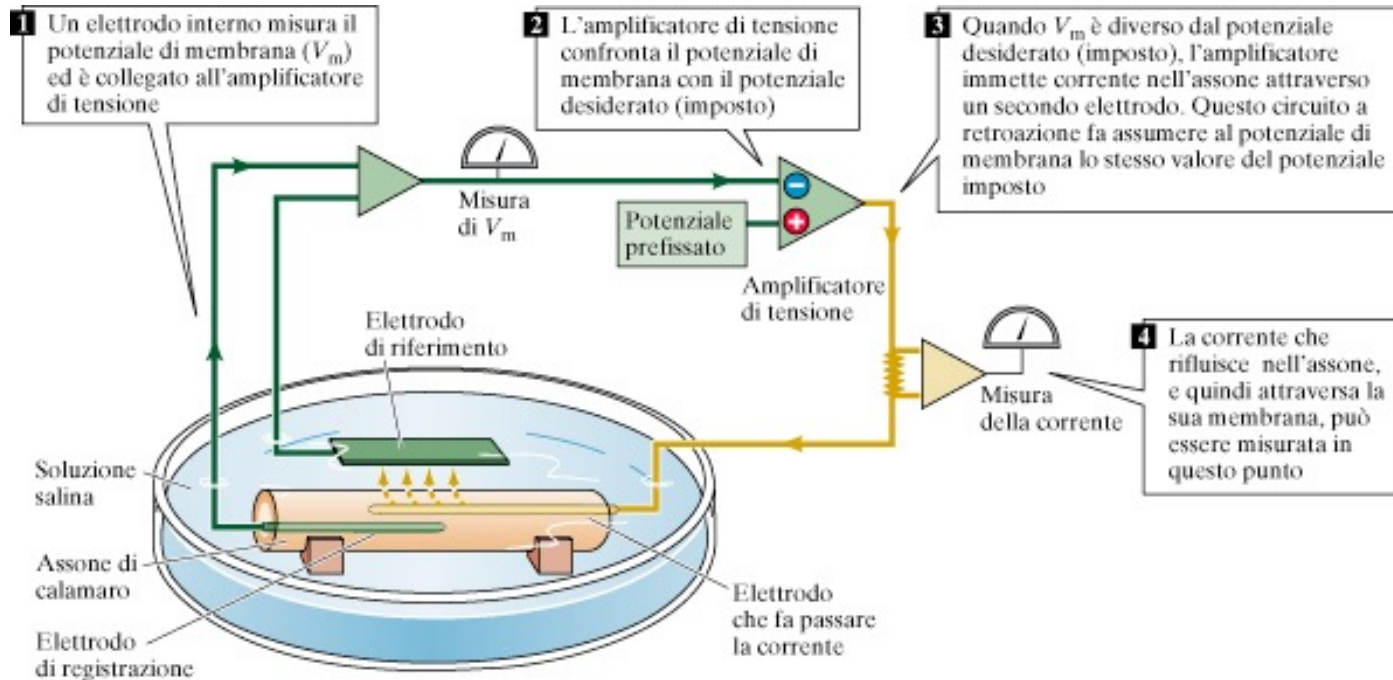


# Hodgkin e Huxley (1952) misurano le correnti associate a singole specie ioniche mediante la tecnica del

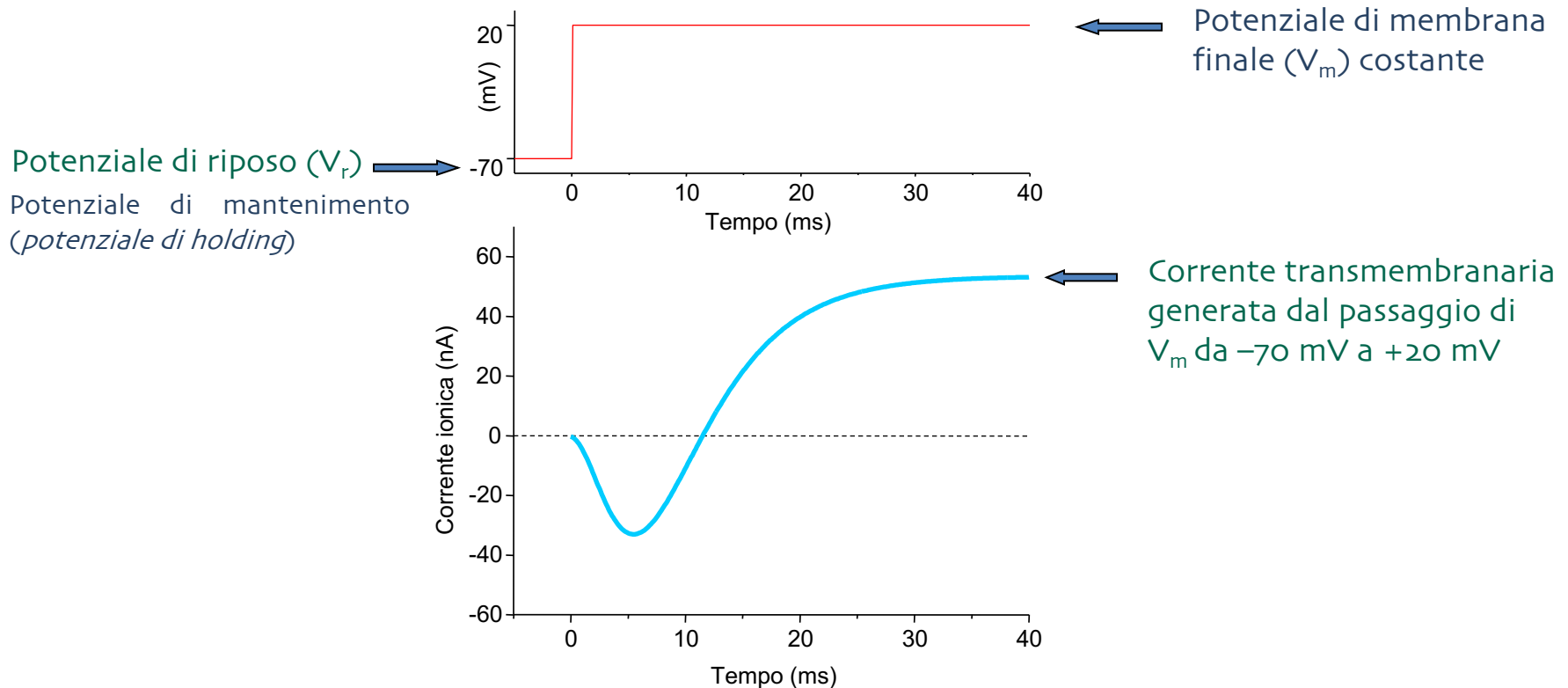
## Blocco del voltaggio



$$\text{Legge di Ohm } I = V \times g$$

Se il voltaggio viene bloccato ad un valore costante, ogni variazione di corrente ( $I$ ) deve necessariamente riflettere variazioni di conduttanza ( $g$ )

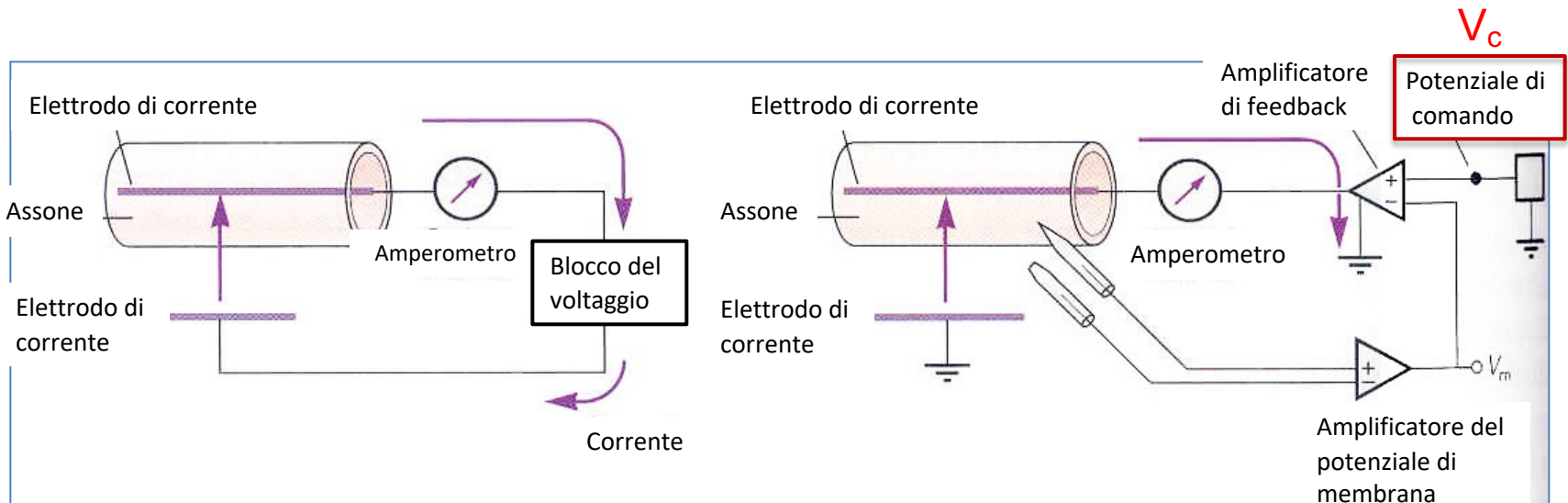
Con la tecnica del **voltage-clamp**: blocco del potenziale di membrana ad un valore costante nel tempo e registrazione delle correnti ioniche transmembrana generate a tale potenziale



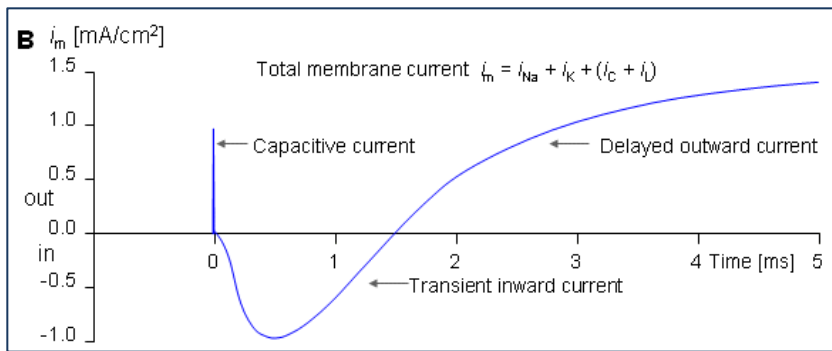
Vantaggi del voltage-clamp - In genere,  $g_m = f(V, t)$  ma:

1.  $V_m$  è bloccato ad un valore costante  $\rightarrow g_m = f(t)$  e può essere dedotta dall'andamento della corrente ionica  $I_i$
2. E' possibile separare  $I_i$  da  $I_c$ . Infatti  $C_m$  è caricata istantaneamente

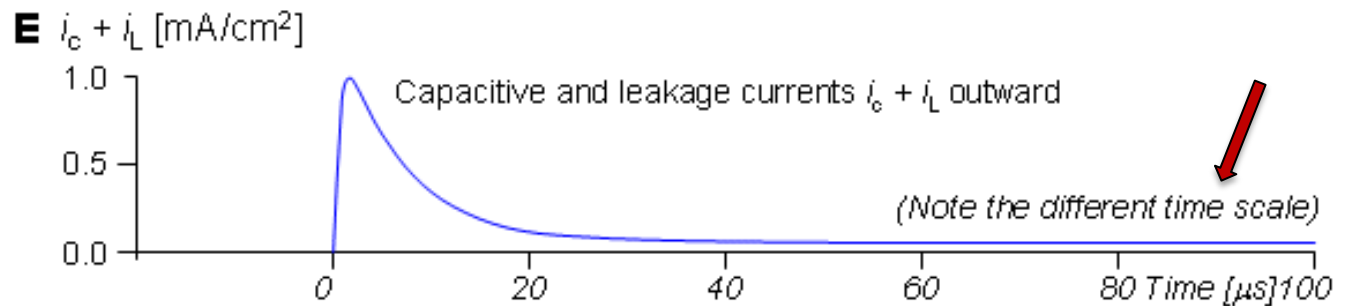
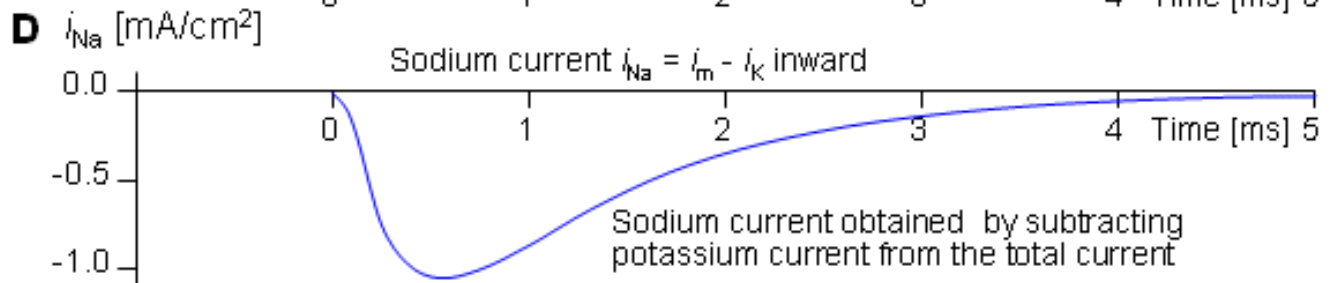
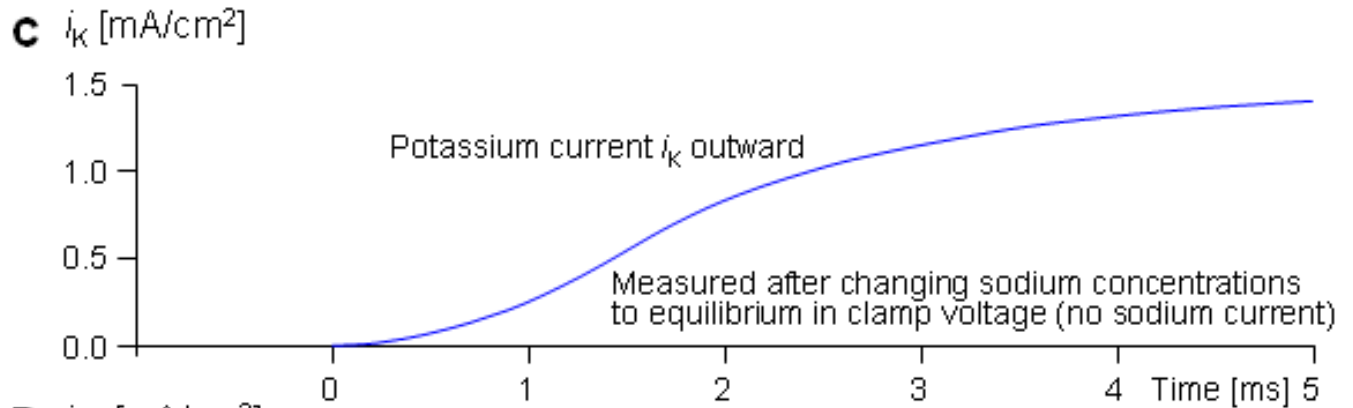
# Ricapitolando la tecnica del Blocco del Voltaggio



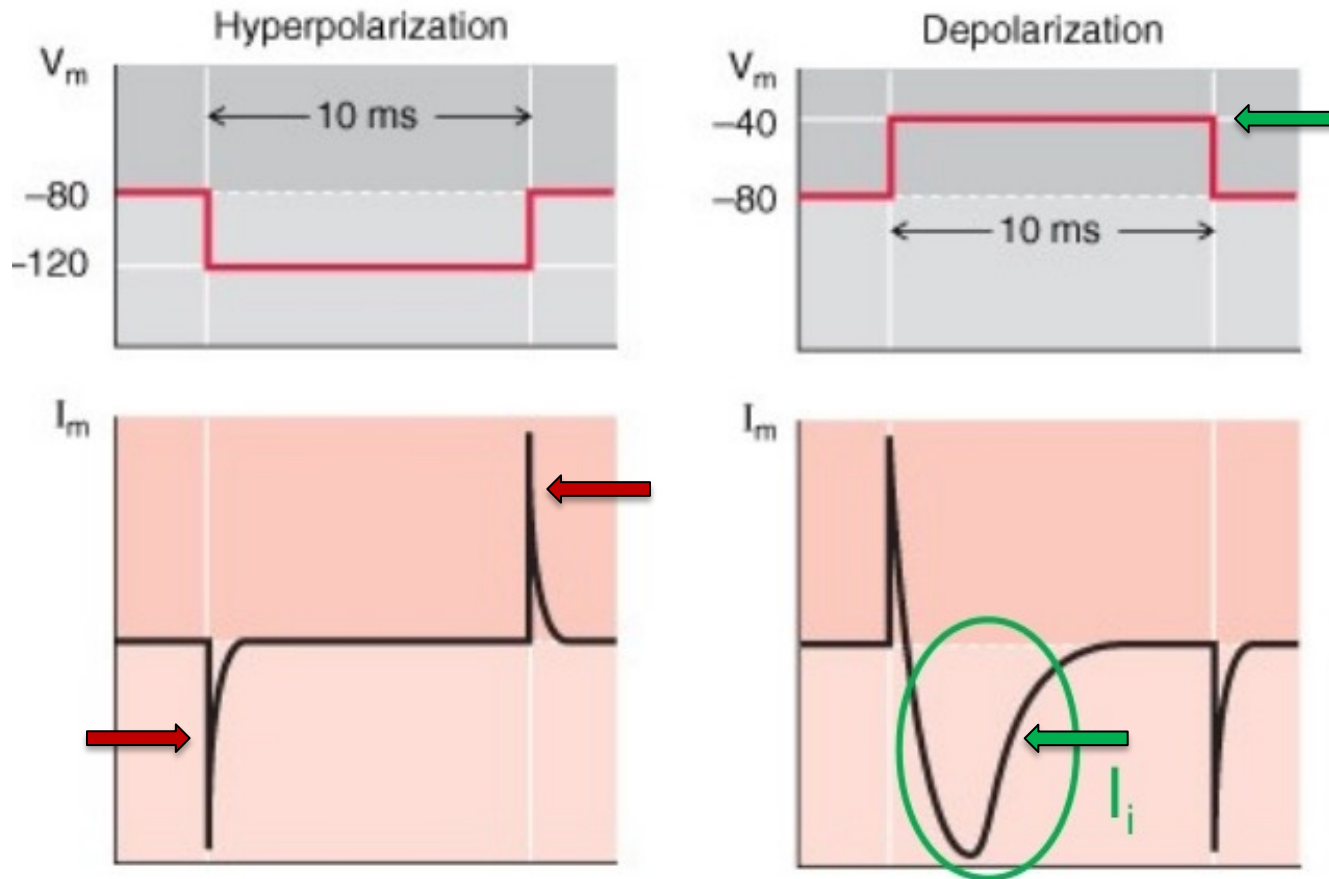
- Durante il potenziale d'azione, la conduttanza di membrana varia al variare di  $V_m$
- Se  $V_m$  viene mantenuto costante, misurando la corrente è possibile avere una misura diretta della conduttanza di membrana in base alla legge di Ohm ( $I = V \times g$ )
- Nel *voltage clamp*,  $V_m$  è costantemente paragonato ad un *potenziale di comando* ( $V_c$ )
- Il circuito di *voltage clamp* misura continuamente la corrente di membrana, generandone una di uguale intensità ma di segno opposto, che viene iniettata (o sottratta) nel sistema
- L'amplificatore di confronto compensa ogni variazione di  $V_m$  da  $V_c$ , mantenendo  $V_m$  costante nel tempo



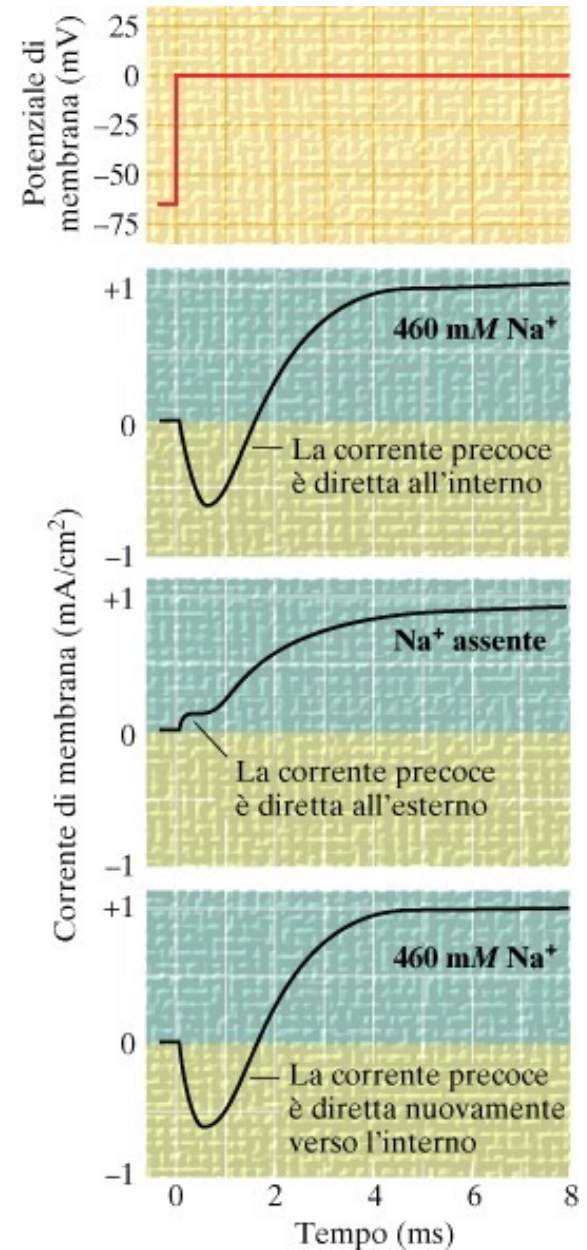
Il blocco del voltaggio separa tre correnti: capacitiva, entrante rapida ( $\text{Na}^+$ ); uscente lenta e tardiva ( $\text{K}^+$ )



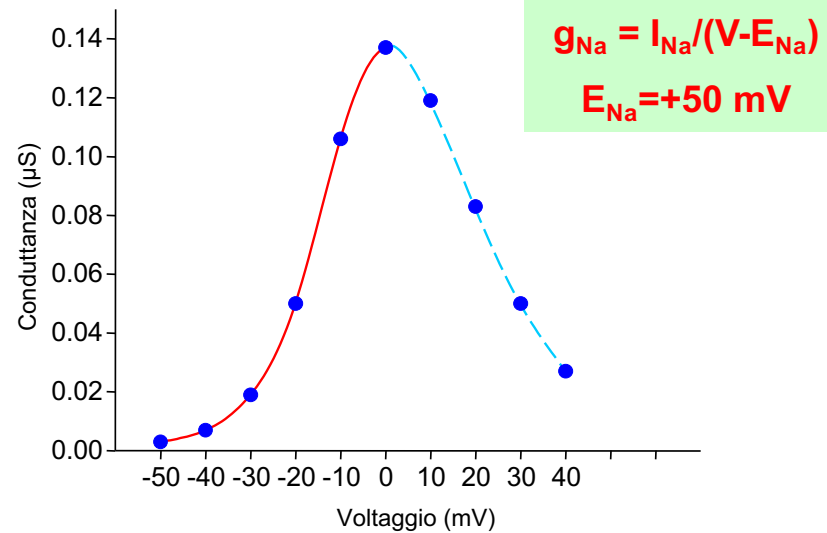
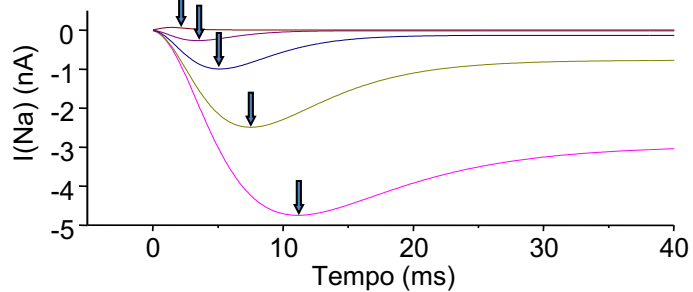
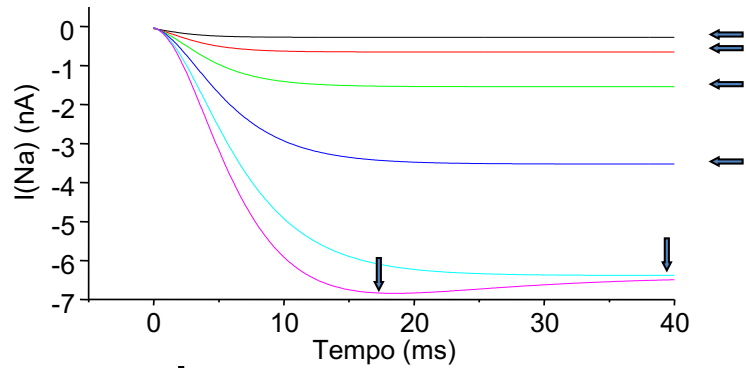
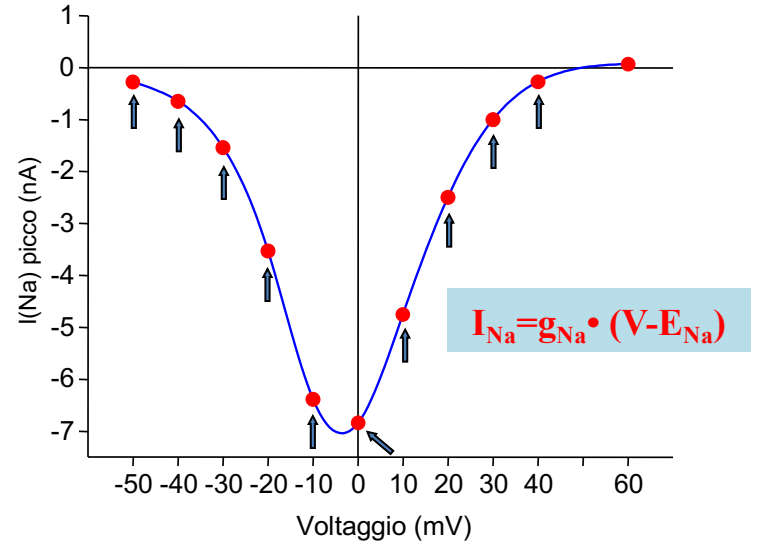
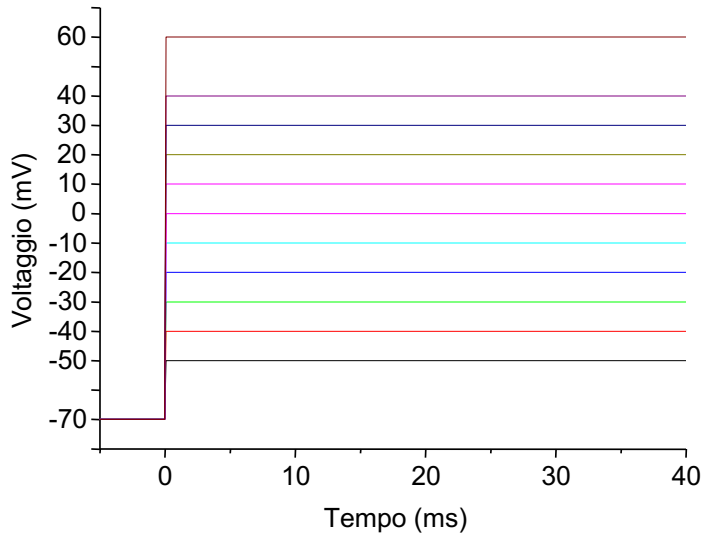
Il blocco del voltaggio in iperpolarizzazione evidenzia solo  $I_c$  all'inizio (verso l'interno) e alla fine (verso l'esterno) dell'applicazione di corrente

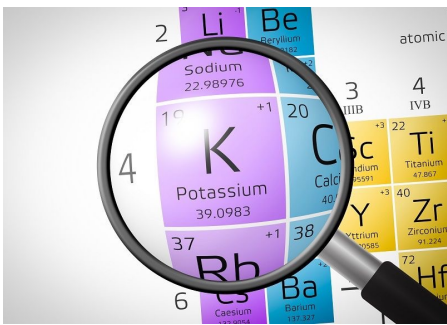


Il  $\text{Na}^+$  è responsabile della corrente precoce entrante



# Vtaggio-dipendenza dei canali $\text{Na}_v$

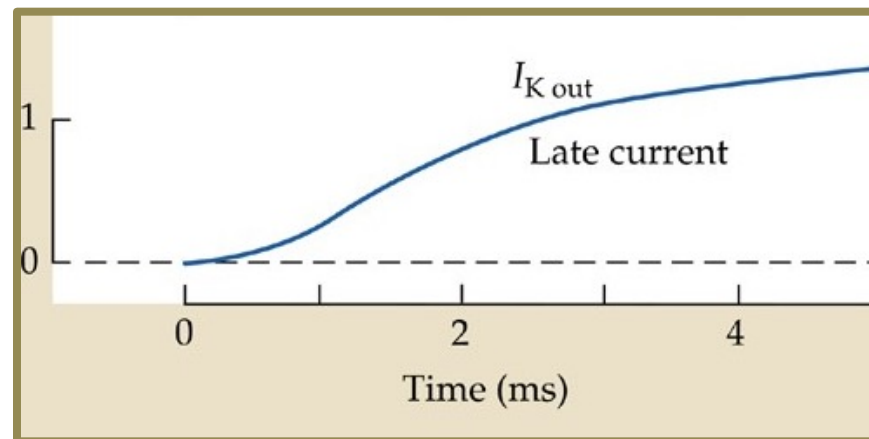




Il  $^{42}\text{K}$  ha un'emivita di 12,3 h

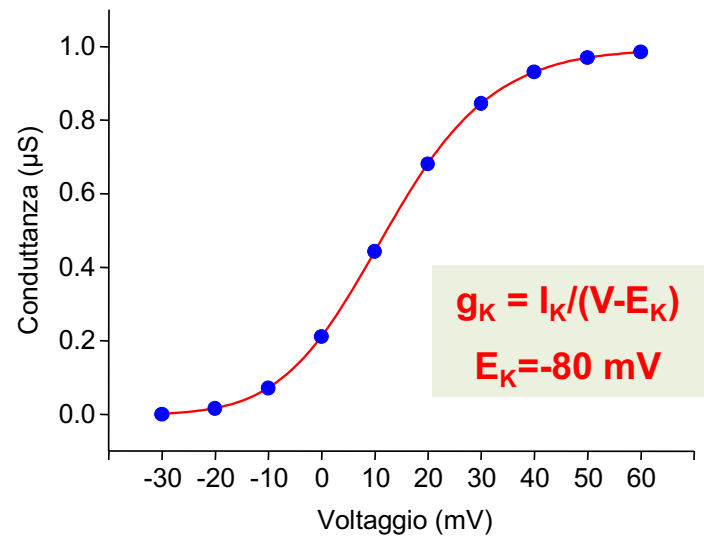
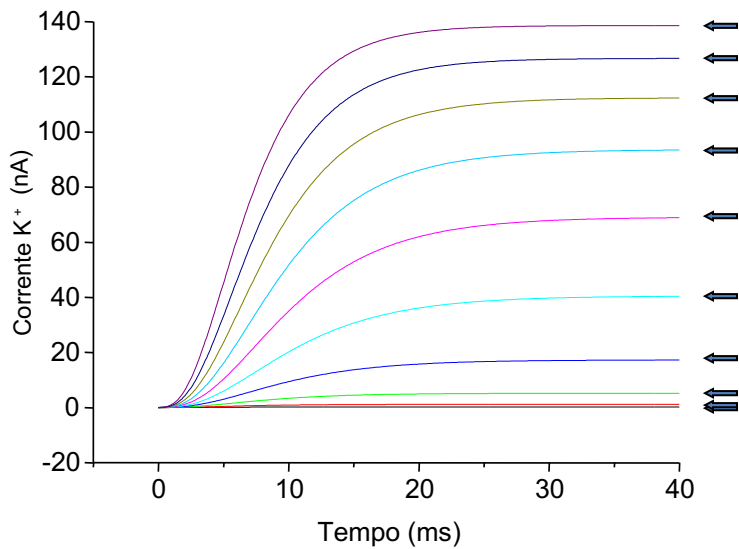
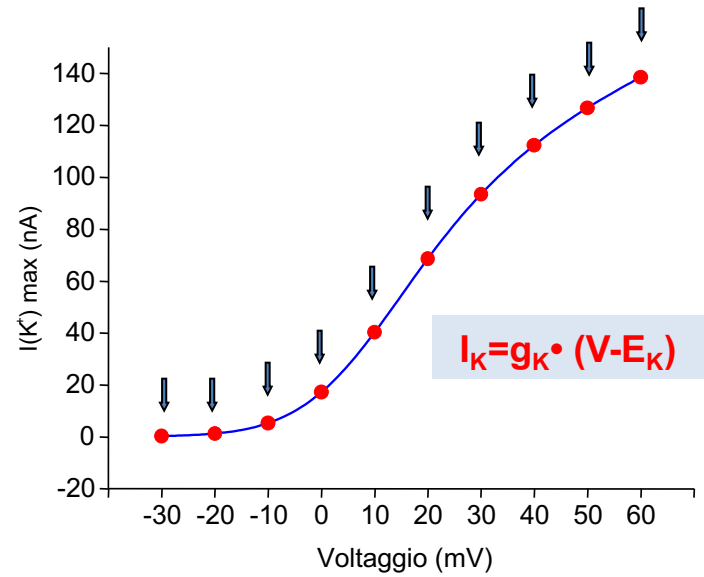
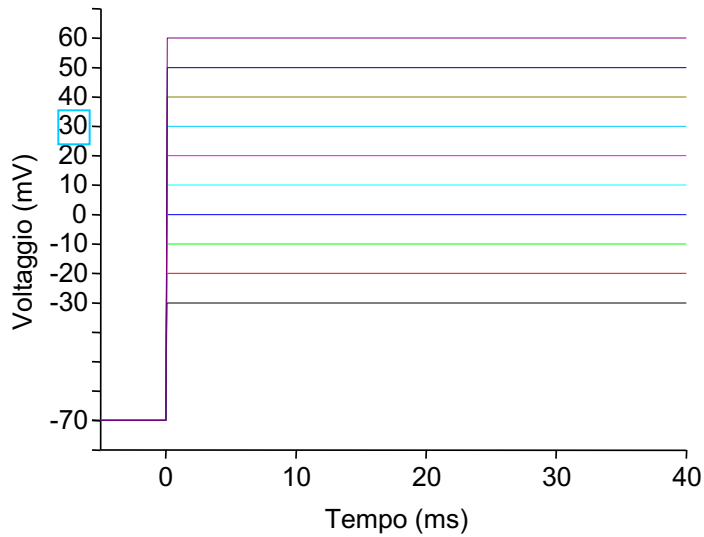
Il  $\text{K}^+$  è responsabile della corrente tardiva uscente

(misurata come efflusso di  $\text{K}^+$  radioattivo da un assone precedentemente caricato di  $^{42}\text{K}$  e sottoposto a lunghi periodi di *voltage clamp*)





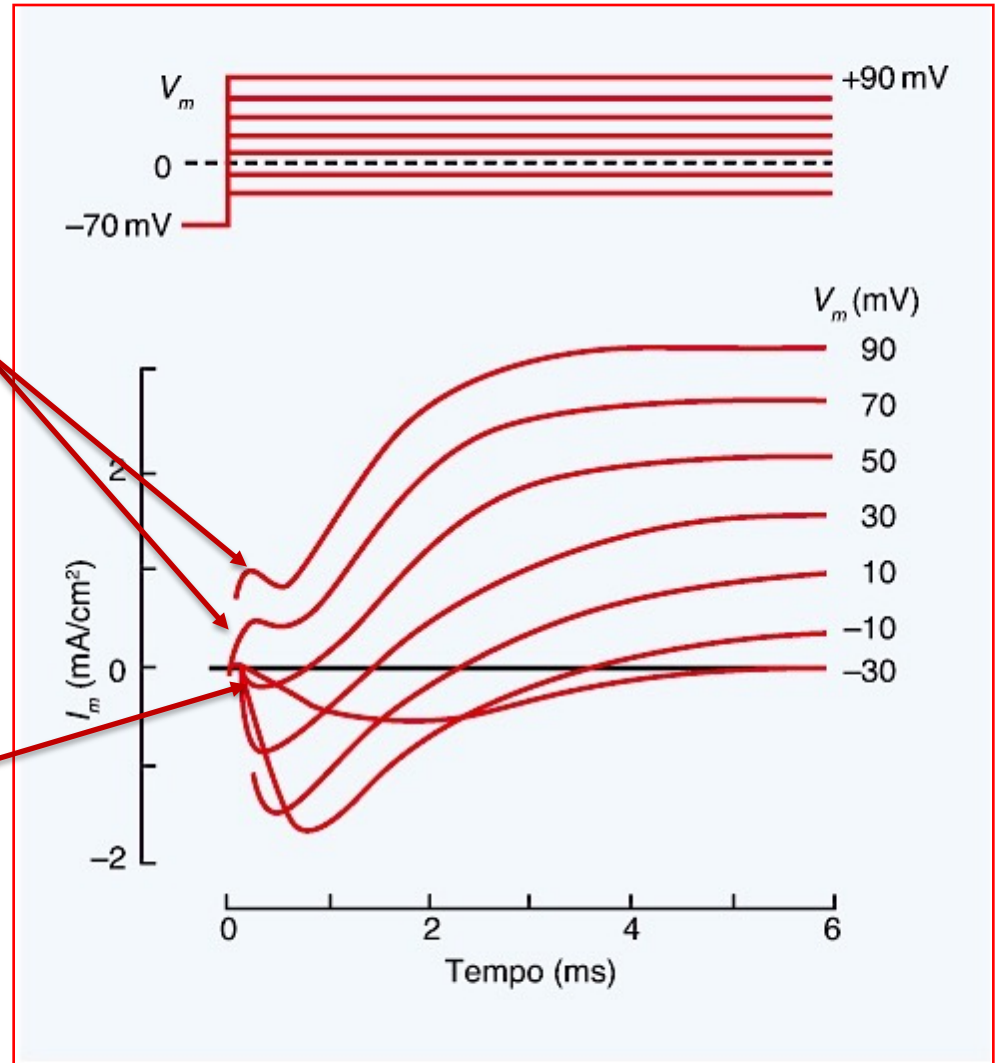
# Voltaggio-dipendenza dei canali $K_v$



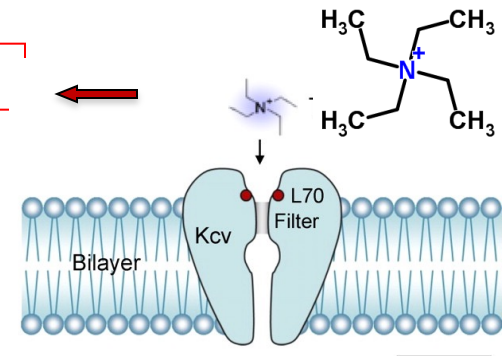
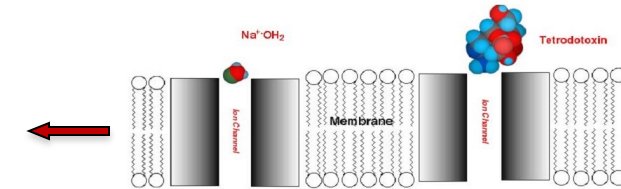
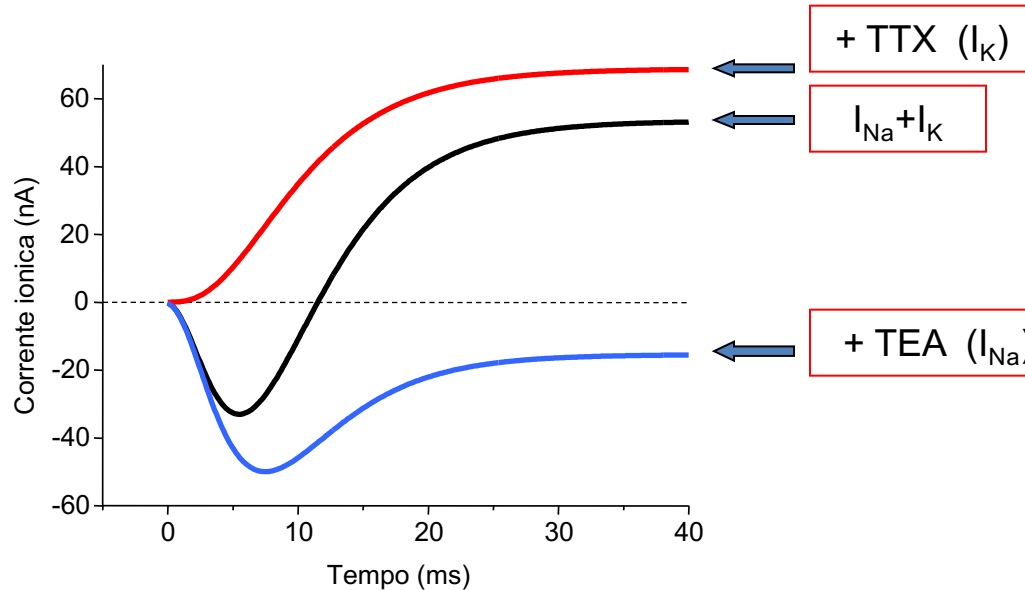
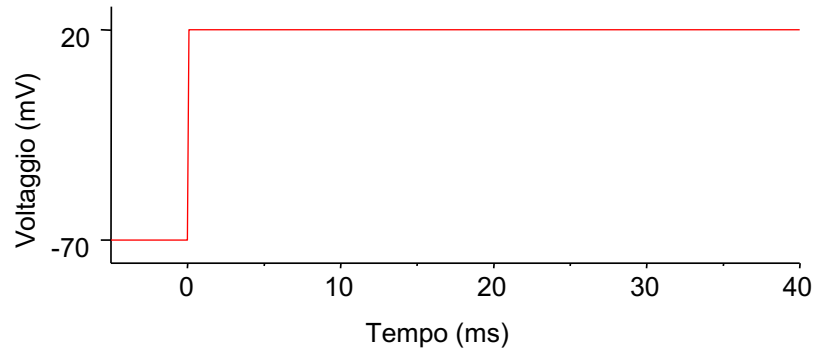
# Curve di correnti, in funzione del tempo, a diversi valori di potenziale costante

Superati i valori di  $E_{Na^+}$  la direzione della corrente si inverte

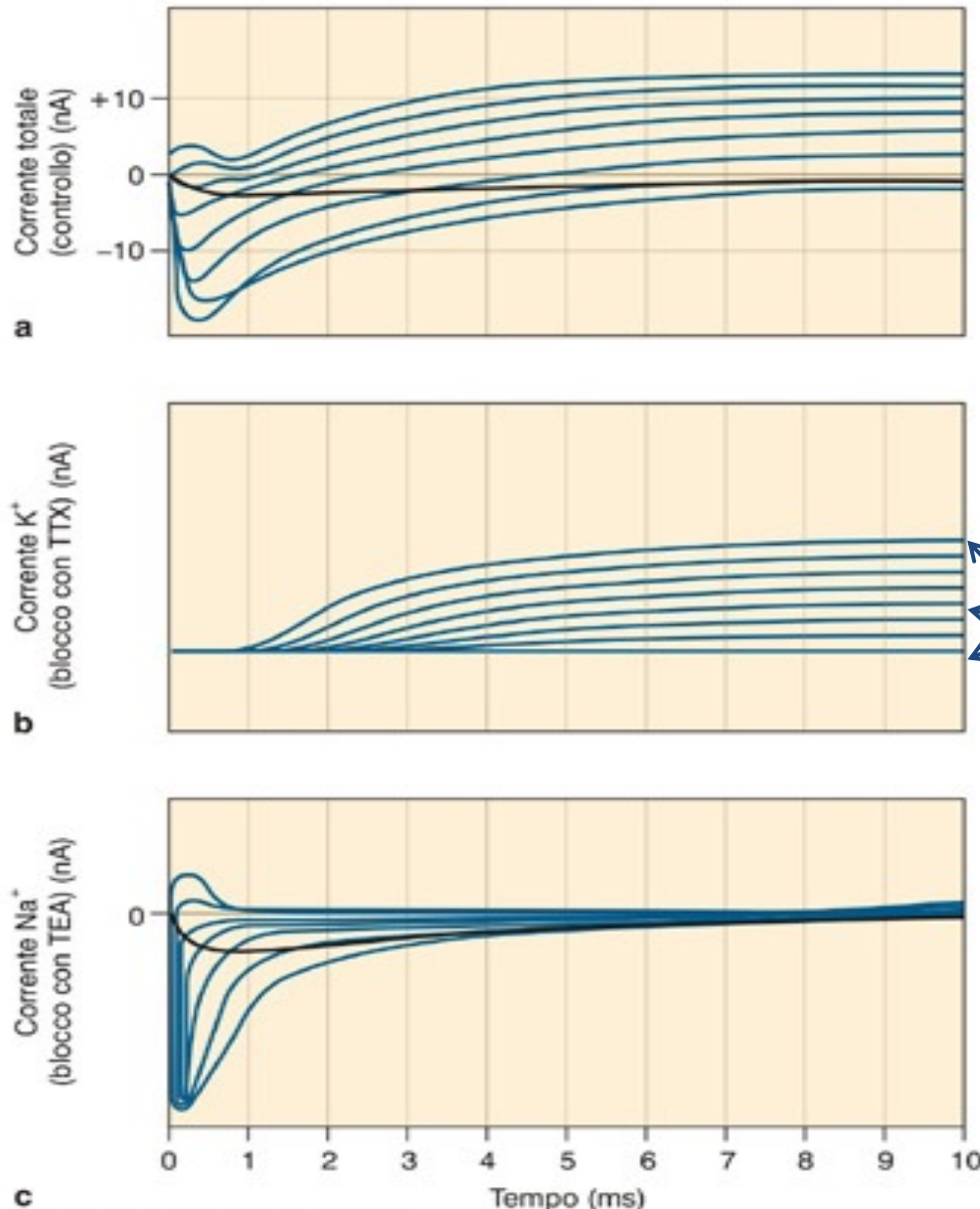
Al valore del  $E_{Na^+}$  la corrente si annulla



# Separazione farmacologica delle correnti $I_K$ e $I_{Na}$ e loro andamento temporale

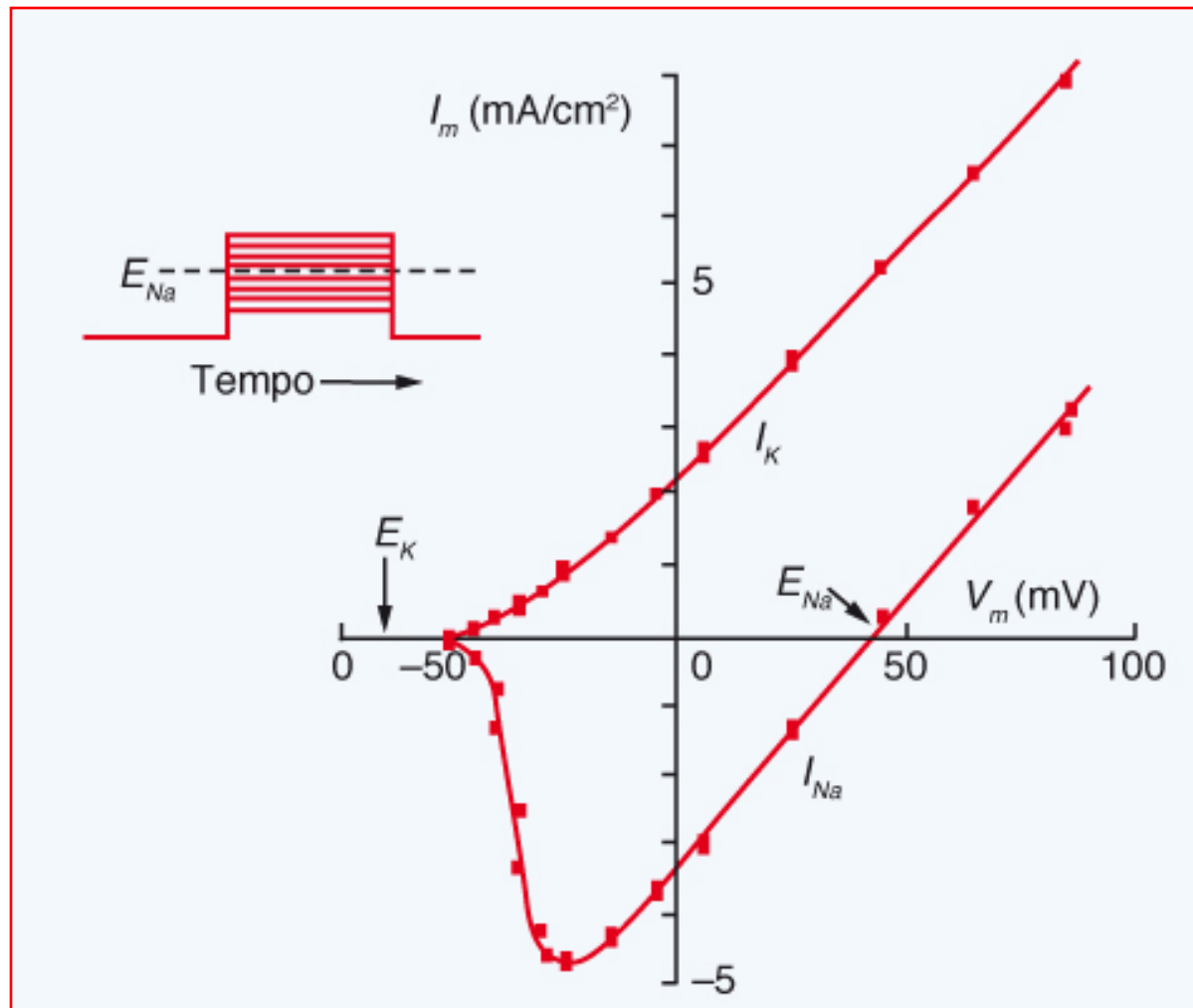


# Studio delle correnti a diversi valori di potenziale costante in presenza di TTX e TEA

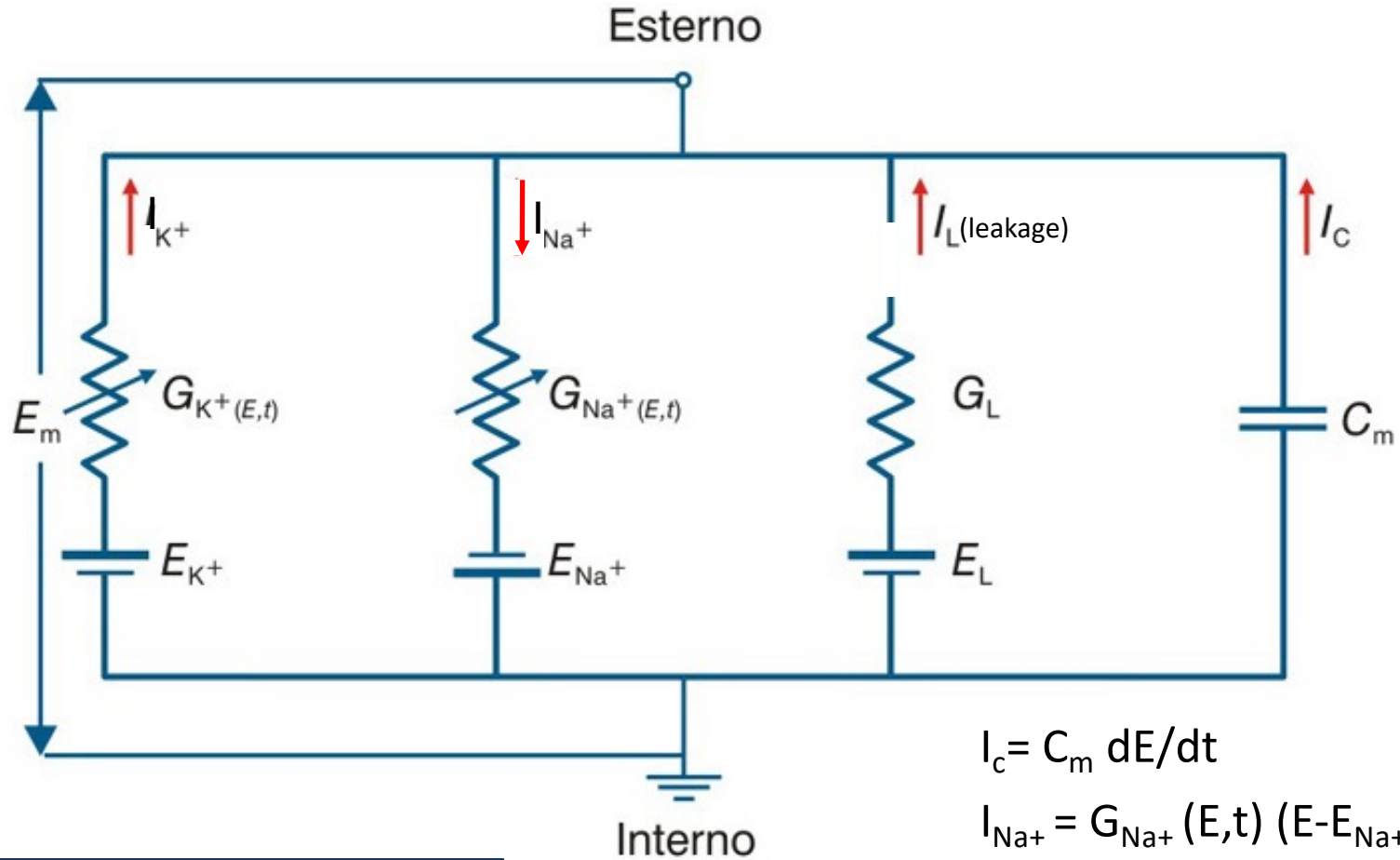


All'aumentare della depolarizzazione le correnti di si sviluppano sempre più velocemente e raggiungono un valore stazionario progressivamente maggiore

# Relazione corrente-voltaggio



# Circuito equivalente dell'assone

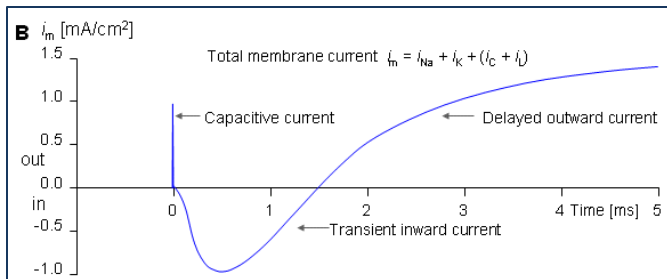


$$I_c = C_m \frac{dE}{dt}$$

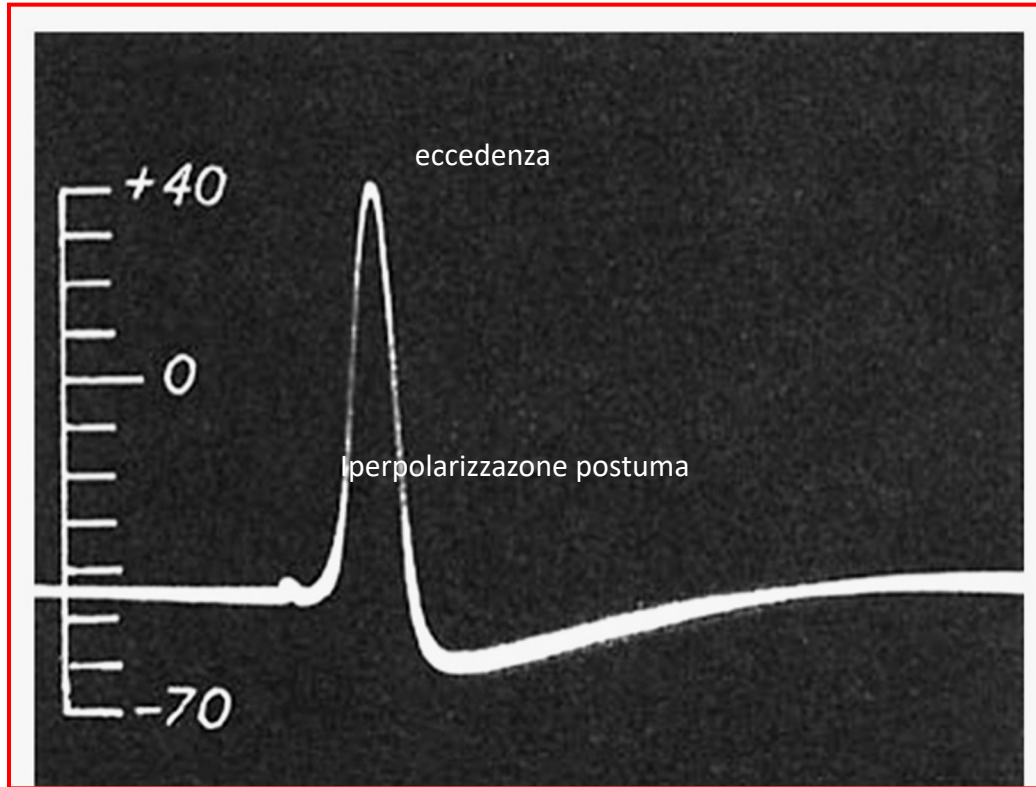
$$I_{Na^+} = G_{Na^+}(E,t) (E - E_{Na^+})$$

$$I_{K^+} = G_{K^+}(E,t) (E - E_{K^+})$$

$$I = C_m \frac{dE}{dt} + I_{Na^+} + I_{K^+} + I_L$$

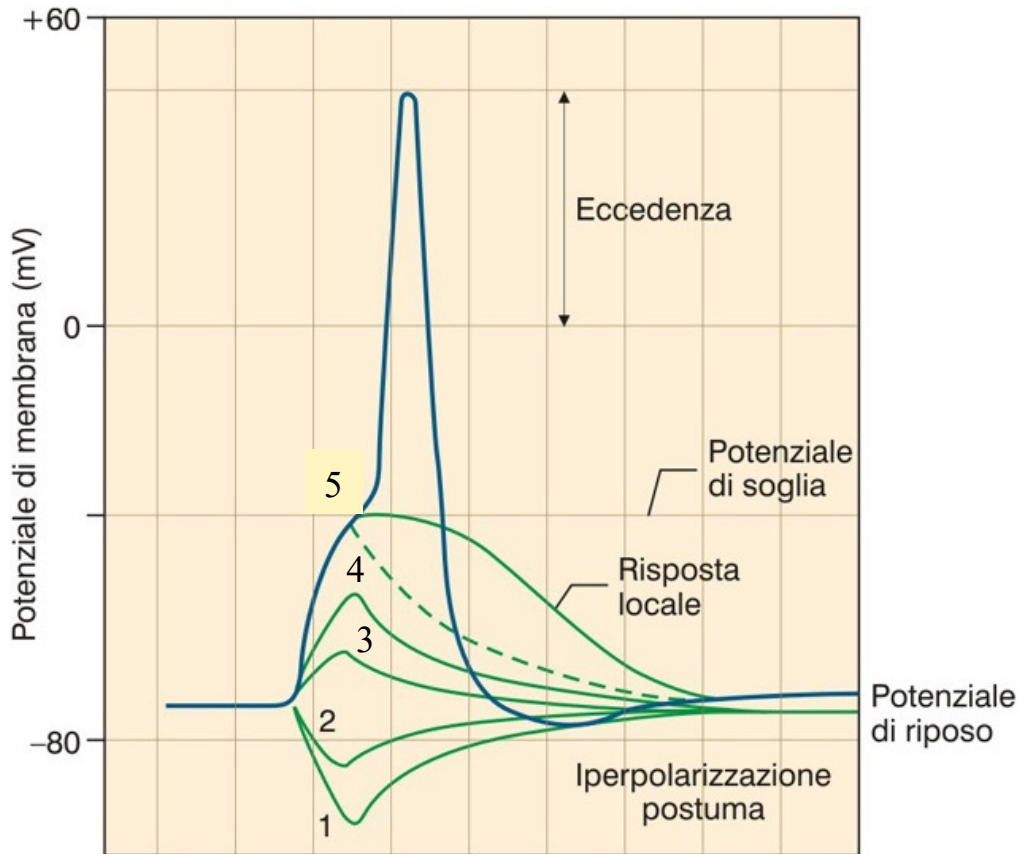


## Registrazione originale di Hodgkin e Huxley (1939)



Allan Hodgkin e Andrew Huxley, insieme a John Eccles, vinsero il premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia nel 1963

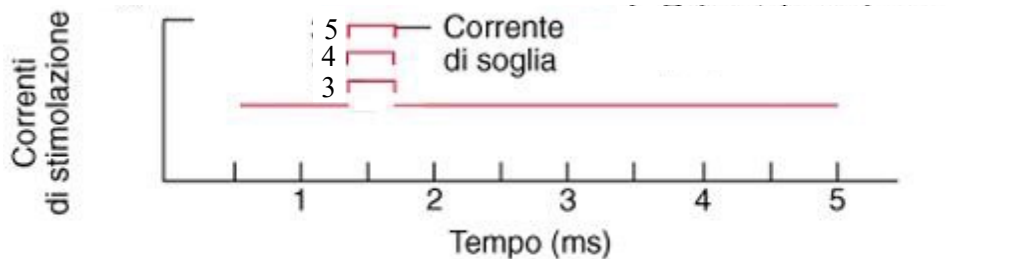
# Caratteristiche uniche del potenziale d'azione



Il potenziale d'azione è un evento "tutto o nulla"

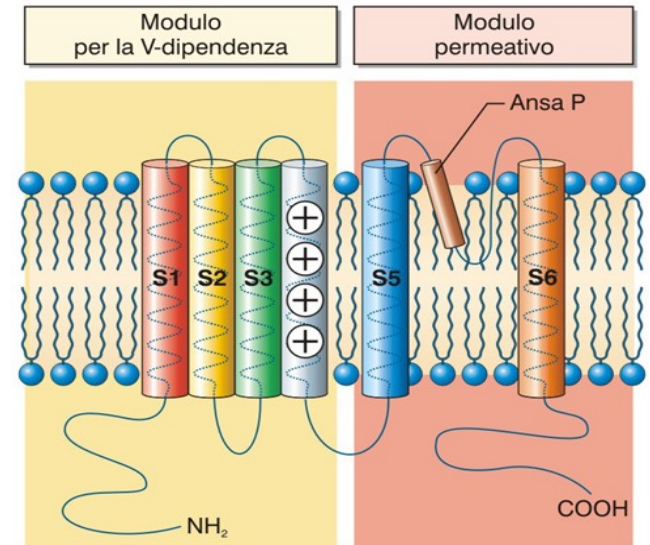
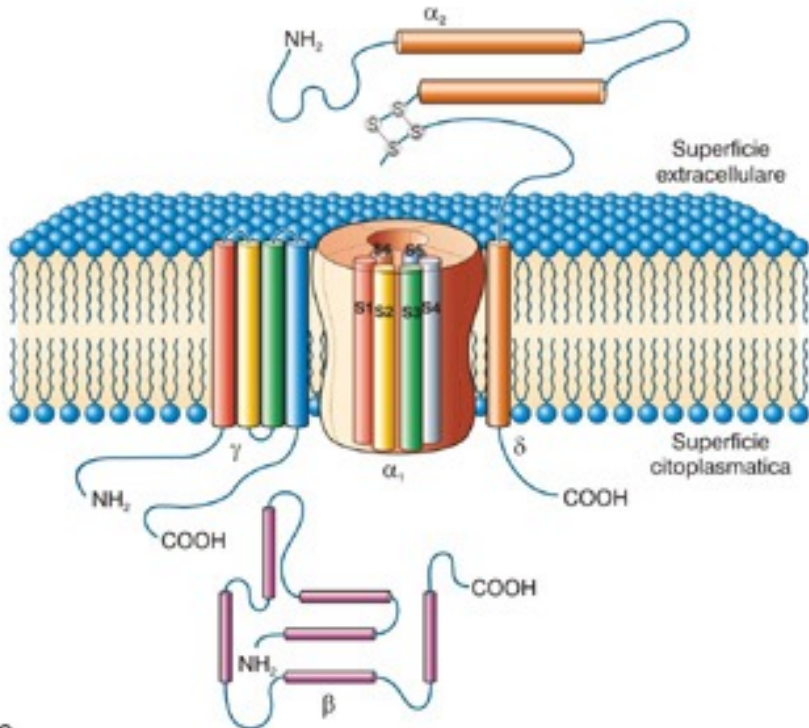
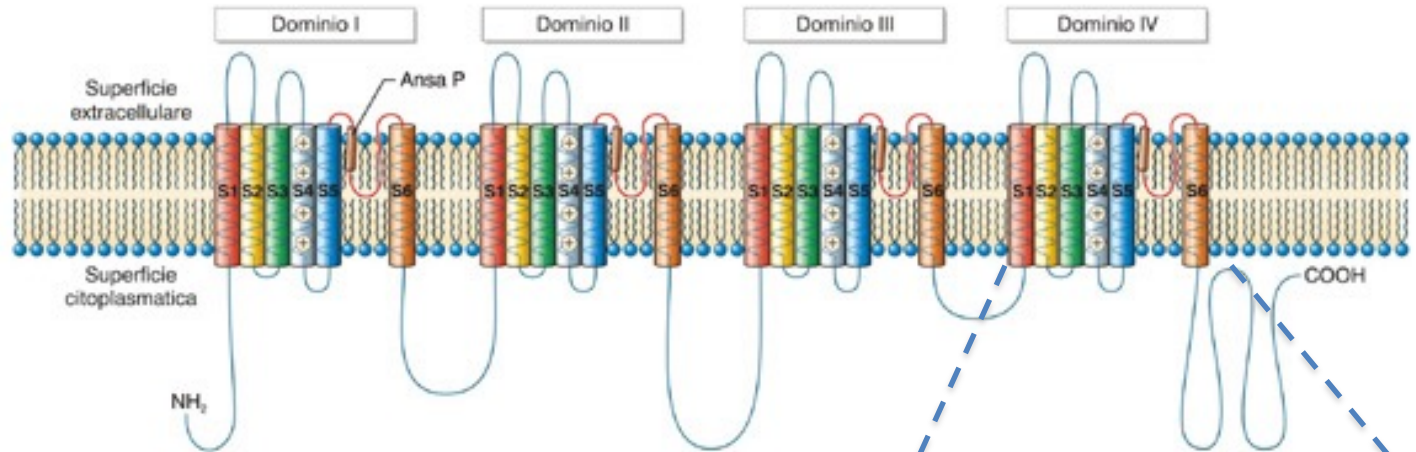
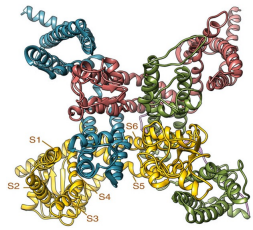
Durante un potenziale d'azione la **conduttanza** della membrana cambia, mentre la sua **capacità** rimane costante

Il potenziale di membrana si **inverte di segno** e l'eccedenza si avvicina al potenziale di equilibrio del  $\text{Na}^+$  (+55 mV - +60 mV)

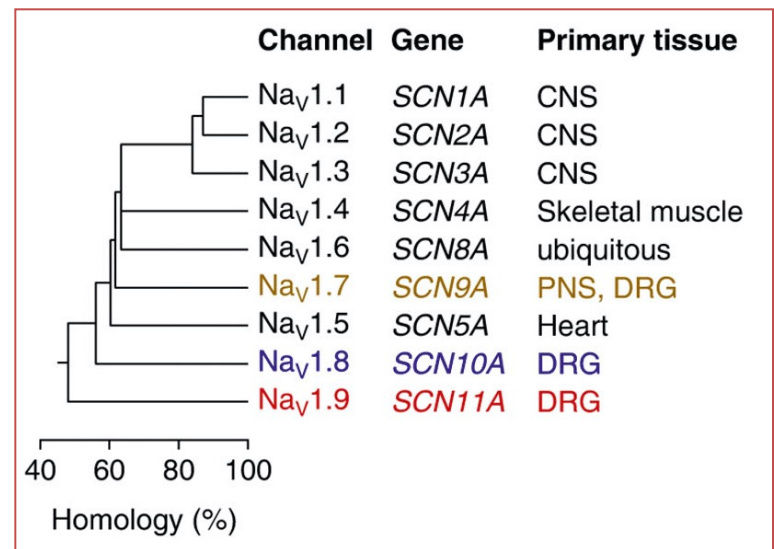
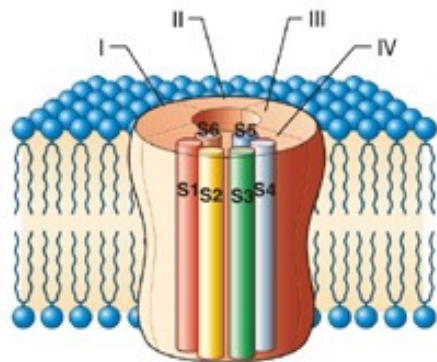
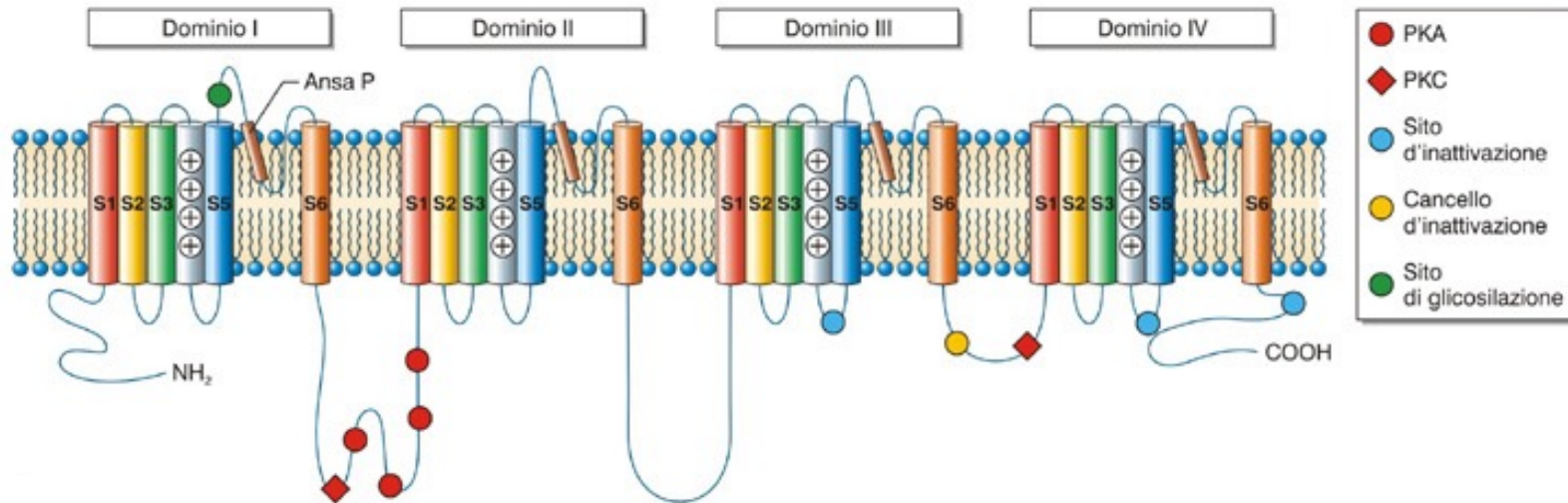




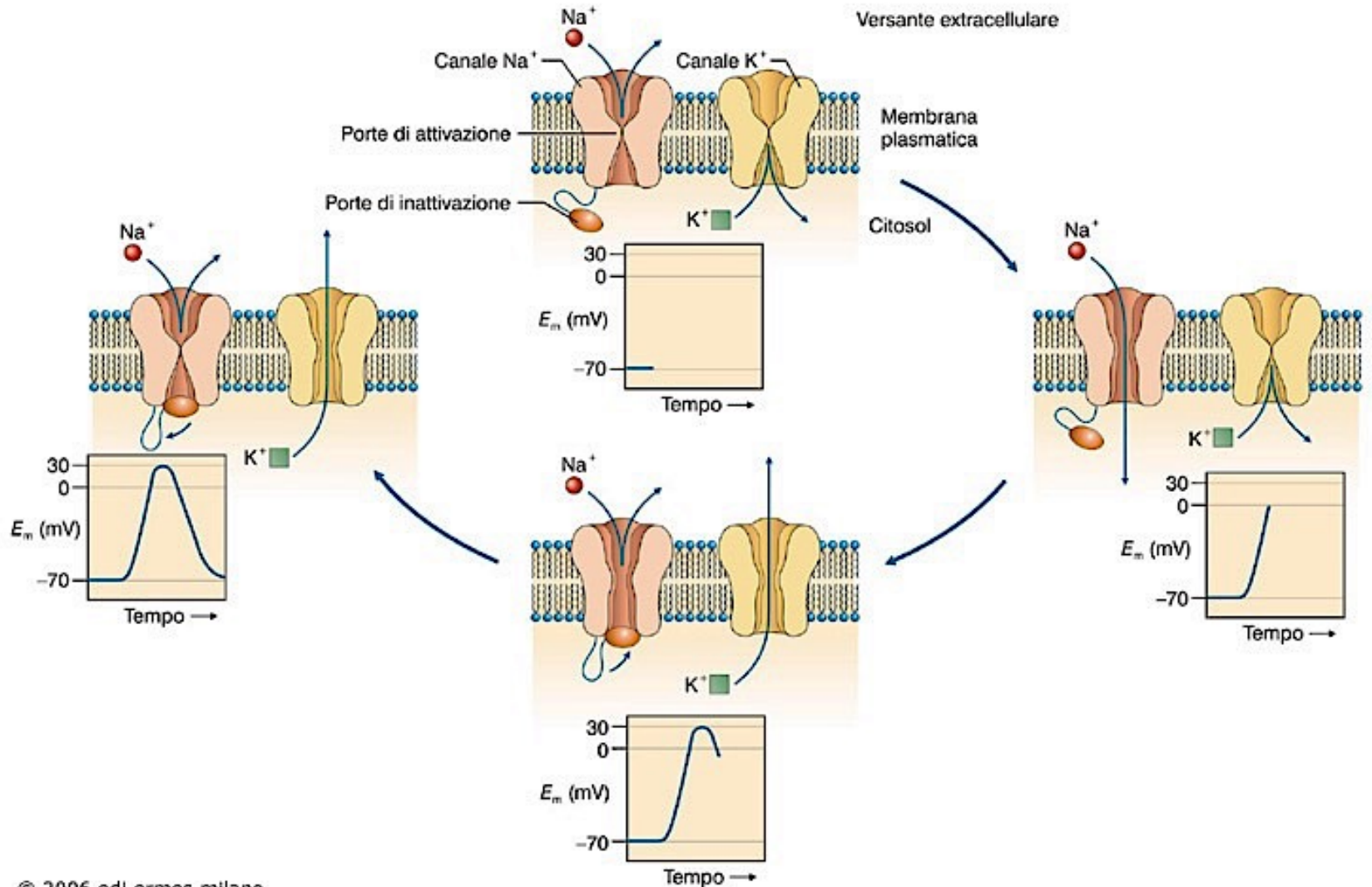
# Modello di canale voltaggio-dipendente del Na<sup>+</sup>



# Siti di modulazione dell'attività del canale voltage-dipendente per il Na<sup>+</sup>



# Modelli di canali voltaggio-dipendenti per il $\text{Na}^+$ e per il $\text{K}^+$ idealizzati sulla base delle osservazioni di Hodgkin e Huxley sulla conduttanza ionica



# Il Ciclo di Hodgkin

