

L'informazione nervosa si basa sulla capacità dei neuroni di generare correnti elettriche, in seguito a modificazioni del potenziale di riposo determinate dall'apertura o chiusura di canali ionici.

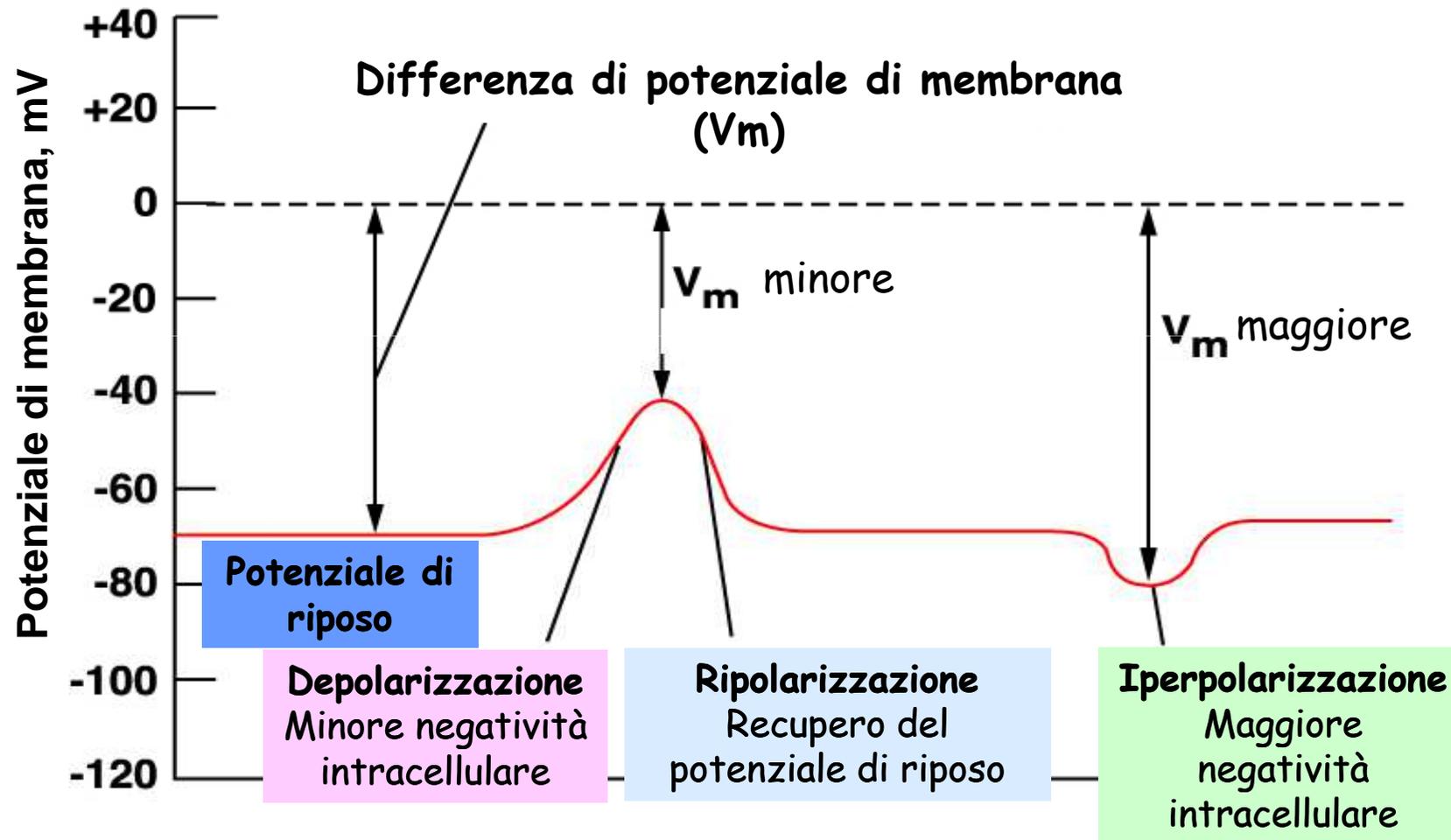
I segnali elettrici generati sono di due tipi:

Potenziali graduati (elettrotonici): modulabili in ampiezza agiscono a breve distanza, perché subiscono decremento man mano che si allontanano dal punto dove sono stati generati.

Potenziale d'azione (pda): non graduabile in ampiezza ma modulabile in frequenza, si propaga a distanza senza decremento.

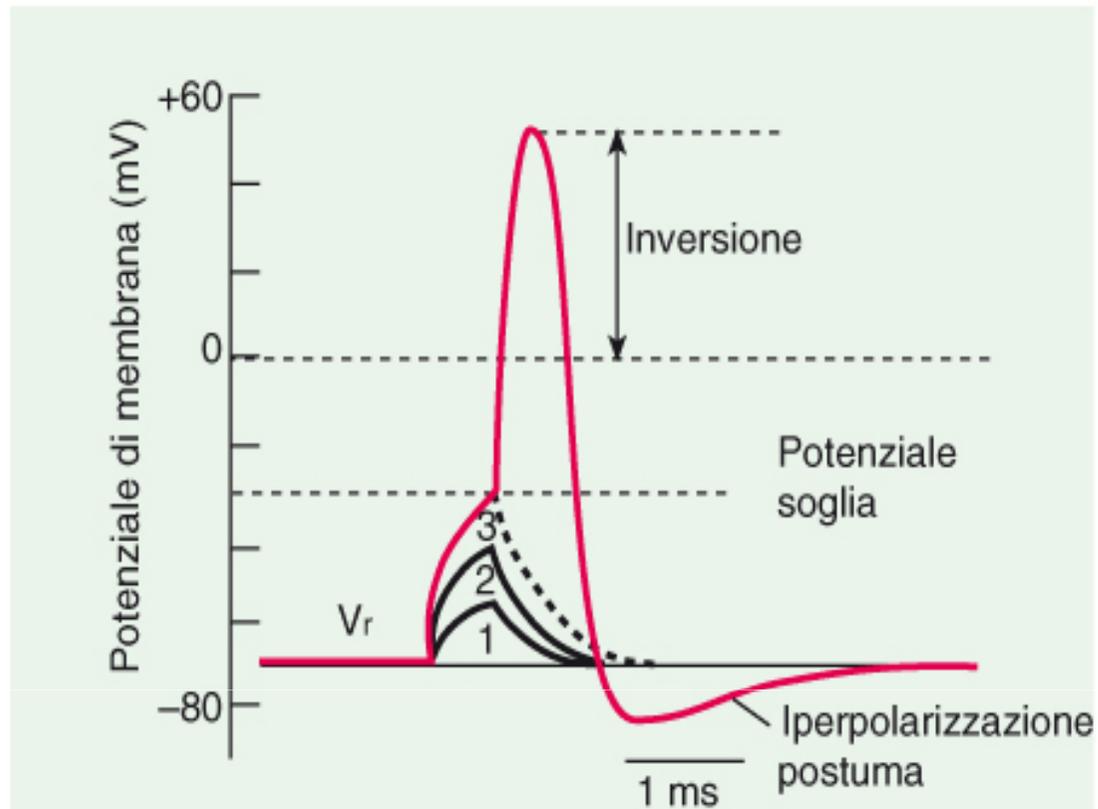
Potenzial graduati

Modificazioni del potenziale di riposo determinate dall'apertura o chiusura di canali ionici indotte da uno stimolo (neurotrasmettitori sinaptici, stimoli sensoriali).

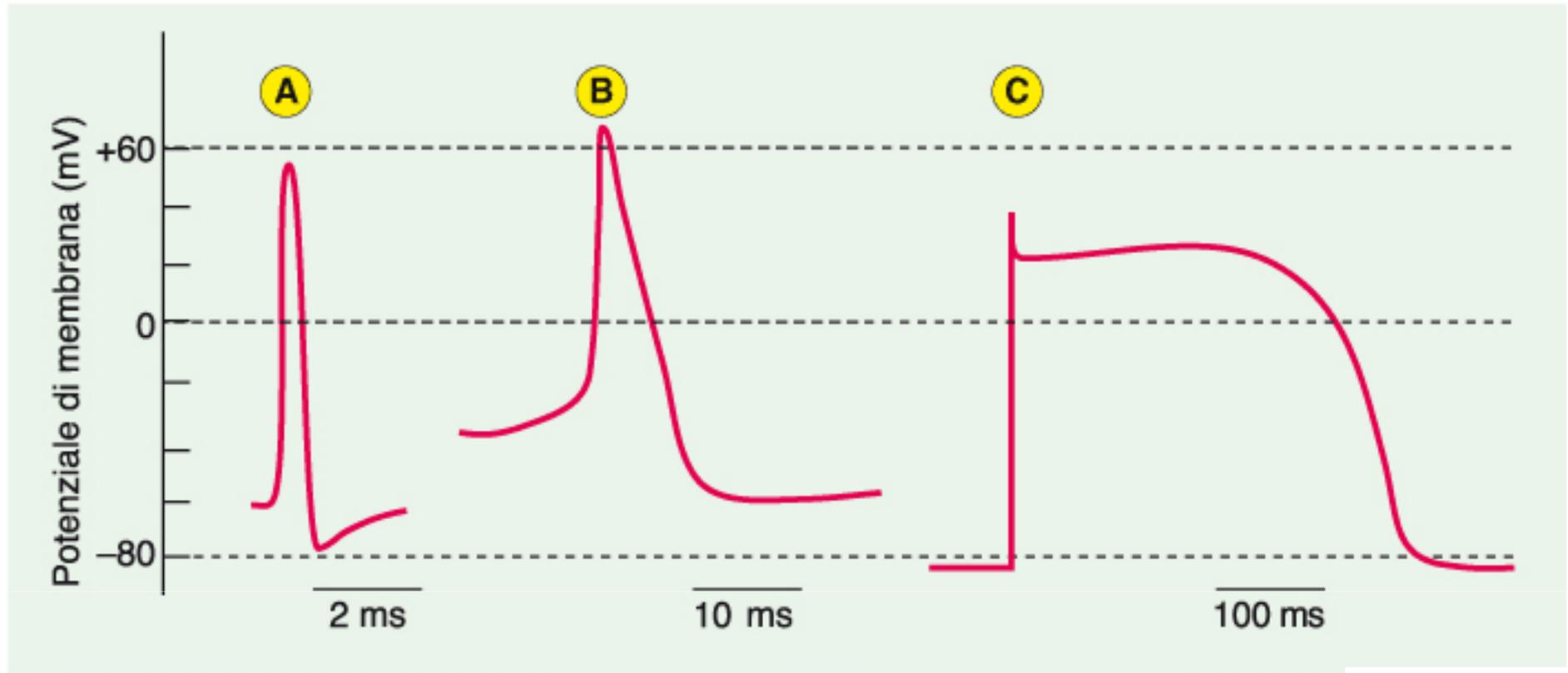


Il potenziale d'azione

- E' una modificazioni del potenziale di riposo di breve durata, che si genera nelle cellule eccitabili in risposta ad uno stimolo capace di depolarizzare la membrana fino ad un valore **soglia**.
- Richiede l'attivazione e l'inattivazione coordinata di **canali ionici voltaggio-dipendenti**.
- E' un fenomeno **auto-rigenerativo** in grado di propagarsi lungo le fibre nervose senza attenuazione.

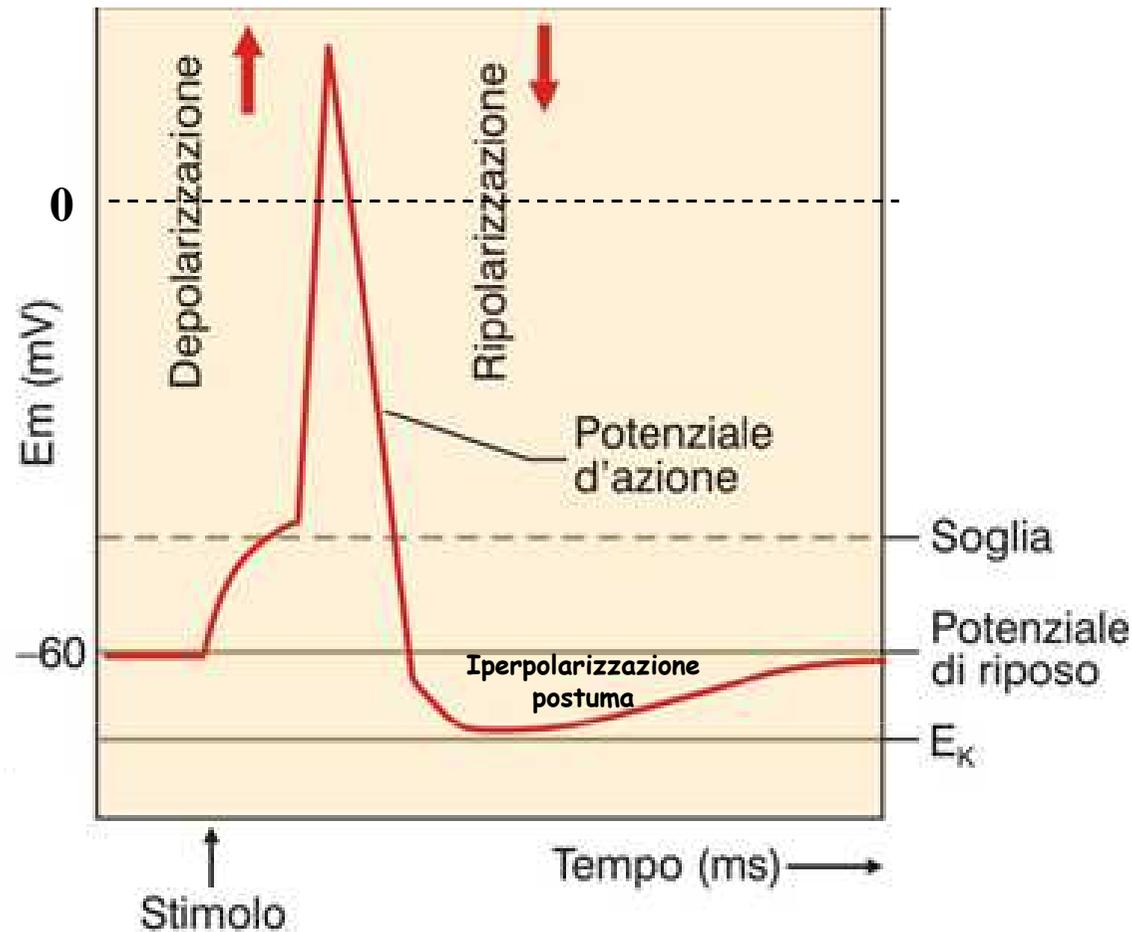


Una depolarizzazione superiore ad un valore critico: **potenziale soglia**, fa insorgere il pda, caratterizzato da inversione della polarità di membrana (l'interno diventa positivo).



Il pda ha durata diversa nelle diverse cellule eccitabili:

- A. nervose (1-2 ms)
- B. muscolari (5-10 ms)
- C. cardiache (200-400 ms)



Il pda è caratterizzato da:

- Fase di **depolarizzazione**: progressivo spostamento del potenziale di membrana verso valori positivi (picco +30 mV, +35 mV).
- Fase di **ripolarizzazione**: ritorno del potenziale al valore di riposo. Comprende una fase transitoria di **iperpolarizzazione postuma**, durante la quale il potenziale raggiunge valori più negativi del potenziale di riposo.

▪ Il pda è per le sue caratteristiche un fenomeno **tutto o nulla**, cioè un fenomeno che "**c'è o non c'è**", ma che, quando insorge, è sempre uguale a sé stesso e non può essere variato in ampiezza.

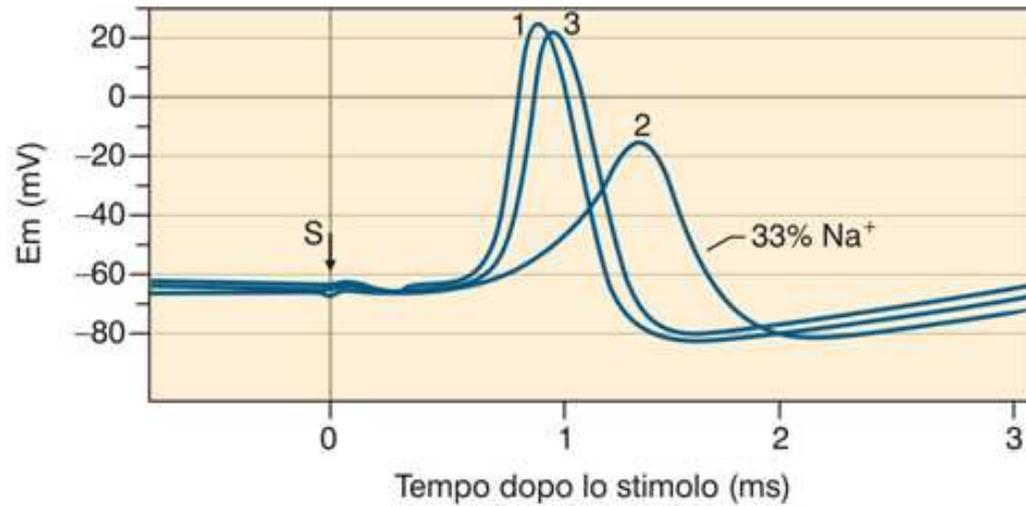
▪ La variazione dell'informazione nervosa è quindi ottenuta, non attraverso la modificazione di **ampiezza** del pda, ma mediante una modificazione della **frequenza** con cui insorgono i pda.

Basi ioniche del potenziale d'azione

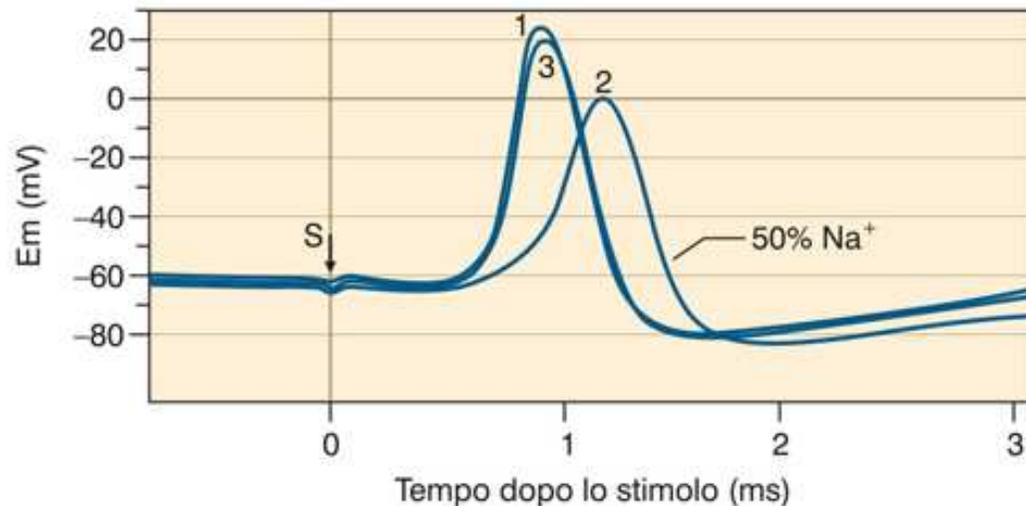
- Hodgkin e Huxley (premio Nobel 1963) registrano per primi il pda e nel 1953 formulano la **teoria di H-H**, che associa il pda a **correnti di Na^+ e K^+ generate dall'attivazione voltaggio-dipendente di conduttanze indipendenti per questi ioni**, e postulano l'esistenza dei **canali ionici voltaggio-dipendenti**:
 - 20 anni prima che le correnti di canale fossero misurate (Sakmann e Neher, 1973)
 - 30 anni prima che venisse fotografato il movimento delle particelle di gating (C. Armstrong, 1980)
 - 50 anni prima dell'analisi strutturale dei canali ionici (R. MacKinnon, 2000)



Esperimento di Hodgkin e Katz (assone gigante di calamaro), che ha dimostrato l'importanza del Na^+ extracellulare nella genesi del pda.



Minori concentrazioni di Na^+ extracellulare determinano riduzioni di ampiezza e velocità di salita del pda.



Basi ioniche del potenziale d'azione

La teoria di Hodgkin e Huxley associa il pda a correnti di Na^+ e K^+ generate dall'attivazione voltaggio-dipendente di conduttanze indipendenti per questi ioni (canali ionici voltaggio-dipendenti).

Applicando la Legge di Ohm ($I = G \cdot V$) alle correnti ioniche:

$$I_{Na} = G_{Na} \cdot (V_m - E_{Na}) \text{ e } I_k = G_k \cdot (V_m - E_k)$$

V_m = potenziale di membrana; E_{Na} , E_k = potenziali equilibrio Na^+ e K^+

All'equilibrio: correnti uguali e contrarie, flusso ionico netto = 0

$$G_k \cdot (V_m - E_k) + G_{Na} \cdot (V_m - E_{Na}) = 0$$

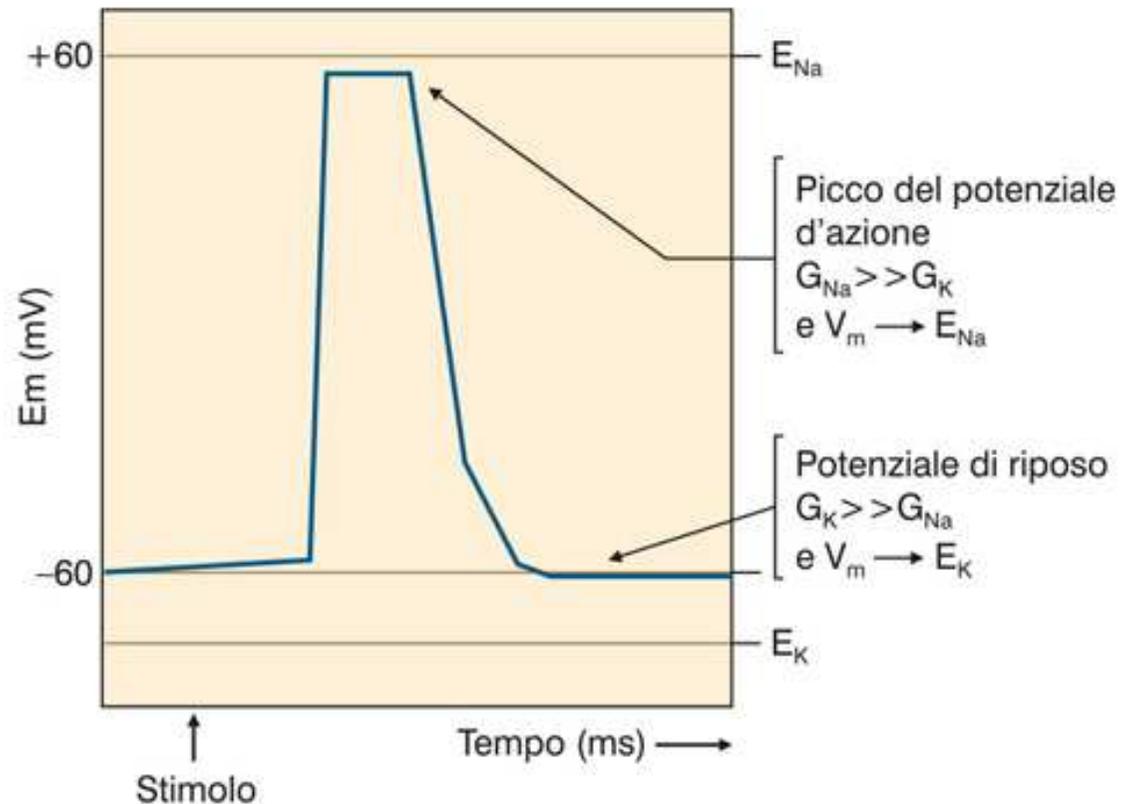
$$V_m = \left[\frac{G_k}{G_k + G_{Na}} \right] \cdot E_k + \left[\frac{G_{Na}}{G_k + G_{Na}} \right] \cdot E_{Na}$$

In relazione al rapporto tra G_{Na} e G_k in un determinato momento, V_m assumerà un valore intermedio tra E_k ed E_{Na} .

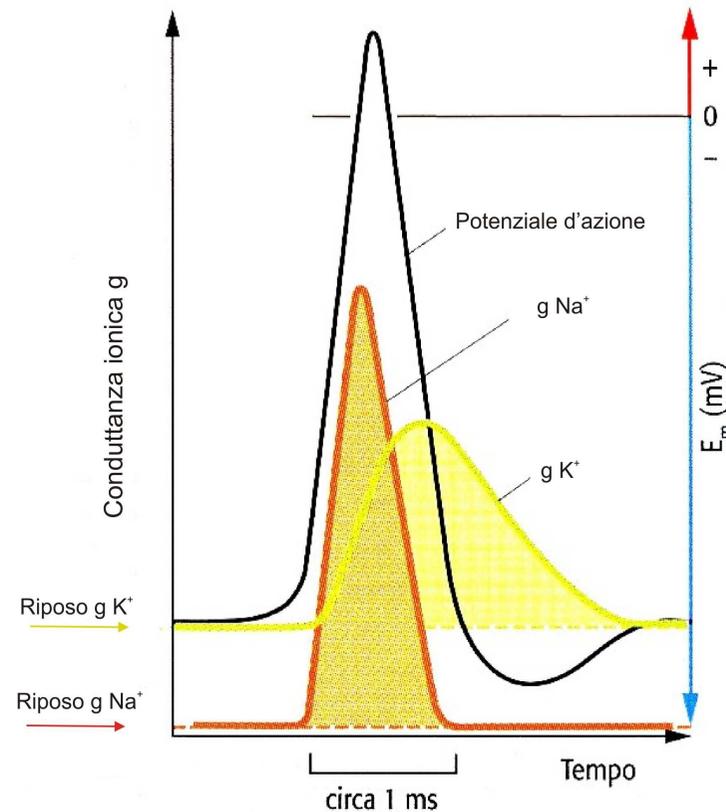
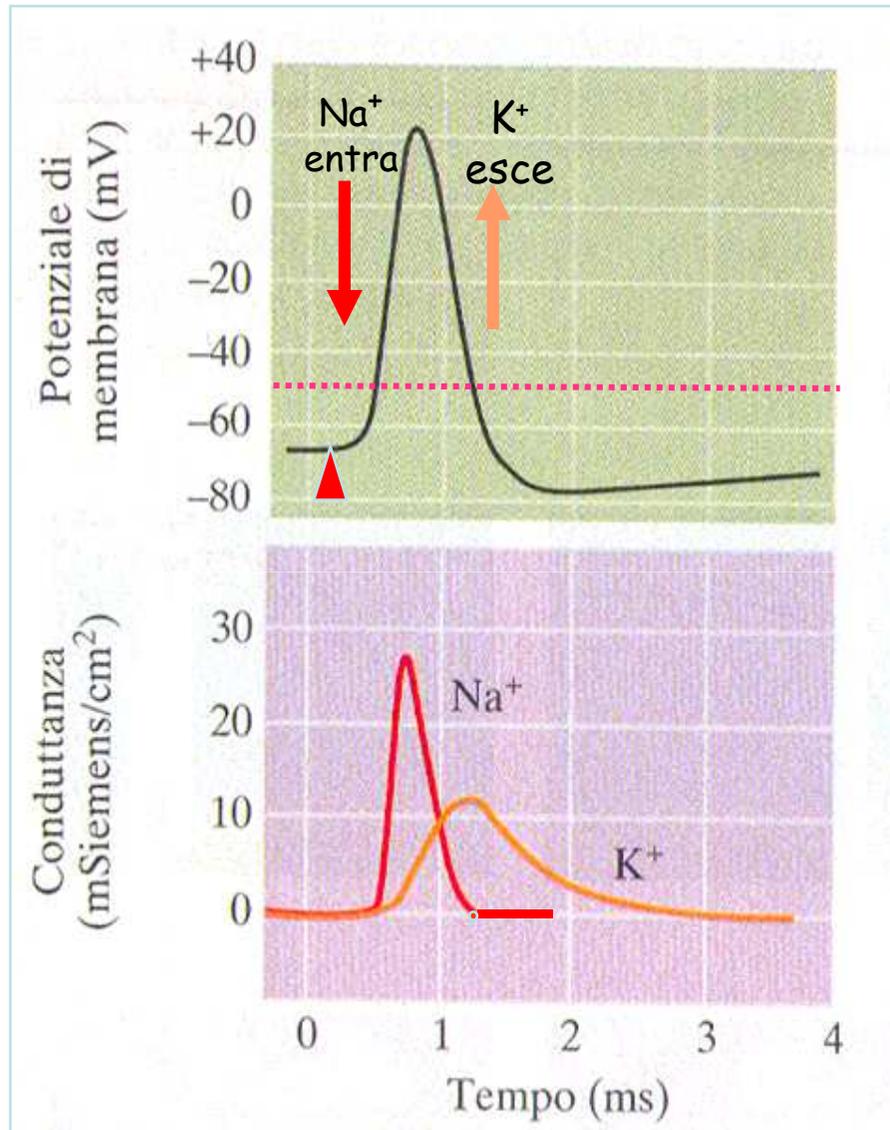
Se $G_k \gg G_{Na}$ V_m si avvicina a E_k (potenziale di riposo)

Se $G_{Na} \gg G_k$ V_m si avvicina a E_{Na} (potenziale d'azione)

$$\text{Se } G_k = G_{Na} \quad V_m = \frac{E_k + E_{Na}}{2}$$



Il pda può essere spiegato con un aumento transitorio del rapporto tra le conduttanze a Na^+ e K^+ .



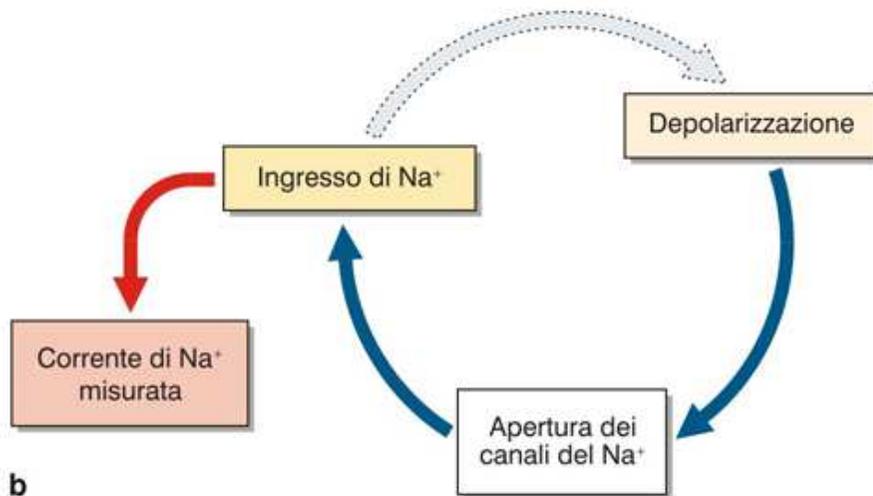
La rapida salita del pda dipende dal rapido e progressivo (autorigenerativo) aumento della corrente di Na^+ .

V_m è spinto verso E_{Na} ma non lo raggiunge a causa della rapida inattivazione dei canali Na^+ e apertura dei canali K^+ .



a

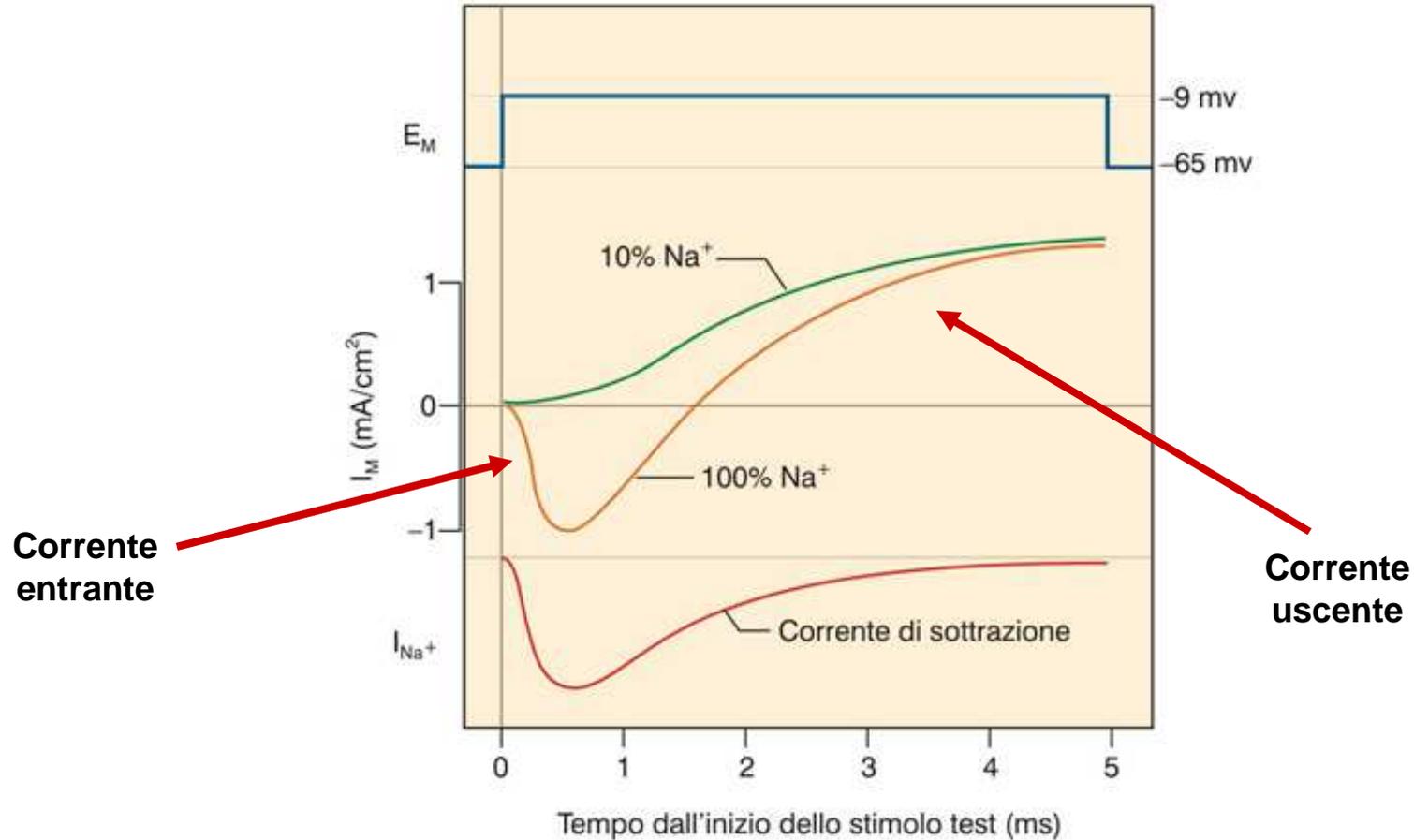
L'andamento delle correnti ioniche coinvolte nel pda è stato studiato con la tecnica del voltage-clamp, che permette di fissare il V_m ad un certo valore.



b

Con V_m bloccato, l'apertura dei canali Na^+ non causa ulteriori modificazioni (depolarizzazioni) del V_m .

Comportamento delle correnti di membrana durante una depolarizzazione analizzato con la tecnica del voltage-clamp e in condizioni di sostituzione ionica.

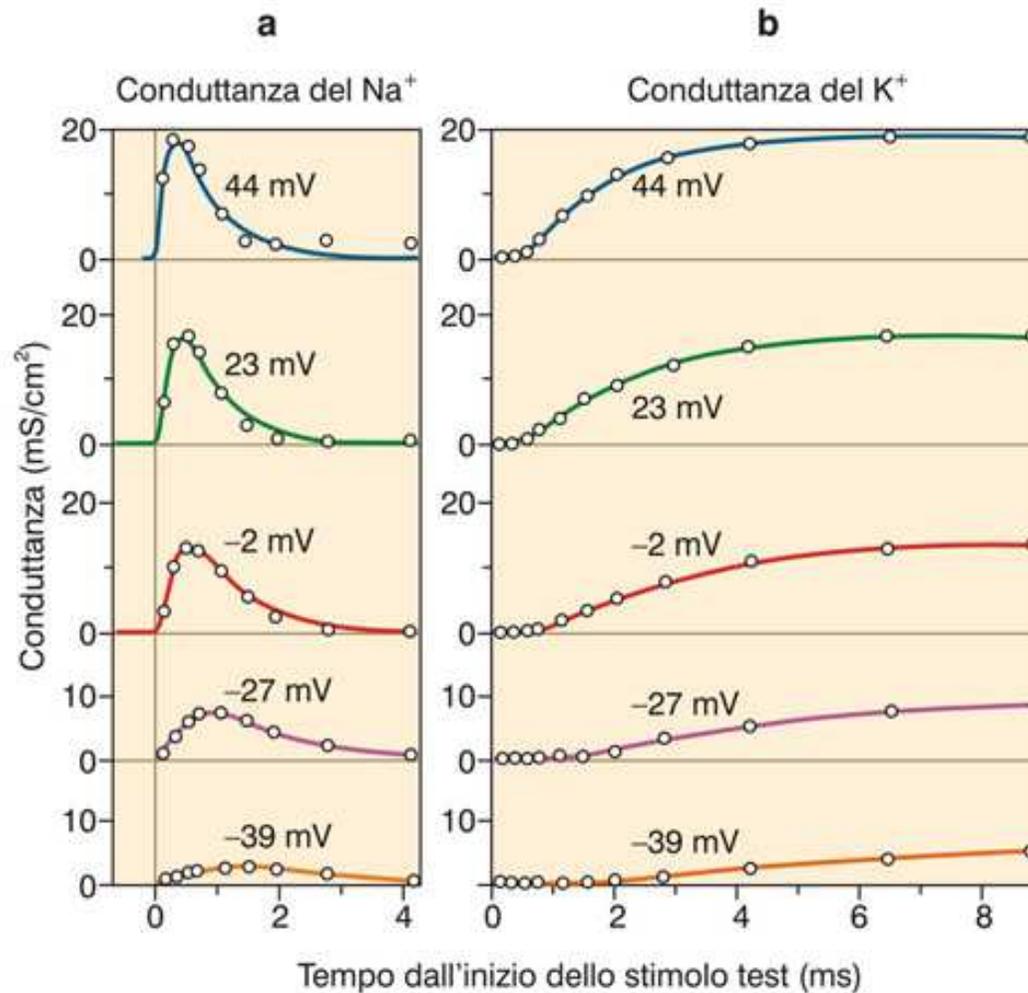


© 2005 edi.ermes milano

Traccia gialla. corrente totale: corrente entrante seguita da corrente uscente
Traccia verde: sostituzione Na⁺ con Colina. Scompare la corrente entrante
Traccia rossa: risultante gialla-verde = corrente entrante di Na⁺.

Le correnti di Na^+ e K^+ possono essere analizzate separatamente utilizzando bloccanti selettivi (tossine) dei canali: TEA (tetraetilammonio) blocca i canali K^+
 TTX (tetrodotossina) blocca i canali Na^+

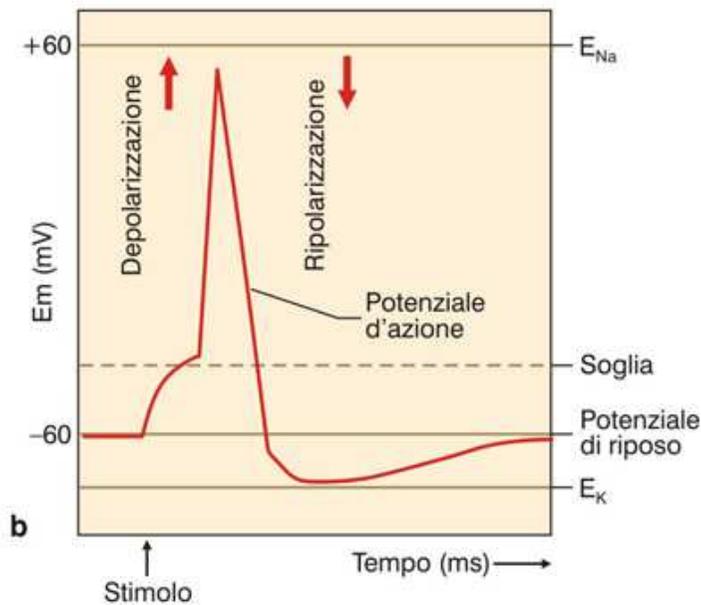
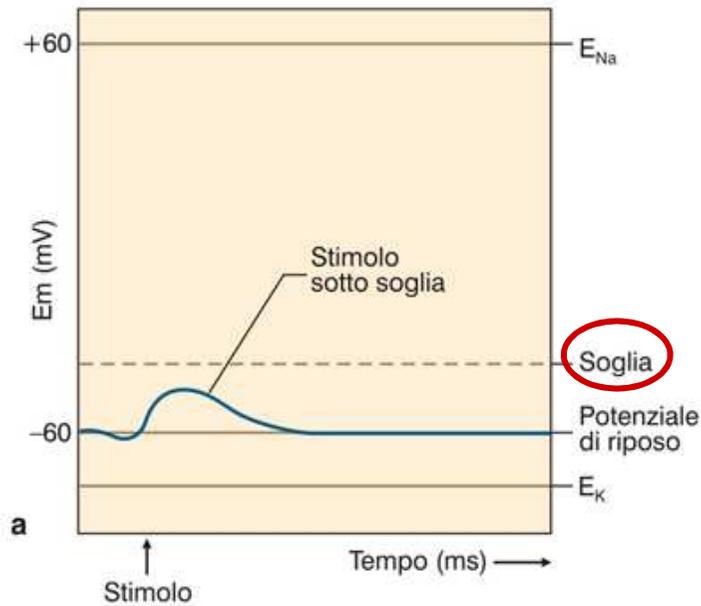
G_{Na} rapida
 attivazione -
 inattivazione
 canali



G_{K} lenta
 attivazione-
 inattivazione
 canali

© 2005 edi.ermes milano

Con depolarizzazioni crescenti la variazione di conduzzanza aumenta in ampiezza e velocità (fino ad un massimo), indicando l'apertura di un numero maggiore di canali.

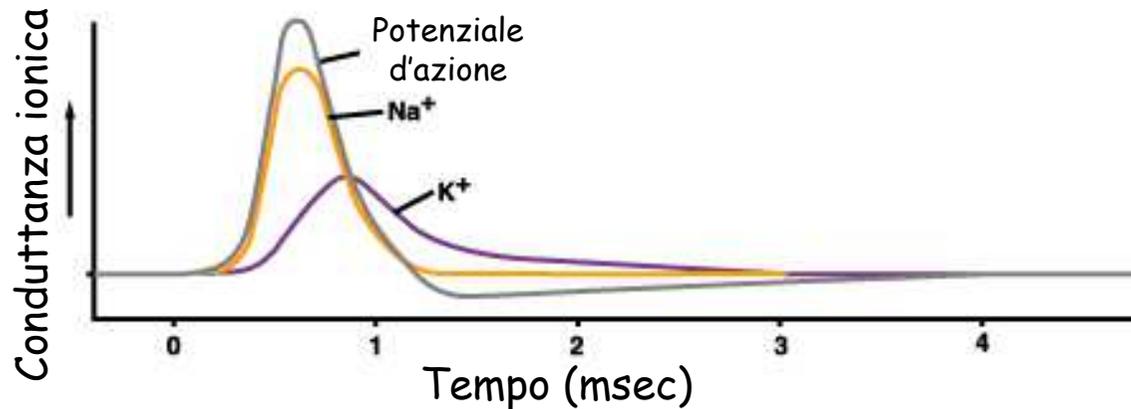
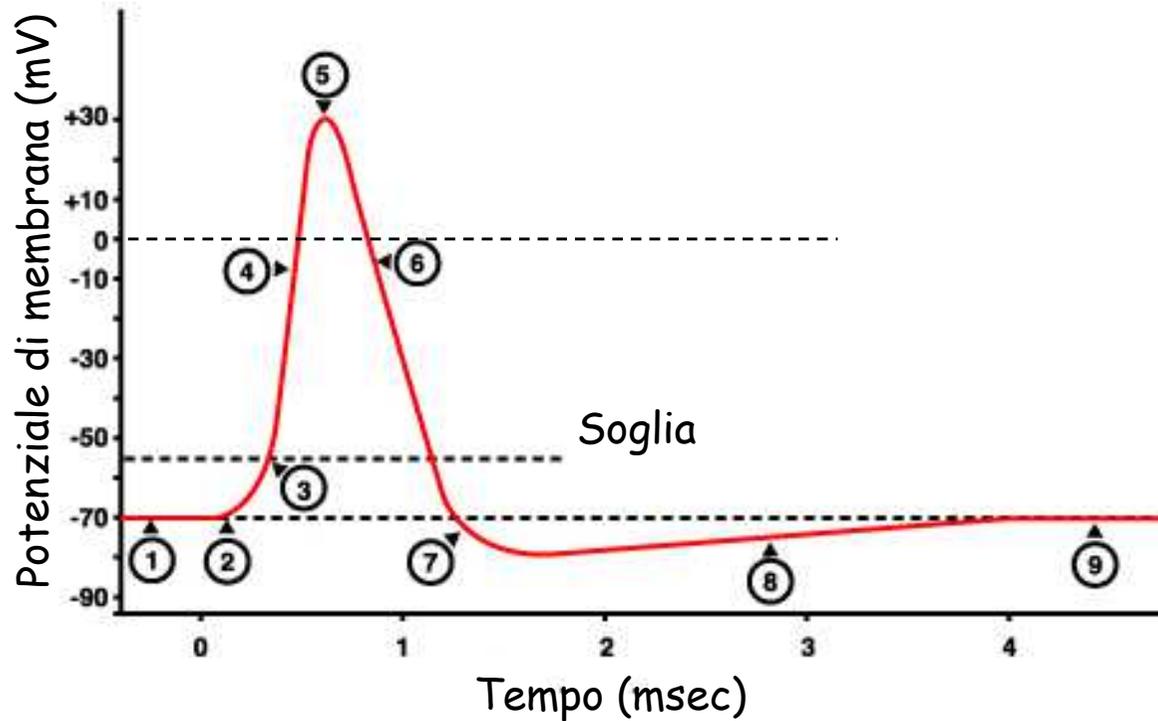


Depolarizzazione → aumento G_{Na} (cominciano ad aprirsi canali voltaggio-dipendenti). Ingresso Na^+ controbilanciato da uscita K^+ .

Soglia: valore al quale la corrente uscente (K^+) è uguale a quella entrante (Na^+).

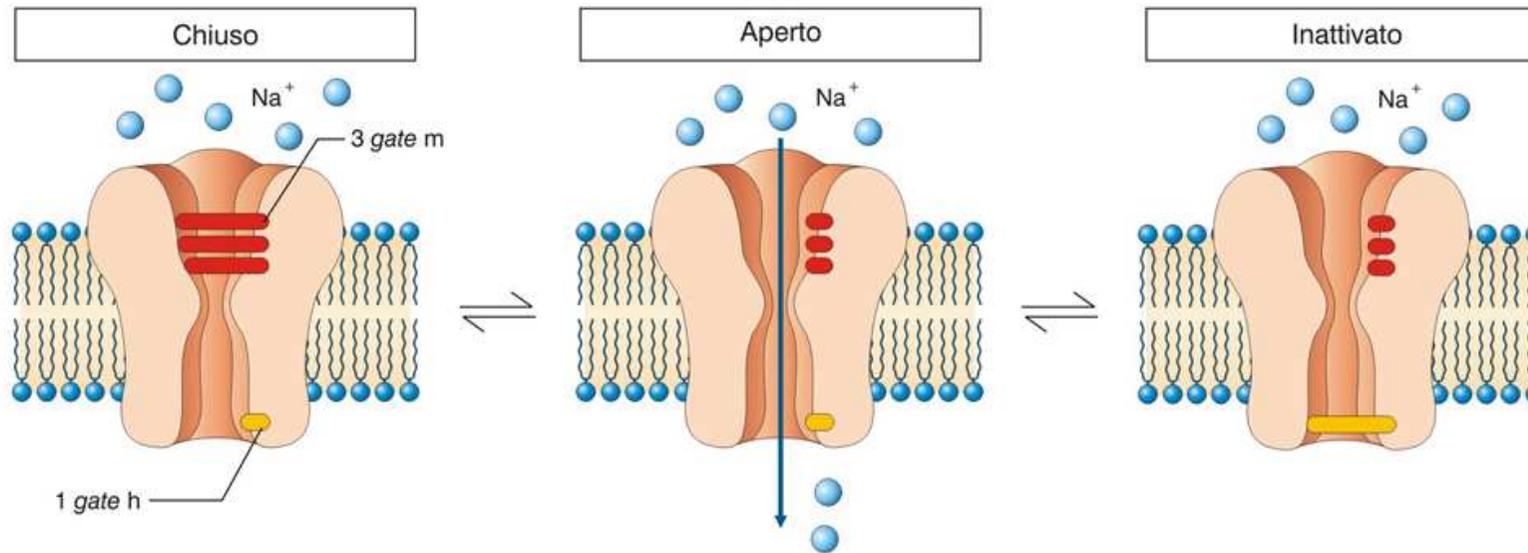
Al livello soglia un eccesso di ioni Na^+ determina un aumento di conduttanza tale, da far sì che la corrente entrante di Na^+ superi quella uscente di K^+ .

Ha luogo il processo autorigenerativo per il Na^+ .



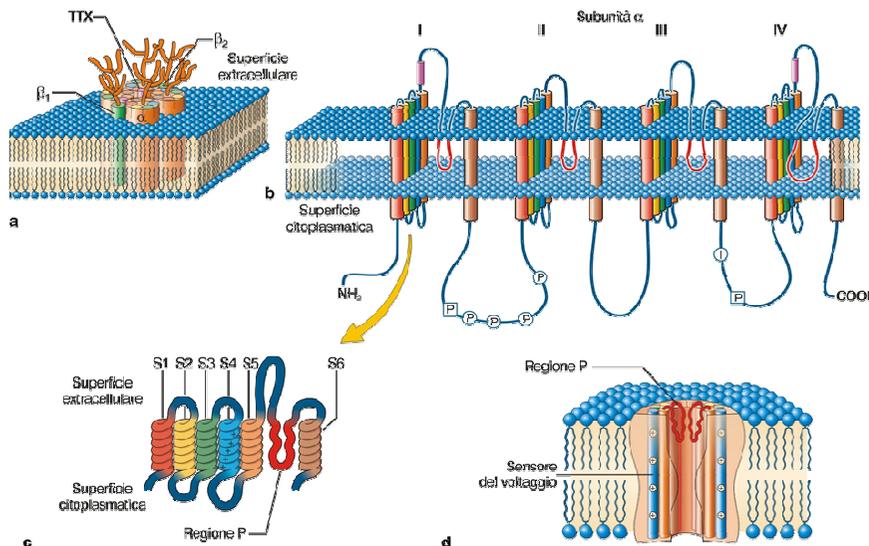
- 1) Potenziale di riposo.
- 2) Stimolo depolarizzante.
- 3) Aumenta G_{Na} (apertura canali voltaggio-dipendenti) → ingresso Na^+ . Si raggiunge la soglia per la nascita del pda.
- 4) Entrata rapida Na^+ → inversione polarità. Inizia, lentamente aumento G_K (apertura canali voltaggio-dipendenti).
- 5) Inattivazione canali Na^+ ed ulteriore aumento G_K .
- 6) Uscita di K^+ → ripolarizzazione.
- 7) Il perdurare dell'apertura dei canali K^+ determina la iperpolarizzazione postuma.
- 8) I canali K^+ si chiudono.
- 9) La conduttanza di membrana ed il potenziale di membrana tornano al valore di riposo.

Stati funzionali di un canale al Na⁺ secondo il modello H-H



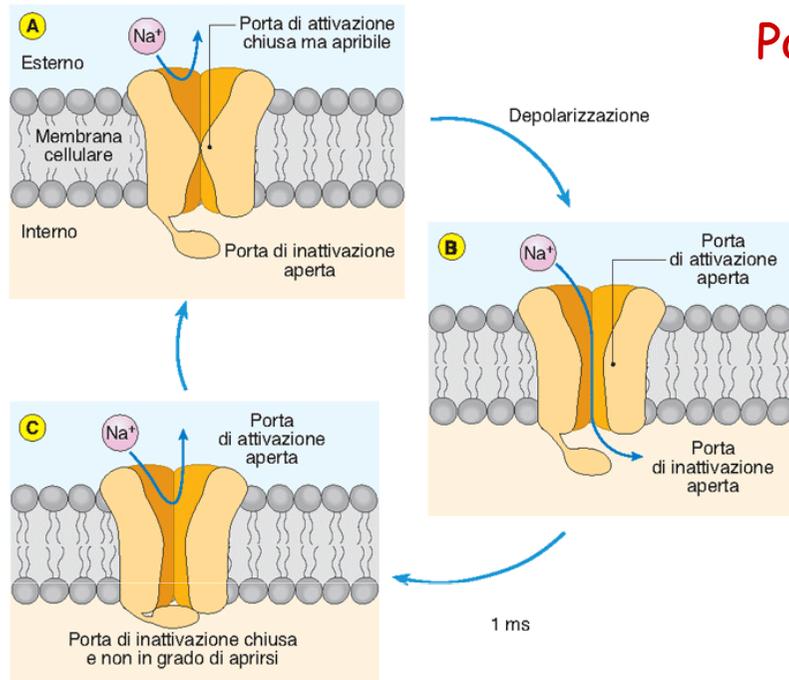
Gate di attivazione: si apre rapidamente in seguito alla depolarizzazione

Gate di inattivazione: si chiude più lentamente in seguito alla depolarizzazione

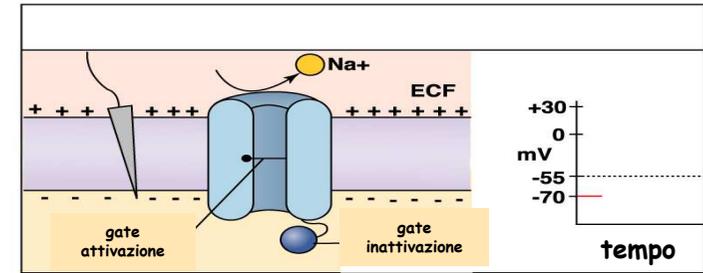


- Segmento **S4** = **sensore di voltaggio** (innesca apertura del canale).
- Regione **P** = **filtro di selettività**.
- Ansa tra i domini III e IV = **cancello di inattivazione**, inattiva il canale mediante un ripiegamento che occlude il poro.

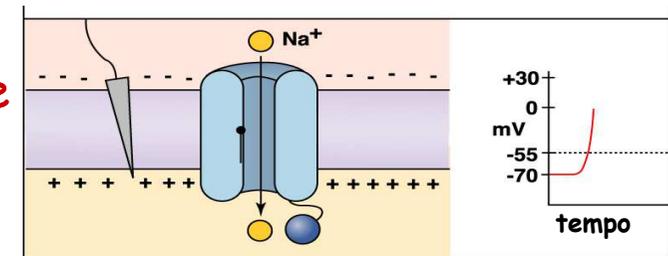
Stati funzionali di un canale al Na⁺



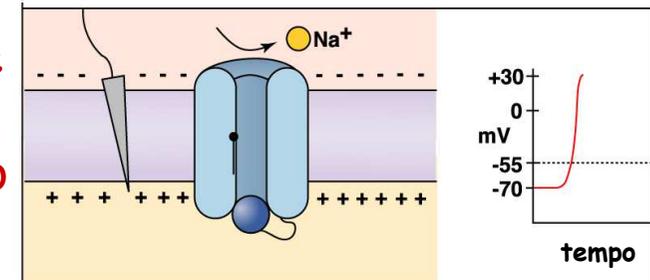
Potenziale di riposo
Canale chiuso



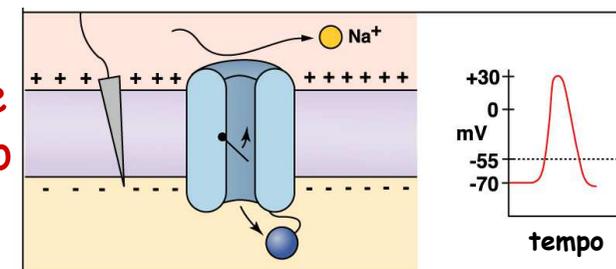
Depolarizzazione
Canale aperto



Depolarizzazione
crescente
Canale inattivato

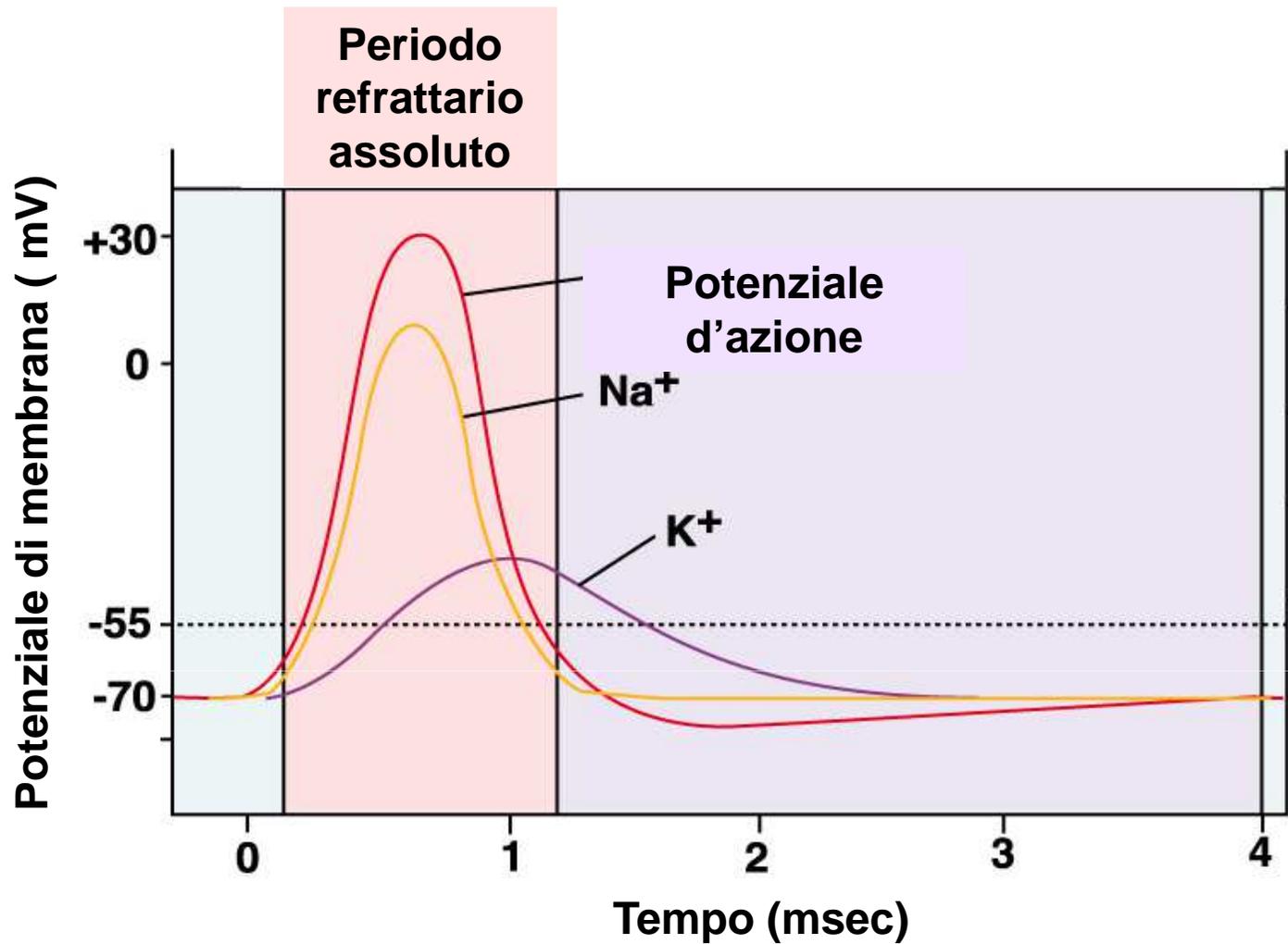


Ripolarizzazione
Canale riattivato



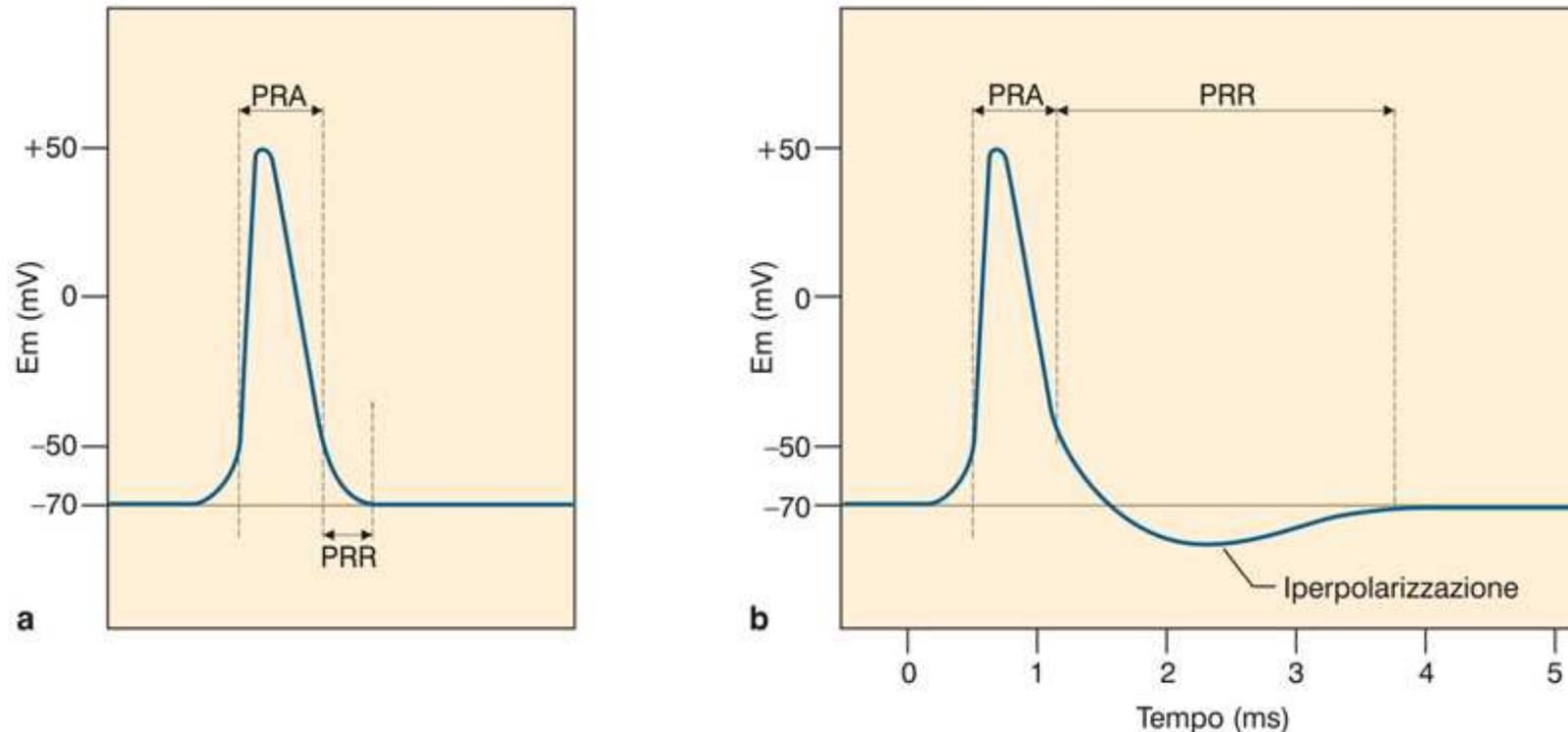
Gate di attivazione: apertura rapida depolarizzazione-dipendente

Gate di inattivazione: chiusura lenta depolarizzazione-dipendente



L'inattivazione dei canali al Na⁺ spiega l'esistenza del **periodo refrattario assoluto** durante il quale non è possibile generare un secondo potenziale d'azione.

Periodo refrattario



© 2005 edi.ermes milano

Periodo refrattario si divide in:

- **Periodo refrattario assoluto (PRA):** Nessun pda può essere generato, indipendentemente dallo stimolo applicato.
- **Periodo refrattario relativo (PRR):** Si può generare un secondo pda applicando stimoli con intensità superiore a quella che ha generato il pda precedente. Il PRR è tanto più lungo quanto più è presente la fase di iperpolarizzazione postuma.

Funzione del periodo refrattario:

- **Impedire** la sommazione dei pda
- **Assicurare** la propagazione unidirezionale lungo le fibre nervose
- **Limitare** la frequenza di scarica di un neurone