

IL Potenziale d'Azione

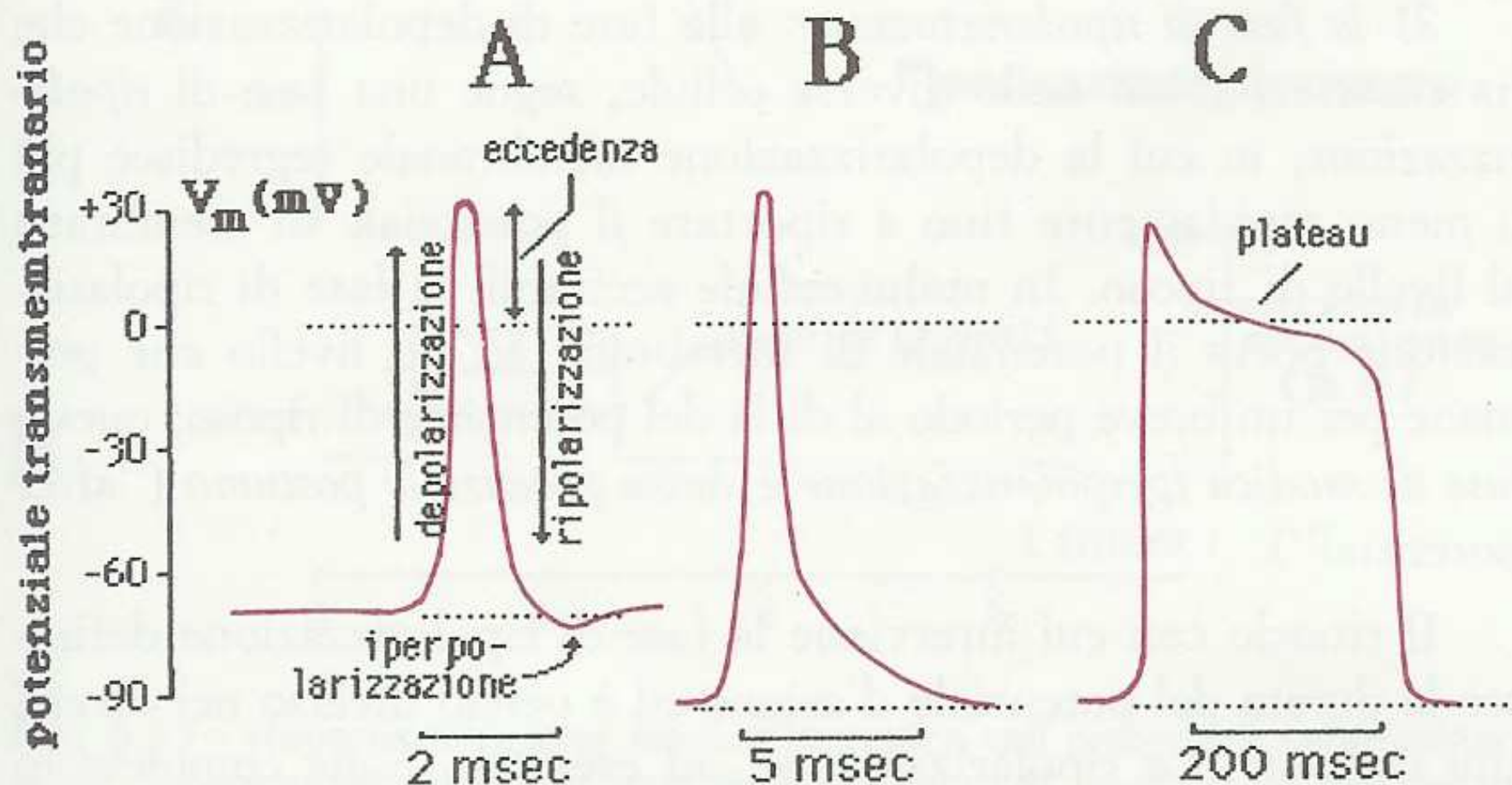


Fig. 6.26 - Esempi di potenziali d'azione di diversa forma e durata. **A:** In una fibra nervosa. **B:** In una fibra muscolare scheletrica. **C:** In una fibrocellula miocardica ventricolare.

Caratteri generali del potenziale d'azione

1. FASI DEL POTENZIALE D'AZIONE
2. LA SOGLIA
3. LA LEGGE DEL “TUTTO O NULLA”
4. LA REFRATTARIETA’

Valore Soglia

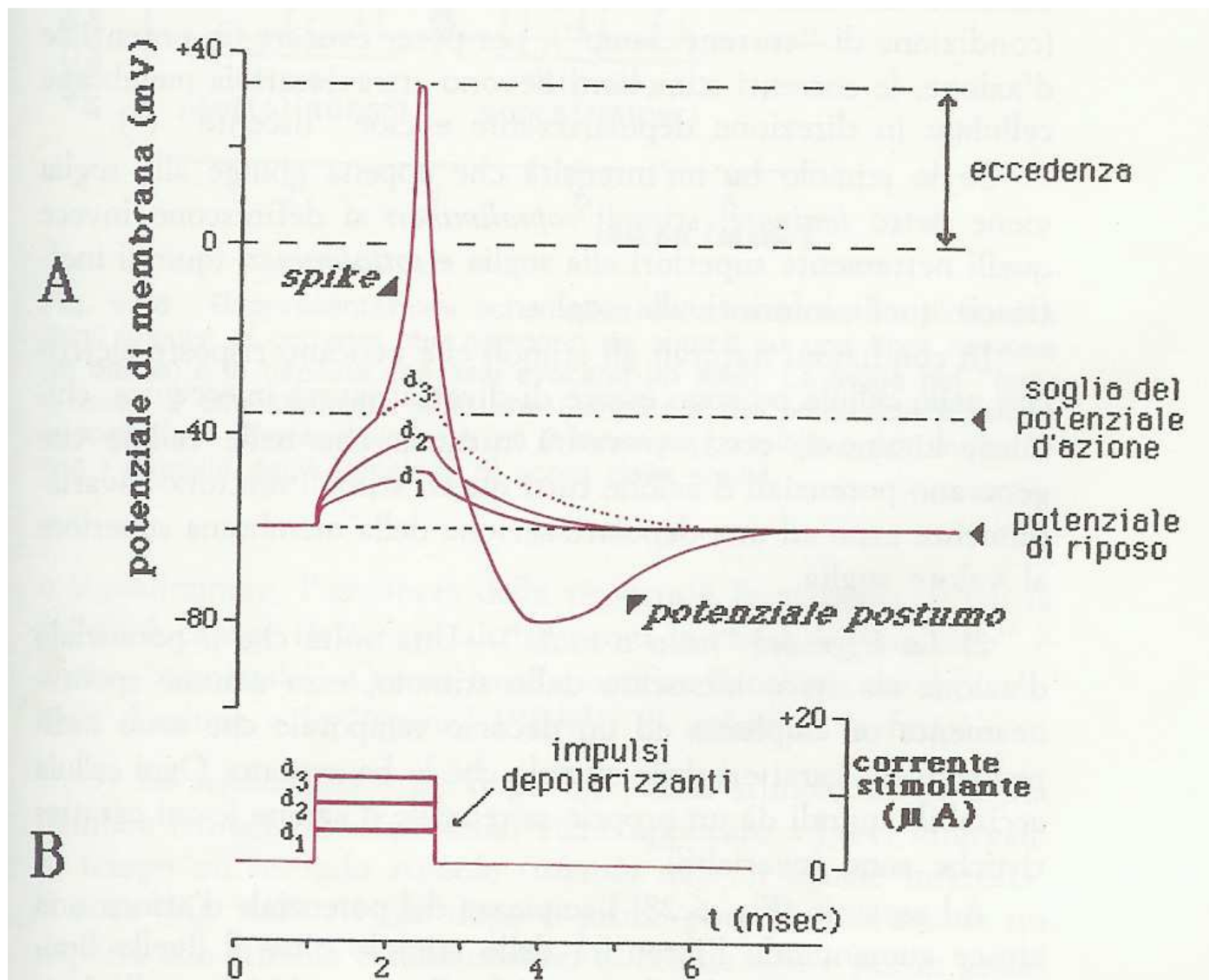


Fig. 6.27 - Rappresentazione semi-schematica dei potenziali sottoliminari e del potenziale d'azione in una fibra nervosa (**A**), evocati da impulsi di corrente depolarizzante (**B**) di intensità crescente (*d₁*, *d₂*, *d₃*). Il potenziale d'azione insorge in corrispondenza dello stimolo *d₃* che supera la soglia (che è cioè *sopraliminare*), mentre gli altri stimoli sono inefficaci perché *sottoliminari*.

Legge del “tutto o nulla”

Quando si supera la soglia la sequenza degli eventi ionici del potenziale d'azione non dipende più dalle caratteristiche dello stimolo.

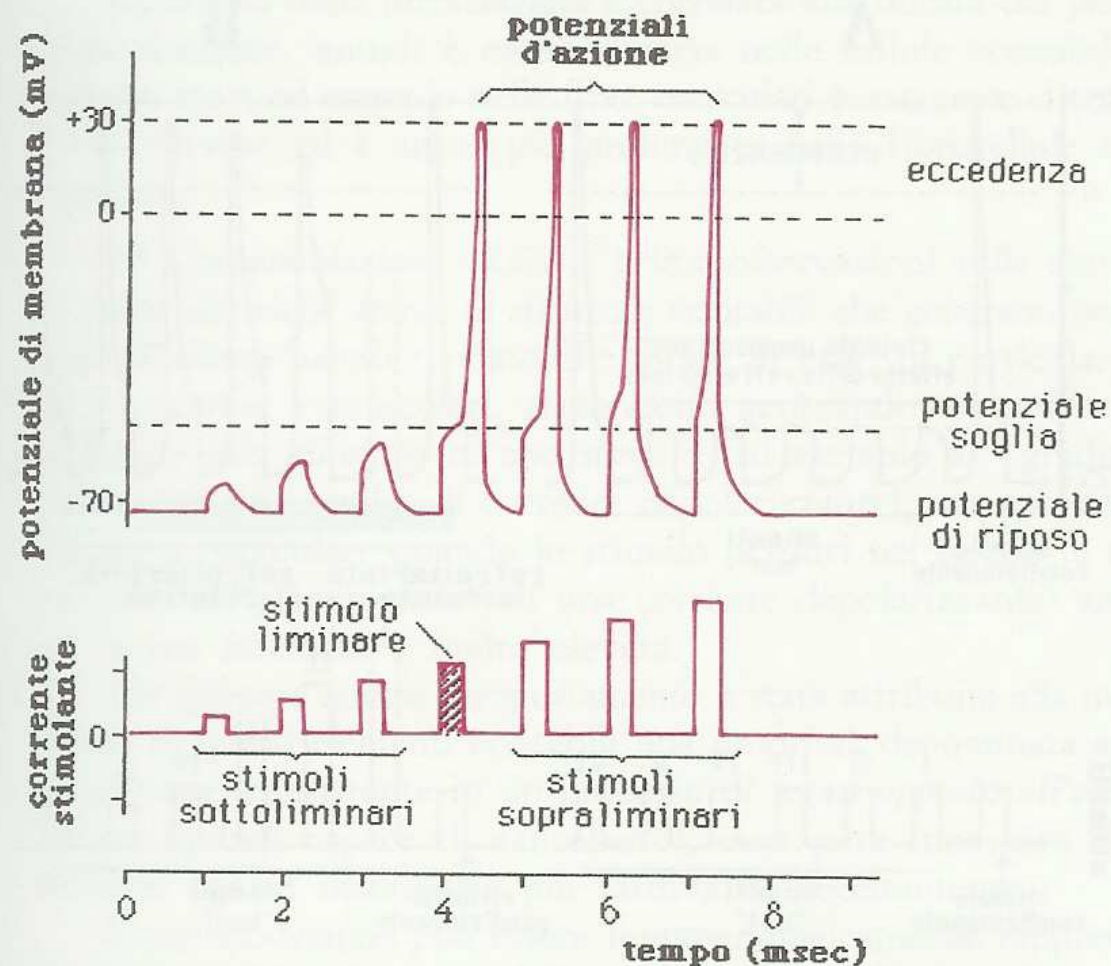


Fig. 6.28 - Rappresentazione schematica della relazione tra l'intensità degli impulsi di corrente che agiscono da stimoli su una fibra nervosa (in basso) e le risposte che essi evocano (in alto). La legge del “tutto o nulla” è dimostrata dal fatto che l'ampiezza del potenziale d'azione evocata dallo stimolo *liminare* è già la *massima* possibile e non aumenta con l'intensità degli stimoli al di sopra della soglia.

Refrattarietà

iNa
iK



La refrattarietà relativa si protrae fino al potenziale postumo.

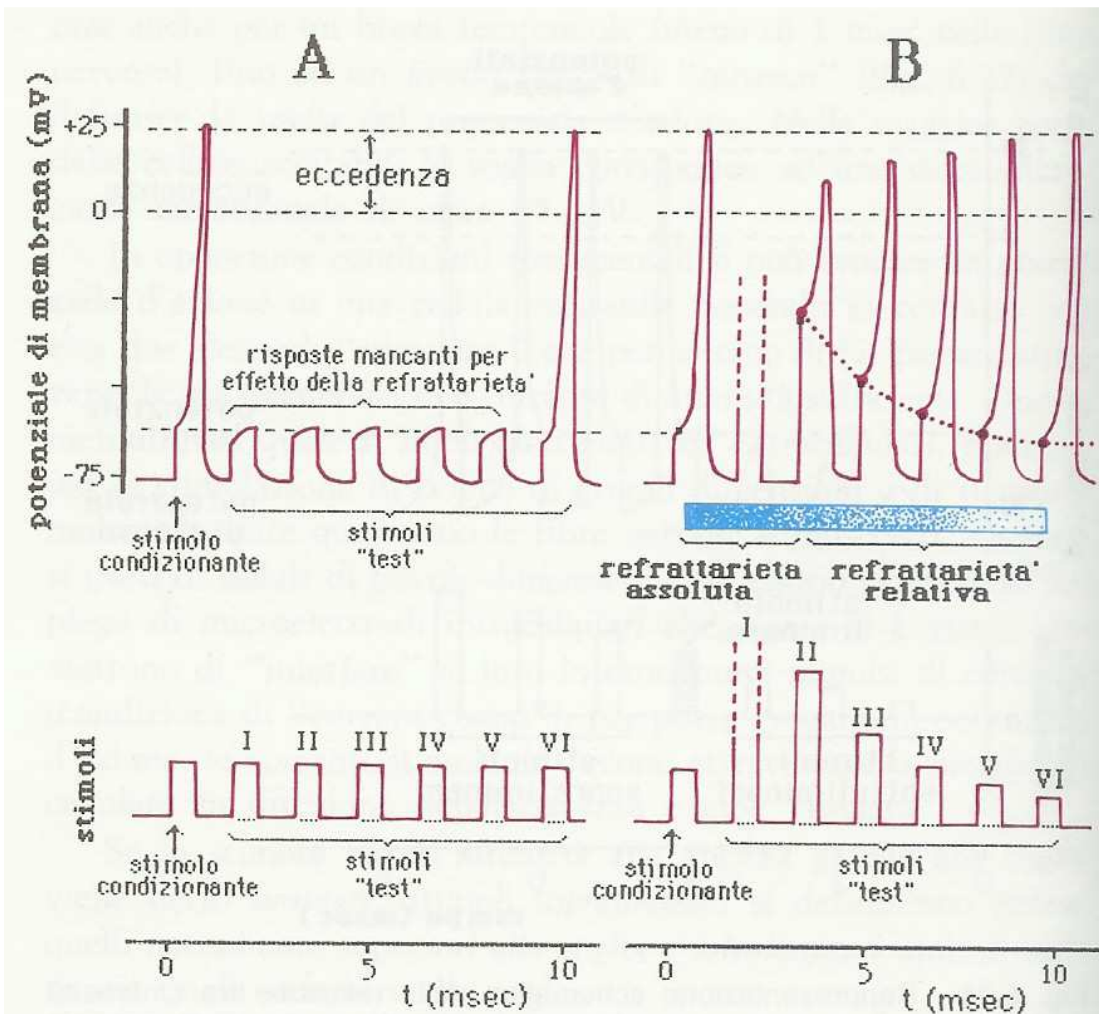
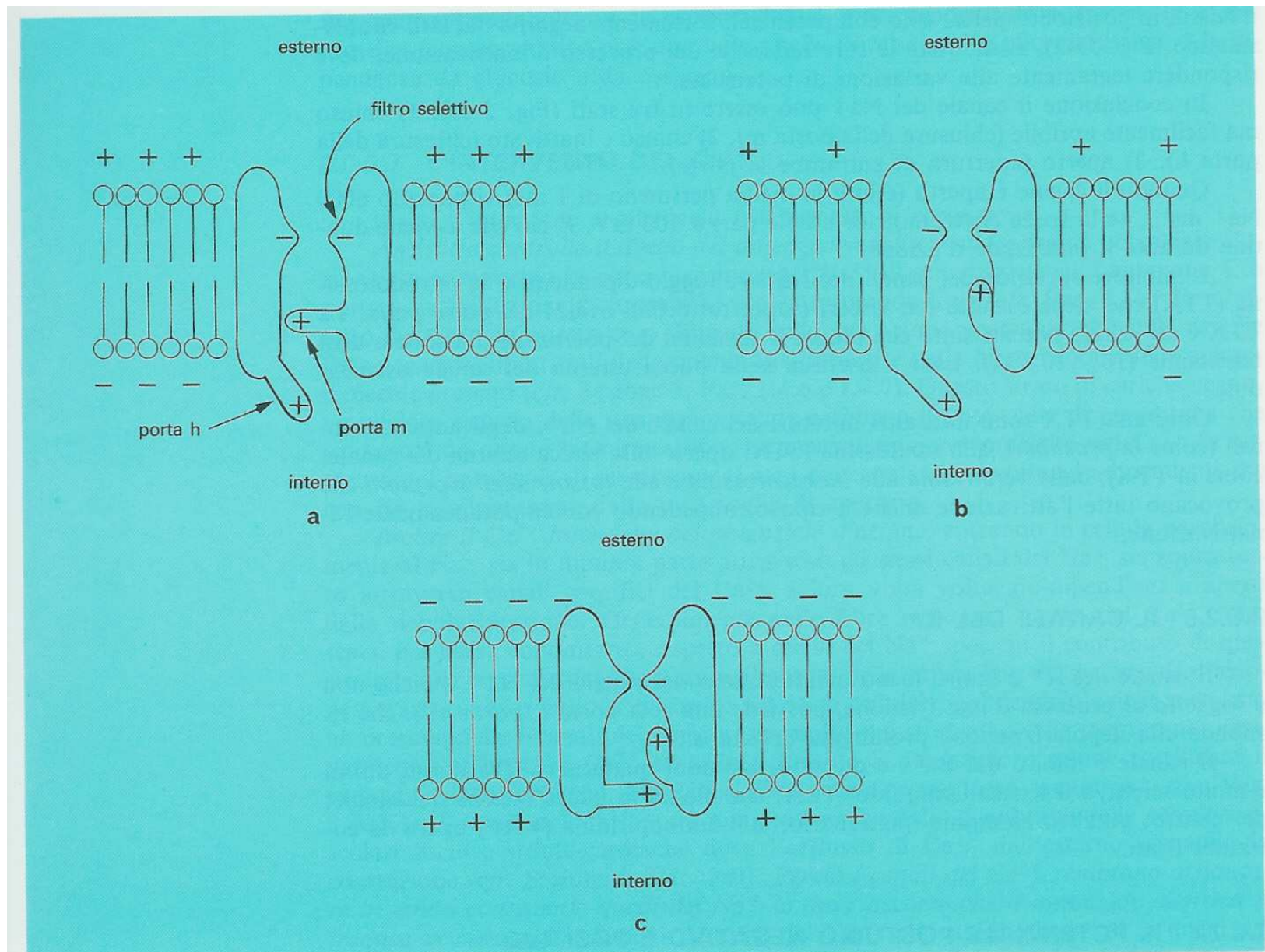


Fig. 6.29 - Il diagramma illustra il fenomeno della *refrattarietà*. **A:** Dopo un potenziale d'azione evocato dallo stimolo "condizionante" liminare, devono trascorrere circa 10 millisecondi prima che uno degli stimoli "test" di uguale intensità (I,II,III,IV,V,VI) ripetuti a brevi intervalli riesca 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 (I) è inefficace; successivamente la refrattarietà diventa *relativa*: è allora possibile evocare un secondo potenziale d'azione purché lo stimolo "test" sia sufficientemente sopraliminare. In questa fase la soglia ritorna gradualmente al livello di riposo, come dimostra il progressivo decrescere delle intensità liminari degli stimoli "test".



Canale del Na⁺: a) riposo (chiuso); b) attivato (aperto); c) inattivato (chiuso).

GENESI IONICA DEL POTENZIALE D'AZIONE

- Studi di Hodgking e Huxley (1960)
- Sull'assone gigante di calamaro

L'assone gigante del calamaro

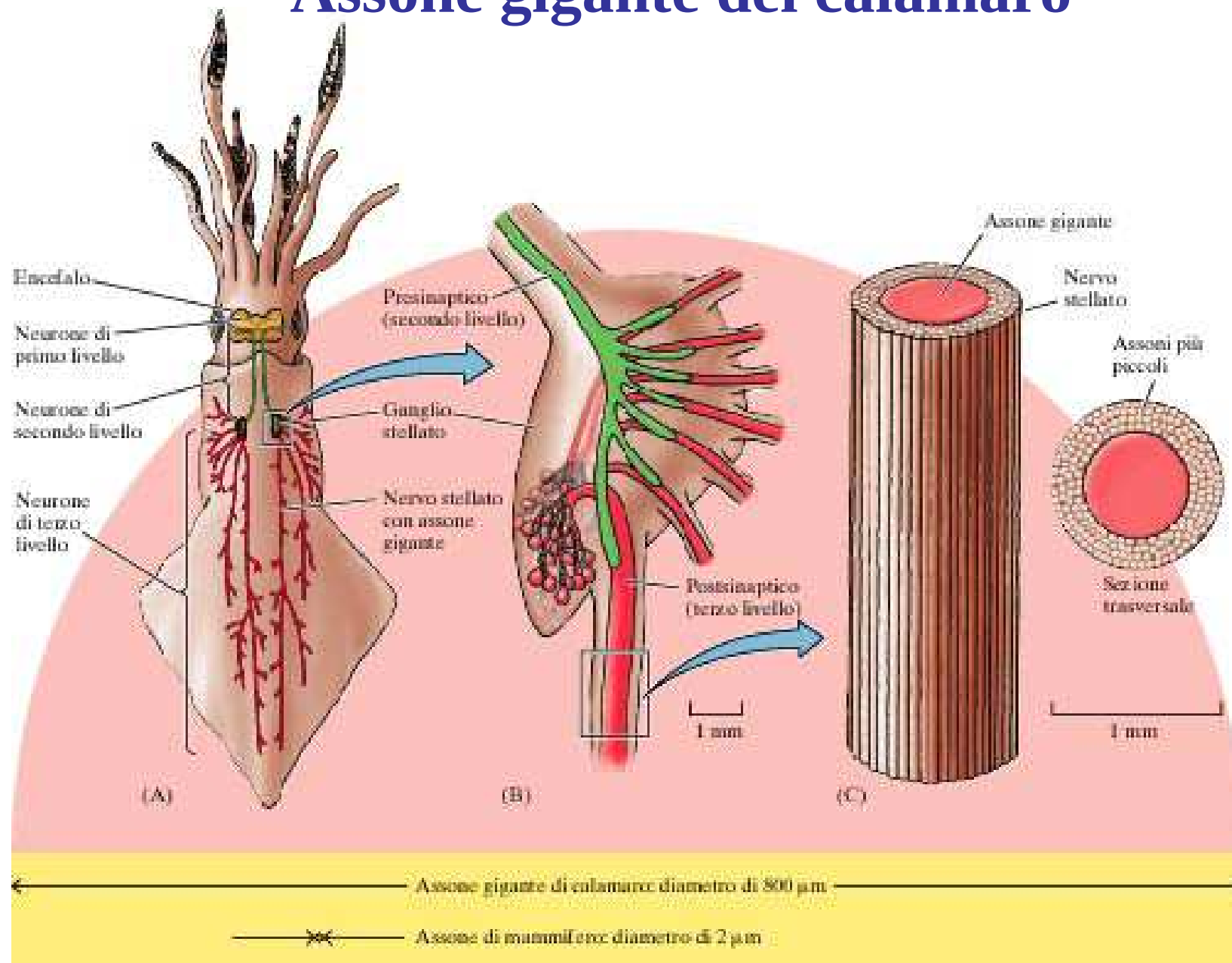
È utile utilizzare un neurone di grandi dimensioni. La natura mette a disposizione alcuni neuroni di dimensione giganti. Il modello più utilizzato è il neurone gigante di calamaro il cui assone misura quasi un millimetro di diametro



Ogni calamaro ne ha due e gli servono per comandare il sistema di fuga

L'assone gigante, isolato dal calamaro può sopravvivere per un giorno o due in soluzione fisiologica

Assone gigante del calamaro



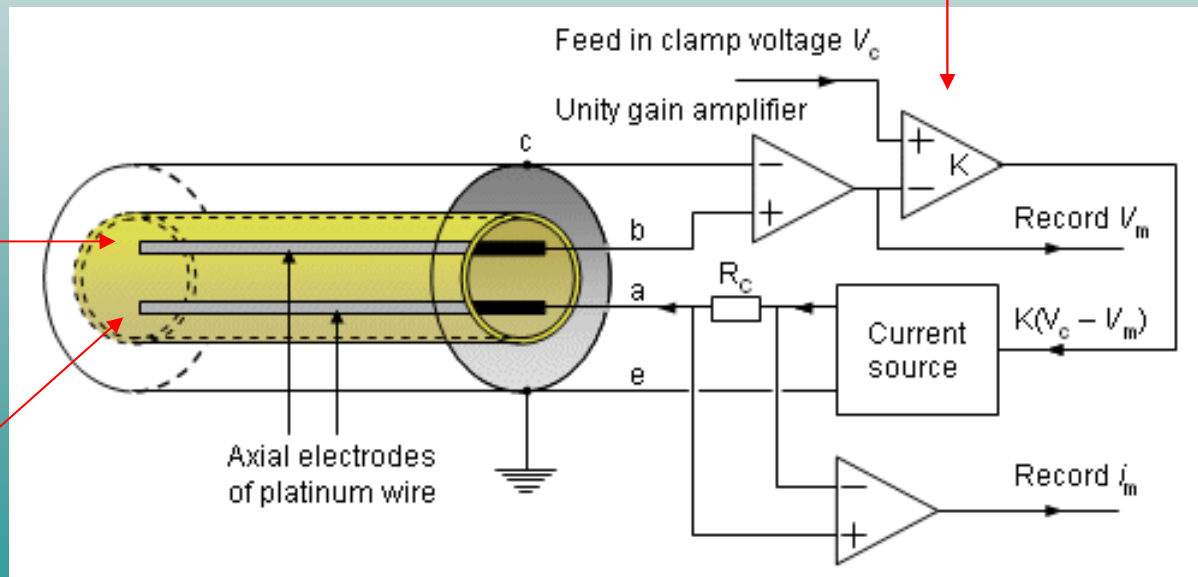
Tecnica del Voltage Clamp

Tale tecnica permette lo studio quantitativo delle correnti ioniche responsabili del Potenziale d'Azione grazie ad un dispositivo che blocca il voltaggio della membrana ad un valore desiderato.

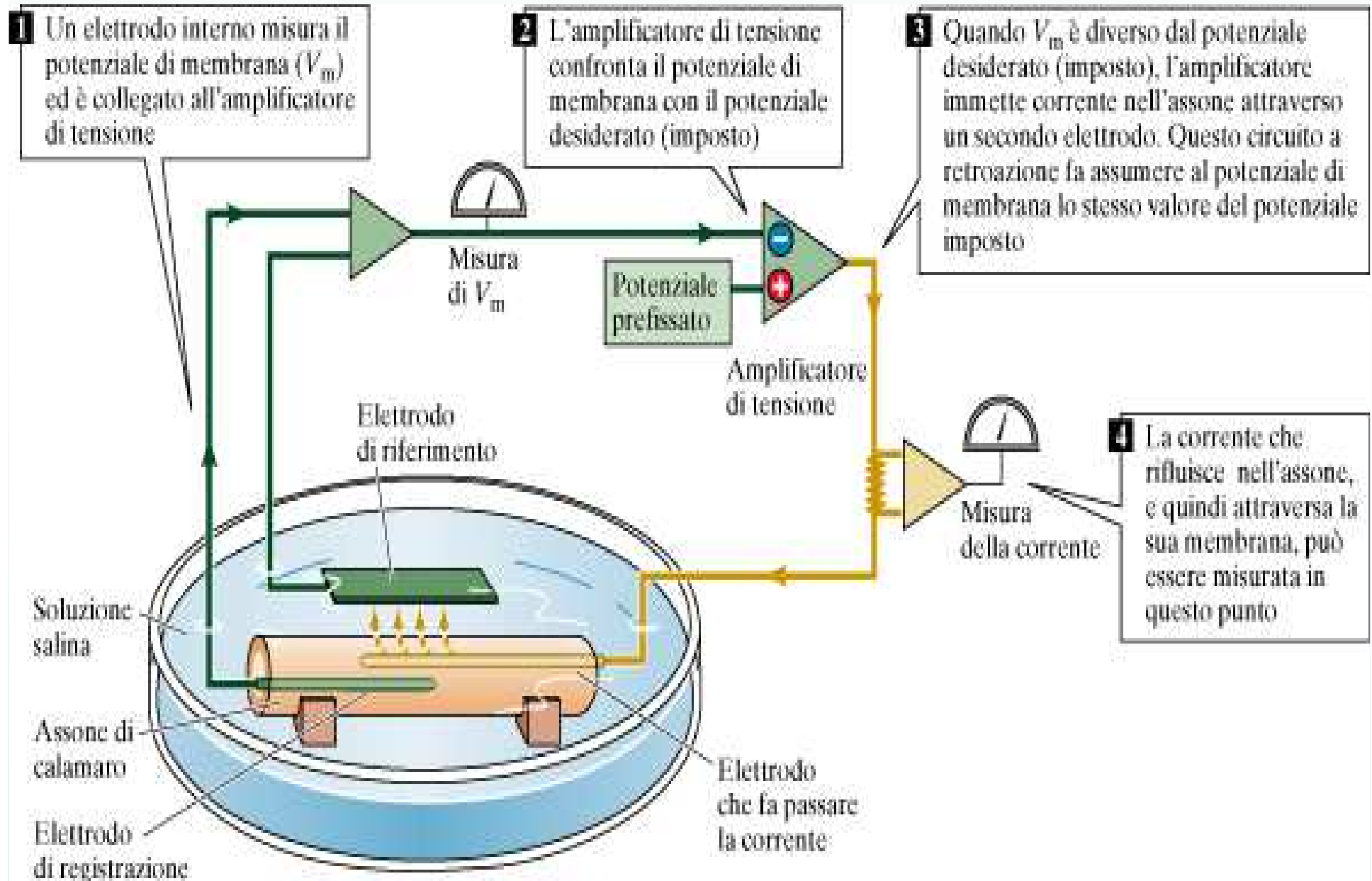
Amplificatore
operazionale

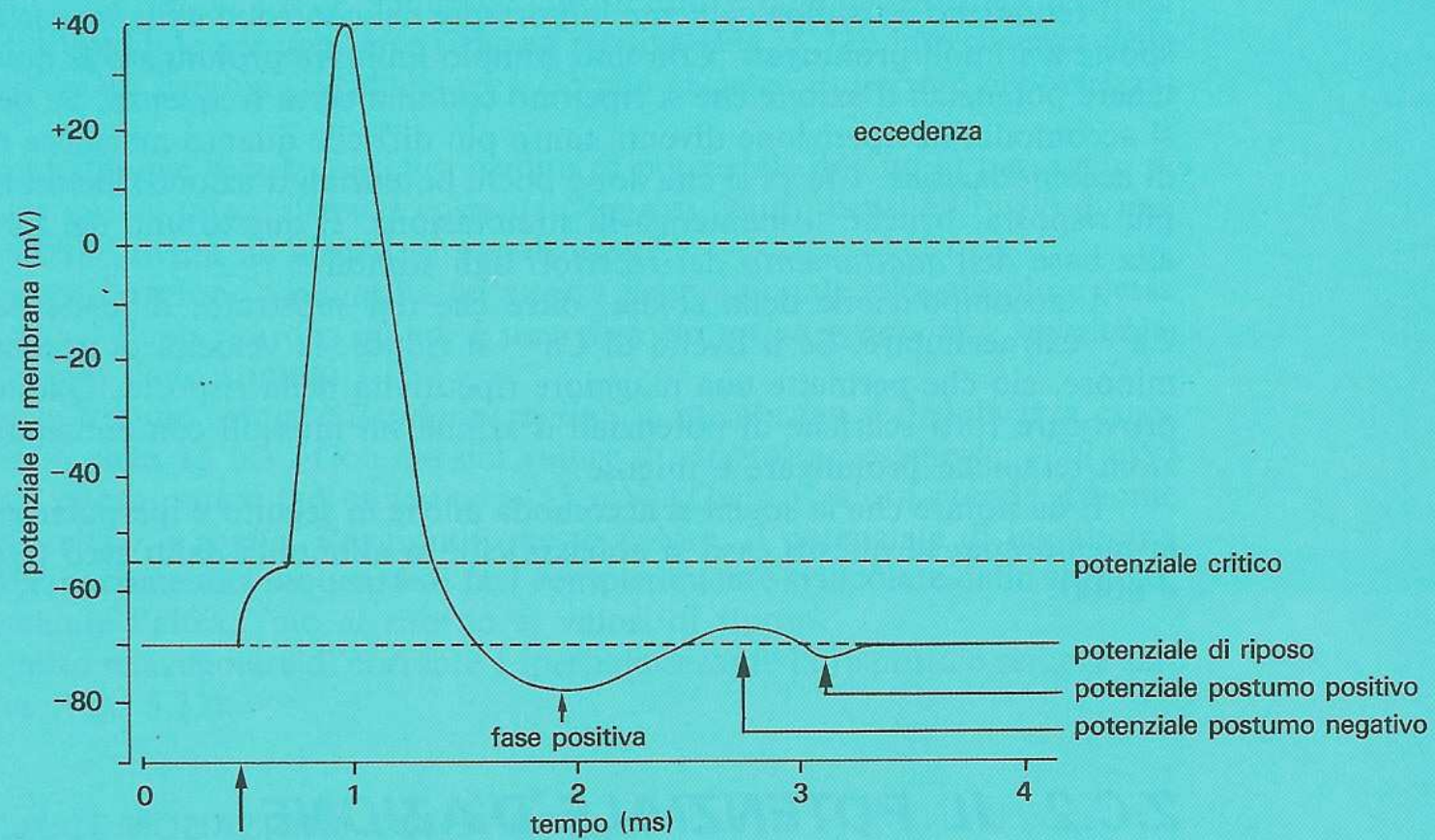
Microelettrodo di
registrazione

Microelettrodo di
iniezione della
corrente di Clamp



TECNICA DEL VOLTAGE-CLAMP





Studi di Hodgking ed Huxley (1960): assone gigante di calamaro

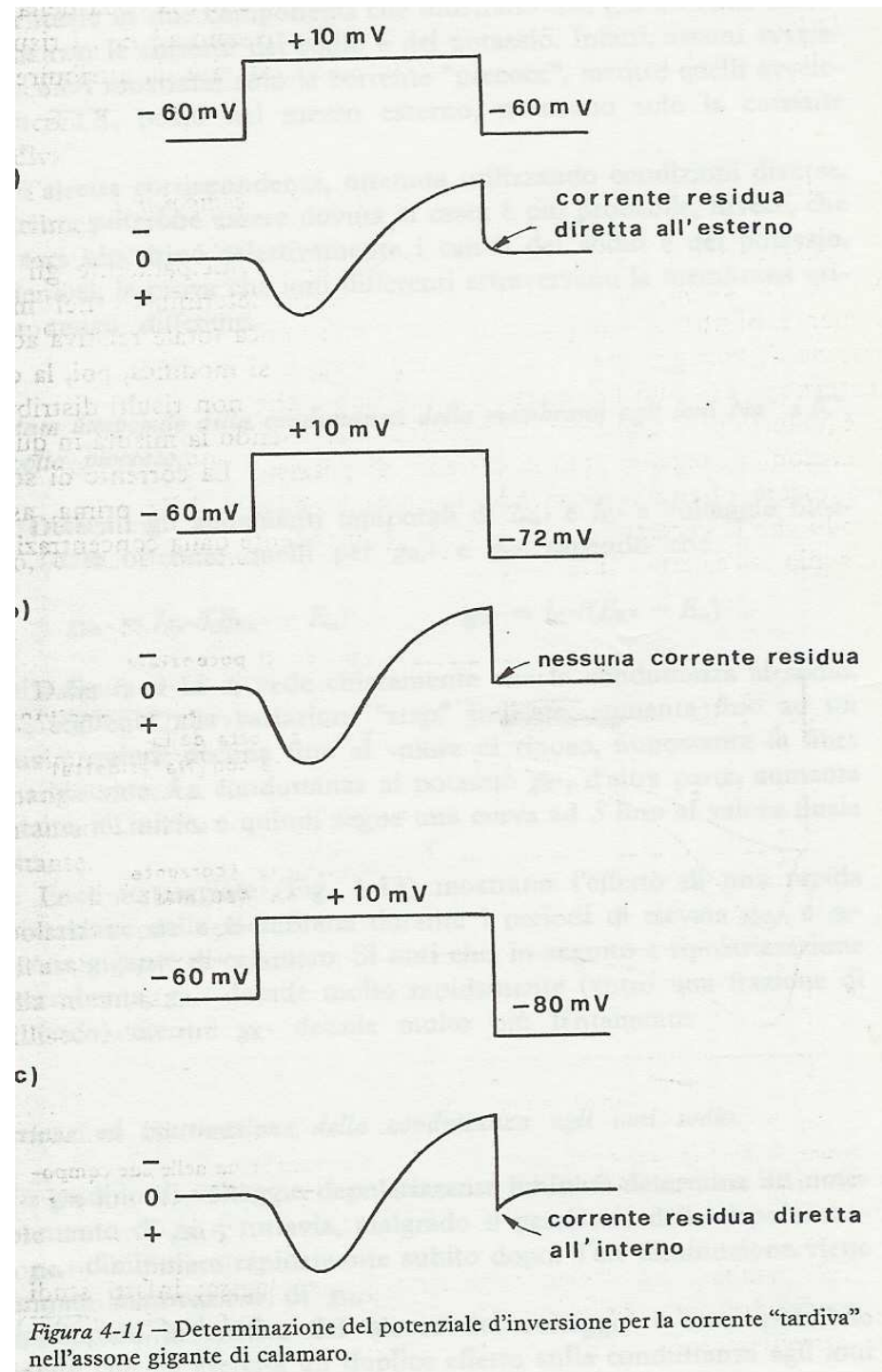


Figura 4-11 – Determinazione del potenziale d'inversione per la corrente "tardiva" nell'assone gigante di calamaro.

È possibile misurare separatamente (TEA, TTX) I_K e I_{Na} . Il diverso andamento riflette le diverse proprietà dei canali ionici del Na e K.

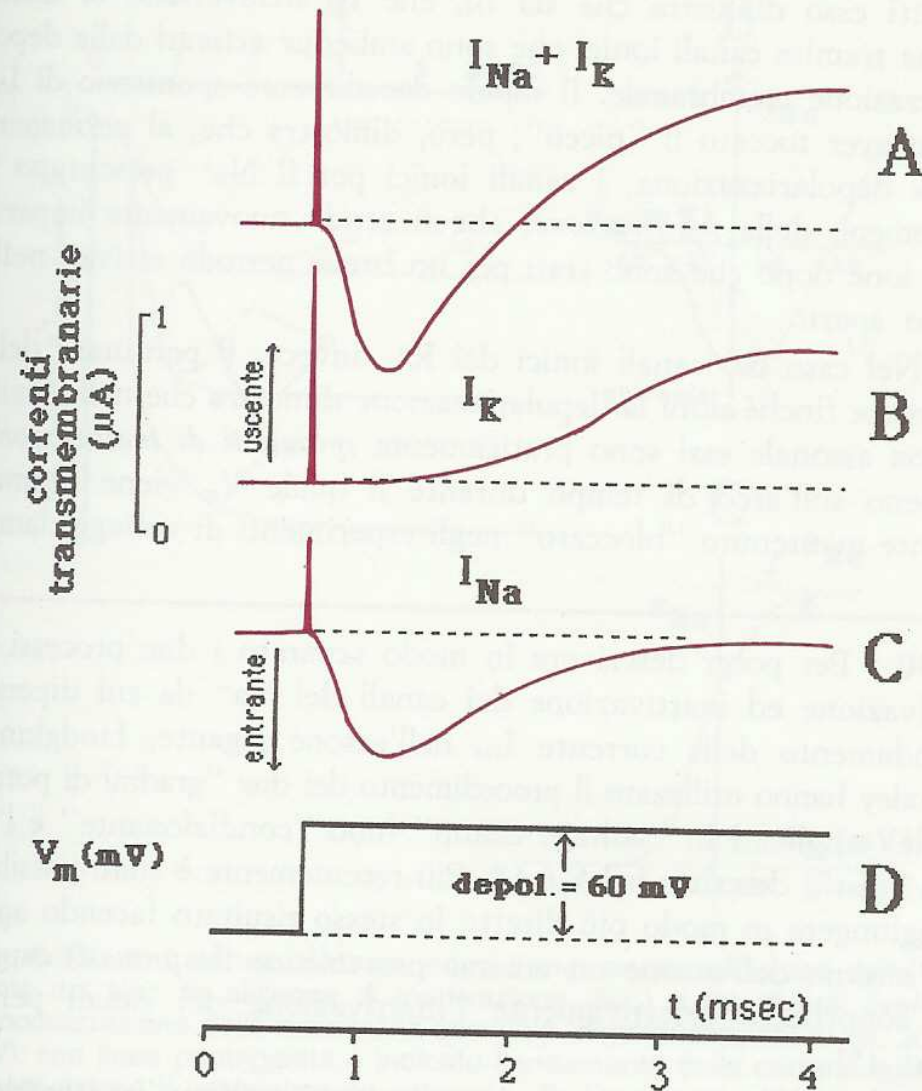
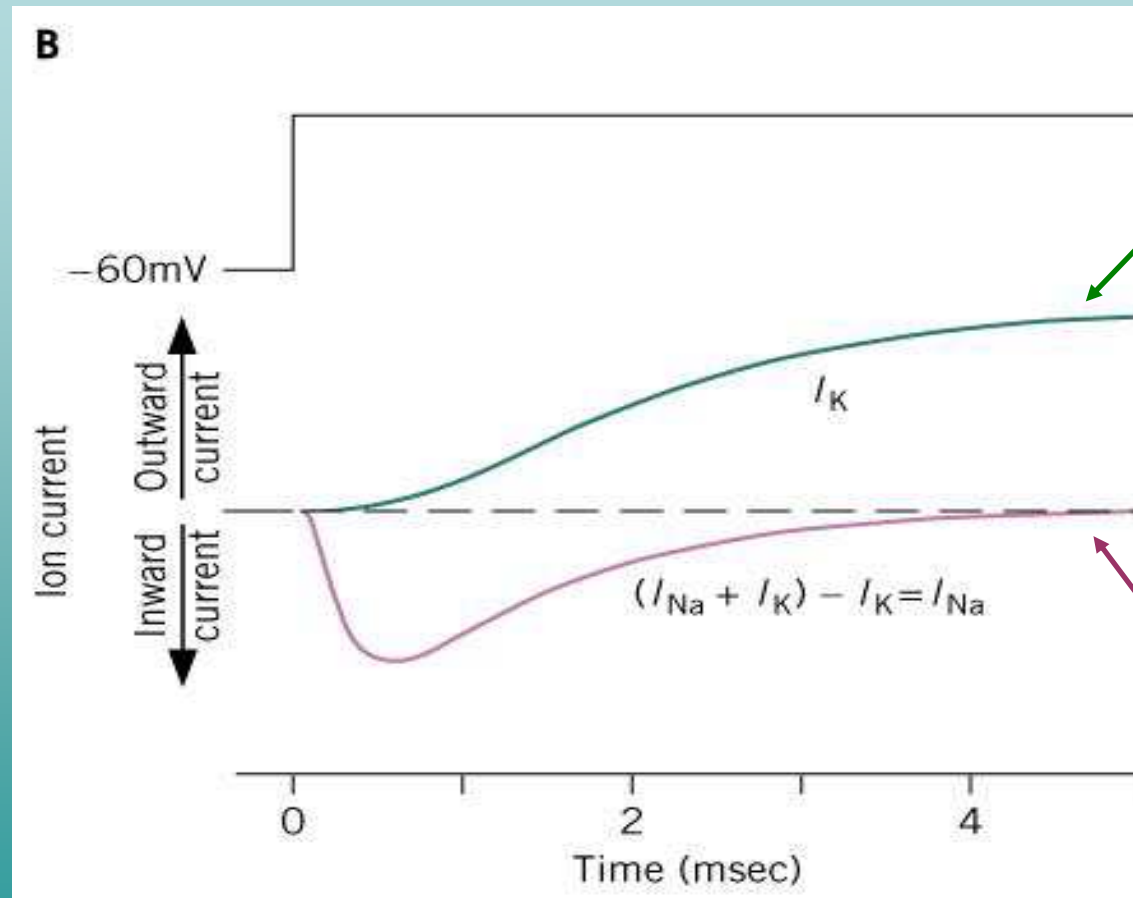


Fig. 6.34 - Registrazione separata della corrente entrante di Na^+ e della corrente uscente di K^+ , in un esperimento di voltage clamp in cui la membrana assonica viene "bloccata" a 0 mV partendo dal potenziale di riposo di -60 mV. **A:** Registrazione della corrente transmembranaria totale nei normali liquidi fisiologici, che risulta dalla somma ($I_{Na} + I_K$). **B:** Corrente I_K isolata, ottenuta aumentando la concentrazione extracellulare di Na^+ fino ad uguagliare quella intracellulare (o bloccando i canali del Na^+ con Tetrodotossina). **C:** Corrente I_{Na} isolata, calcolata per sottrazione di B da A.

Grafico di registrazione separata delle correnti ioniche



I canali ionici per il K^+ sono sprovvisti di inattivazione

I canali ionici per il Na^+ sono provvisti di inattivazione al permanere della polarizzazione

La corrente ionica in entrata è causata da un flusso di Na^+

Prove:

- Sostituendo il Na^+ esterno con uno ione a cui la membrana è impermeabile, la corrente iniziale si riduce sino a scomparire quando la concentrazione del Na^+ extracellulare ne annulla il gradiente elettrochimico.
- Allontanando il Na^+ dal mezzo esterno, la corrente iniziale da entrante diventa uscente.
- Portando il potenziale di membrana al valore del potenziale di equilibrio del Na^+ , non si osserva nessuna corrente iniziale.
- Trattando la membrana con TTX, la corrente iniziale non è più presente a qualunque valore del potenziale di membrana.

La corrente tardiva uscente è causata da un flusso di K^+

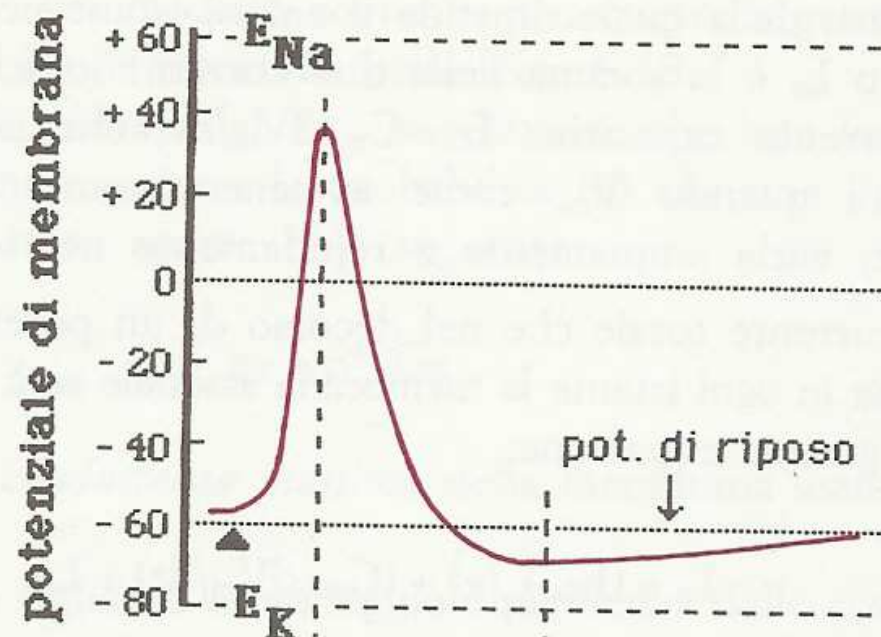
Prove:

- Variando le concentrazioni del Na^+ o del Cl^- esterne, la corrente tardiva raggiunge sempre i propri valori finali stazionari.
- Sostituendo il K^+ interno con *colina*⁺, la corrente tardiva si riduce fortemente.
- Trattando la membrana con TEA, la corrente tardiva scompare.

$$i_{Na} = g_{Na} (E_m - E_{Na})$$

$$i_k = g_k (E_m - E_k)$$

A



B

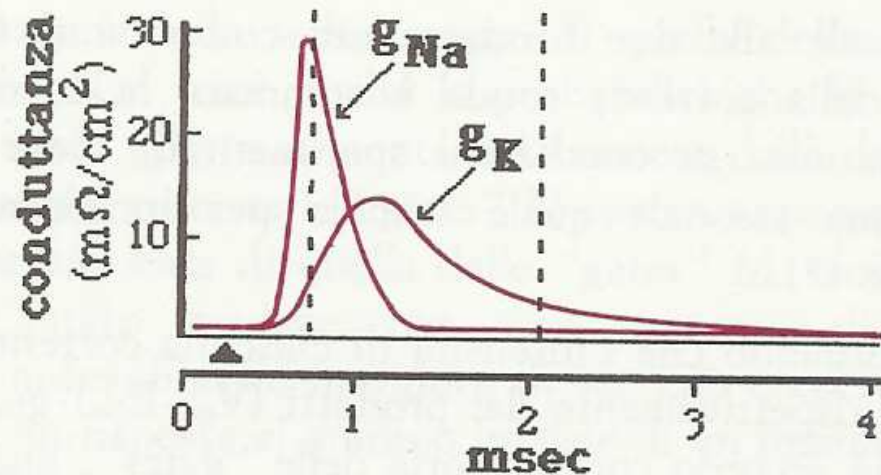


Fig. 6.39 - A: “Ricostruzione” del potenziale d’azione dell’assone gigante di calamaro, ottenuta per via analitica da Hodgkin ed Huxley sulla base delle variazioni di g_{Na} e di g_K illustrate in **B**. Nel diagramma sono anche indicati i potenziali d’equilibrio per il Na^+ ed il K^+ .

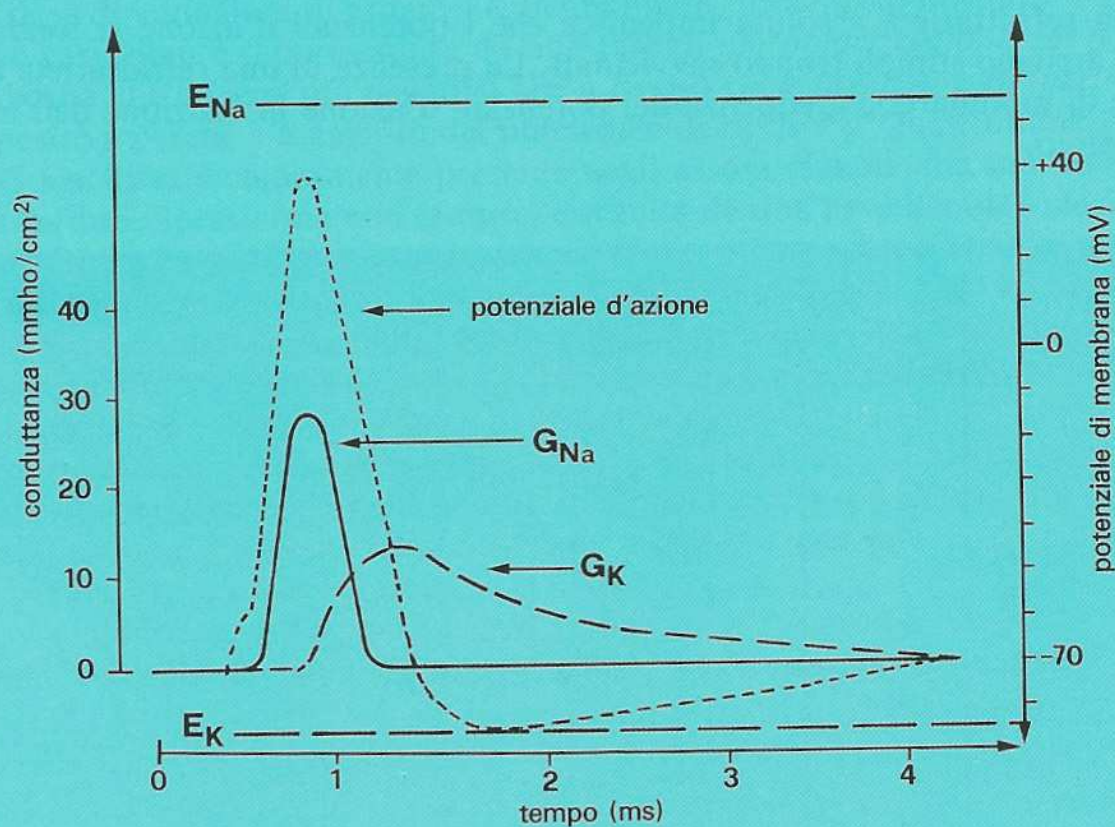


Fig. 5.38 Comparazione tra le variazioni del potenziale di membrana e le variazioni di conduttanza del Na⁺ e del K⁺ durante il potenziale d'azione; G_{Na} e G_K a riposo sono poste arbitrariamente a zero. Il potenziale d'azione si sviluppa entro i due limiti massimi di differenza di potenziale che può presentare la membrana: E_K (-82 mV) se la membrana è conduttiva solo al K⁺, E_{Na} (+58 mV) se la membrana è conduttiva solo al Na⁺. Come si vede, il potenziale di riposo e più ancora il potenziale della *fase positiva* si avvicinano molto a E_K, mentre il picco del potenziale d'azione si avvicina a E_{Na}: la conduttanza prevalente è quella del K⁺ nel primo caso, quella del Na⁺ nel secondo.

Feed-back positivo

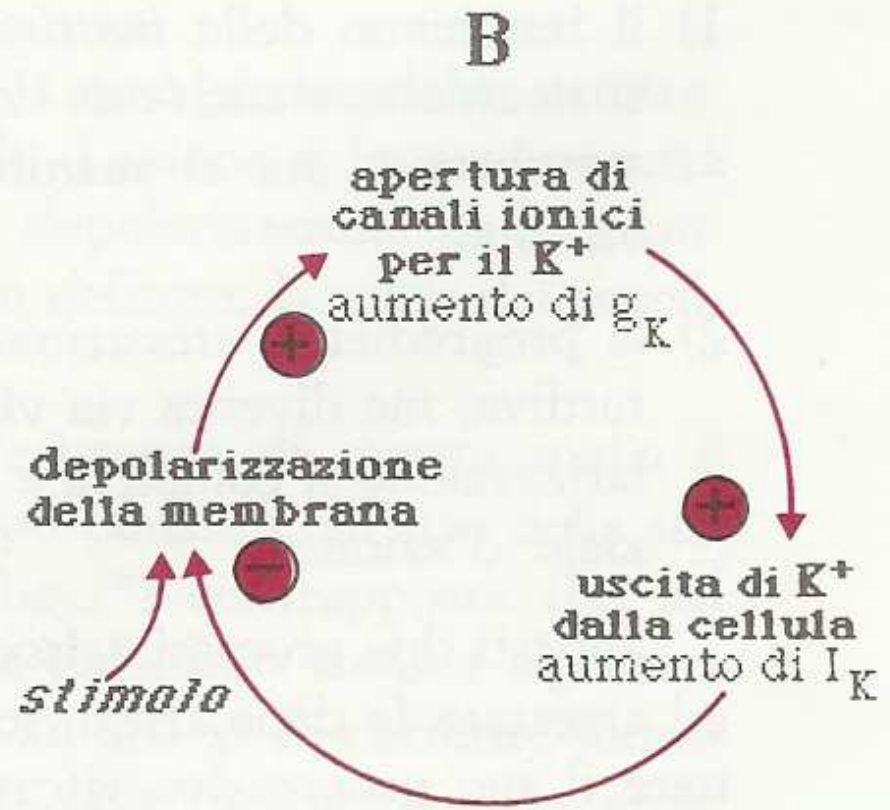
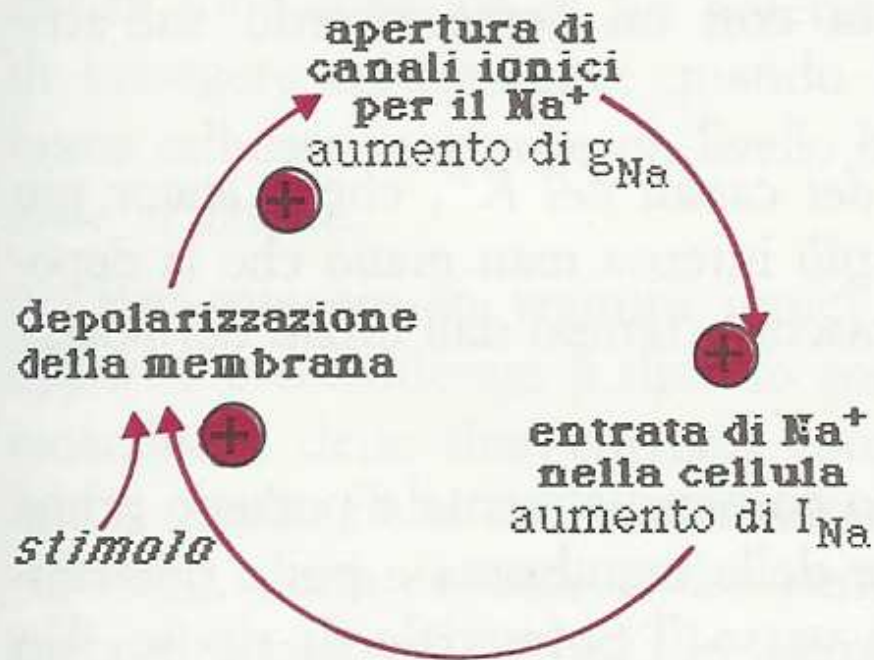


Fig. 6.40 - Effetti sul potenziale di membrana dell'apertura dei canali ionici voltaggio-dipendenti del Na^+ e del K^+ . **A**: per gli ioni Na^+ , poiché il loro ingresso accresce la depolarizzazione, l'effetto è rigenerativo, cioè si "autoalimenta" con meccanismo di "feed-back" positivo. **B**: per gli ioni K^+ , poiché la loro uscita si oppone alla depolarizzazione, l'effetto è stabilizzante, cioè tende a mantenere o a ristabilire al livello di riposo il potenziale di membrana con meccanismo di "feed-back" negativo.

Lo stimolo consiste in una depolarizzazione della membrana che porta
Ad un aumento delle rispettive conduttanze



Feedback positivo:
Noto come **CICLO DI HODGKIN**

Feedback negativo

Ricordare la diversa situazione elettrochimica dei due ioni ai lati della membrana, i
Diversi gradienti di concentrazioni mantenuti dal trasporto attivo

Se i due eventi fossero simultanei si eliderebbero a vicenda Invece la cinetica di apertura è differenziata nel tempo

Propagazione del Potenziale d'azione

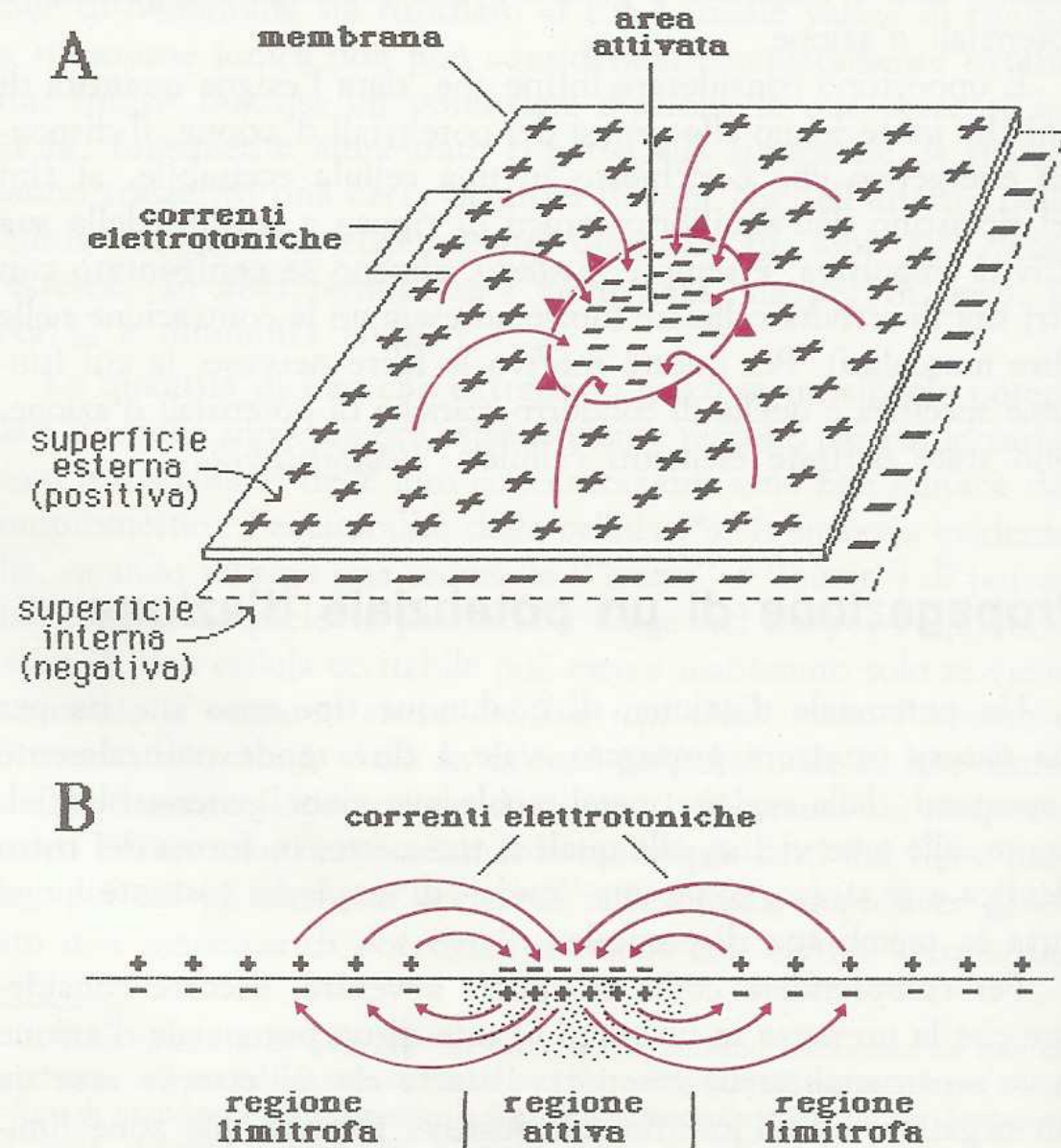


Fig. 6.42 - A: Distribuzione delle correnti elettrotoniche alla superficie di un'ideale membrana piana ove si trovi un'area circolare attivata. **B:** Decorso delle correnti elettrotoniche visto trasversalmente rispetto alla membrana.

