



**Il potenziale di riposo,
graduato e d'azione**

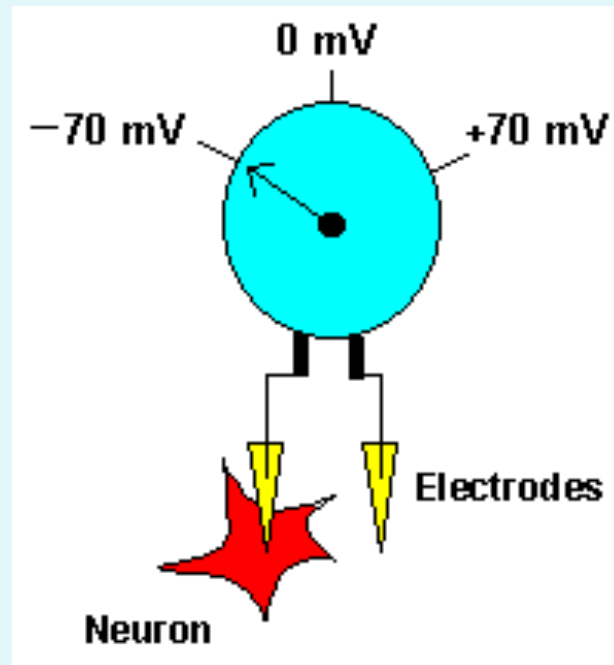


Potenziale di riposo

Tutte le cellule (non solo le cellule eccitabili) hanno un potenziale di riposo (resting): una carica elettrica attraverso la membrana plasmatica, con l'interno della cellula negativo rispetto all'esterno. Il valore del potenziale di riposo varia, ma nelle cellule eccitabili si aggira tra -90 e -70 mV.

Cellula	Pot. di membrana
Assone gigante	- 70 mV
Fibra muscolare	- 90 mV
Globulo rosso	- 10 mV
Neurone di gatto	- 80 mV
Uovo di riccio	- 40 mV

Il potenziale di membrana di un neurone a riposo misura circa -70 millivolt (mV), cioè il potenziale di un neurone all'interno della cellula è minore di circa 70 mV rispetto al liquido extracellulare. Il neurone allo stato di riposo è polarizzato.



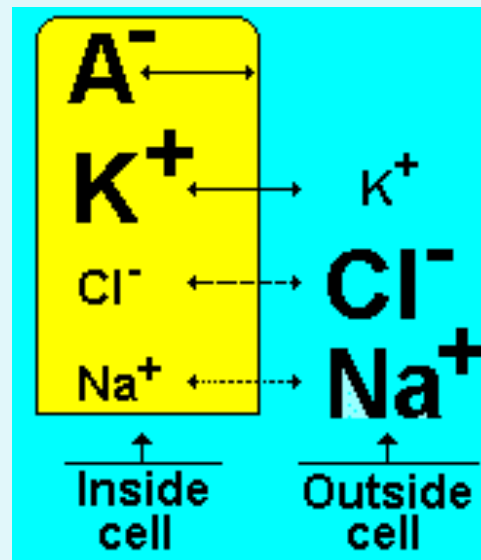
Il potenziale di riposo origina da:

a) Ineguale distribuzione delle specie ioniche tra il liquido extracellulare ed intracellulare:

	INTRA (mM)	EXTRA (mM)
CATIONI:		
Na ⁺	12	145
K ⁺	150	4,1
Ca ²⁺	10 ⁻⁷ (M)	3
ANIONI:		
Cl ⁻	4	118
A ⁻	146	1

b) Different permeabilità della membrana ai diversi tipi di ioni:

allo stato di “resting”, gli ioni potassio (K^+) possono attraversare la membrana facilmente, mentre ioni cloro (Cl^-) e sodio (Na^+) presentano molte difficoltà. Le grosse molecole proteiche si comportano come ioni carichi negativamente (A^-) e non attraversano la membrana.



Due forze agiscono su una particella carica:

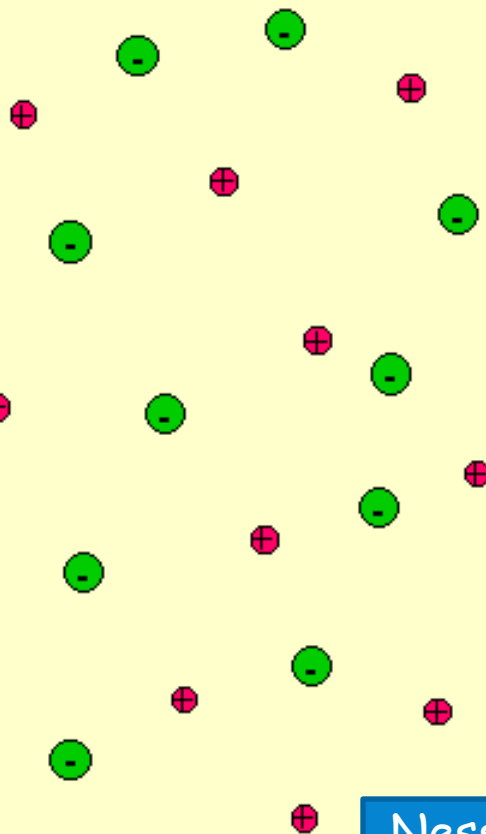
La FORZA DI
DIFFUSIONE,
generata dal gradiente
di concentrazione

La FORZA ELETTRICA,
generata dal gradiente
elettrico

La concomitanza di queste due forze spinge il flusso ionico all'interno o all'esterno della cellula.

Cosa accade alla membrana quando è permeabile ad un solo ione?

1



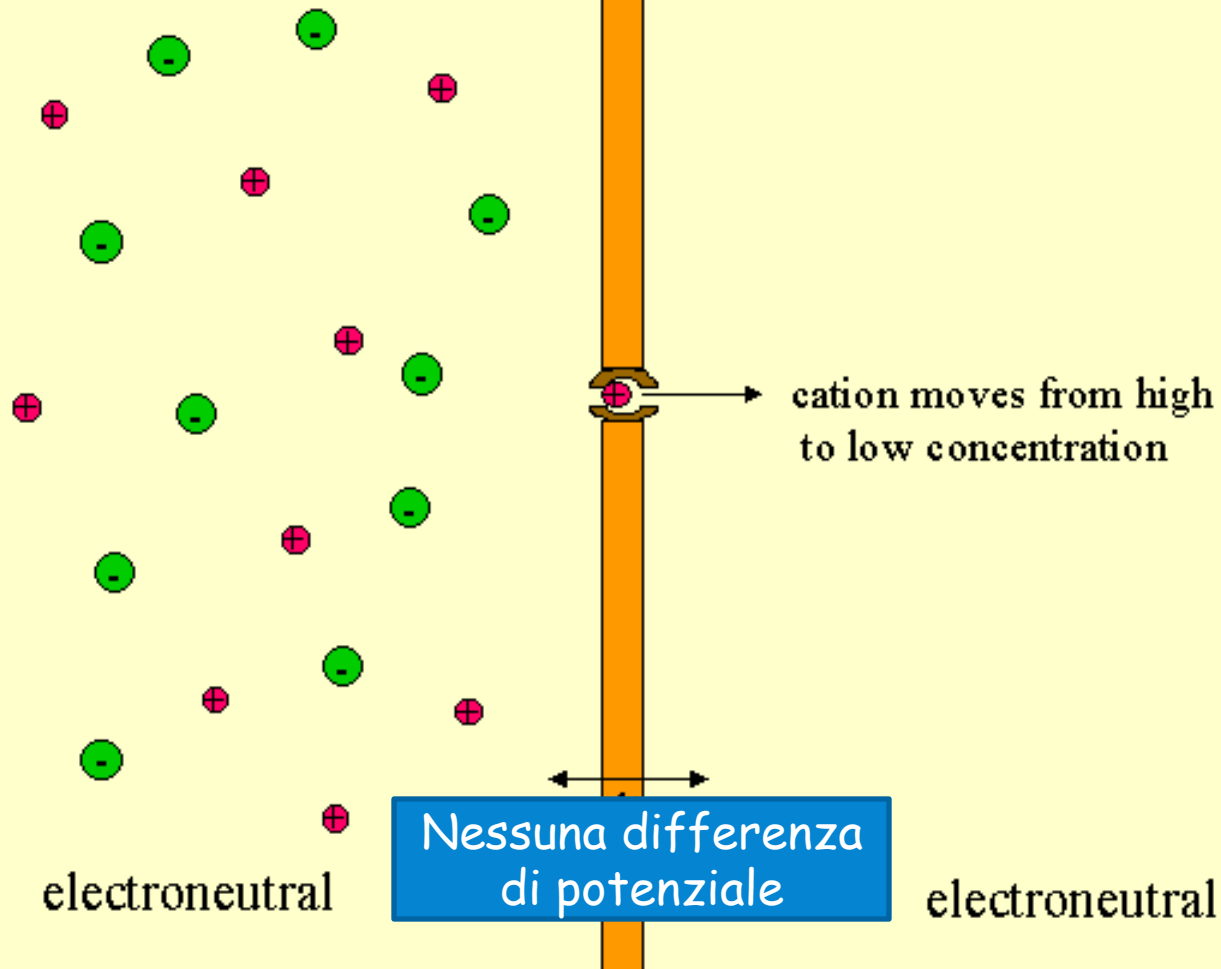
electroneutral

Nessuna differenza
di potenziale

electroneutral

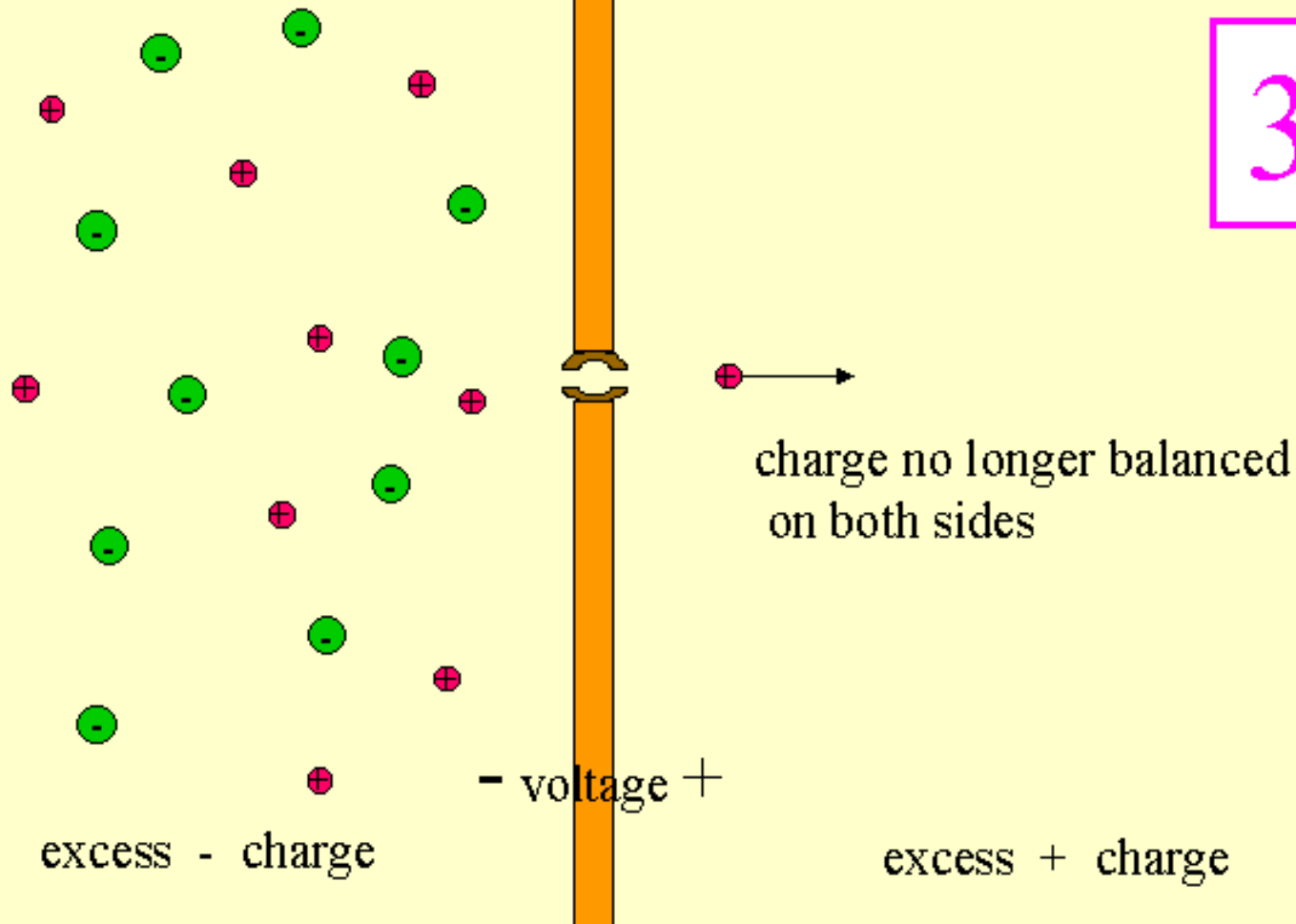
Cosa accade alla membrana quando è permeabile ad un solo ione?

2

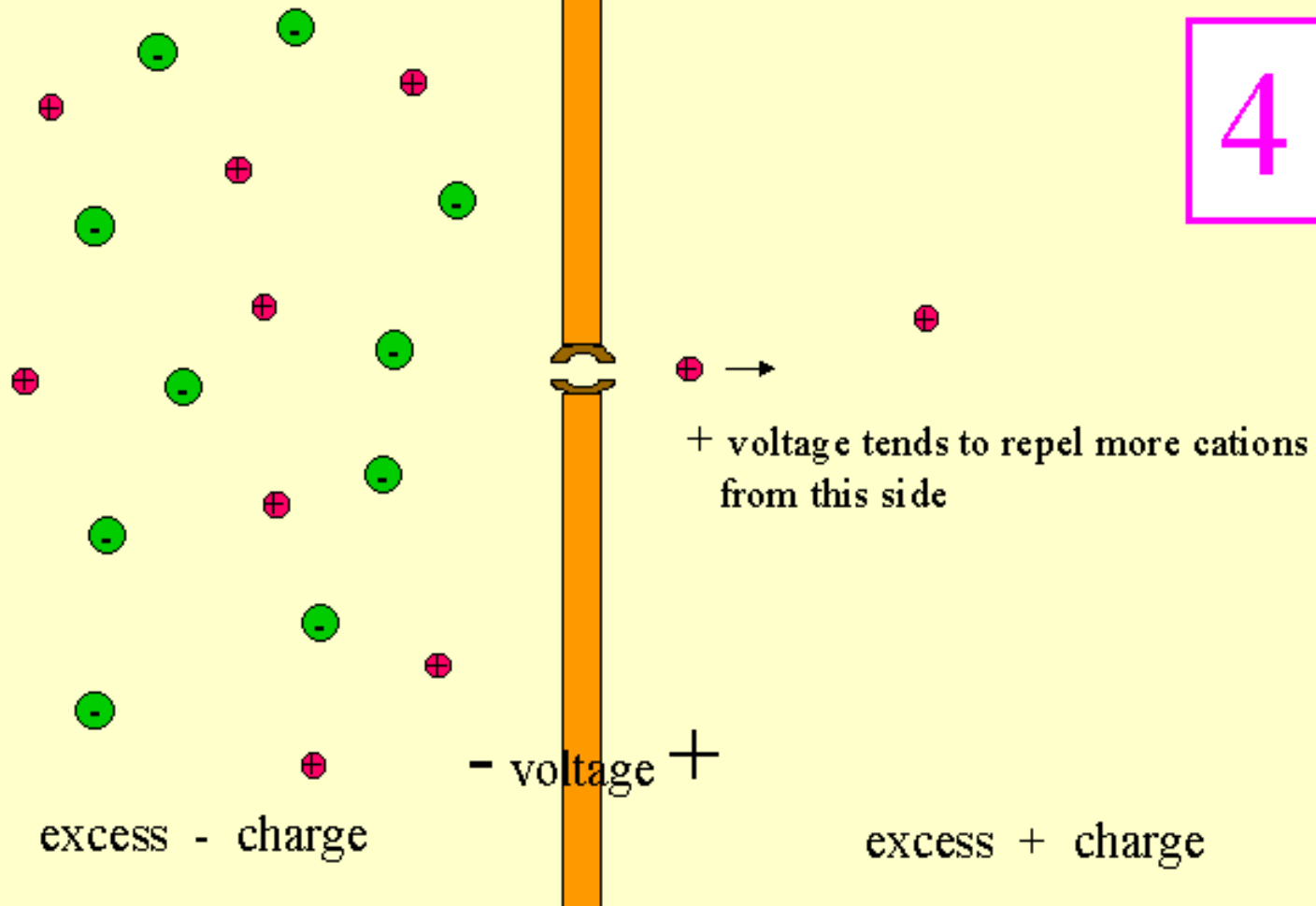


Cosa accade alla membrana quando è permeabile ad un solo ione?

3



Cosa accade alla membrana quando è permeabile ad un solo ione?



Cosa accade alla membrana quando è permeabile ad un solo ione?

5

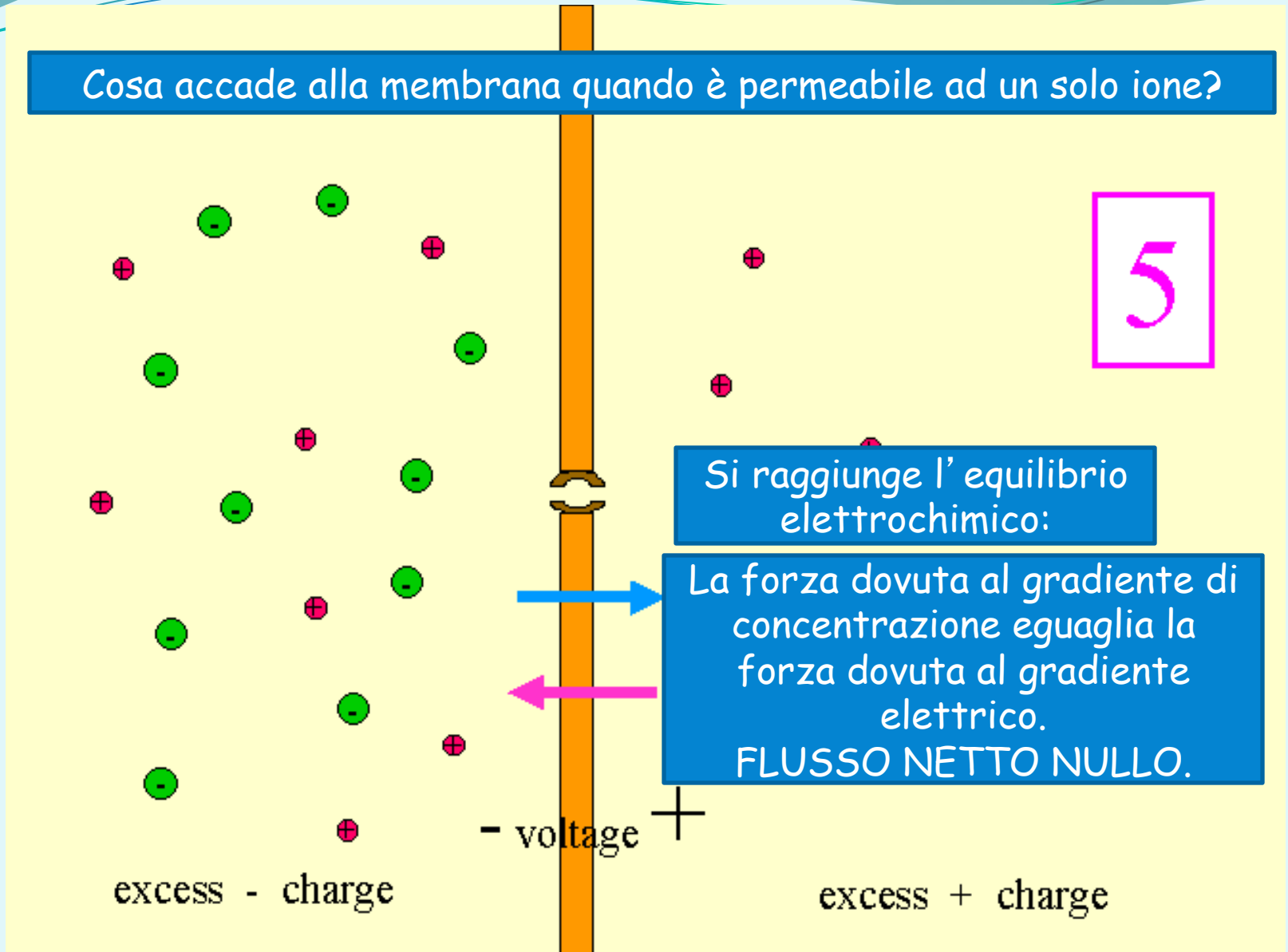
Si raggiunge l'equilibrio elettrochimico:

La forza dovuta al gradiente di concentrazione eguaglia la forza dovuta al gradiente elettrico.
FLUSSO NETTO NULLO.

excess - charge

- voltage +

excess + charge



L'equazione di Nernst si ricava a partire dalla considerazione teorica:

$$W_E = W_C \text{ (all'equilibrio)}$$

$$W_E = zF \Delta E_x$$

$$W_C = RT \ln [X]_E / [X]_I$$

Quindi:

$$zF \Delta E_x = RT \ln [X]_E / [X]_I$$

Da qui:

$$\Delta E_x = RT/zF \ln [X]_E / [X]_I$$

Equazione di Nerst e calcolo del potenziale d'equilibrio per singoli ioni

La relazione che esiste all'equilibrio tra gradiente chimico e gradiente elettrico fu stabilita dal chimico-fisico tedesco Walter Nerst:

$$\Delta E_x = \frac{0.058}{z} \log \frac{[X]_E}{[X]_I}$$

Dove:

ΔE_x = Potenziale di equilibrio per lo ione X;

R = costante dei gas (8,143 J mol⁻¹ K⁻¹)

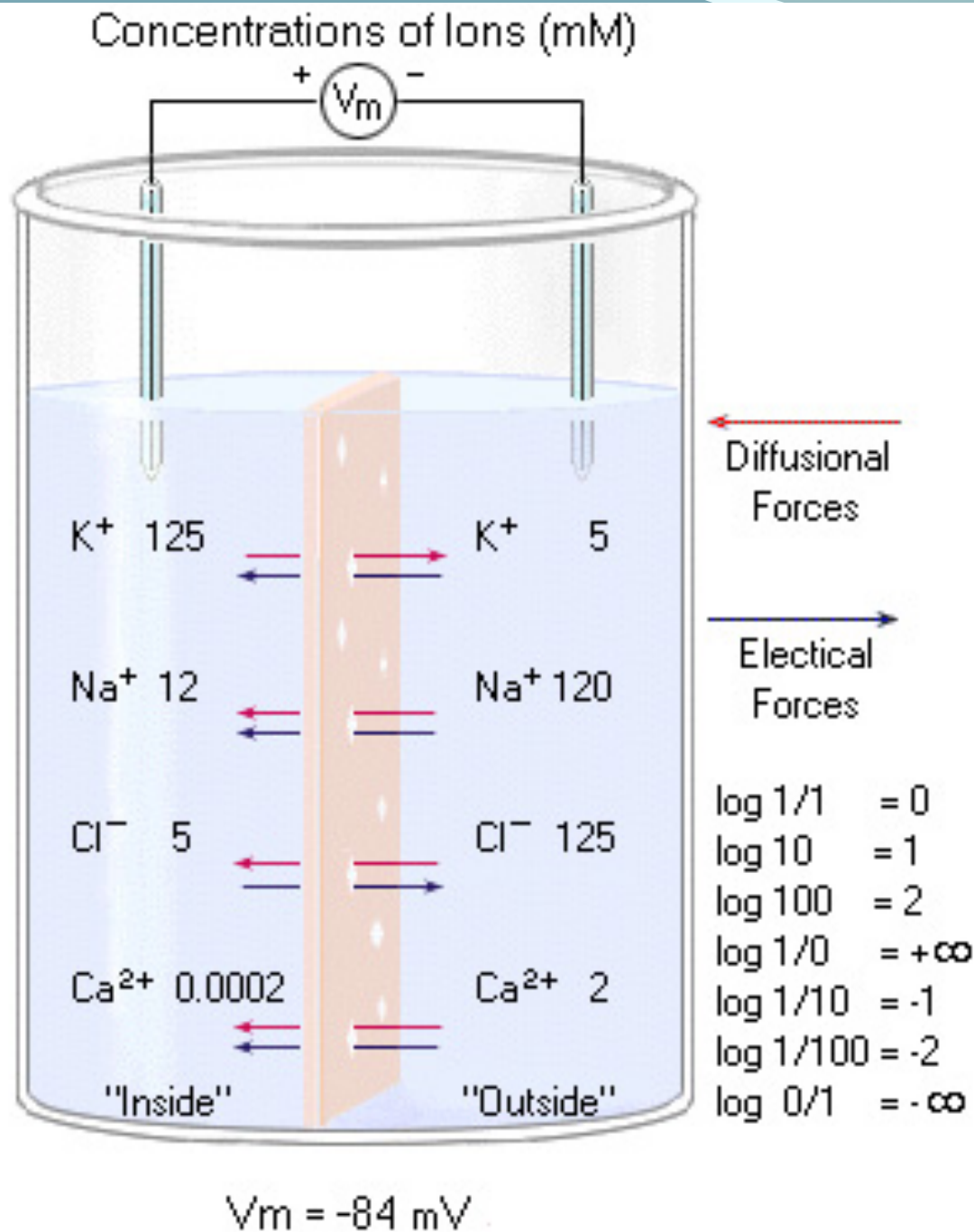
T = temperatura assoluta (Kelvin, zero assoluto -273 gradi °C)

z = valenza dello ione

F = costante di Faraday (96.485 Coulomb mol⁻¹)

[X]_i = Concentrazione intracellulare dello ione X

[X]_E = Concentrazione extracellulare dello ione X



$$RT/F = 26$$

il voltaggio è misurato
in mV poiché le
concentrazioni sono mM

$$\Delta E_x = RT/zF \ln[X]_E / [X]_I$$

Calcoliamo i potenziali di equilibrio per K^+ , Na^+ , Cl^- , e Ca^{2+} in una situazione sperimentale rappresentata in figura. A $25^\circ C$,

Il log naturale: $\ln 0,04 = -3,2$ $\ln 10 = 2,3$ $\ln 25 = 3,2$ $\ln 10.000 = 9,2$

$$V_m = RT/zF \ln C_E/C_I$$

Calcolando E_i per ogni ione in soluzione abbiamo

$$E_{Cl} = -84 \text{ mV} \quad E_{Na} = +60 \text{ mV} \quad E_K = -84 \text{ mV} \quad E_{Ca} = +120 \text{ mV}$$

Per determinare se un ione è in equilibrio, si usa la seguente procedura.

calcolare il potenziale di Nernst per lo ione

misurare il potenziale transmembrana

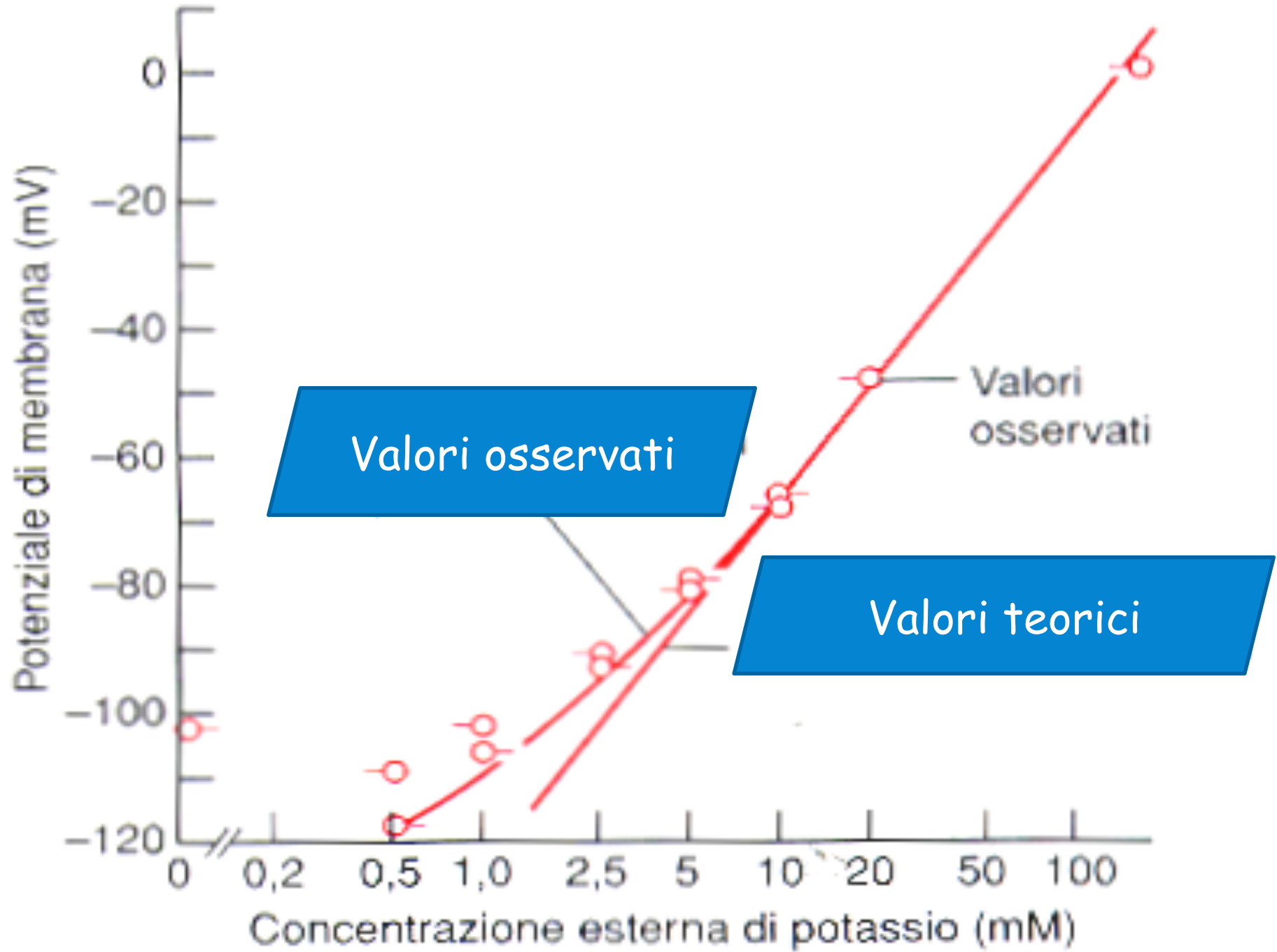
comparare il potenziale di Nernst con il potenziale transmembrana

Se $E_i = V_m$

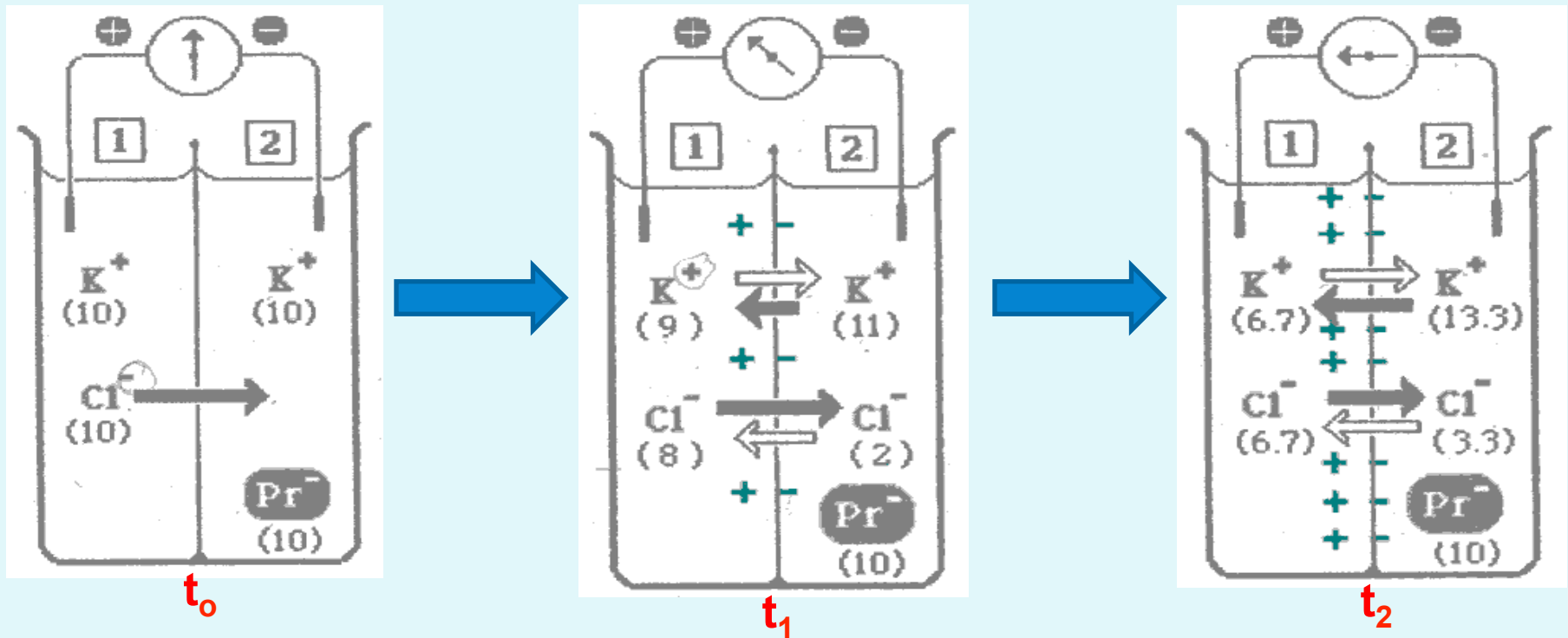
lo ione è in equilibrio a quel potenziale di membrana.

Per la nostra situazione ipotetica, sia K^+ che Cl^- sono in equilibrio. Al potenziale di membrana di -84 mV , le forze dovute al campo elettrico bilanciano le forze dovute al gradiente di concentrazione per questi ioni.

D'altro canto né Na^+ né Ca^{2+} sono in equilibrio al potenziale di membrana di -84 mV . Affinchè Na^+ sia in equilibrio, il potenziale di membrana dovrebbe trovarsi a $+60 \text{ mV}$. Affinchè Ca^{2+} sia in equilibrio, il potenziale dovrebbe essere $+120 \text{ mV}$.



EQUILIBRIO DI DONNAN



 flusso dovuto al gradiente di concentrazione
 flusso dovuto al gradiente elettrico

Equazione di Goldman

L'equazione di Goldman permette di descrivere in modo quantitativo il potenziale di membrana. In definitiva può essere considerata come una approssimazione dell'equazione di Nernst che tiene conto della permeabilità della membrana cellulare ai diversi ioni:

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

P_K, P_{Na} e P_{Cl} sono le costanti di permeabilità delle principali specie ioniche nei compartimenti intra ed extracellulari.

Potenziale di riposo

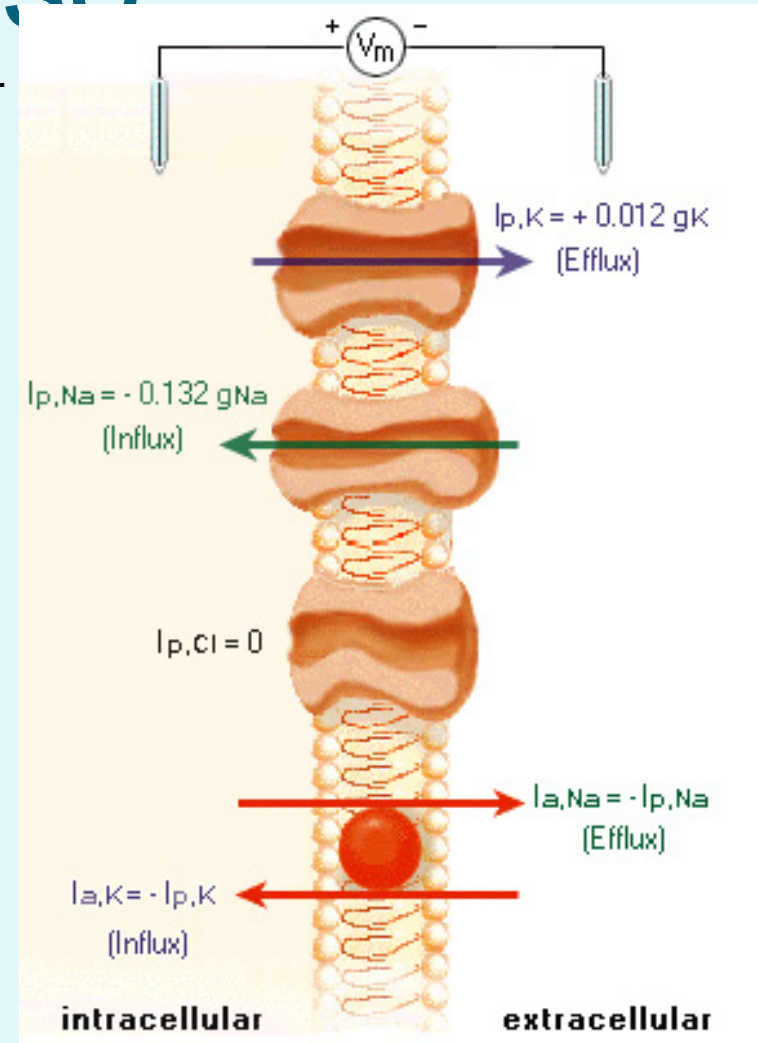
Il potenziale di equilibrio per K^+ è all'incirca di -84 mV. Pertanto, c'è un gradiente elettrochimico netto per K^+ a riposo che produce una forza netta su K^+ affinché lasci la cellula.

Il potenziale di equilibrio per Na^+ è all'incirca di $+60$ mV. Pertanto, a V_r c'è un gradiente elettrochimico netto per Na^+ che comporta una forza netta su Na^+ di spinta dentro la cellula.

Questi flussi netti di Na^+ nella cellula e K^+ fuori della cellula sono bilanciati dall'azione della pompa Na/K che produce uno stato stazionario per questi ioni.

Il potenziale di equilibrio per il Cl^- è -72 mV, il potenziale di riposo della cellula. Pertanto, Cl^- è in equilibrio a V_r (non c'è un gradiente elettrochimico netto per Cl^-).

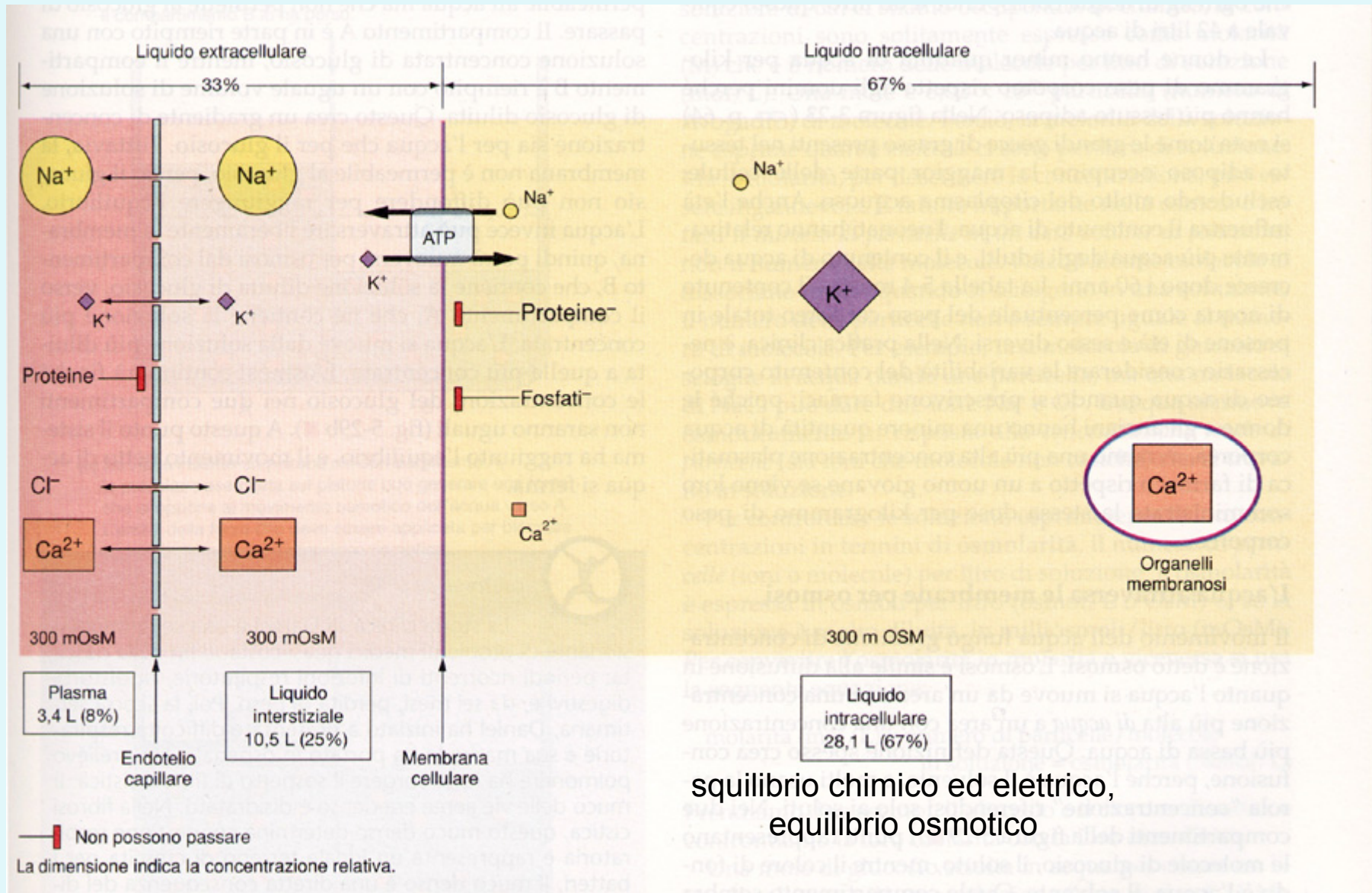
$$I_{pK} = g_K (V_m - E_K)$$



$$I_{pK} = g_K 0,72 - (-0,84) = 0,12 g_K$$

$$I_{pNa} = g_{Na} 0,72 - (0,60) = -0,12 g_{Na}$$

Distribuzione dei soluti nei compartimenti liquidi dell'organismo



Potenziale graduato e d'azione

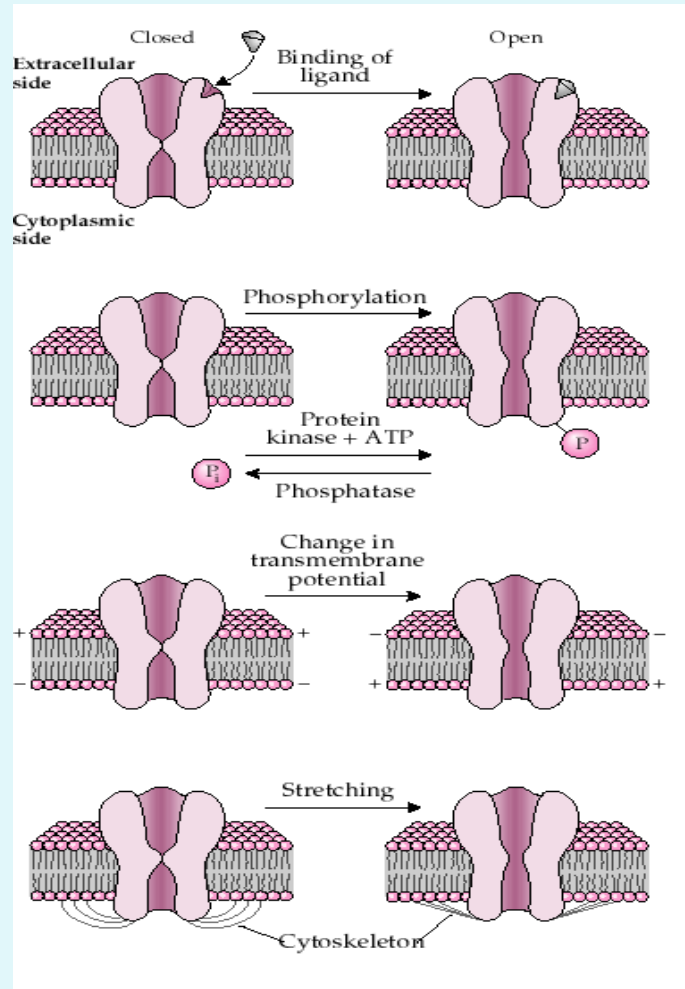
I Canali Ionici

Principali proprietà dei canali ionici

Conducono gli ioni con una elevata velocità di flusso.

Riconoscono e selezionano tra ioni diversi in modo da essere ione-specifici.

Si aprono o chiudono in risposta a specifici segnali elettrici, o chimici o meccanici.

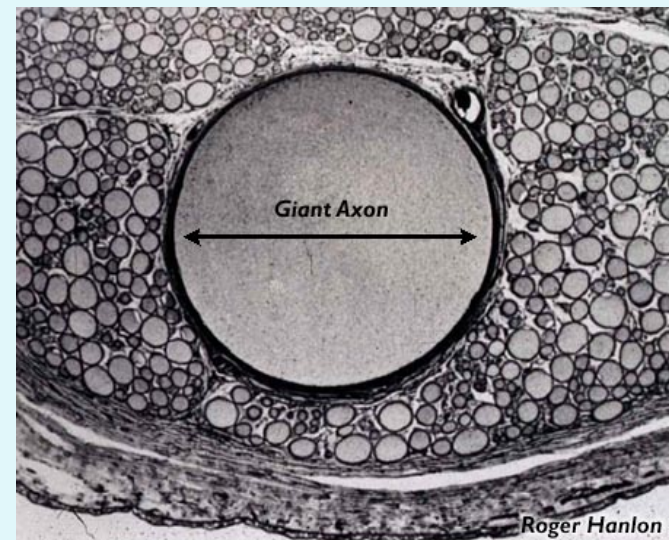
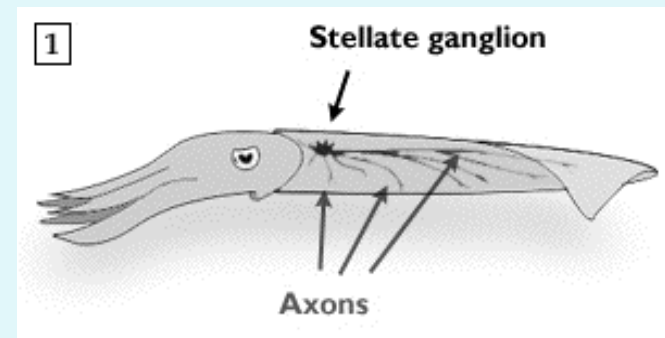
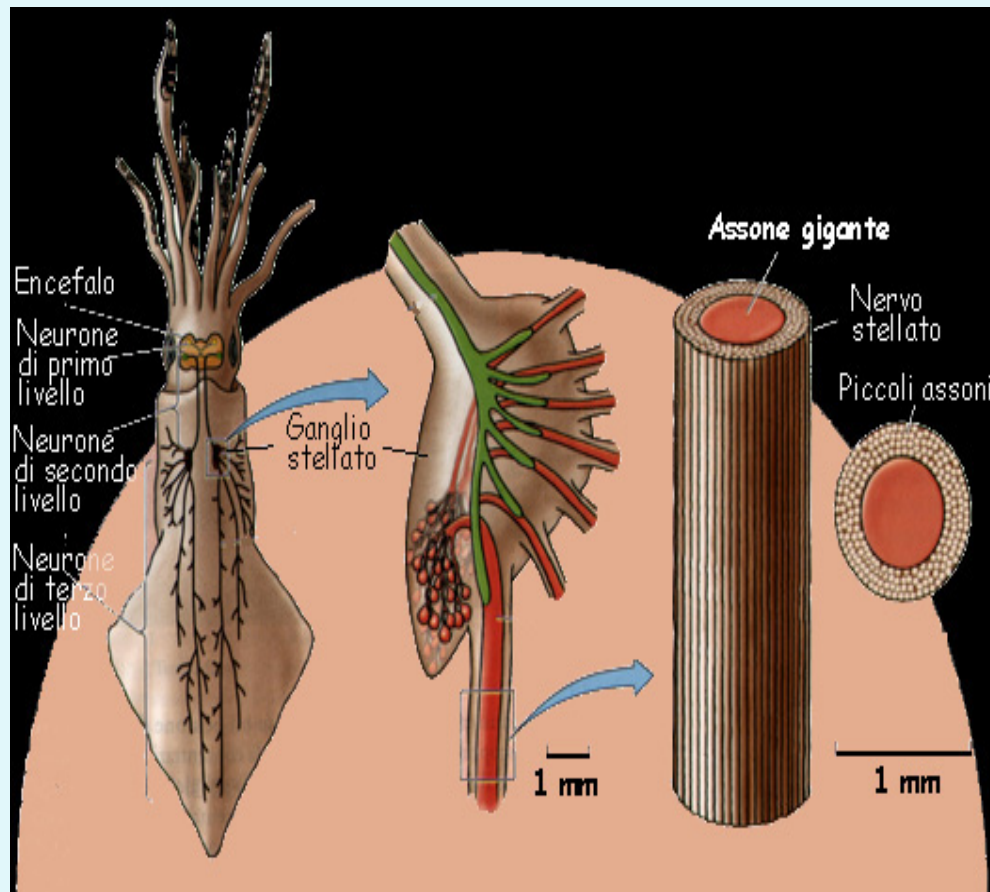


Canali ionici aperti da
ligando

Canali ionici aperti da
voltage

Canali ionici aperti da
"stiramento"

L'assone gigante di calamaro e l'elettrofisiologia



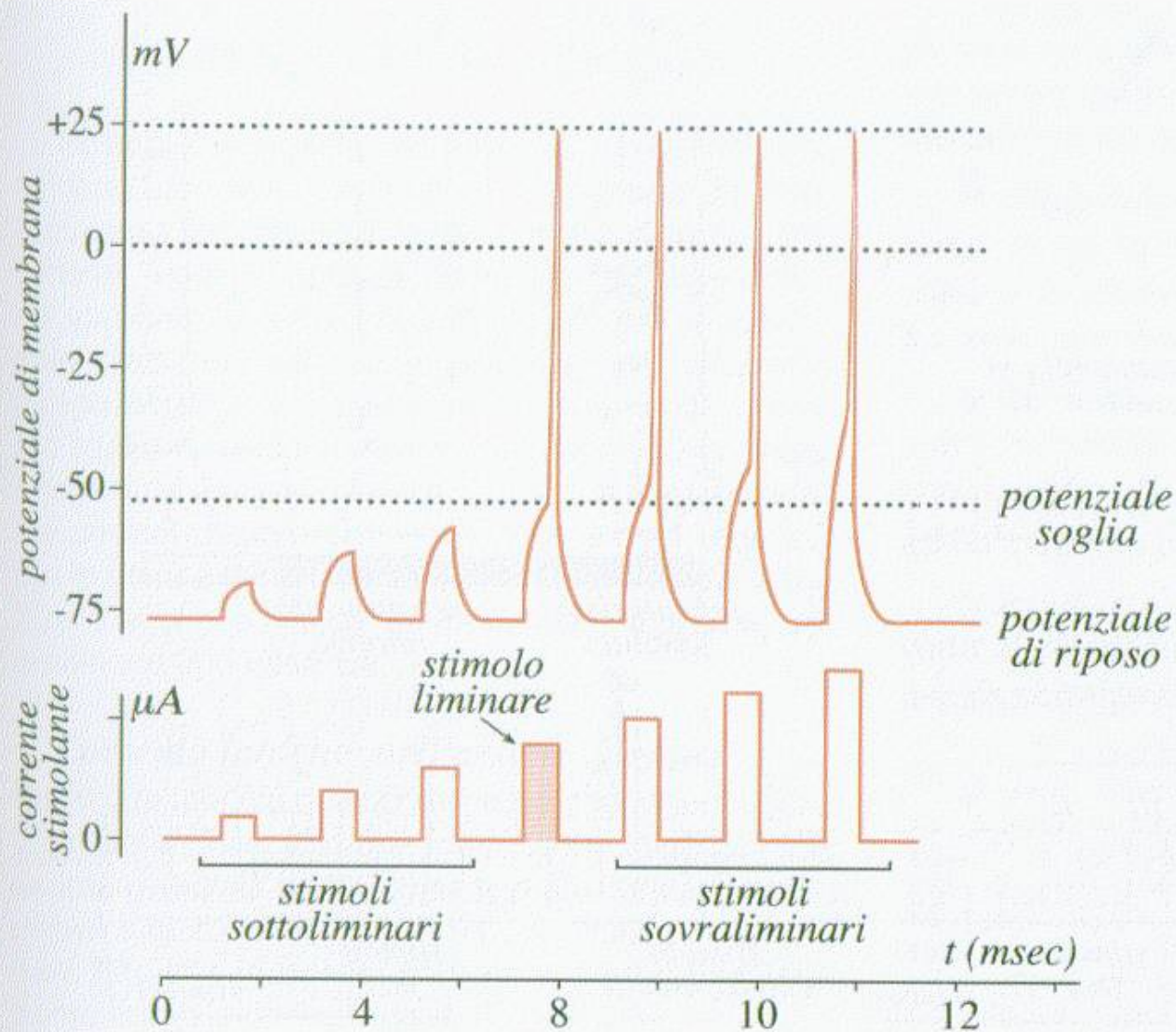


Fig. 5.20 - Relazione tra l'intensità degli impulsi di corrente depolarizzante e le risposte che essi evocano in una fibra nervosa. La legge "del tutto o del nulla" è dimostrata dal fatto che l'ampiezza del potenziale d'azione evocato dallo stimolo liminare è già *la massima possibile* e non aumenta con l'intensità degli stimoli al di sopra della soglia.

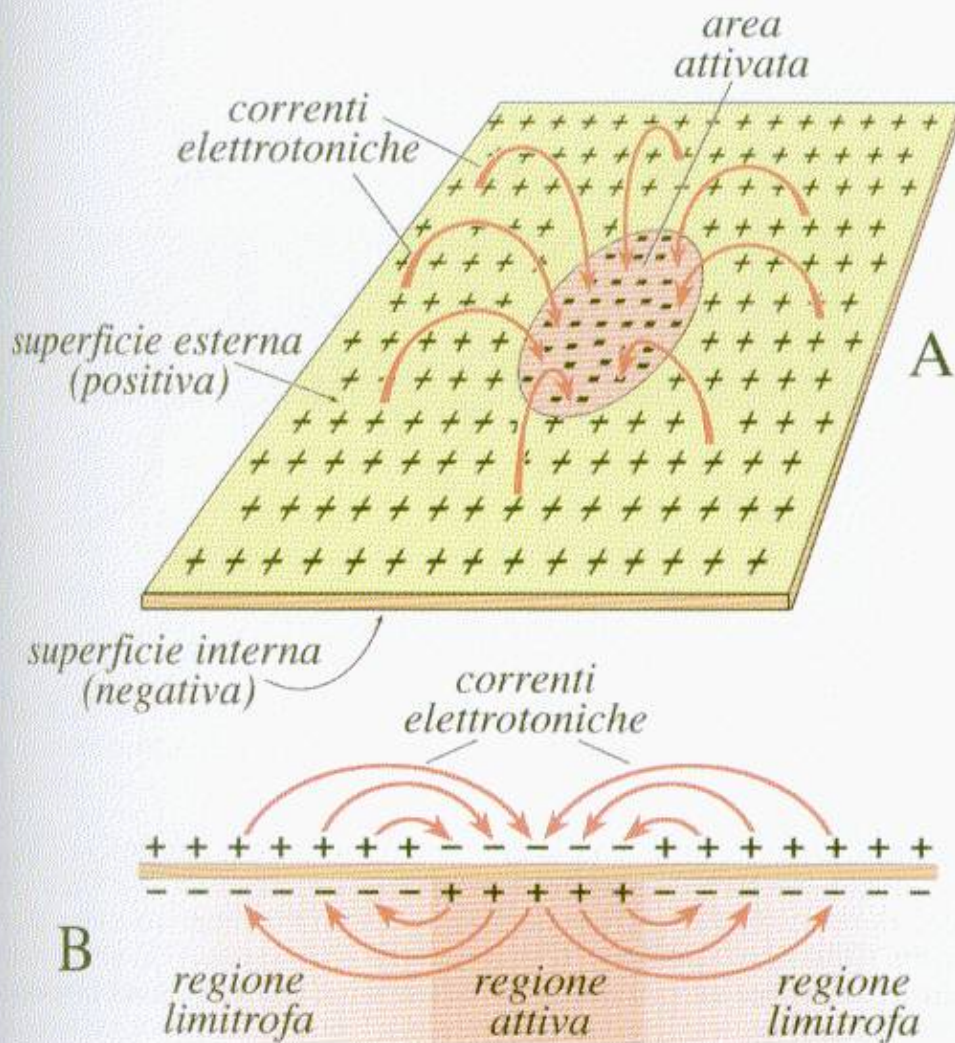


Fig. 5.27 – A: distribuzione delle correnti elettrotoniche alla superficie di una membrana idealmente piana. B: decorso delle correnti elettrotoniche, visto trasversalmente alla membrana.

Potenziali d'azione

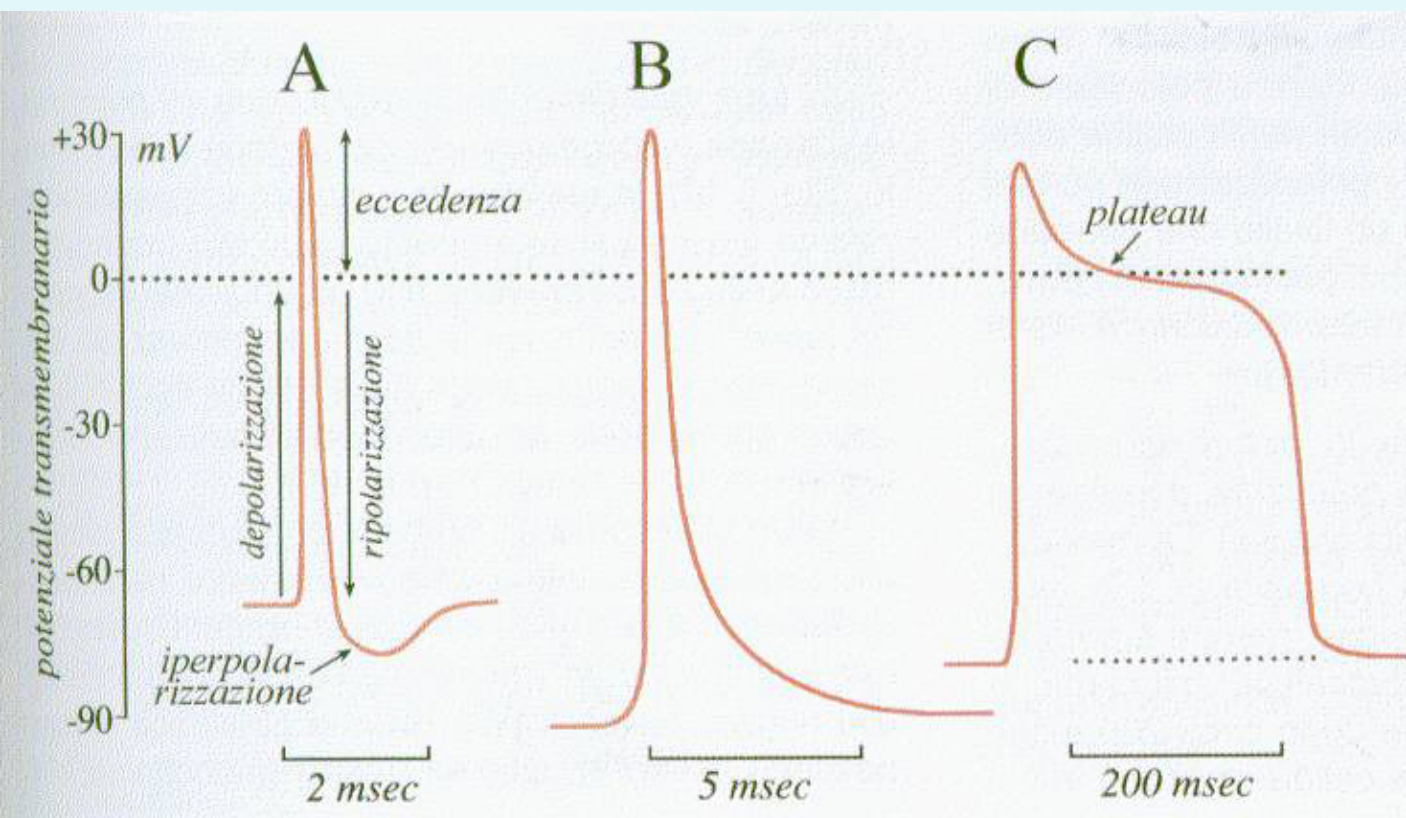
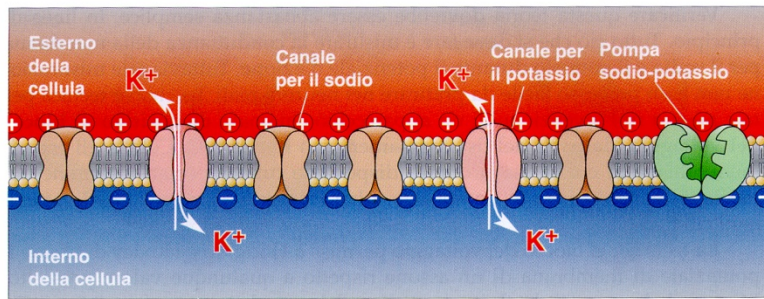
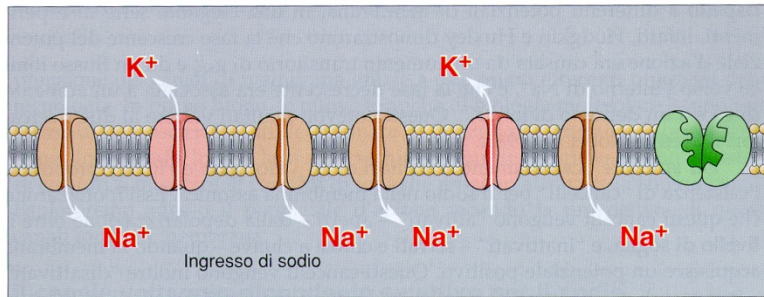


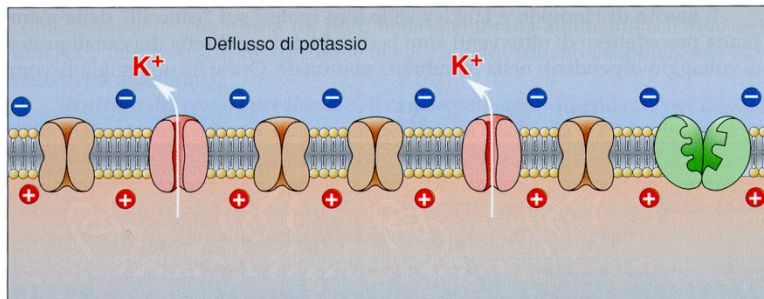
Fig. 5.18 - Esempi di potenziali d'azione di diversa forma e durata. A: in una fibra nervosa; B: in una fibra muscolare scheletrica; C: in una fibrocellula miocardica.



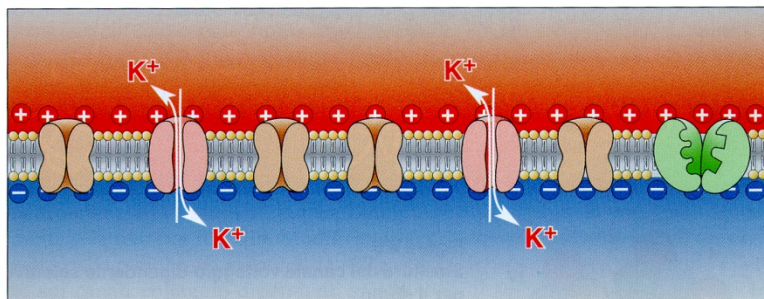
(a)



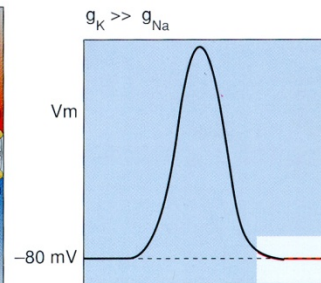
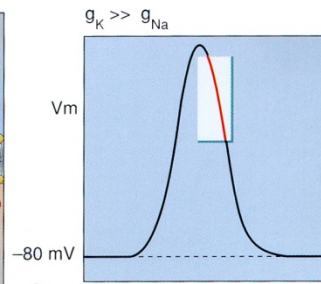
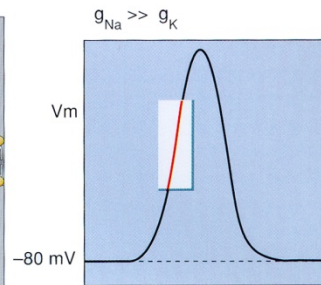
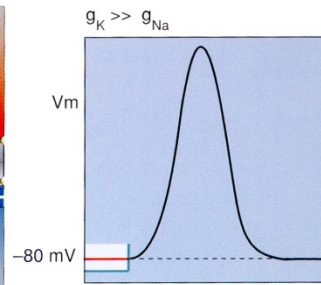
(b)



(c)



(d)



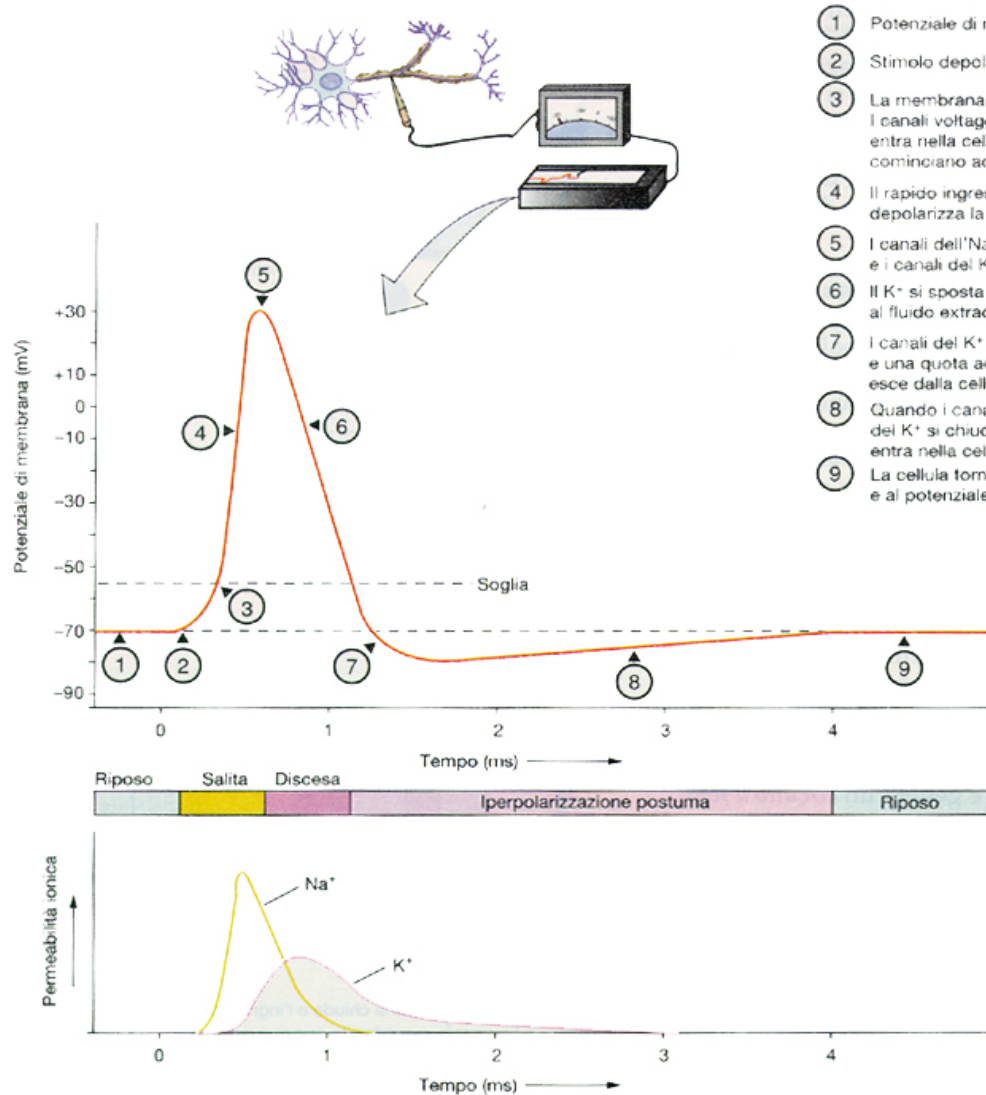
a) assumiamo che il neurone ideale sia permeabile solo al K^+ , per cui $V_m = E_K$

b) quando si aprono i canali del Na^+ , $g_{Na} \gg g_K$ e V_m tende a E_{Na}

c) i canali del Na^+ si chiudono e si aprono di più quelli del K^+ , per cui $g_K \gg g_{Na}$ e V_m va verso E_K

d) quando $V_m = E_K$ si ritorna allo stato di riposo

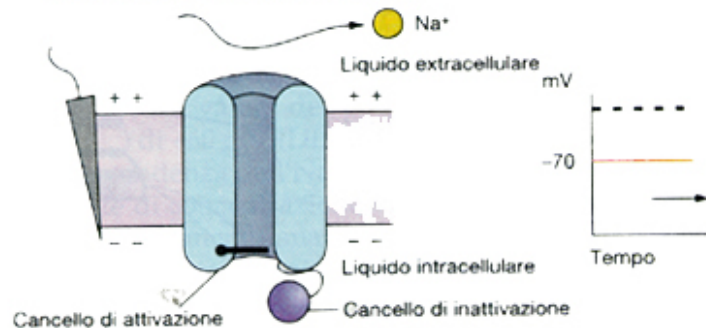
Il potenziale d'azione



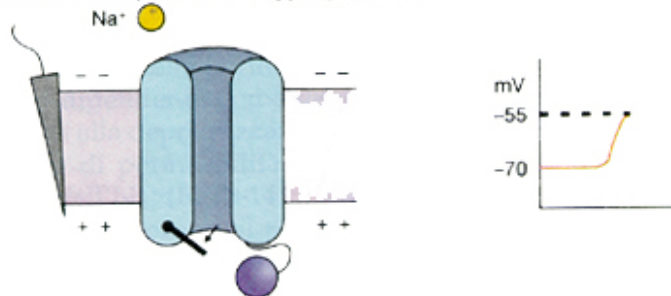
- 1 Potenziale di membrana a riposo
- 2 Stimolo depolarizzante
- 3 La membrana si depolarizza fino alla soglia. I canali voltaggio-dipendenti dell'Na⁺ si aprono e l'Na⁺ entra nella cellula. I canali voltaggio-dipendenti del K⁺ cominciano ad aprirsi lentamente.
- 4 Il rapido ingresso di Na⁺ depolarizza la cellula.
- 5 I canali dell'Na⁺ si chiudono e i canali del K⁺, più lenti, si aprono.
- 6 Il K⁺ si sposta dalla cellula al fluido extracellulare.
- 7 I canali del K⁺ restano aperti e una quota aggiuntiva di K⁺ esce dalla cellula iperpolarizzandola.
- 8 Quando i canali voltaggio-dipendenti del K⁺ si chiudono, un po' di Na⁺ entra nella cellula attraverso i canali non regolati.
- 9 La cellula torna alla permeabilità ionica di riposo e al potenziale di membrana a riposo.

I canali per il Na^+ sono normalmente chiusi (a) e si aprono (b) sempre per un tempo breve, meno di 1 msec (c). Se la depolarizzazione permane, una porzione globulare della proteina-canale oscilla verso l'alto e chiude il poro, che allora si dice essere inattivato (d).

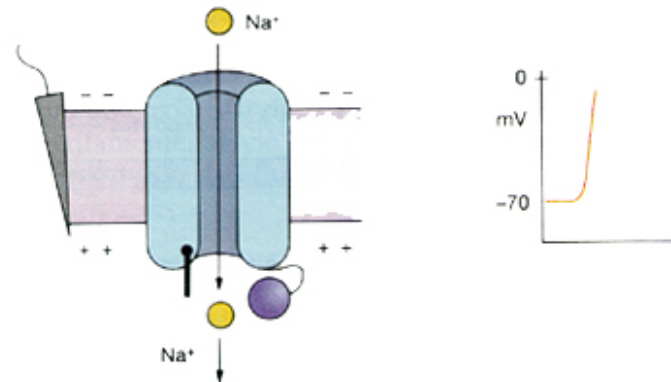
(a) Al potenziale di membrana a riposo, il cancello di attivazione chiude il canale.



(b) Lo stimolo depolarizzante raggiunge il canale.

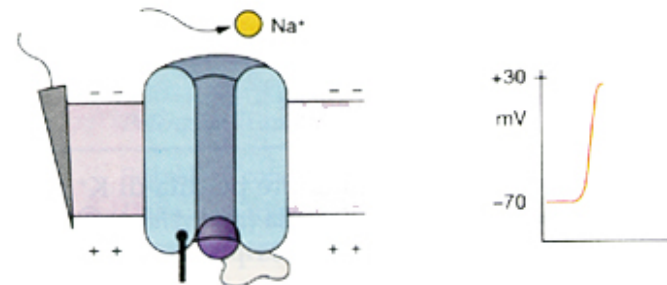


(c) Con l'attivazione il cancello si apre, l' Na^+ entra nella cellula.

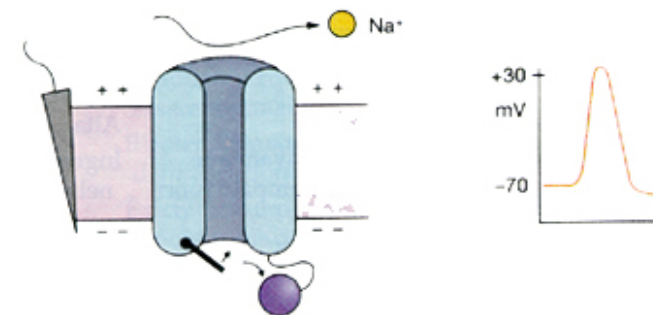


Quando la membrana si ripolarizza, il poro si chiude e la porzione globulare si sposta, tornando alla porzione iniziale. Il canale, chiuso, torna così ad essere attivo (e).

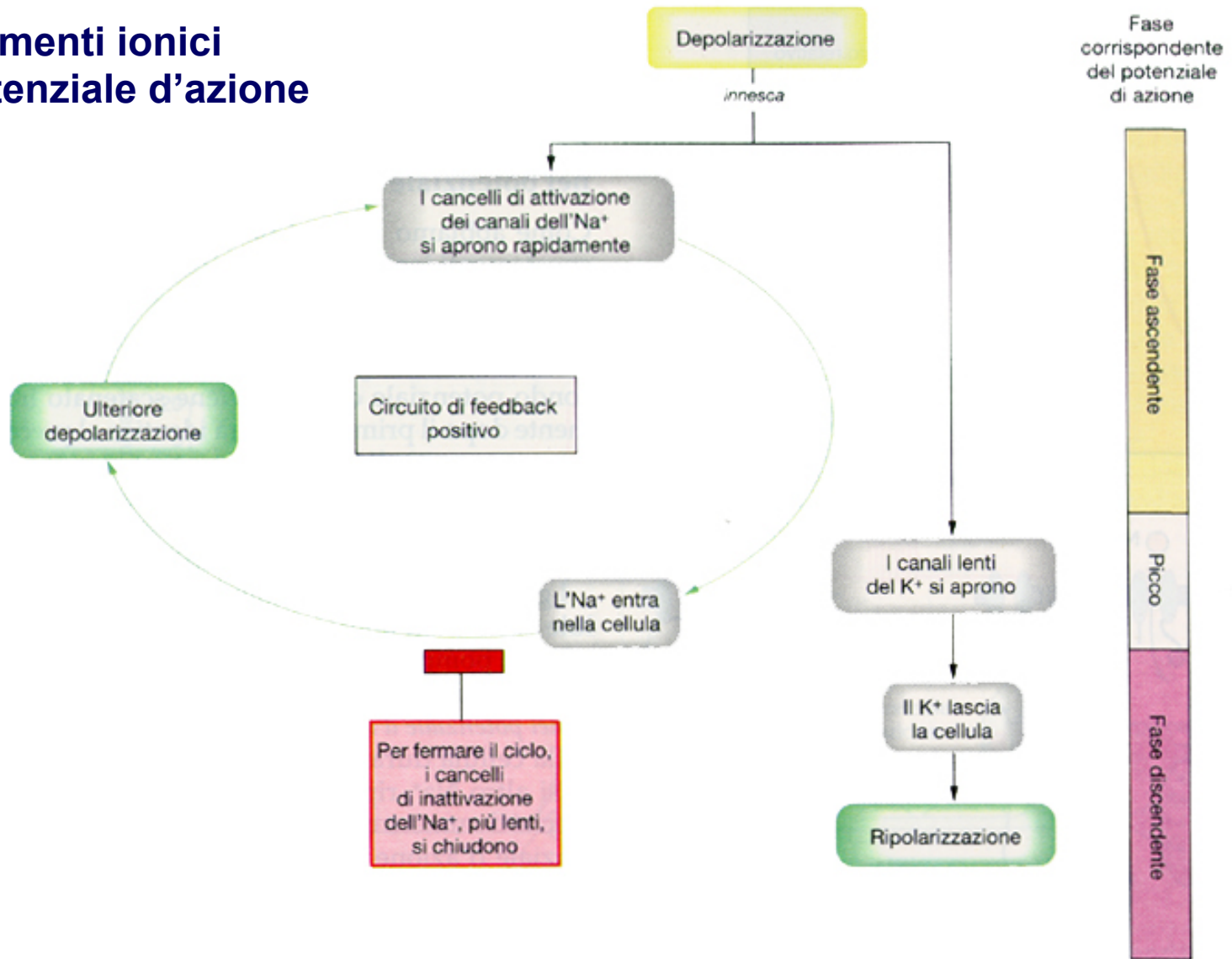
(d) Il cancello di inattivazione si chiude e l'ingresso di Na^+ cessa.



(e) Durante la ripolarizzazione causata dall'uscita di K^+ dalla cellula, i due cancelli tornano alle loro posizioni originarie.



Movimenti ionici e potenziale d'azione



Proprietà del p.d.a.

- **livello soglia**
- **“tutto o nulla”**
- **inattivazione da voltaggio**
- **refrattarietà**
- **accomodazione**

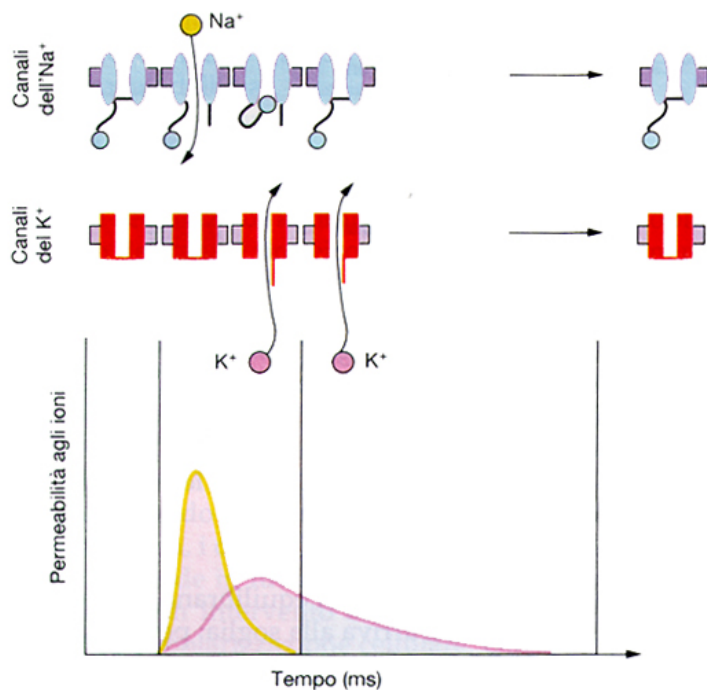
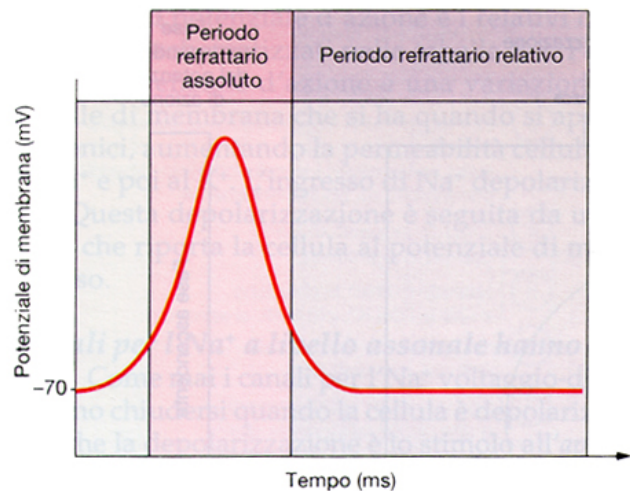
Periodi refrattari: assoluto e relativo

Il doppio cancello dei canali per il Na^+ ha un ruolo fondamentale nei fenomeni di refrattarietà.

I potenziali d'azione non possono sovrapporsi a causa dei (o grazie ai) periodi refrattari.

Nel **periodo refrattario assoluto** un nuovo potenziale d'azione non può partire a causa del fatto che i canali del Na^+ non sono tornati alla conformazione di partenza.

Nel **periodo refrattario relativo** un potenziale d'azione può essere generato solo da uno stimolo molto intenso.



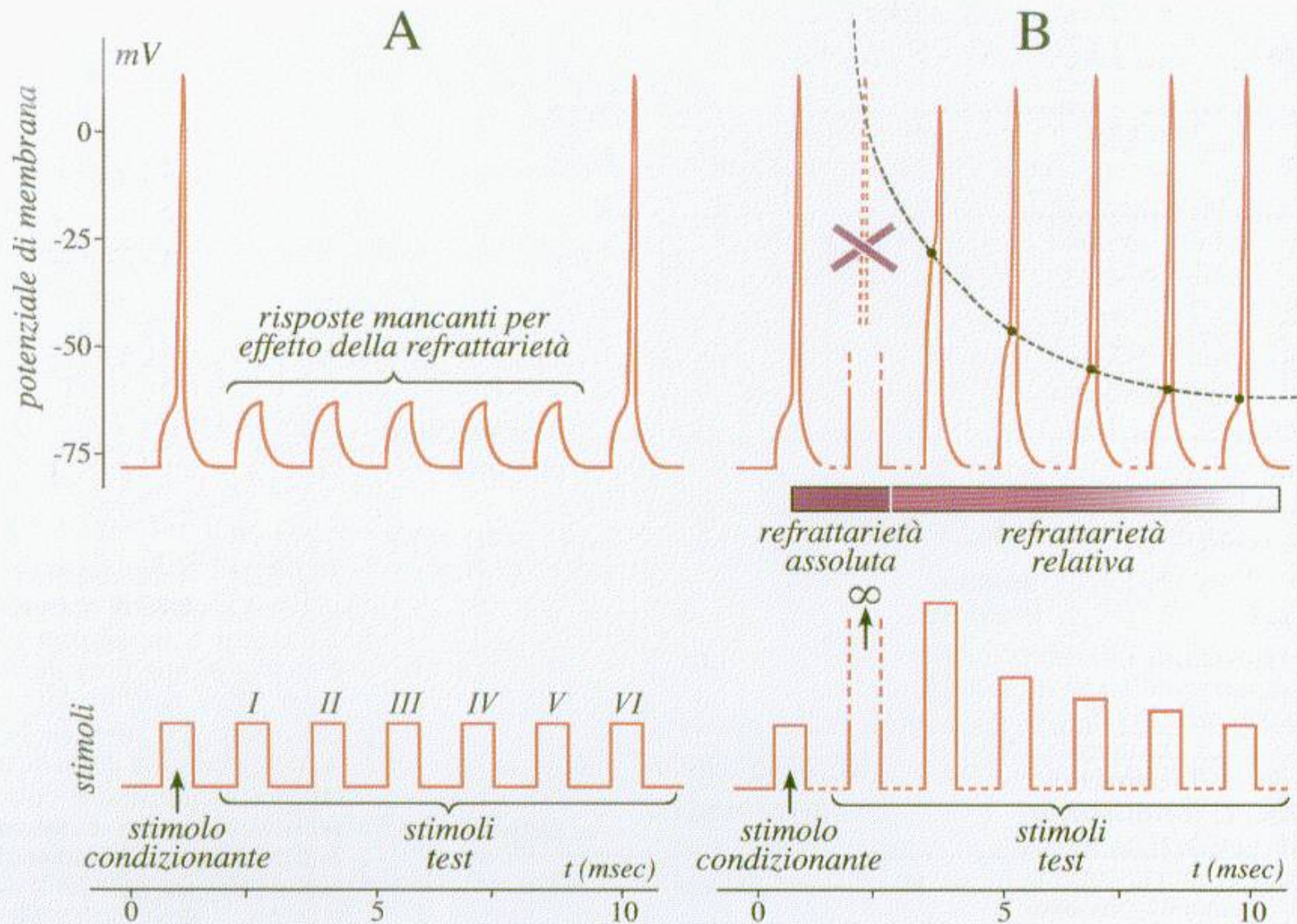
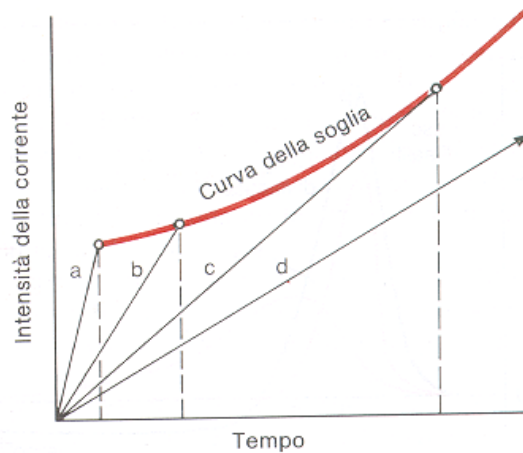
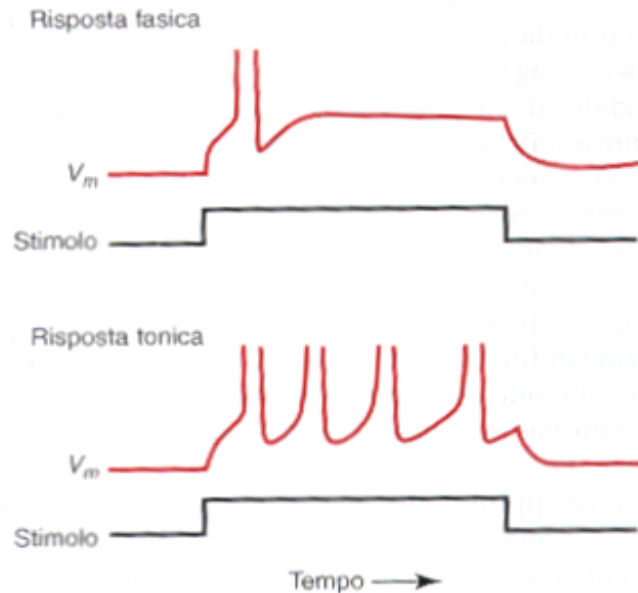


Fig. 5.21 - Il fenomeno della refrattarietà. A: dopo un potenziale d'azione evocato da uno stimolo "condizionante" *liminare*, devono trascorrere circa 10 millisecondi affinché uno degli stimoli "test" di uguale intensità (I, II, III, IV, V, VI) riesca ad evocare un secondo potenziale d'azione. B: immediatamente dopo un potenziale d'azione, la refrattarietà è *assoluta* per cui uno stimolo di qualsiasi intensità è inefficace. Successivamente la refrattarietà diventa *relativa*; è allora possibile evocare un secondo potenziale d'azione, purché lo stimolo "test" sia *sufficientemente elevato*. In questa fase la soglia, partendo da un valore infinitamente elevato, ritorna gradualmente al livello di riposo.

L'Accomodazione e L'Adattamento



La stimolazione con impulsi sottosoglia comporta una diminuzione dell'eccitabilità del neurone: si osserva un innalzamento del potenziale di soglia. È un fenomeno tempo dipendente

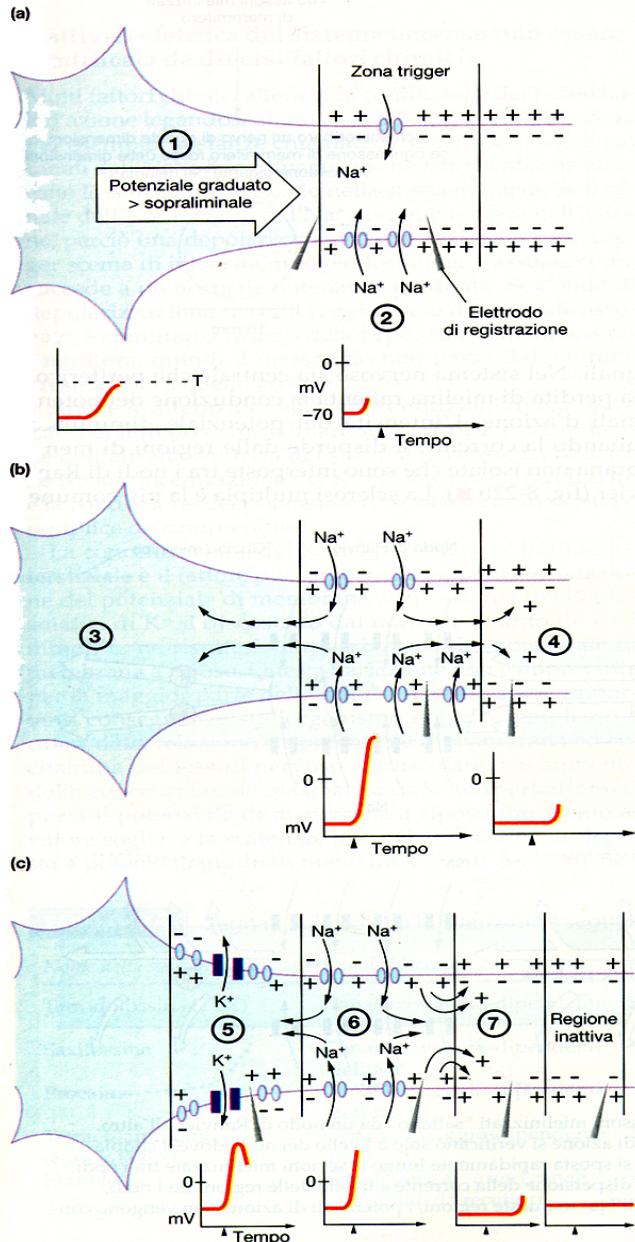


Se delle cellule eccitabili vengono continuamente stimulate con una corrente depolarizzante si possono osservare due diversi comportamenti:

- Risposte Fasiche (*rapido adattamento*)
- Risposte Toniche (*lento adattamento*)

Potenziale d'azione e conduzione

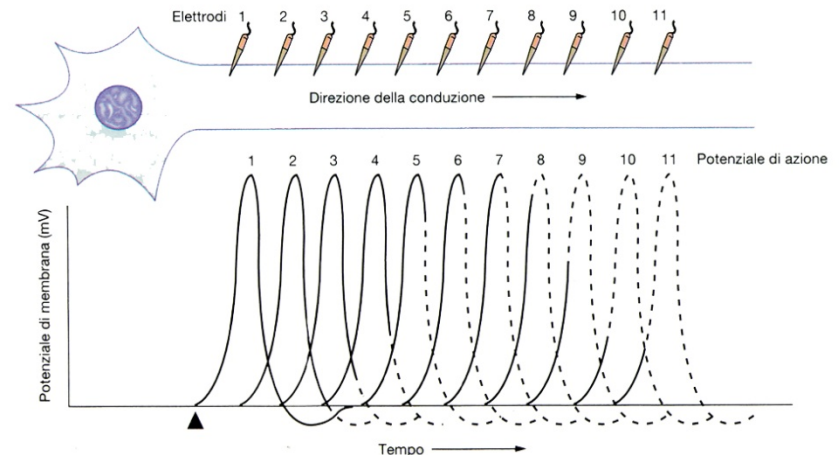
Il movimento ad alta velocità di un potenziale d'azione lungo un assone è chiamato **conduzione**. Il potenziale non perde di intensità lungo il percorso e può propagarsi solo in una direzione: verso la terminazione assonale.



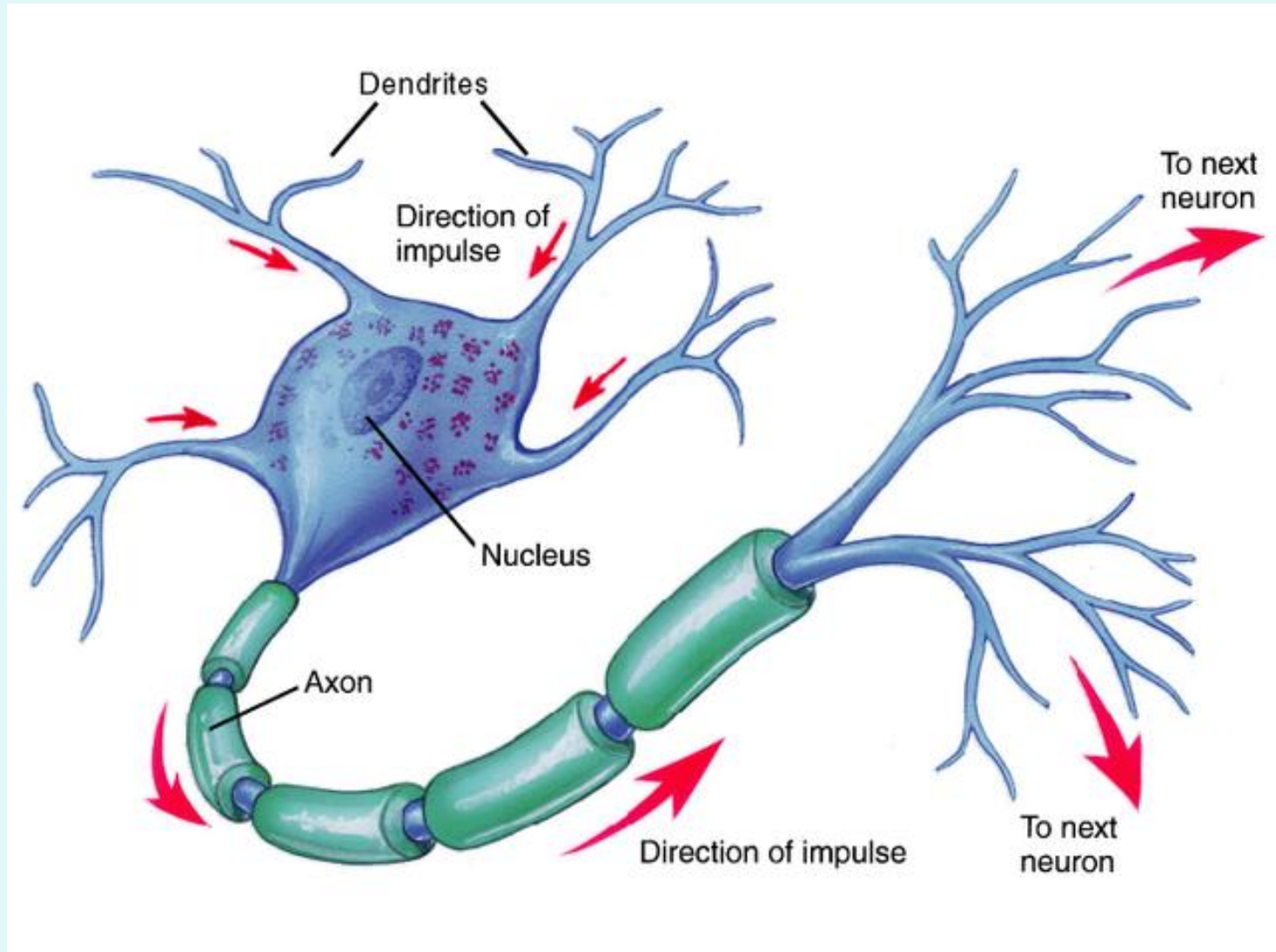
(a) Caduta dei mattoncini del domino



(b)



Direzione di un impulso



Intensità dello stimolo: il ruolo della frequenza

