

Tutto in una pipetta!

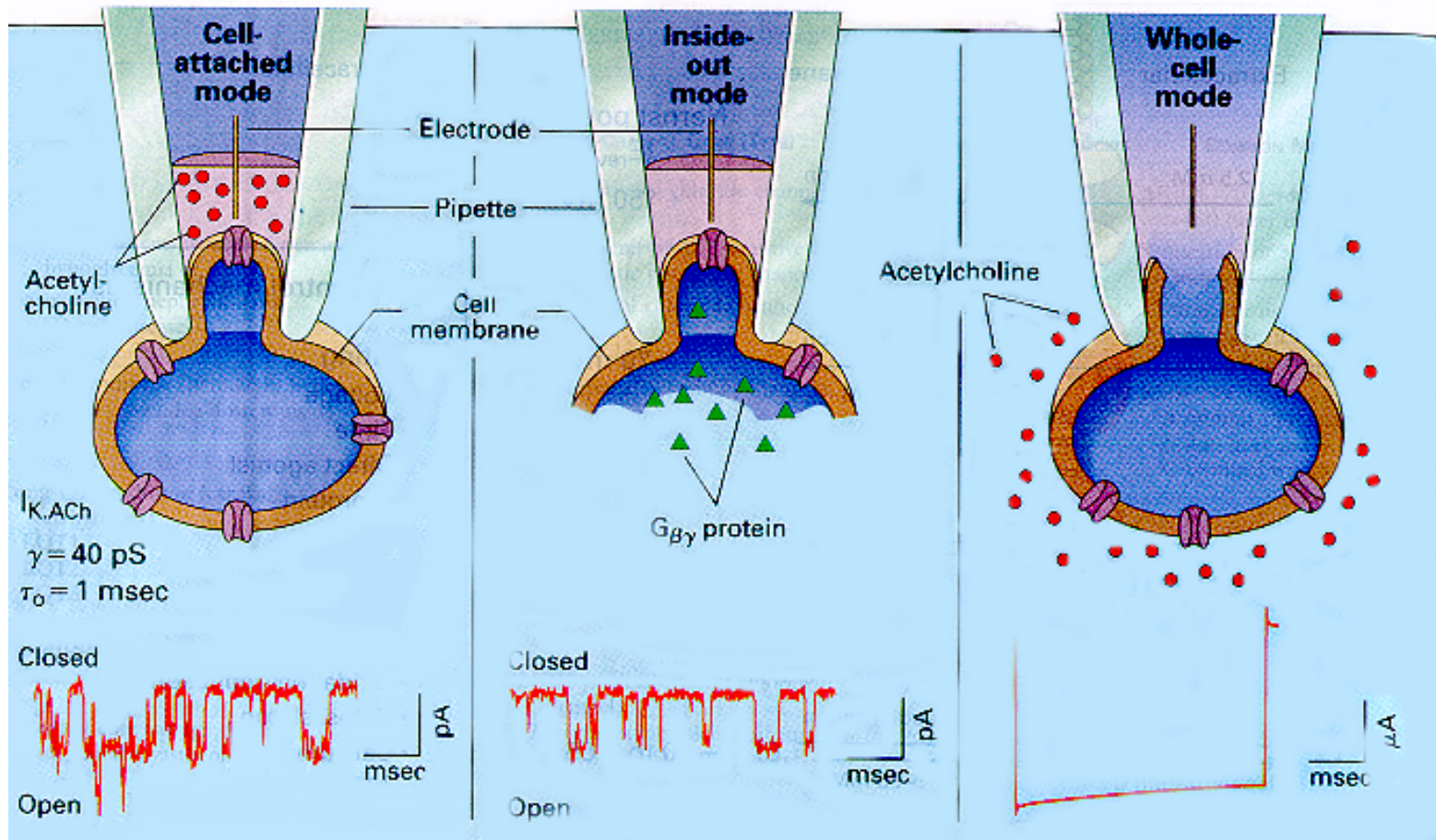
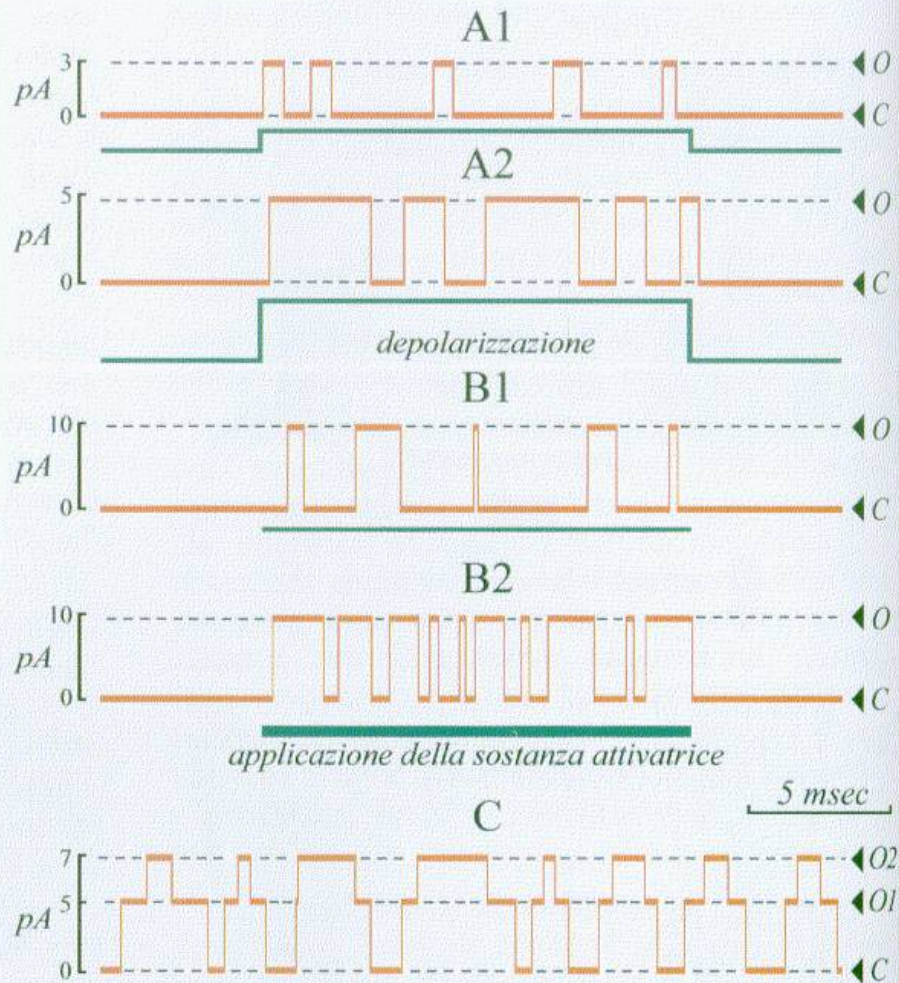


Fig. 5.17 - Rappresentazione idealizzata di correnti di singolo canale. *O*: stato aperto ("open"); *C*: stato chiuso ("closed"). A1 e A2: correnti di un singolo canale voltaggio-dipendente, attivato da due diversi livelli di depolarizzazione ($A2 > A1$); notare la diversa durata dello stato aperto e la diversa ampiezza delle correnti. B1 e B2: correnti di un singolo canale chimicamente-attivabile; la specifica sostanza attivatrice è somministrata a due diverse concentrazioni ($B2 > B1$). *C*: corrente di un canale che presenta due diversi stati aperti (*O1* ed *O2*), caratterizzati da due conduttanze diverse.



Review delle equazioni più importanti

Eq Fick

$$J = DA (\Delta c / \Delta x)$$

Forza dovuta al gradiente di conc

$$F_d = -RT/F \cdot 1/C (dC/dx)$$

Forza dovuta al gradiente di voltaggio

$$F_e = -(z)(dV/dx)$$

Equazione di Nernst

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

Equazione della conduttanza

$$V_m = [(g_{Na} E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl} E_{Cl}) + (I_{Na} + I_K + I_{Cl})] / (g_{Na} + g_K + g_{Cl})$$

Equazione di Goldman_Hodgkin_Katz

$$\Delta E_{ioni} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{P_K [K^+]_E + P_{Na} [Na^+]_E + P_{Cl} [Cl^-]_I}{P_K [K^+]_I + P_{Na} [Na^+]_I + P_{Cl} [Cl^-]_E}$$

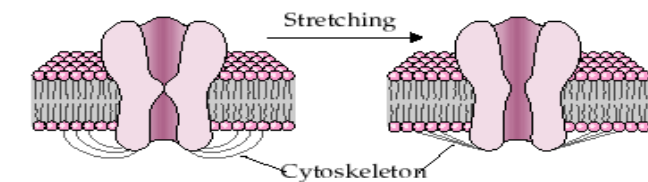
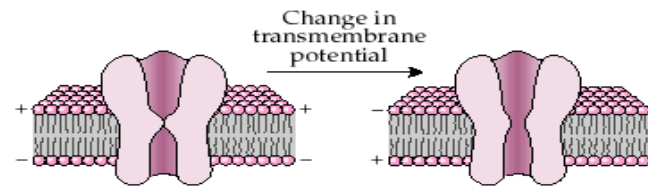
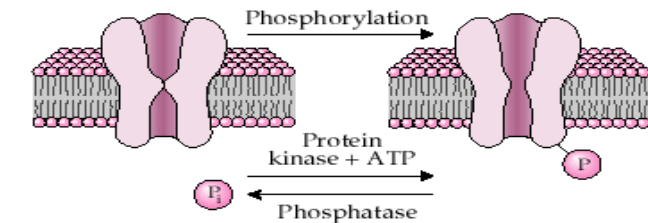
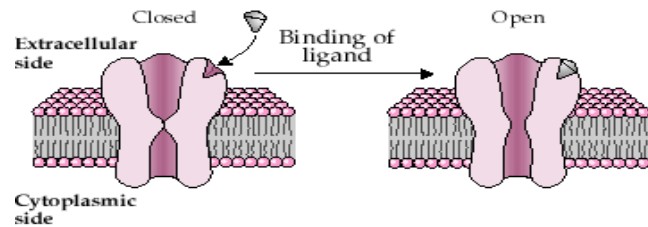
I Canali Ionici

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.



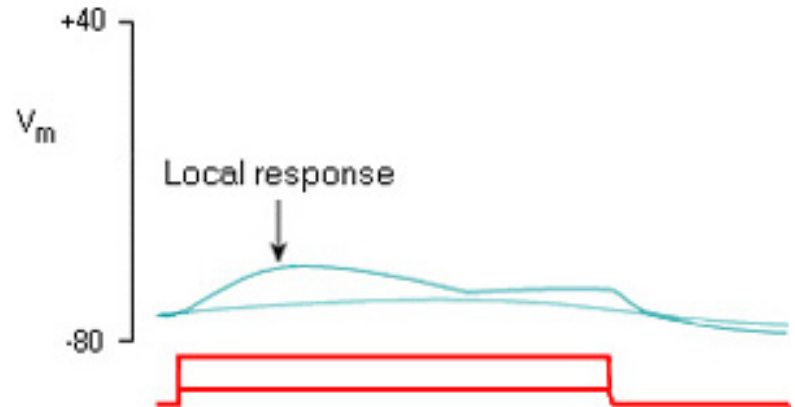
Canali ionici aperti da ligando

Canali ionici aperti da voltaggio

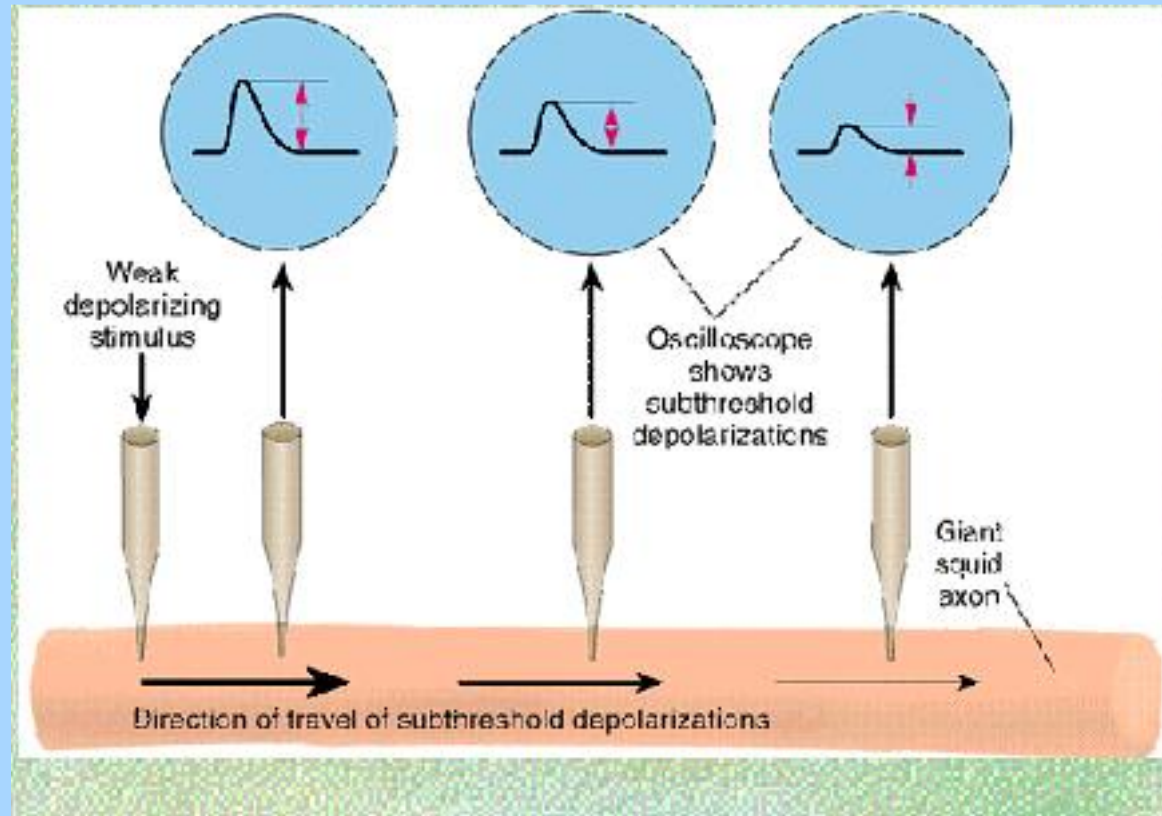
Canali ionici aperti da "stiramento"

Risposta locale

- Questa depolarizzazione, chiamata risposta locale, è dovuta all'apertura dei canali del Na^+ a potenziale di soglia.
- Ripensando all'equazione della conduttanza, ricorda che quando la conduttanza di uno ione aumenta, il potenziale di membrana si muove verso il potenziale di equilibrio per quello ione. Pertanto, quando i canali del Na^+ a potenziale di soglia si aprono e aumenta la conduttanza di membrana per Na^+ , la membrana depolarizza come il potenziale
- Poiché c'è solo un piccolo e transiente incremento di conduttanza di questi canali del sodio a potenziale di soglia in risposta ad una piccola corrente depolarizzante, la risposta locale è transiente anch'essa.



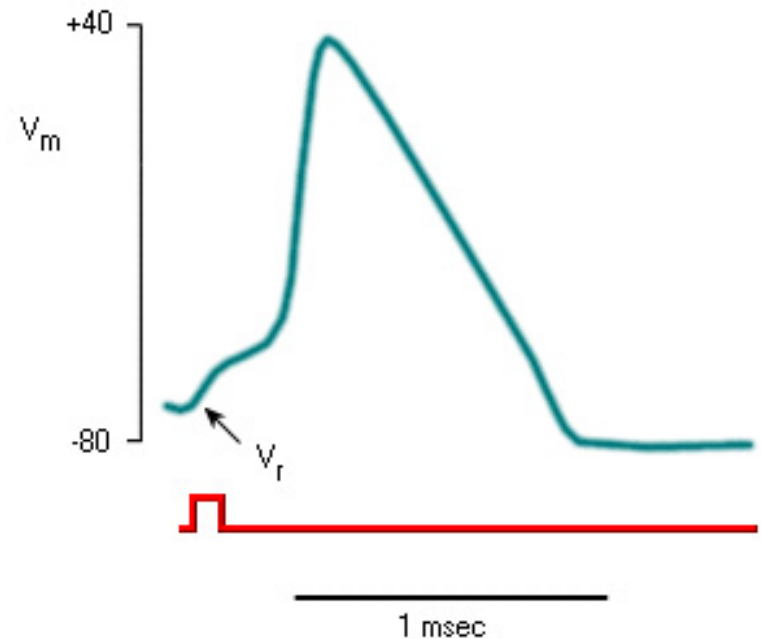
I potenziali locali si propagano con decremento.



I potenziali locali si propagano con decremento e sono caratterizzati da flussi locali di corrente che depolarizzano zone contigue che, a loro volta, depolarizzate, creano altri flussi di corrente che depolarizzano altre zone di membrana contigue.

Potenziale soglia

La figura illustra la risposta di una fibra nervosa ad una corrente un pochino più ampia. Quando la depolarizzazione risultante è un po' oltre un potenziale critico chiamato potenziale soglia (generalmente circa 10 mV sopra il potenziale di riposo come indicato dalla freccia in figura) la conduttanza dei canali del sodio voltaggio operati aumenta drasticamente e genera un potenziale d'azione.

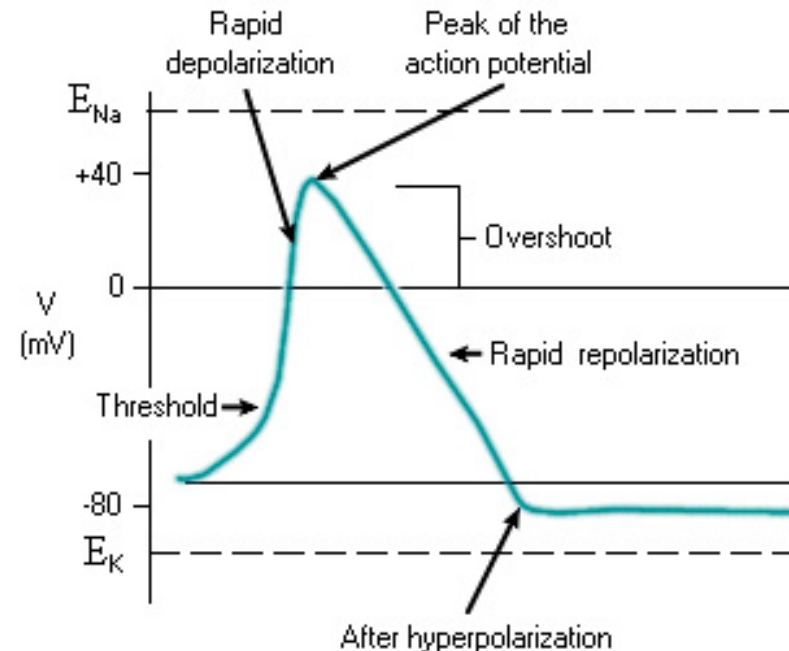


Potenziale d'azione

Una volta che viene raggiunto il potenziale soglia, la cellula si depolarizza rapidamente. Un termine descrittivo di questa fase è fase di depolarizzazione rapida. E' anche chiamata fase ascendente. Notare che il potenziale di membrana depolarizza oltre lo zero prima che torni indietro verso il potenziale di riposo iniziale. La parte del potenziale d'azione dove V_m è maggiore di zero è detta fase di overshoot del potenziale d'azione.

Il picco del potenziale d'azione tende ma non raggiunge mai E_{Na} (+60mV).

Dopo il picco del potenziale d'azione, la cellula rapidamente ripolarizza tornando al potenziale di riposo iniziale. Un termine per descrivere questa fase è fase di ripolarizzazione rapida del potenziale d'azione. E' anche detta fase di caduta.



I Potenziali d'azione

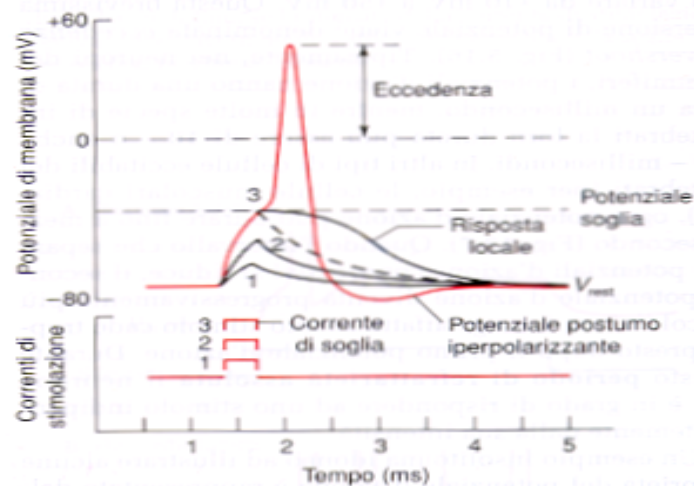
I potenziali d'azione sono variazioni transitorie del potenziale di riposo (V_m), tipici delle cellule eccitabili (neuroni, muscolo) ma anche di cellule secernenti e protozoi.

La genesi di un potenziale d'azione dipende da tre fattori:

Trasporto attivo degli ioni operato da proteine specifiche di membrana in grado di mantenere una differente concentrazione ionica ai lati della membrana citoplasmatica.

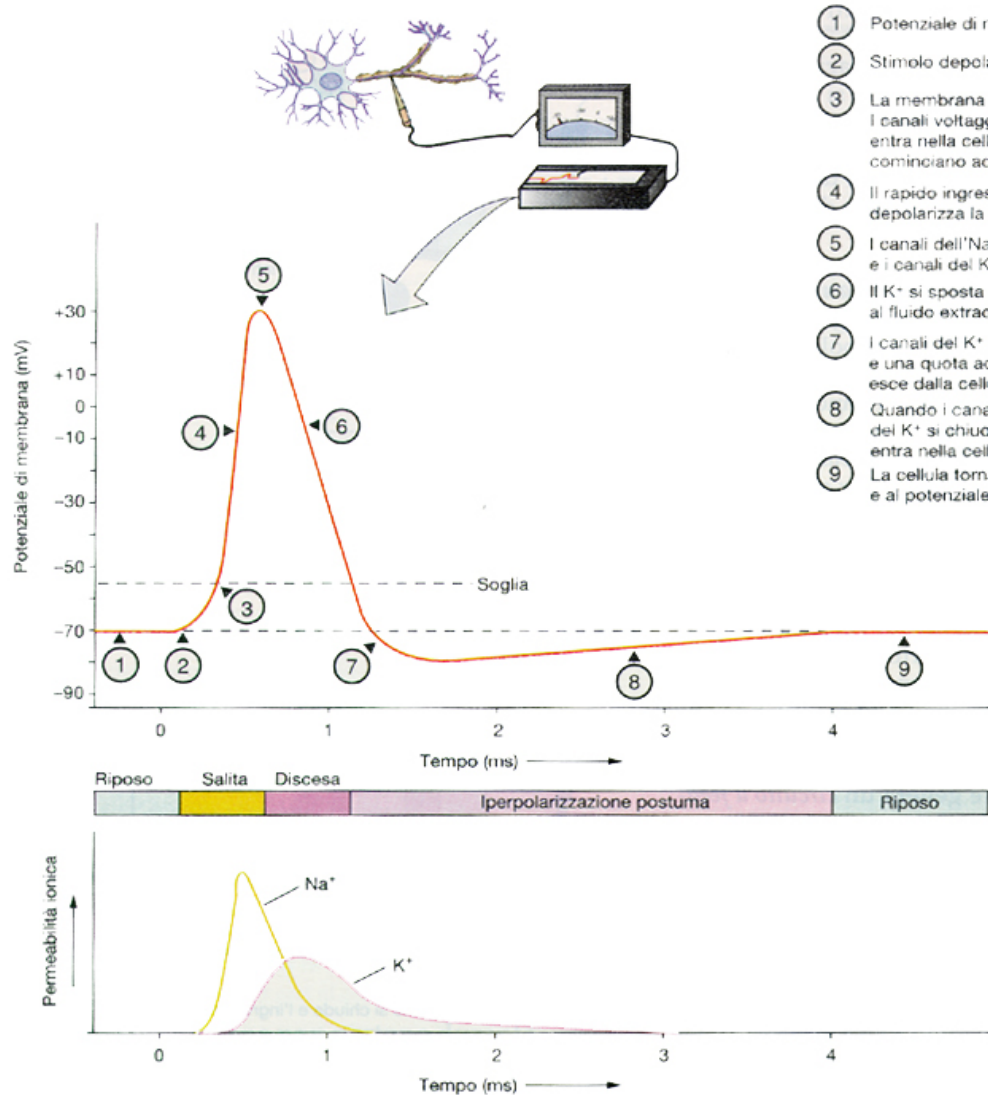
Presenza di un gradiente elettrochimico che costituisce la fonte di energia potenziale

Apertura di canali ionici selettivi che permette il fluire degli ioni secondo i relativi gradienti di concentrazione.

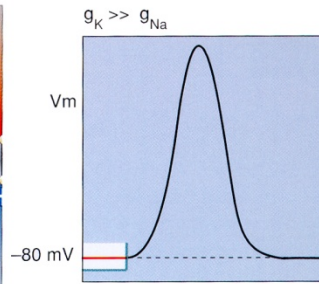
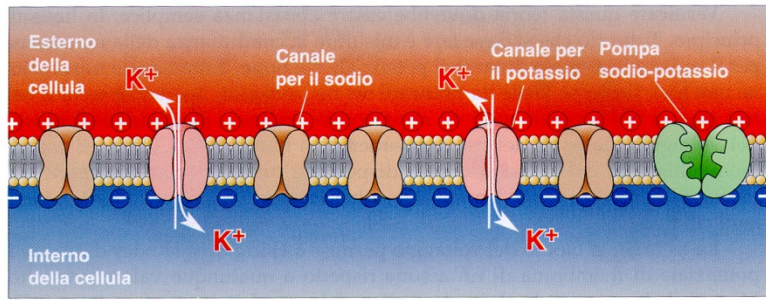


E' un evento del tipo "tutto o nulla", una volta innescato, il potenziale d'azione produrrà una variazione del potenziale di membrana della stessa ampiezza e con lo stesso andamento temporale.

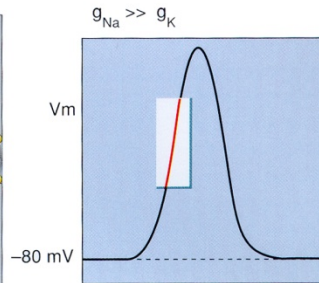
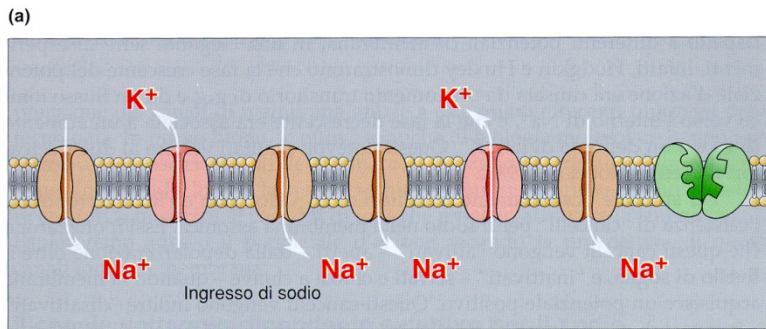
Il potenziale d'azione



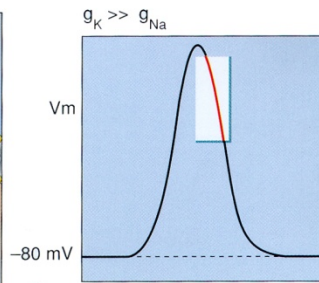
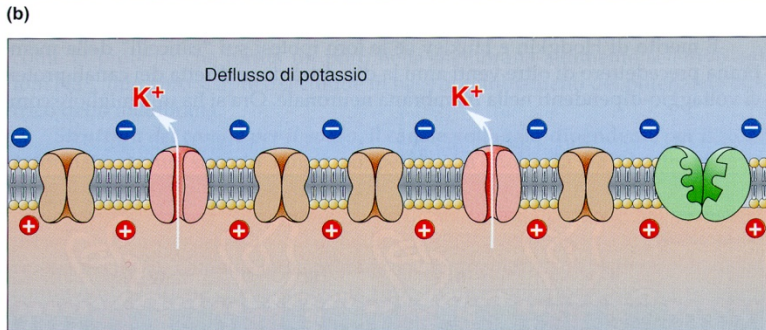
- 1 Potenziale di membrana a riposo
- 2 Stimolo depolarizzante
- 3 La membrana si depolarizza fino alla soglia. I canali voltaggio-dipendenti dell' Na^+ si aprono e l' Na^+ entra nella cellula. I canali voltaggio-dipendenti del K^+ cominciano ad aprirsi lentamente.
- 4 Il rapido ingresso di Na^+ depolarizza 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 addizionale 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.



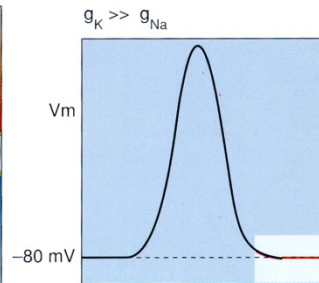
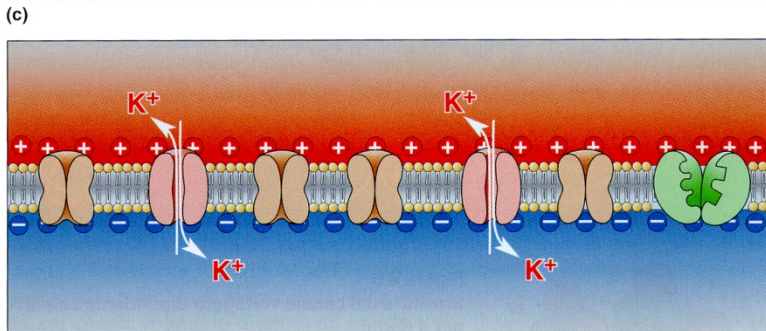
a) assumiamo che il neurone ideale sia permeabile solo al K^+ , per cui $V_m = E_K$



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

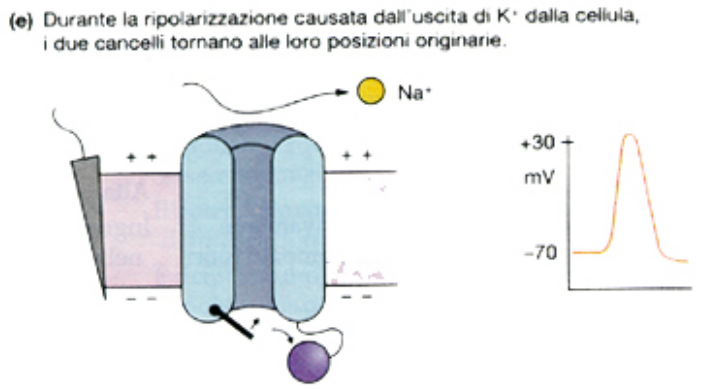
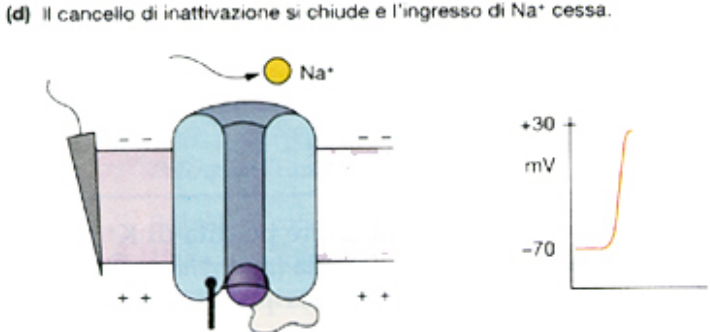
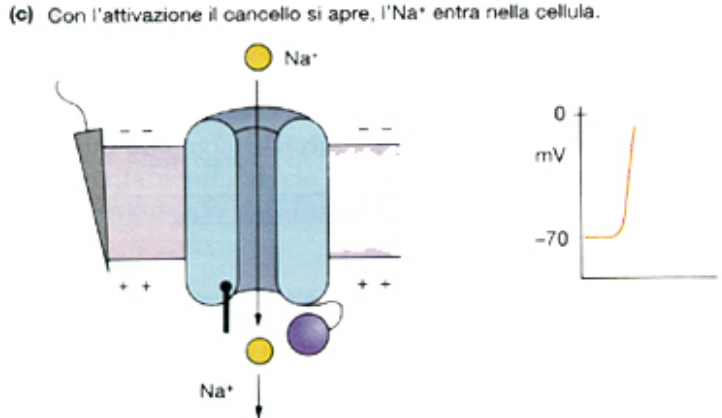
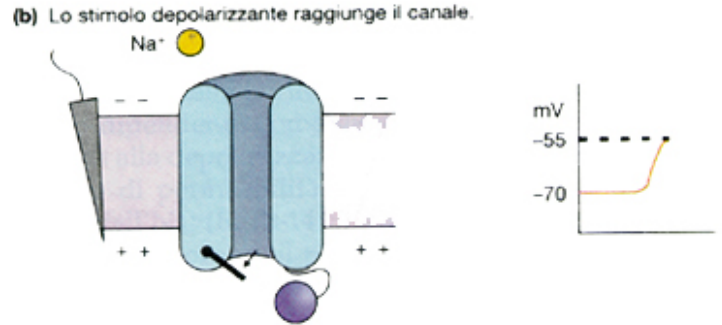
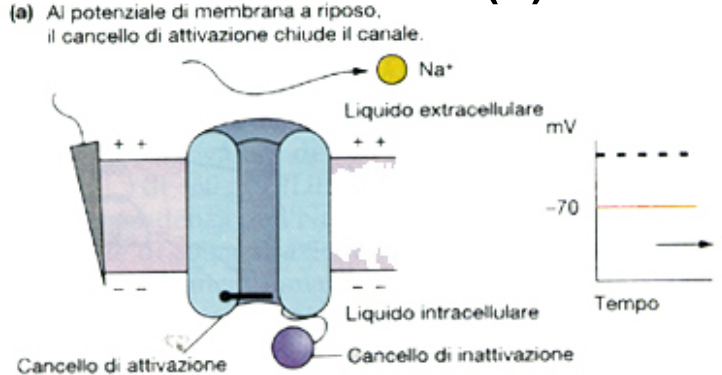


d) quando $V_m = E_K$ si ritorna allo stato di riposo

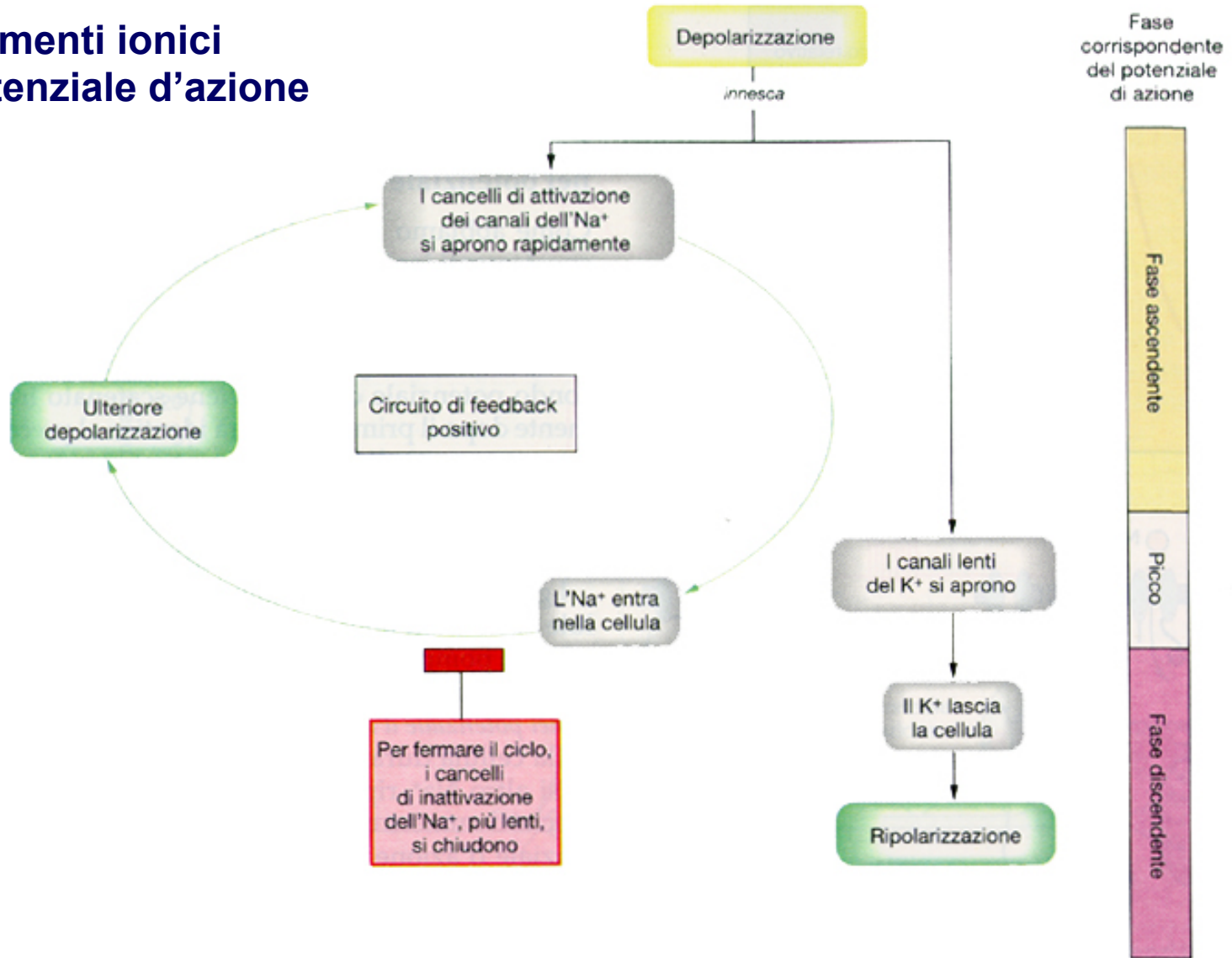
(d)

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).

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).



Movimenti ionici e potenziale d'azione



Proprietà del p.d.a.

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

Potenziali d'azione

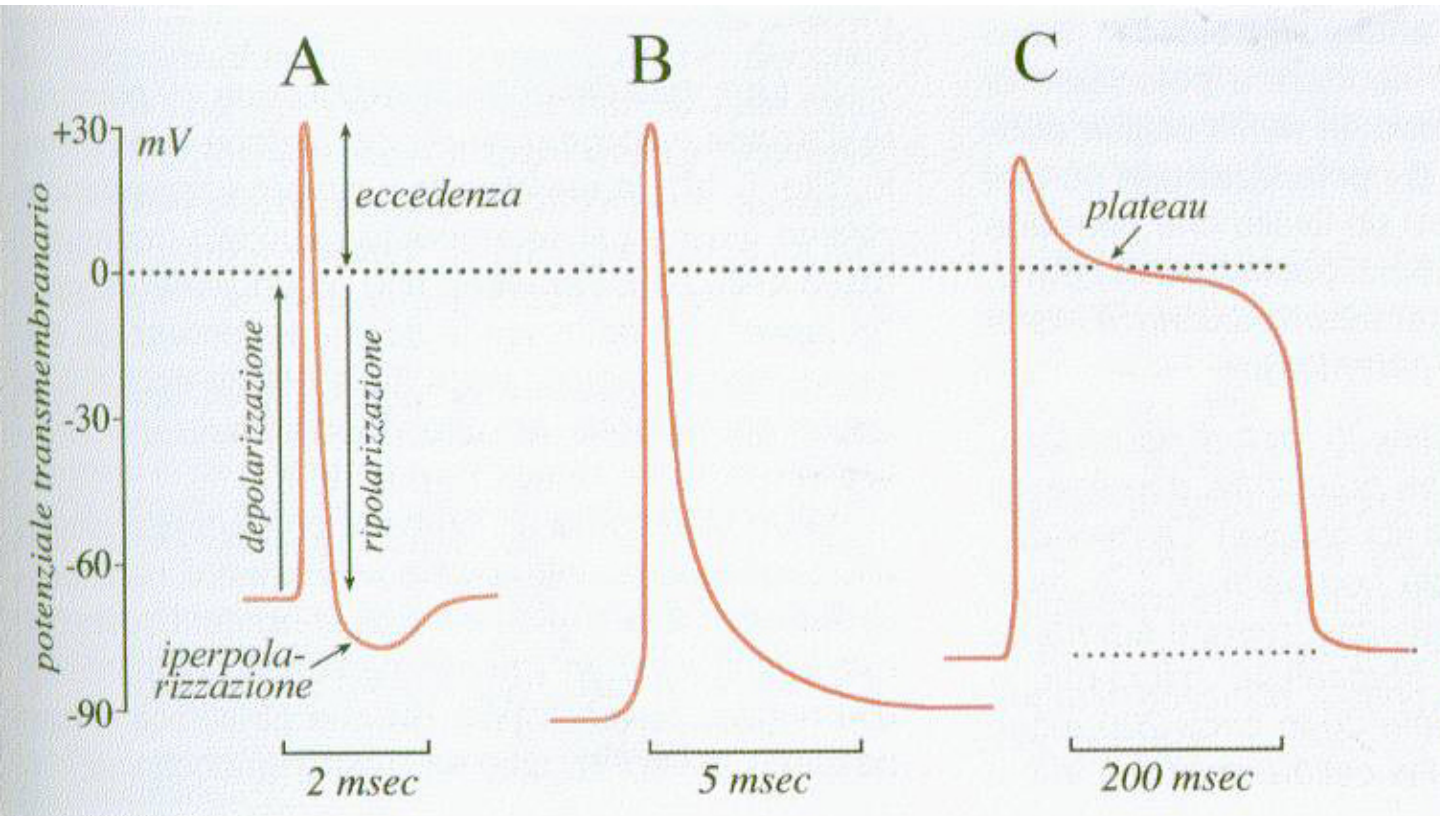
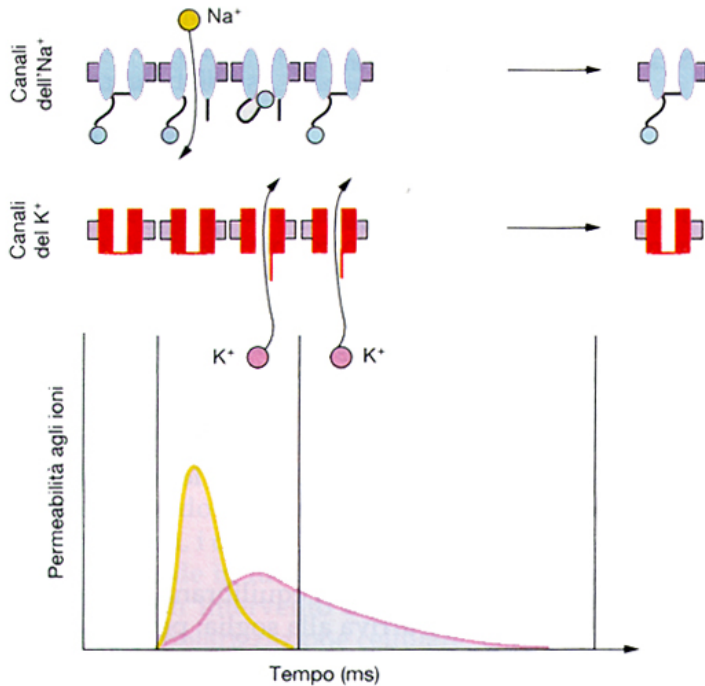
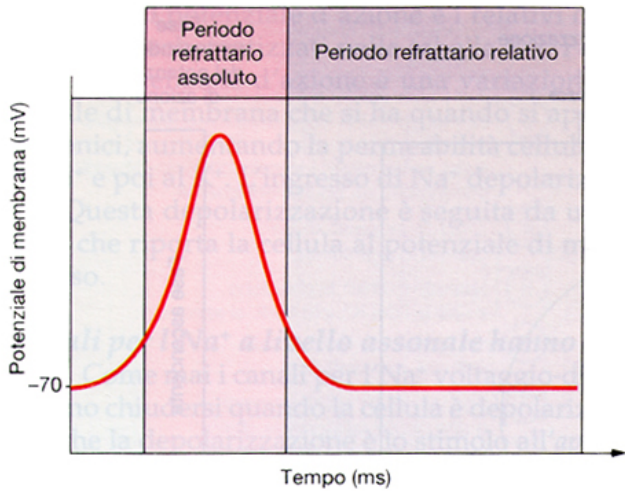


Fig. 5.18 - Esempi di potenziali d'azione di diversa forma e durata. A: in una fibra nervosa; B: in una fibra muscolare scheletrica; C: in una fibrocellula miocardica.



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

Il potenziale d'azione nella realtà

Kenneth C. Cole (dispositivo del *blocco del voltaggio*)

Alan Hodgkin e Andrew Huxley anni '50 dimostrarono che la fase crescente del p.d.a. era causata da aumento transitorio di g_{Na} e la fase decrescente da un aumento di g_K e deflusso di K^+

Proposero l'esistenza di cancelli per il Na^+ sia di attivazione (in seguito a depolarizzazione) che di inattivazione (quando si ha inversione di potenziale). I canali possono riaprirsi quando il potenziale ritorna negativo.

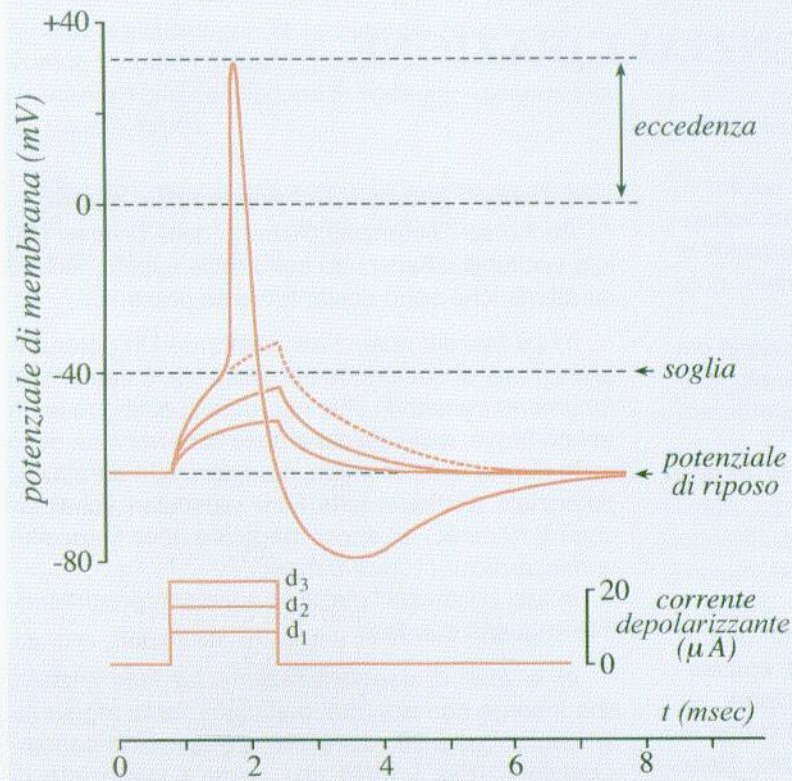


Fig. 5.19 - Potenziali sottoliminari e potenziale d'azione in una fibra nervosa gigante, evocati da impulsi di corrente depolarizzante di intensità crescente (d_1 , d_2 , d_3). Il potenziale d'azione insorge in corrispondenza dello stimolo (d_3) che porta la membrana a superare la soglia di eccitamento. Lo stimolo d_3 è *sopraliminare*, mentre gli altri due stimoli (d_1 e d_2) sono *sottoliminari*.

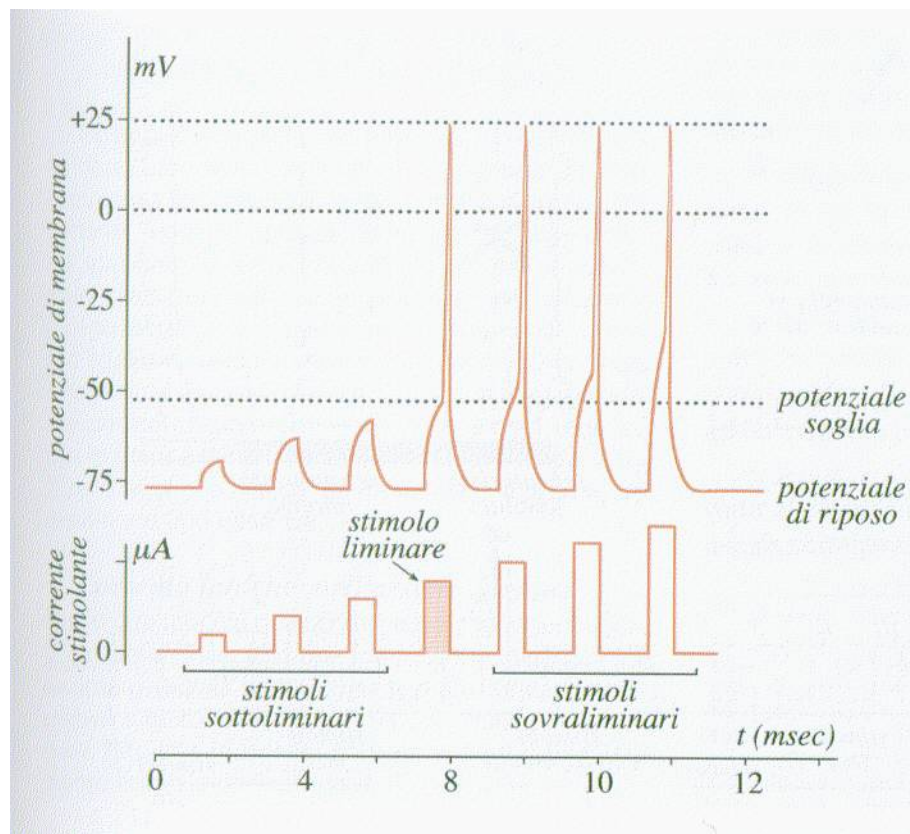


Fig. 5.20 - Relazione tra l'intensità degli impulsi di corrente depolarizzante e le risposte che essi evocano in una fibra nervosa. La legge "del tutto o del nulla" è dimostrata dal fatto che l'ampiezza del potenziale d'azione evocato dallo stimolo liminare è già *la massima possibile* e non aumenta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

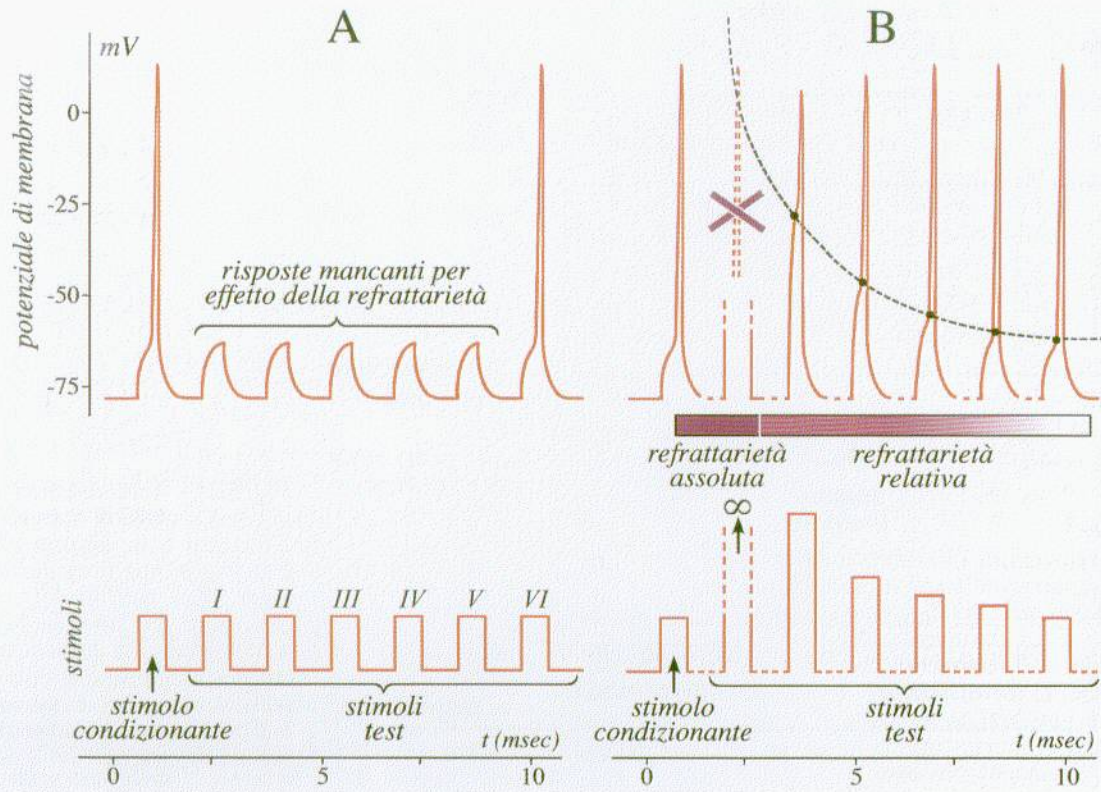


Fig. 5.21 - Il fenomeno della refrattarietà. A: dopo un potenziale d'azione evocato da uno stimolo "condizionante" *liminare*, devono trascorrere circa 10 millisecondi affinché uno degli stimoli "test" *di uguale intensità* (I, II, III, IV, V, VI) riesca ad evocare un secondo potenziale d'azione. B: 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.