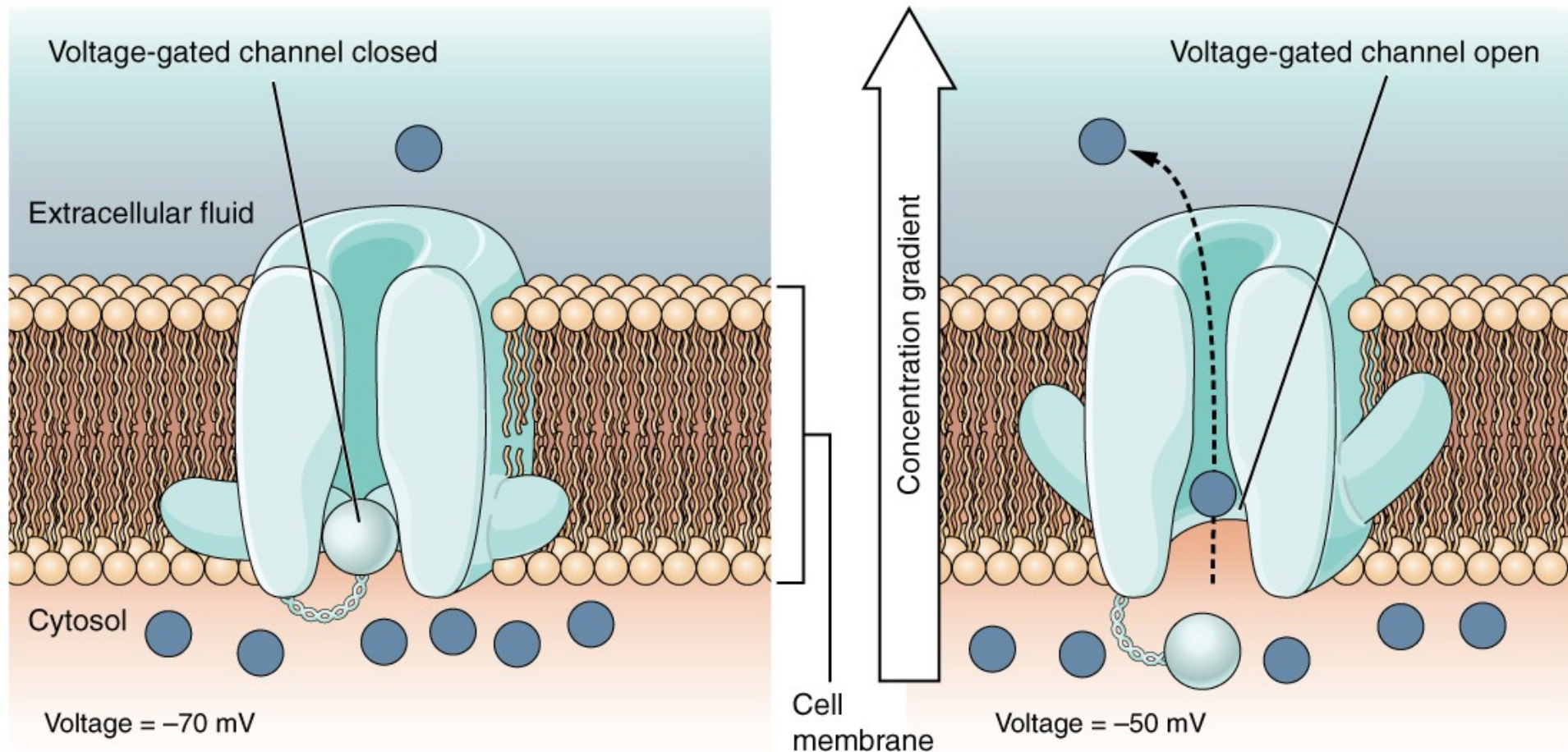
Fondamenti di bioingegneria

Mechanically-gated channels



Organi sensoriali (tatto)

Voltage-gated channels



Specifici per tipologia di ione. Fondamentali per la depolarizzazione (potenziale d'azione).

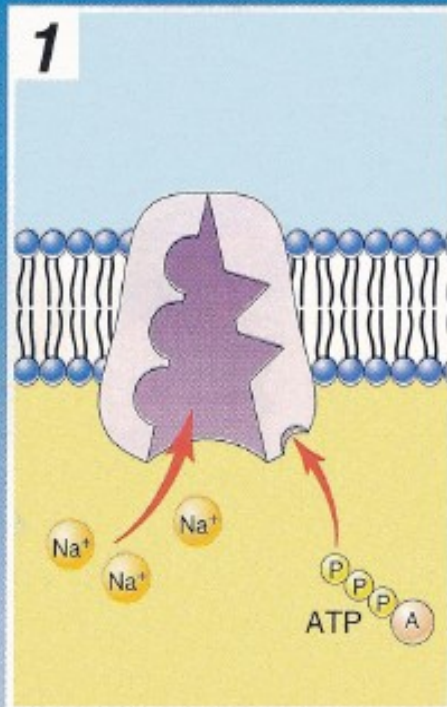
Canali

All'interno della membrana cellulare sono presenti anche canali per il “**trasporto attivo**”, ovvero che trasportano ioni in direzione opposta rispetto al gradiente, consumando energia.

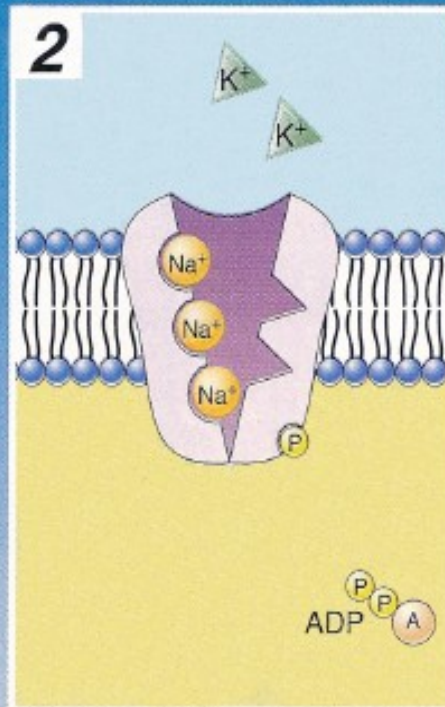
Fra questi, consideriamo la **pompa** Na^+/K^+ (sodio-potassio), anche detta Na^+/K^+ -ATPase (sodio-potassio adenosina trifosfato).

Pompa Sodio-Potassio

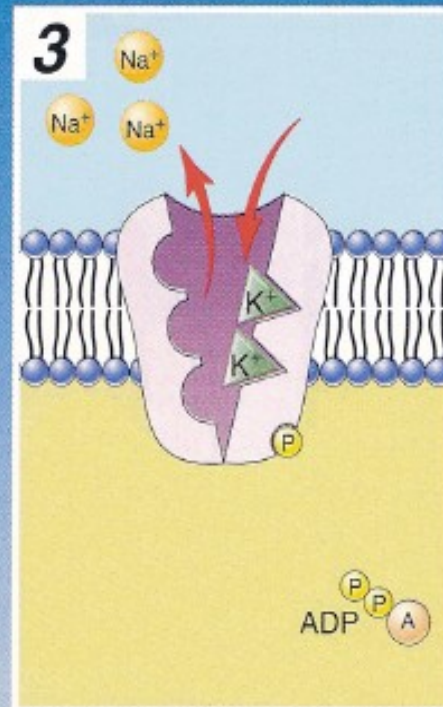
SODIUM-POTASSIUM PUMP



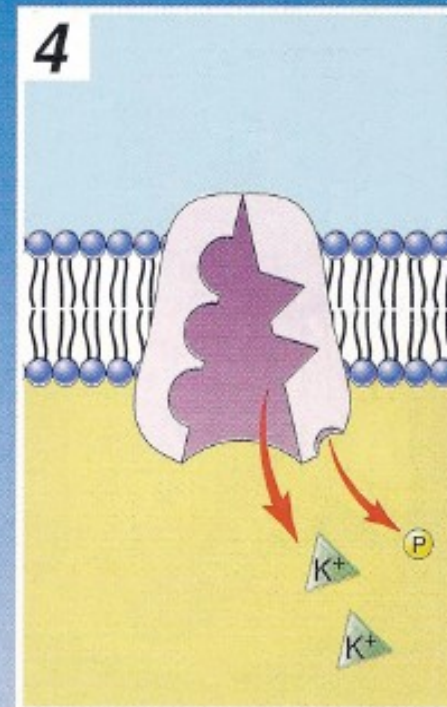
The sodium-potassium pump binds three sodium ions and a molecule of ATP.



The splitting of ATP provides energy to change the shape of the channel. The sodium ions are driven through the channel.



The sodium ions are released to the outside of the membrane, and the new shape of the channel allows two potassium ions to bind.

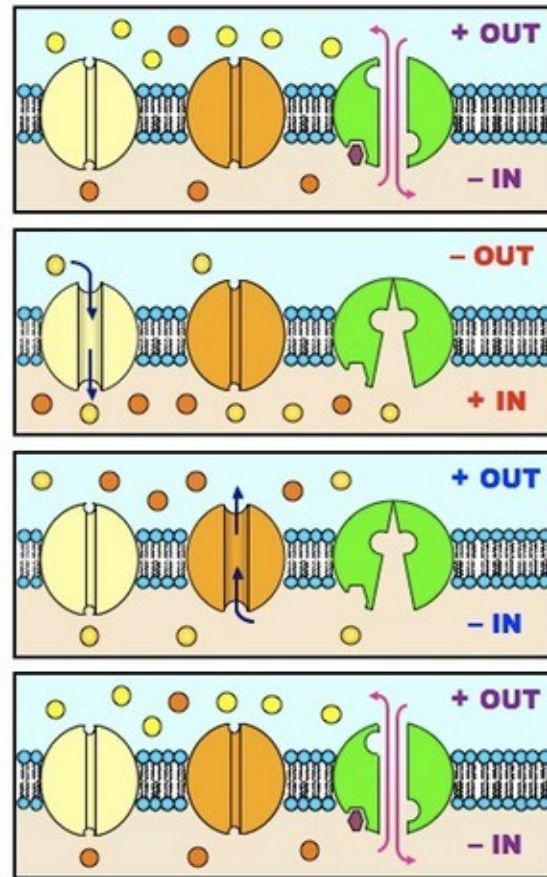
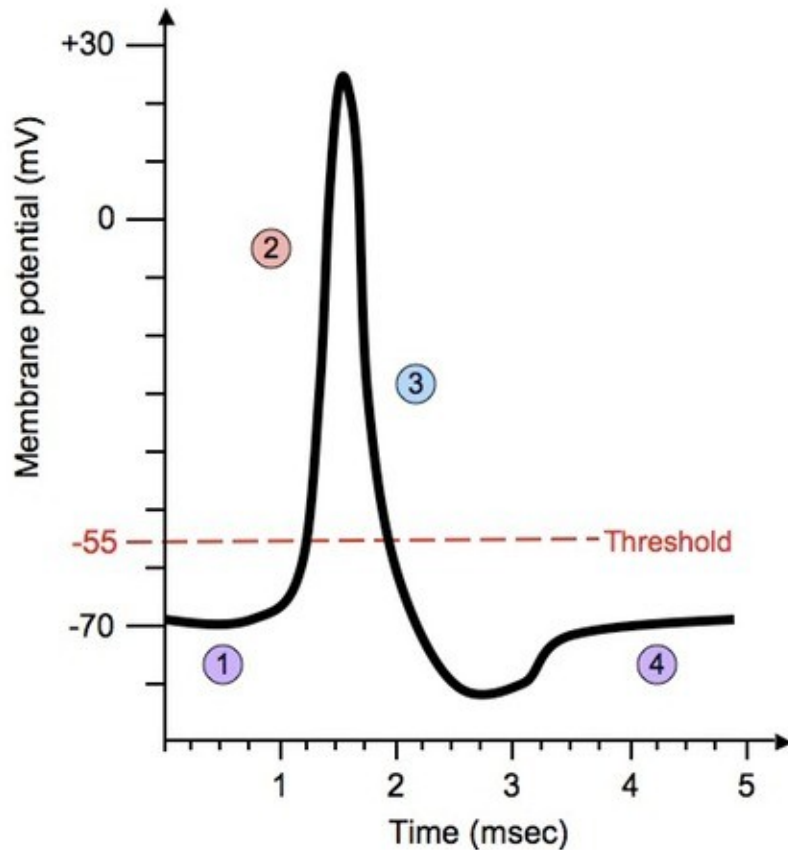


Release of the phosphate allows the channel to revert to its original form, releasing the potassium ions on the inside of the membrane.

Action Potential



Potenziale d'azione



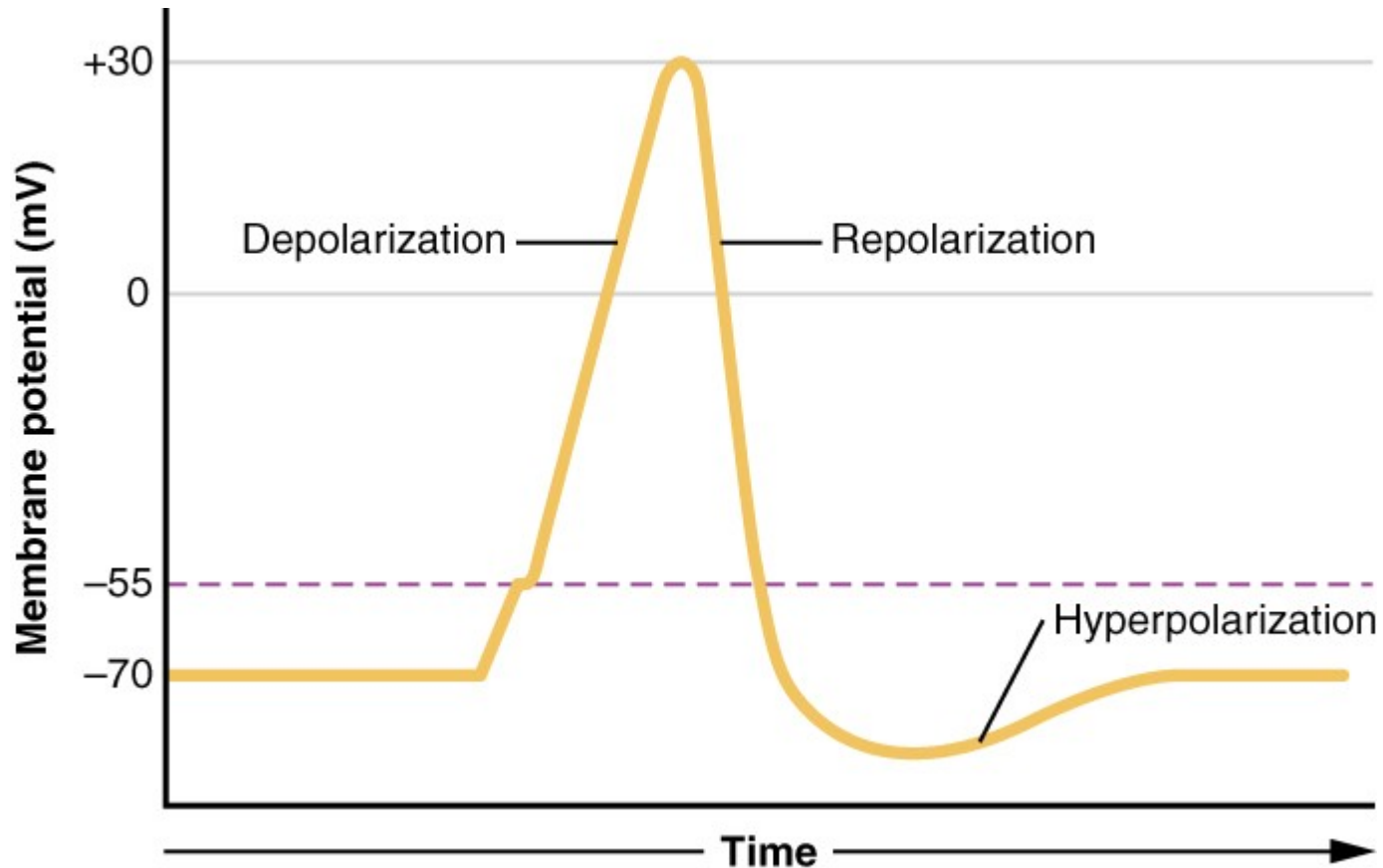
1 **Resting Potential**
Na⁺/K⁺ pump

2 **Depolarisation**
Voltage-gated Na⁺ channel

3 **Repolarisation**
Voltage-gated K⁺ channel

4 **Resting Potential**
Na⁺/K⁺ pump

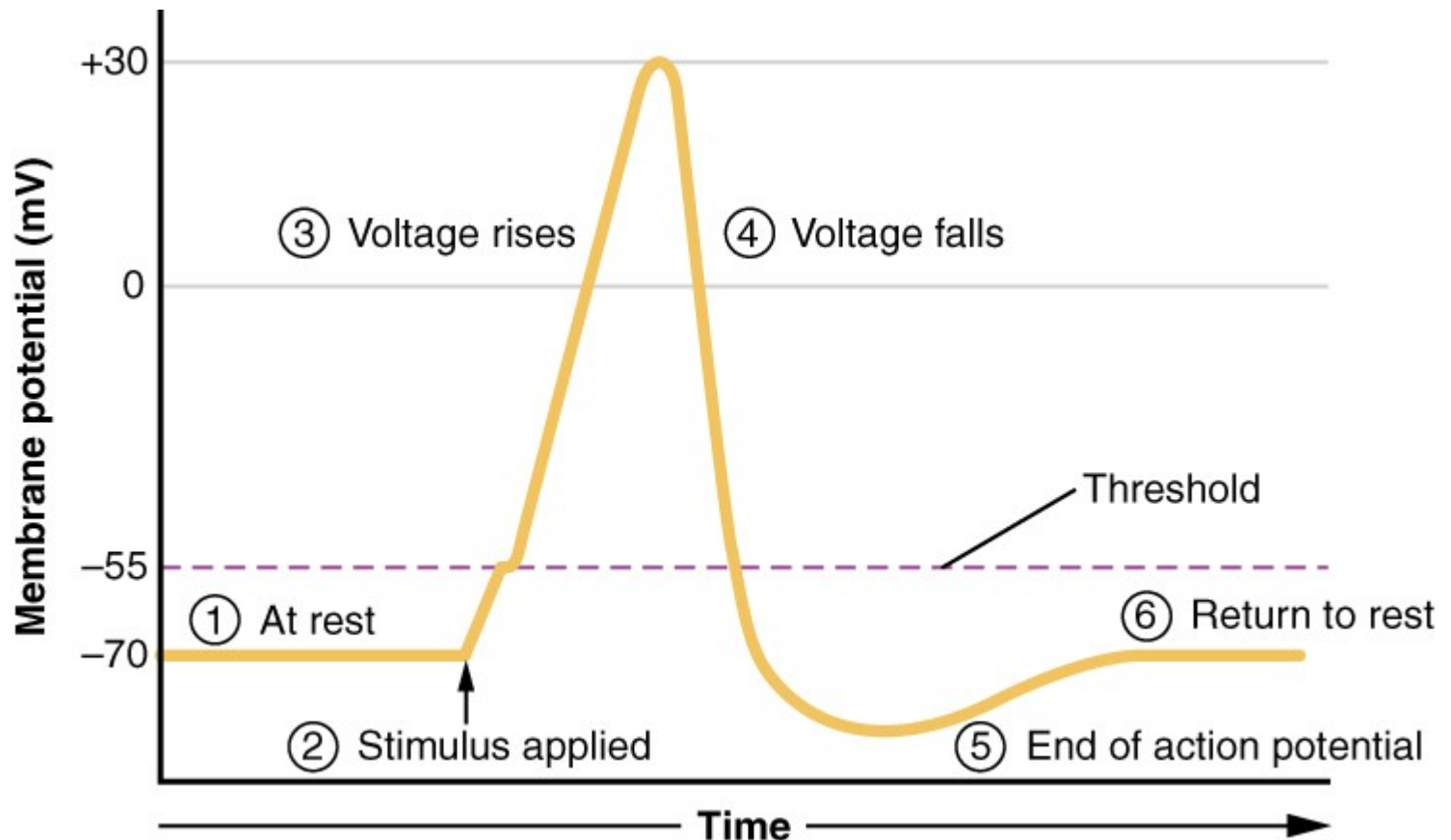
Potenziale d'azione



Stimolo → depolarizzazione → ripolarizzazione → iperpolarizzazione



Potenziale d'azione



Stimolo → depolarizzazione → ripolarizzazione → iperpolarizzazione



Potenziale d'azione

- 1) Uno stimolo adeguato porta la differenza di potenziale della membrana cellulare oltre la soglia (es. -55mV). La cellula diminuisce la sua polarizzazione (*depolarization*).
- 2) La permeabilità al sodio aumenta significativamente (canali voltage-gated), ioni Na^+ entrano nella cellula (gradiente elettro-chimico), producendo ulteriore depolarizzazione (auto-sostenuta).
- 3) In queste condizioni la cellula tende al potenziale di equilibrio di Nerst per il sodio, pari a $+60\text{mV}$. Non lo raggiunge a seguito di due effetti.

Potenziale d'azione

4) Due fenomeni frenano la depolarizzazione

a. La permeabilità al sodio diminuisce col tempo.

b. La permeabilità al potassio inizia ad aumentare (canali voltage-gated), producendo un flusso di ioni K^+ verso l'esterno (ripolarizzazione) (gradiente elettro-chimico).

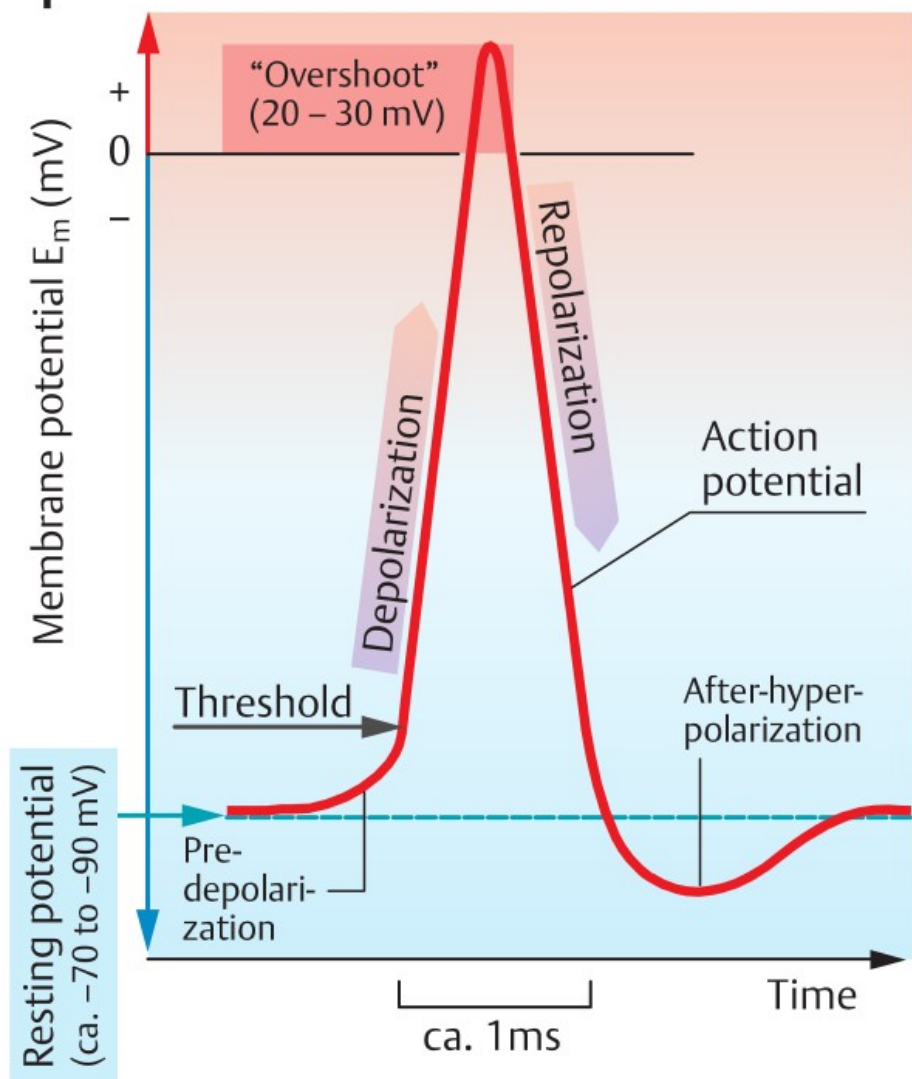
5) Quando il potenziale è tornato al valore pre-stimolo, la permeabilità al potassio è ancora alta, pertanto il flusso di ioni K^+ non si arresta e si ottiene una iperpolarizzazione (segnale di undershot).

6) Ristabilite le permeabilità originarie della membrana si torna allo stato stabile.

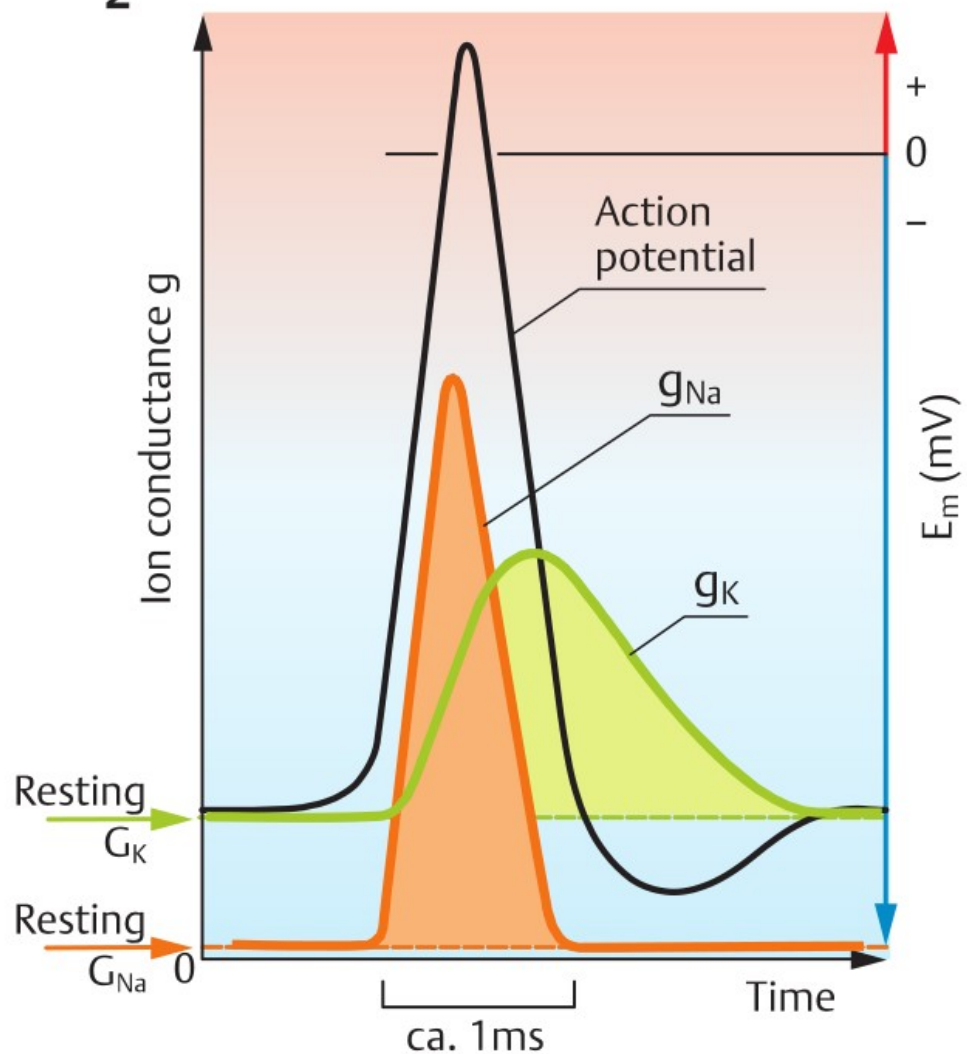


I biopotenziali

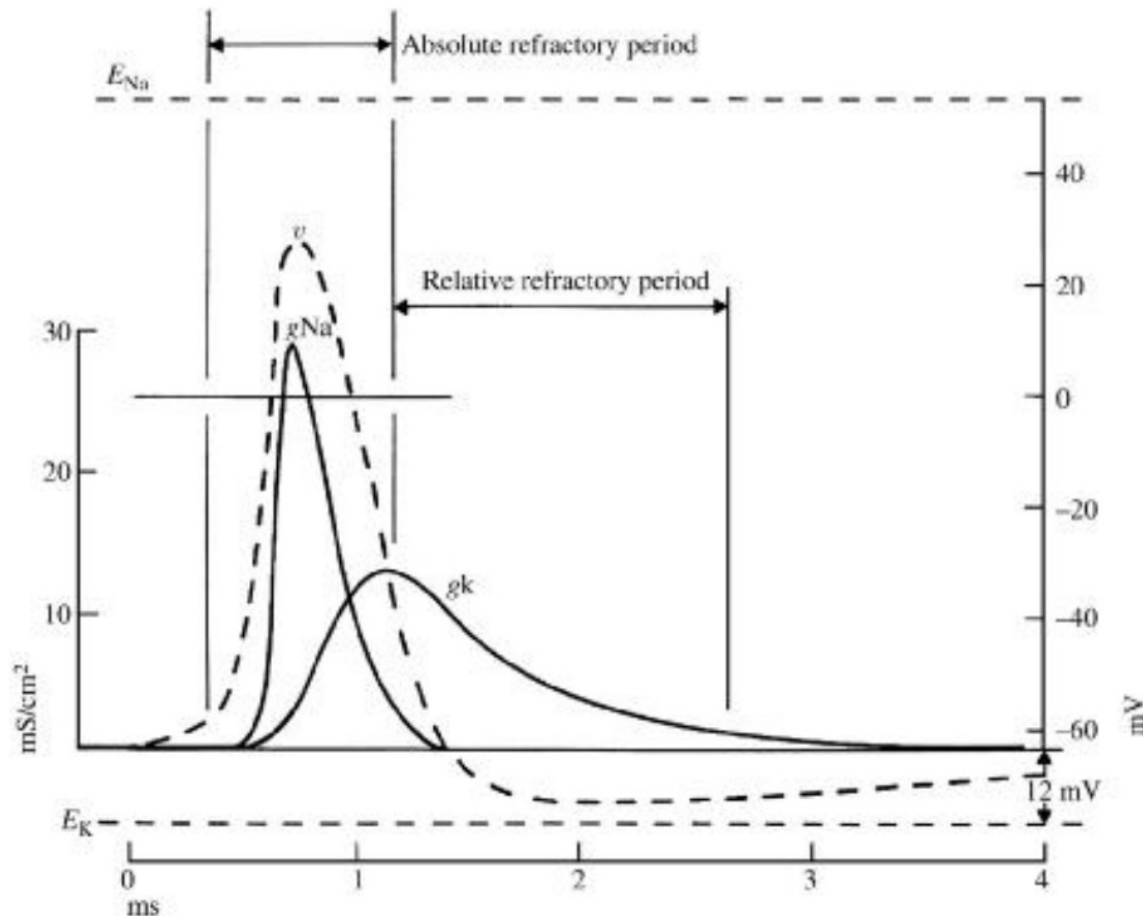
1



2

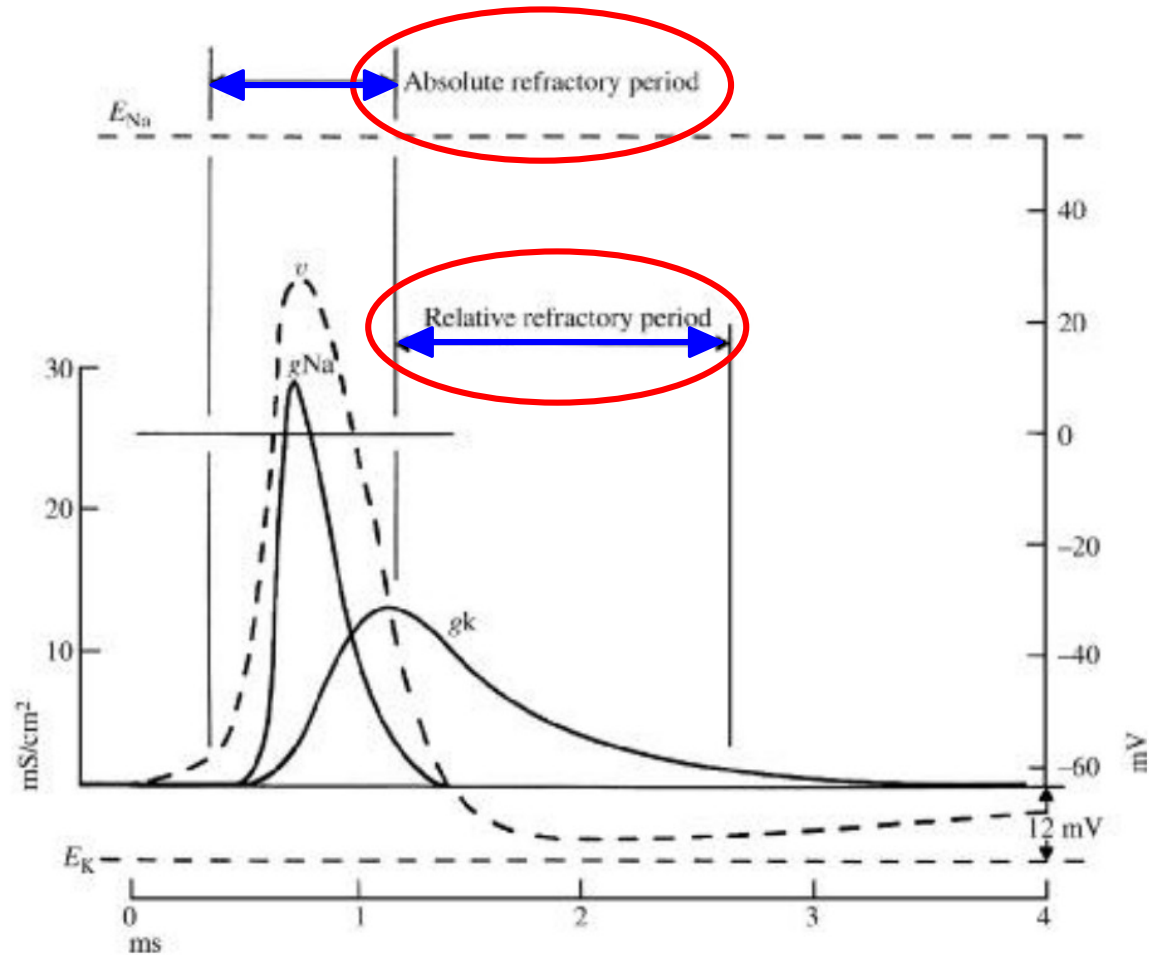


I biopotenziali



Andamento del potenziale e delle conduttanze nel tempo.

I biopotenziali



Periodi refrattari.

Fondamenti di bioingegneria

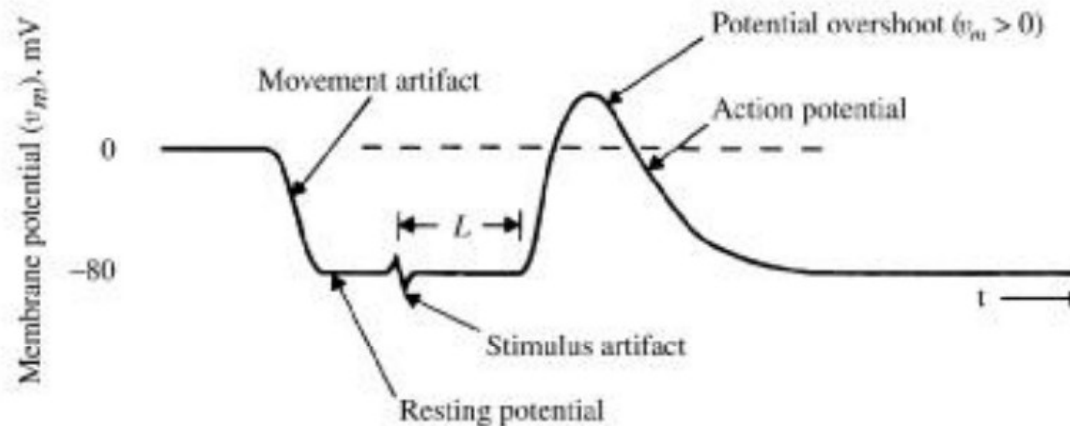
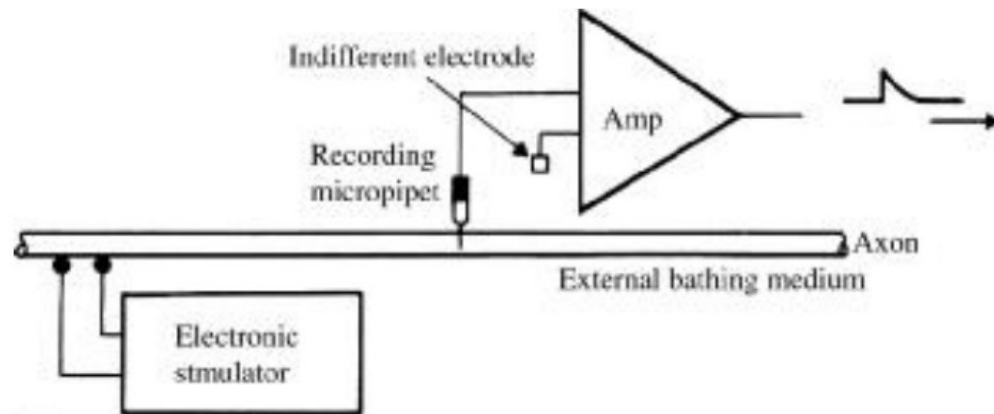


Periodi refrattari

Sono gli intervalli di tempo nei quali la cellula non risponde a stimoli. Vi sono due periodi refrattari:

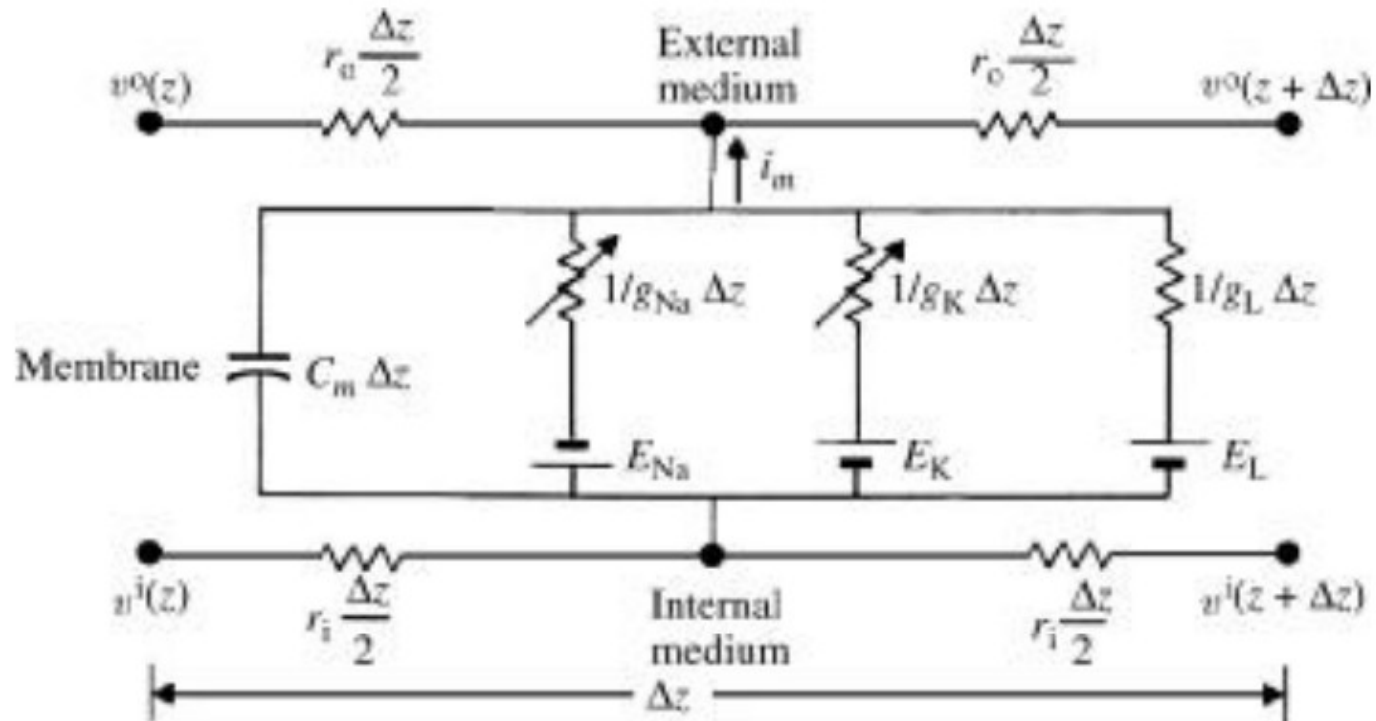
- **Assoluto** – i canali sodio Na^+ sono insensibili.
- **Relativo** – segue temporalmente quello assoluto. A causa dell'iperpolarizzazione la cellula reagisce solo a stimoli di grande intensità.

I biopotenziali



Registrazione di un potenziale d'azione.

I biopotenziali



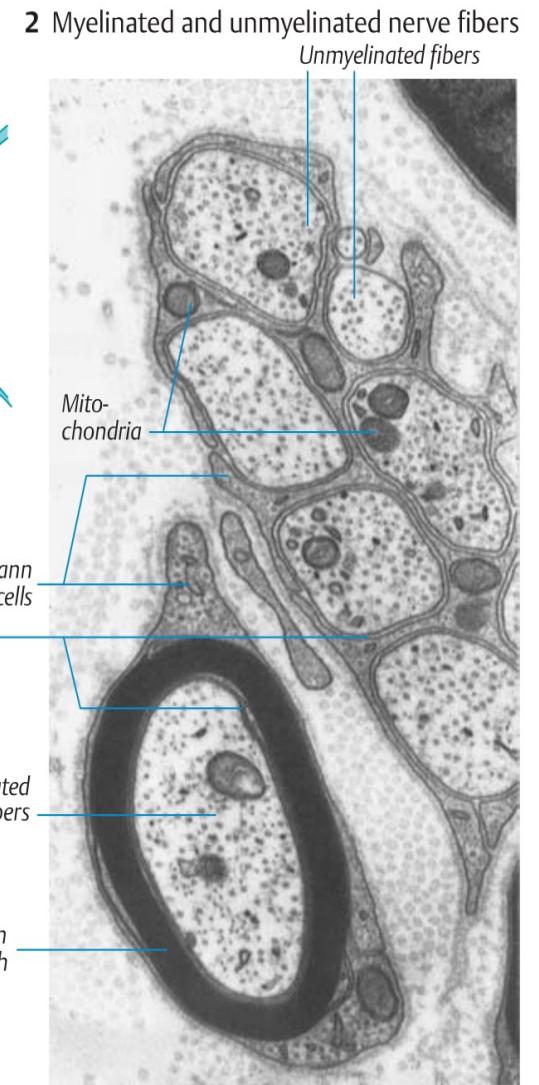
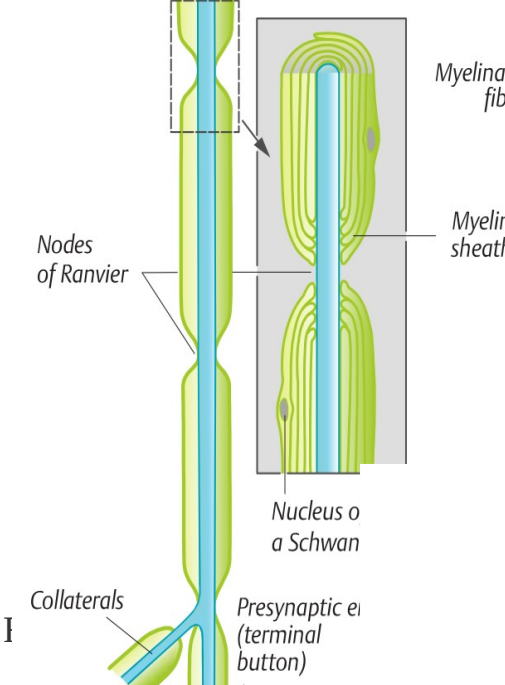
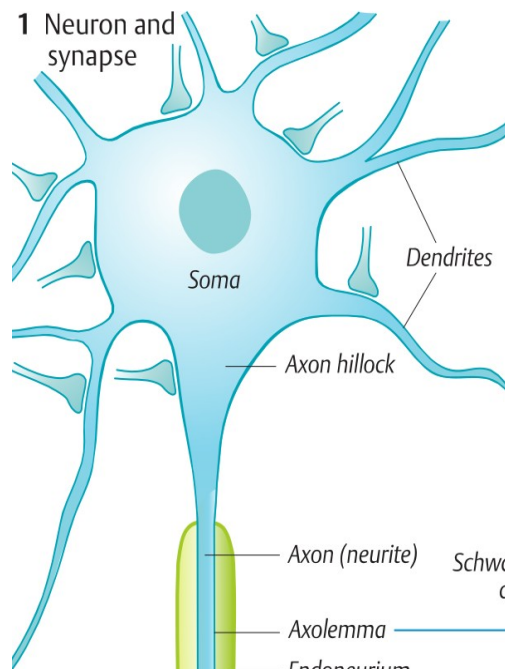
Circuito equivalente di una cellula cilindrica di lunghezza Δz .

Il neurone

Il neurone è l'unità funzionale e strutturale del sistema nervoso.

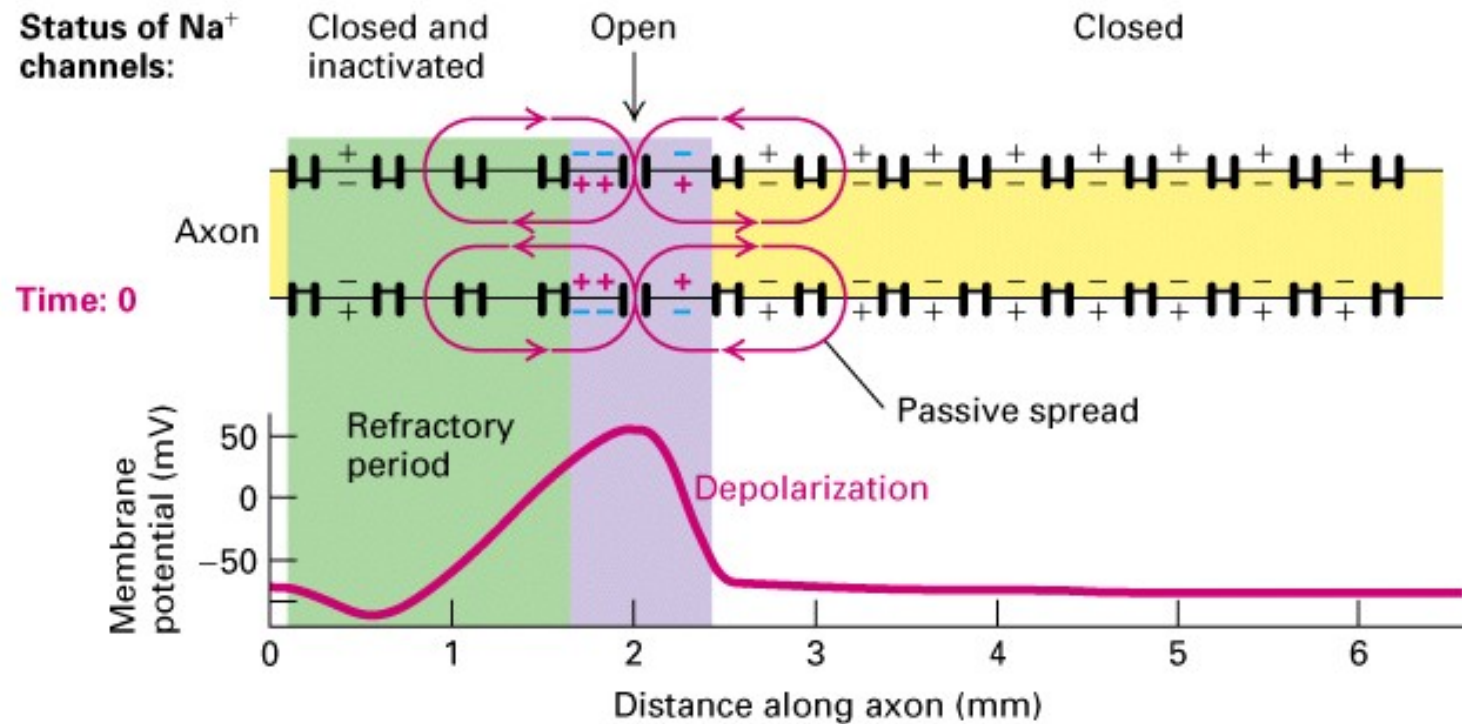
Distinguiamo:

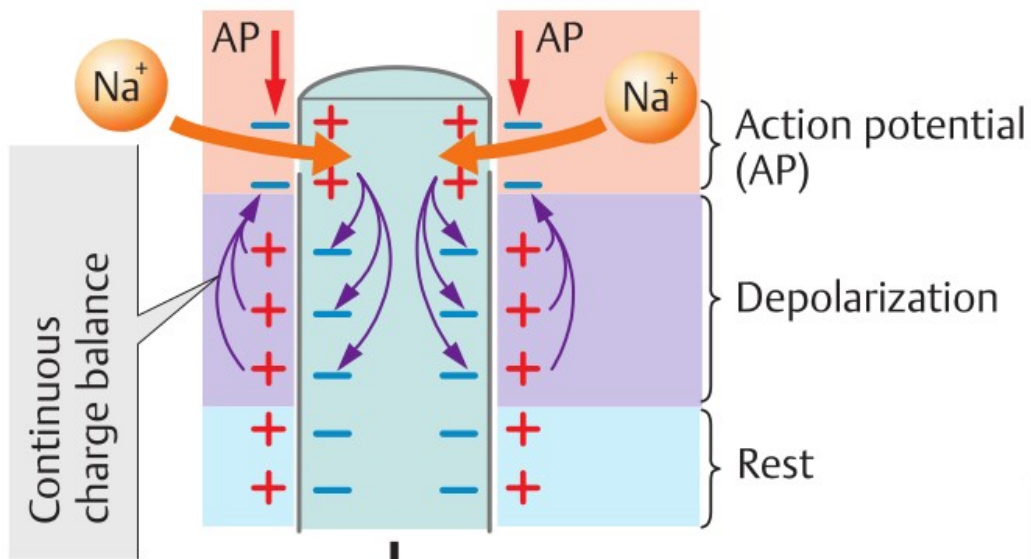
- Soma
- Dendriti
- Assone



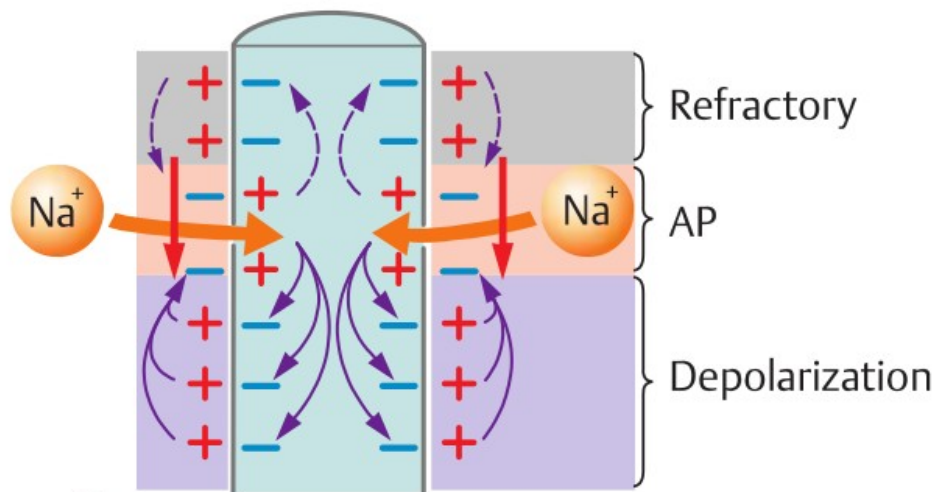
Electron microscopic view,
1 : 22000 magnification.
Photograph courtesy of Dr. Lauren A. Langford

Propagazione di un potenziale d'azione

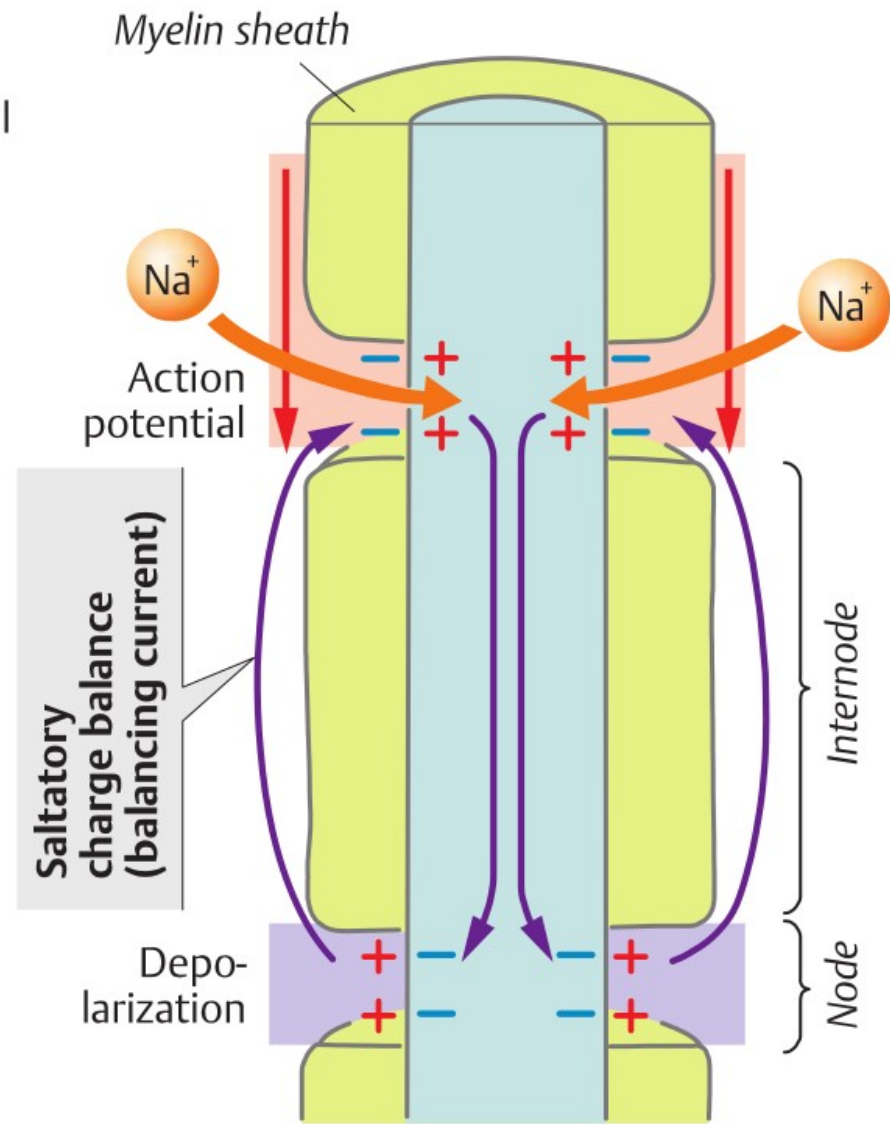




1a

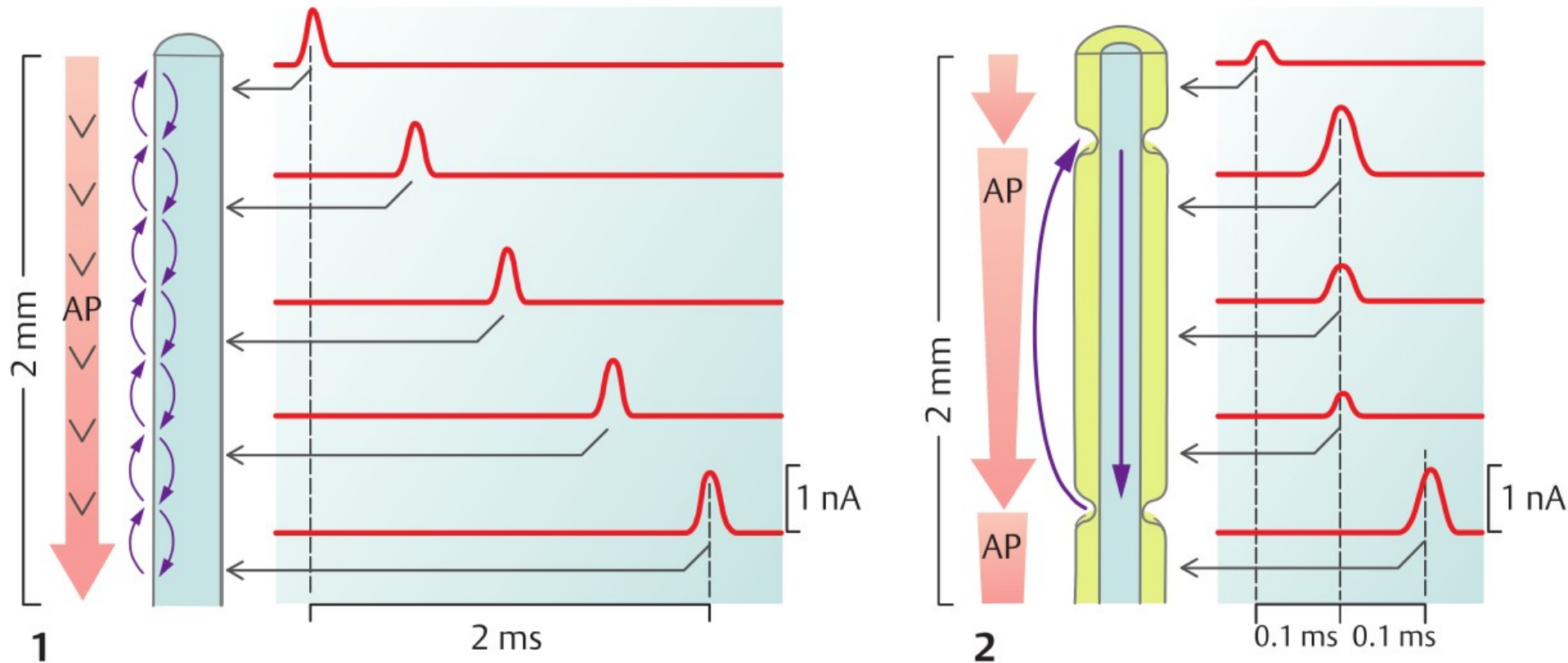


1b



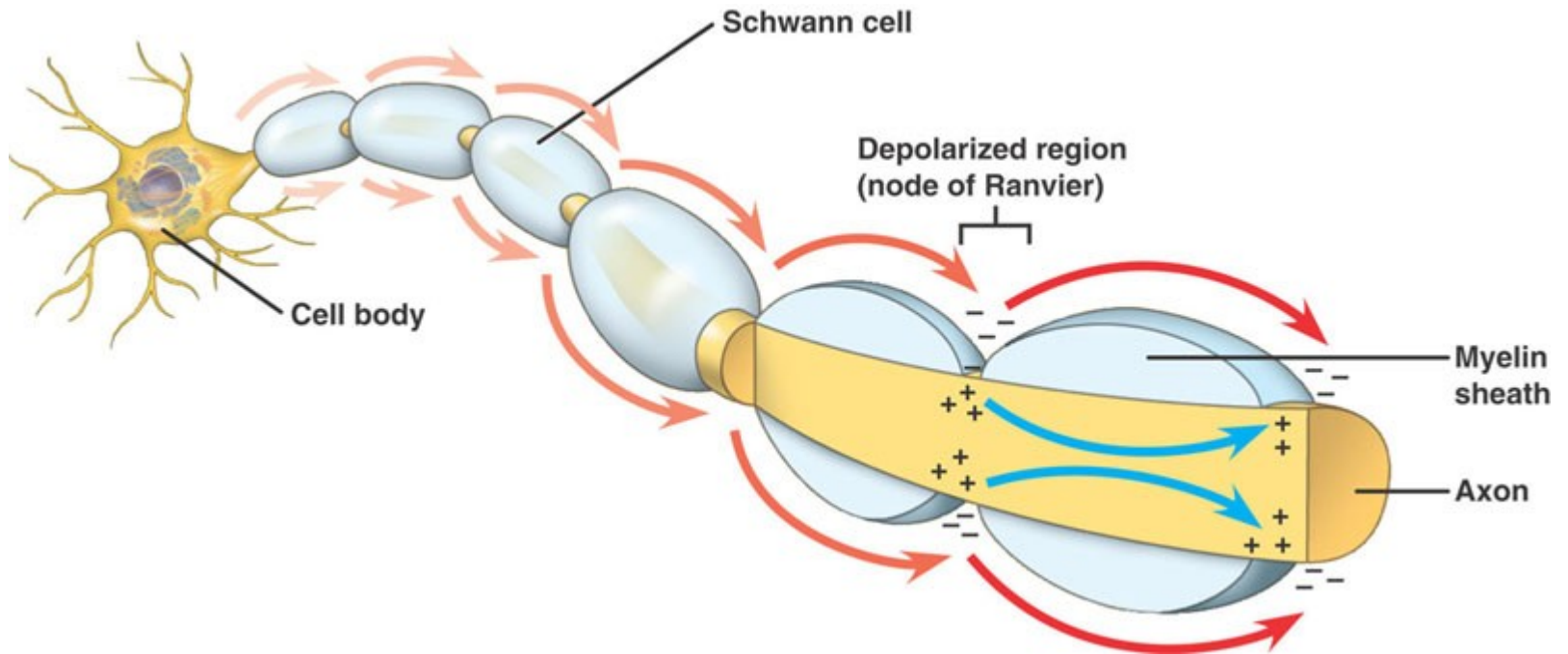
2

I biopotenziali

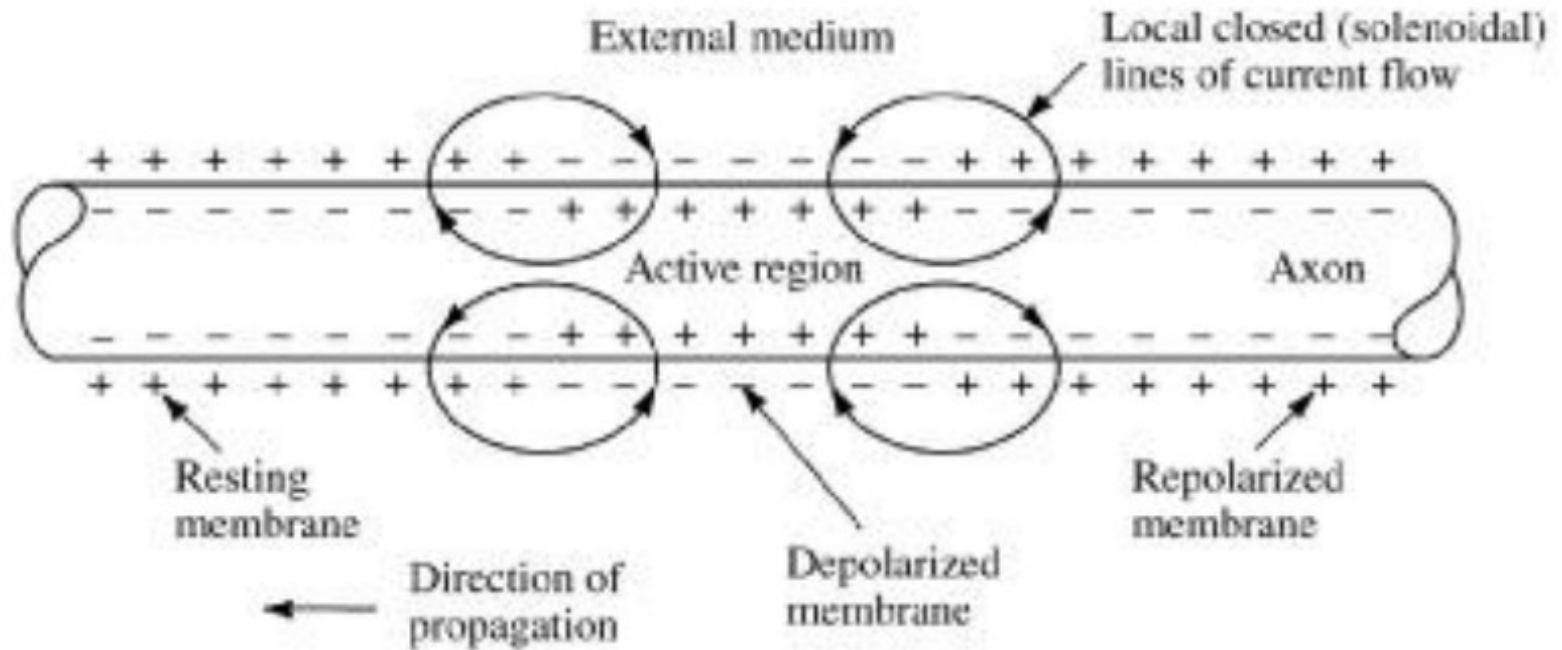


Propagazione del potenziale d'azione.

Saltatory conduction

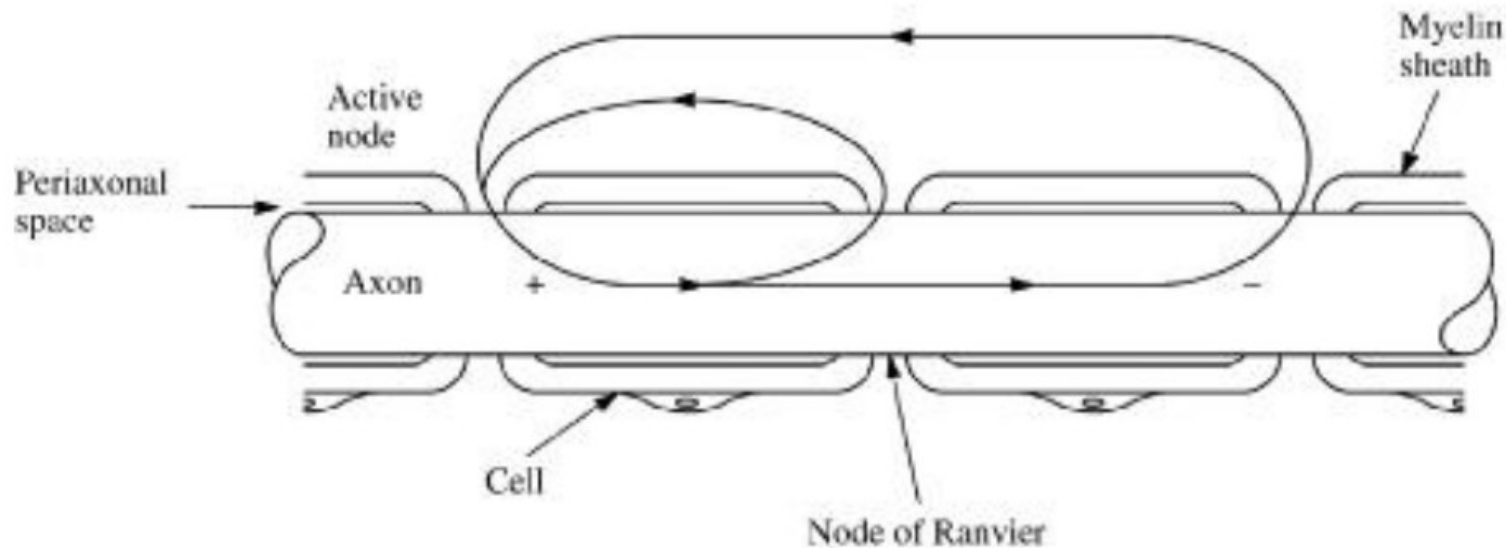


I biopotenziali



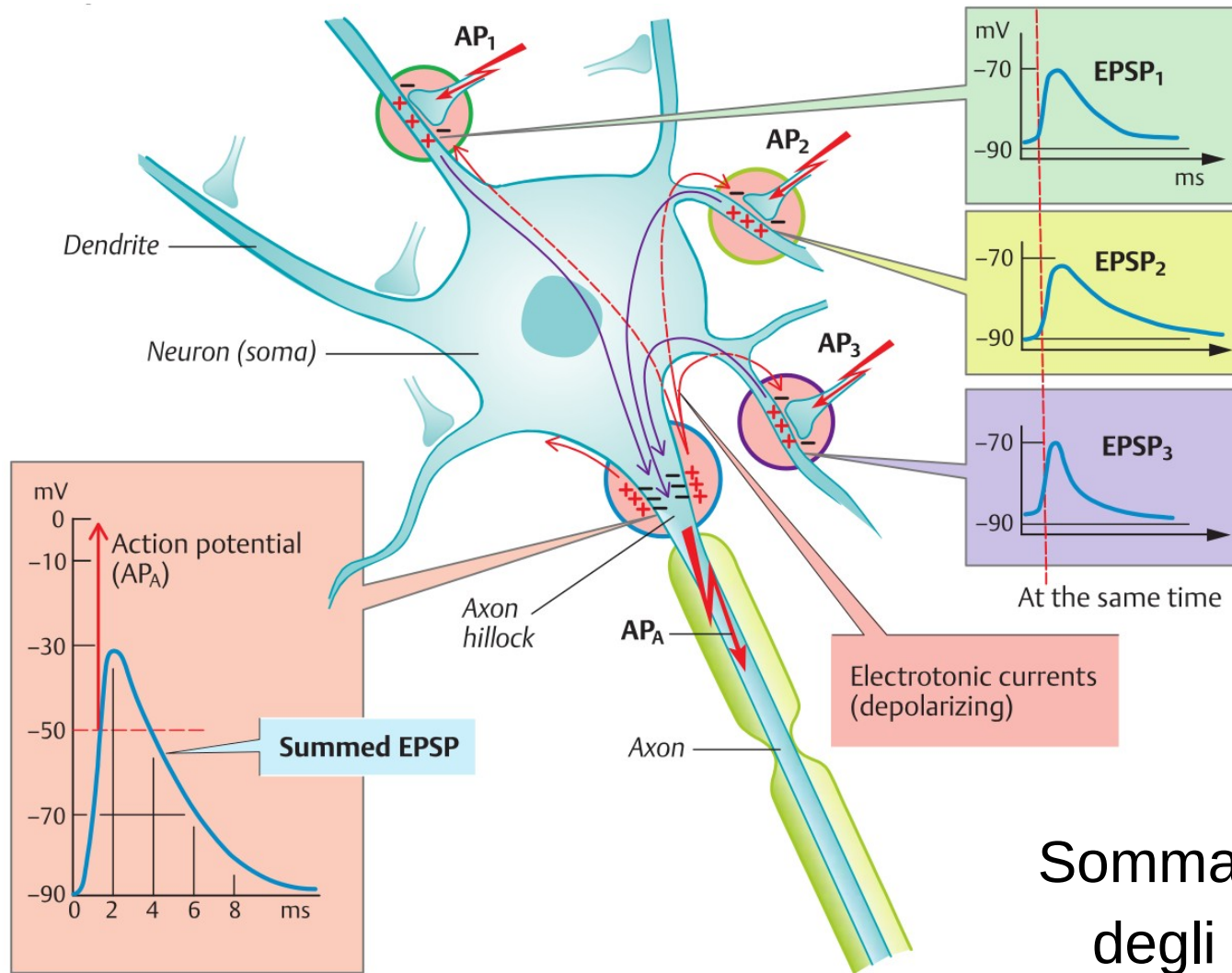
Distribuzione delle cariche in una fibra senza mielina.
La velocità di propagazione del potenziale d'azione è di
circa 1 m/s.

I biopotenziali



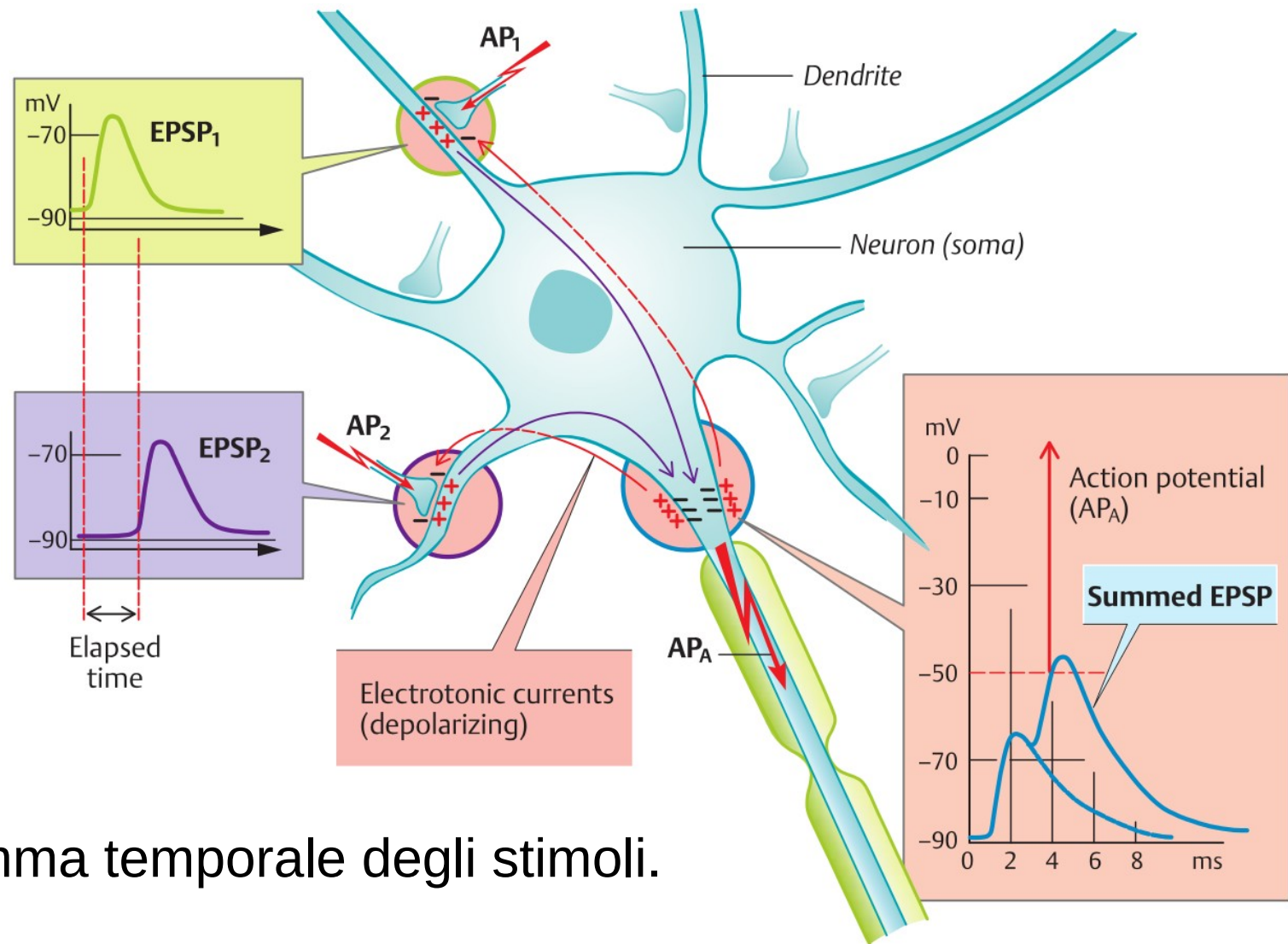
Correnti in una fibra con mielina. La velocità del potenziale di azione è di circa 80 m/s. Il segnale è rigenerato (per un tempo di 0.1 ms) ogni 1.5 mm (salto).

Excitatory Post-Synaptic Potential (EPSP)



Somma spaziale
degli stimoli.

Excitatory Post-Synaptic Potential (EPSP)



Somma temporale degli stimoli.