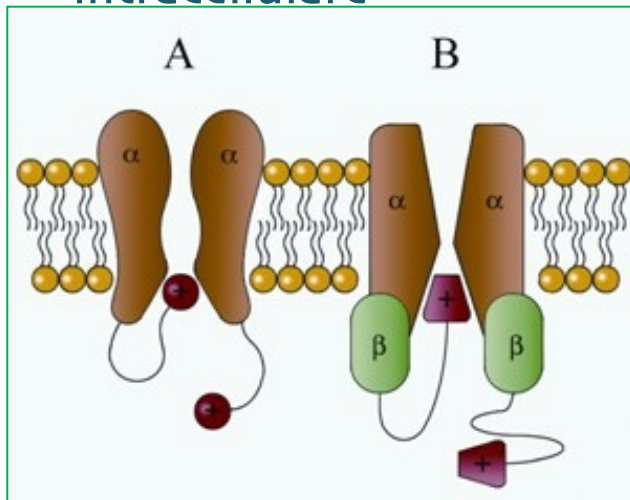
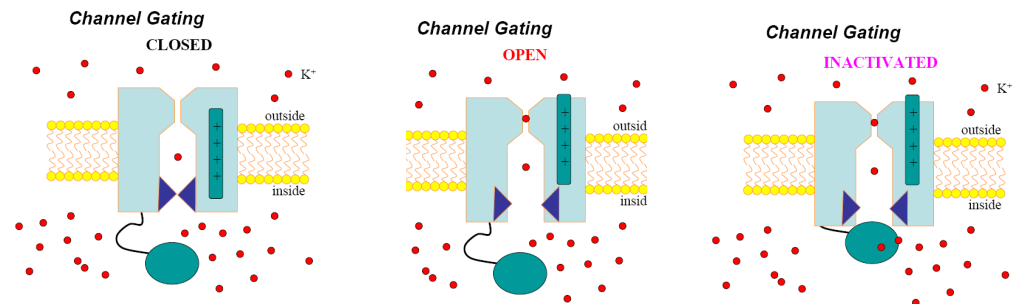


I "cancelli" di inattivazione dei canali K_v

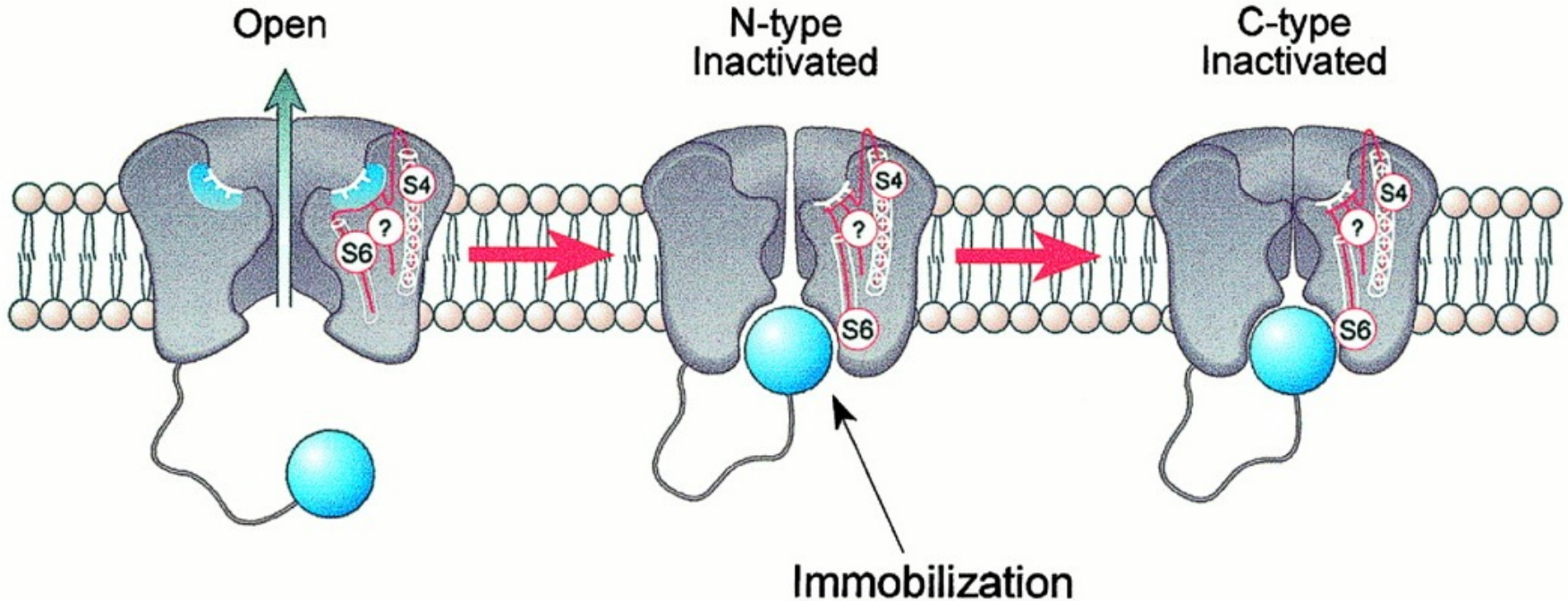
- In alcuni canali del K^+ , l'inattivazione è causata da un meccanismo "a tappo" esercitato da un peptide che costituisce l'estremità N-terminale delle subunità α (in totale 4) – meccanismo "ball and chain"
- In altri canali del K^+ , il peptide è l'estremità N-terminale di una subunità accessoria β
- Il peptide è dotato di cariche parziali positive che prendono contatto con cariche negative all'imboccatura intracellulare del canale.
- Per i canali del Na e del Ca^{2+} il cancello di inattivazione è un'ansa intracellulare



Questo tipo di inattivazione, viene chiamato *inattivazione di*



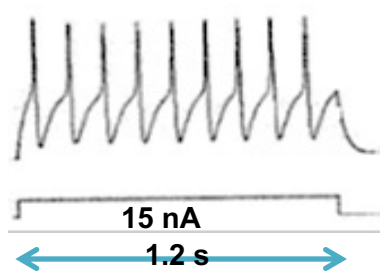
Inattivazione lenta o di tipo C



Allosteric Mechanism

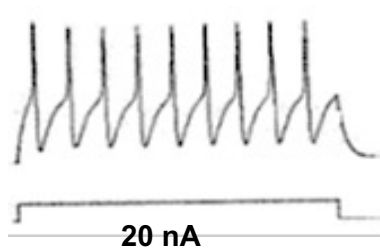
Probabilmente l'inattivazione "di tipo C" è dovuta al movimento voltaggio-dipendente della porzione esterna del segmento S6, che *restringe il filtro di selettività*

La decodificazione dell'intensità di uno stimolo e la sua regolazione da parte dei K_A



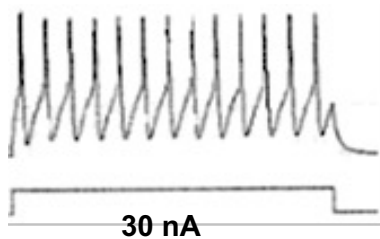
9 spk/1.2 s

- Se uno stimolo depolarizzante è duraturo, invece di un solo potenziale d'azione se ne può generare una serie in sequenza: **treno di potenziali d'azione**



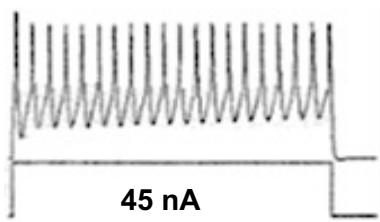
13 spk/1.2 s

- Il processo di decodificazione si realizza variando la frequenza di scarica al variare dell'intensità dello stimolo: **all'aumentare dell'intensità dello stimolo aumenta la frequenza di scarica**



17 spk/1.2 s

- I canali K_A operano un "freno" voltaggio-dipendente sulla frequenza di scarica dei potenziali d'azione

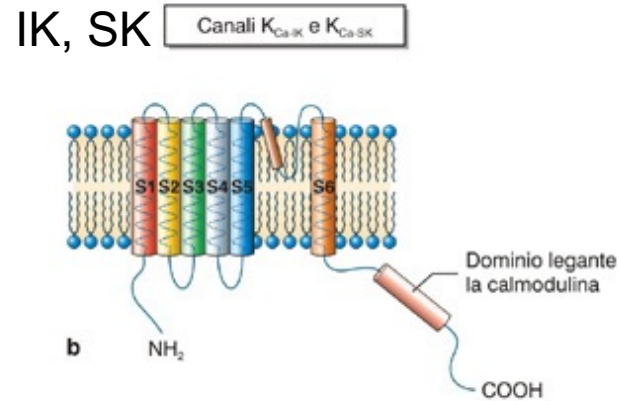
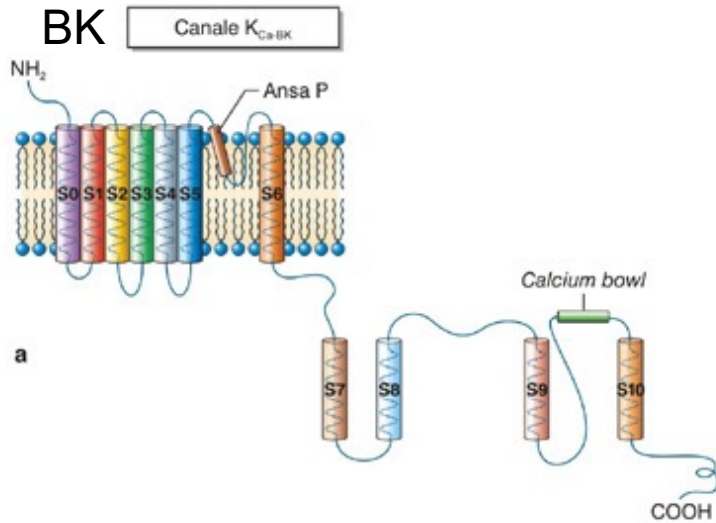


20 spk/1.2 s

- L'attivazione dei canali K_A è piuttosto precoce e contrasta l'azione depolarizzante dello stimolo: **frena l'insorgenza dello *spike***

- Ma l'inattivazione dei canali K_A è tanto più veloce quanto più intensa è la depolarizzazione: **lo stimolo depolarizzante prevale sull'uscita di cariche K^+**

Canali del potassio calcio-attivati



➤ Sono divisi in tre sottofamiglie: alta conduttanza (BK, *big* 100-200 pS), conduttanza intermedia (IK, *intermediate* 20-80 pS) e bassa conduttanza (SK, *small* < 20 pS)

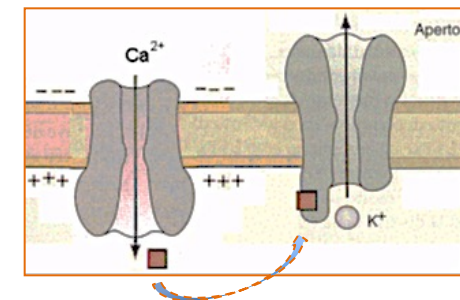
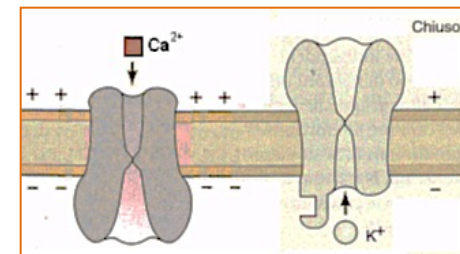
➤ Regolati dalla concentrazione di Ca^{2+} intracellulare

➤ Si aprono durante il potenziale d'azione in seguito all'entrata (V-dipendente) di Ca^{2+}

➤ Mancano del sensore del voltaggio

➤ Partecipano alla ripolarizzazione, all'iperpolarizzazione postuma e alla modulazione della frequenza di scarica

➤ Presenti anche in cellule non eccitabili, partecipano a processi di proliferazione e controllo del volume cellulare

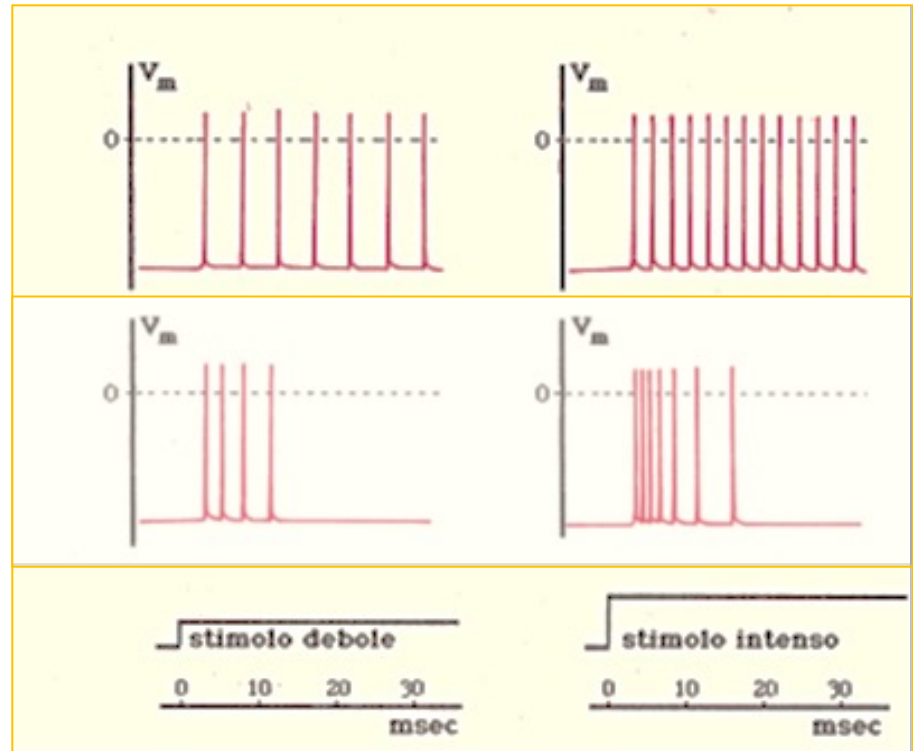


Neuroni diversi possono presentare modalità di scarica diverse

➤ **Scarica tonica:** la frequenza di scarica si mantiene costante durante la stimolazione ed è **proporzionale all'intensità** dello stimolo

➤ **Scarica fasica:** la frequenza di scarica è proporzionale alla **variazione di intensità** dello stimolo.

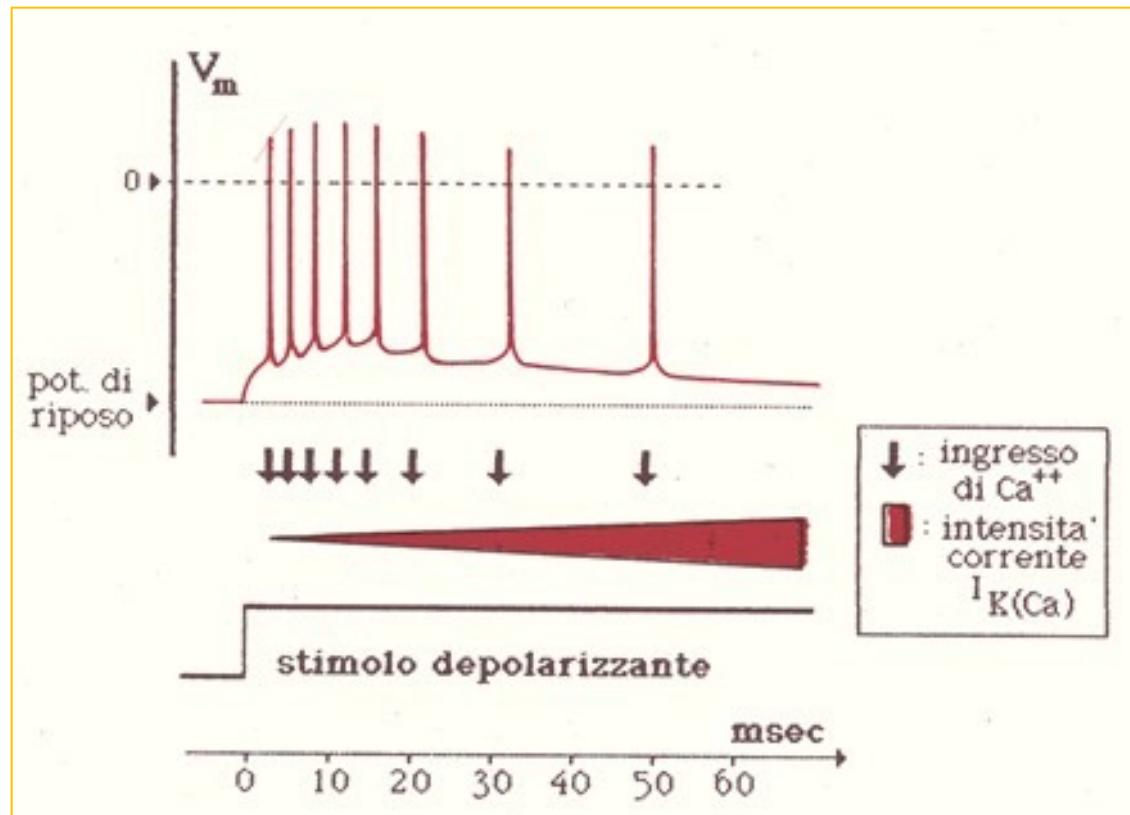
➤ Avviene all'inizio e alla fine dall'applicazione di uno stimolo, o quando lo stimolo cambia di intensità nel tempo



➤ Nei recettori della sensibilità somatica **l'adattamento** aumenta la percezione dei cambiamenti di pressione. Così, ad esempio, la pressione costante degli abiti sul corpo non viene quasi più percepita

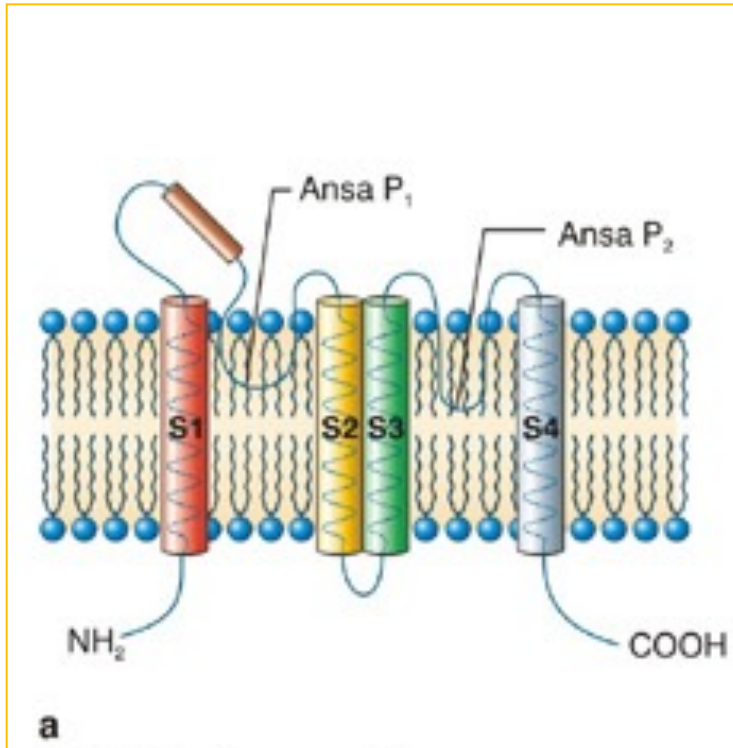
Il processo di adattamento

- Stimoli prolungati nel tempo comportano un fenomeno di adattamento quando la scarica è di tipo fasico



- Il processo di adattamento si realizza in seguito all'interazione di almeno tre diversi tipi di canali ionici selettivi per il K^+ (K_v , K_A , K_{Ca}) e di canali per il Ca^{2+} voltaggio-dipendenti

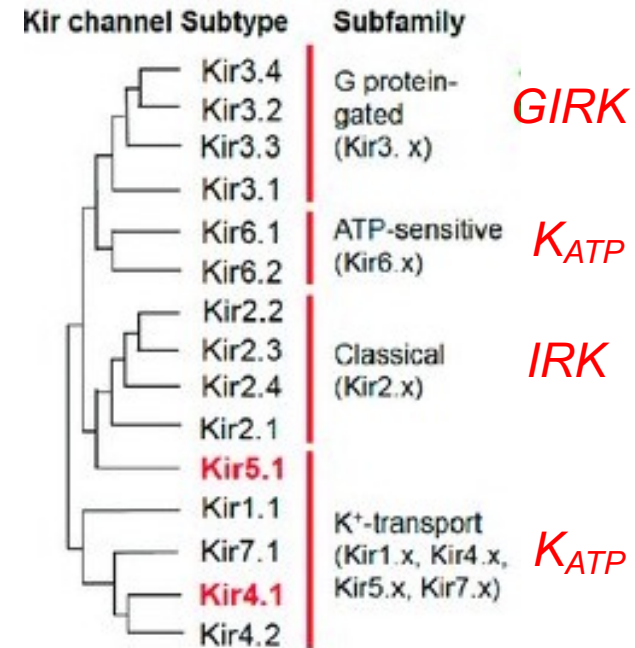
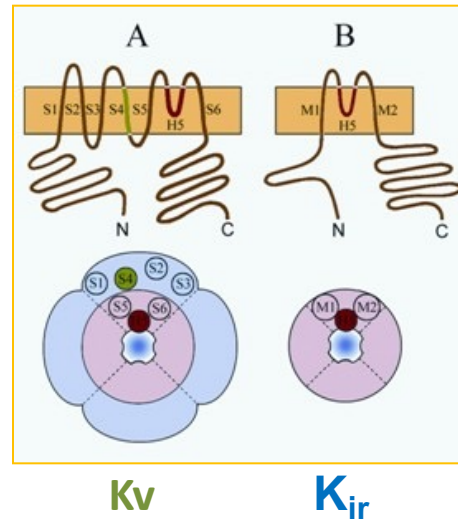
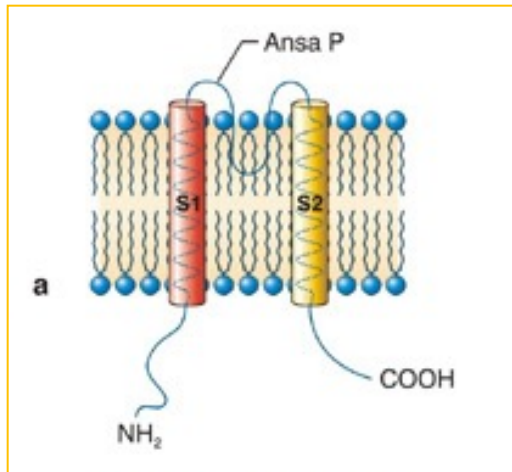
Canali del potassio di *background* (*leakage*)



- Sei sottofamiglie (14 membri)
- Mancano del sensore di voltaggio
- Sono normalmente aperti al potenziale di riposo
- Contribuiscono a stabilizzare il V_m a riposo, in prossimità del E_k
- Sono modulati da numerosi messaggeri: ad esempio, sono attivati da anestetici gassosi e non gassosi, e da anestetici locali

Canali del potassio *inward rectifier* (K_{IR}), o *anomalous rectifier*

Il processo di *inward-rectification* (rettificazione entrante) è stato scoperto negli anni '60 da Noble nel muscolo cardiaco e nel 1970 da Hodgkin e Adrian nel muscolo scheletrico



➤ Sette famiglie (K_{IR1} - K_{IR7})

➤ Sono equivalenti alla porzione interna dei canali K_v , quindi mancano del modulo contenente il sensore del voltaggio

➤ Hanno una relazione corrente macroscopica-voltaggio dipendente opposta a quella dei K_v , ossia conducono più K^+ verso l'interno che in direzione opposta

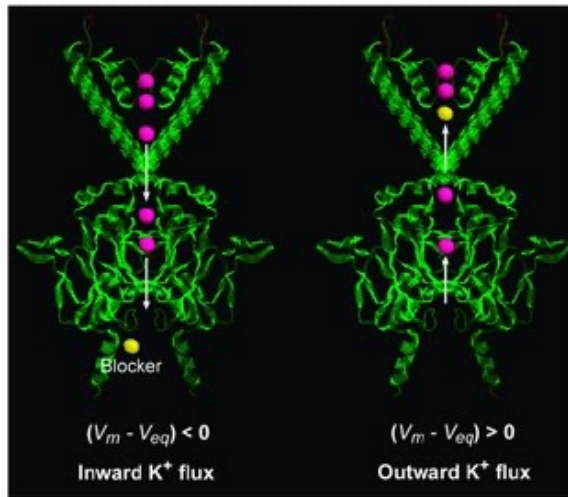
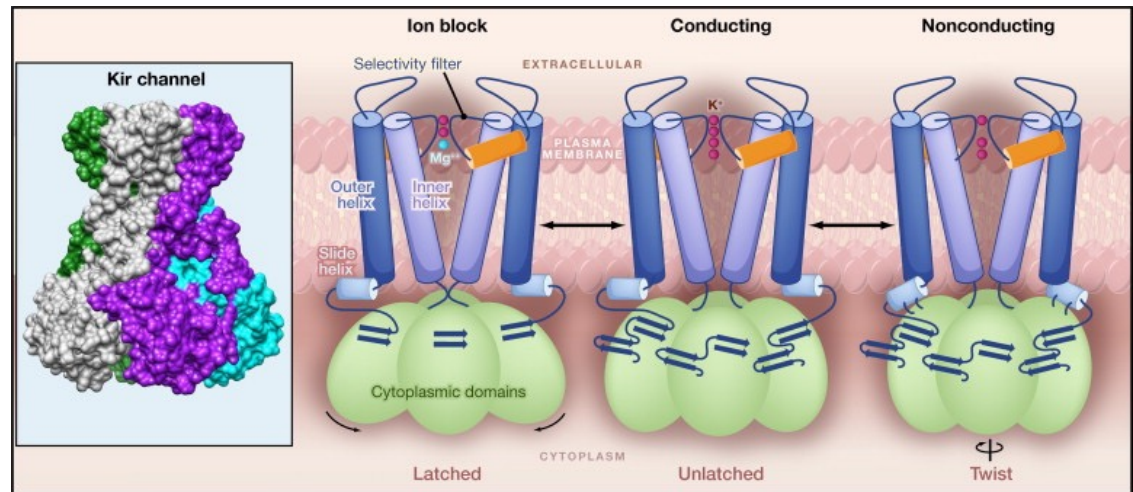
➤ Questa proprietà non è il risultato di una voltaggio-dipendenza invertita, perché di fatto i canali K_{IR} sono insensibili alle variazioni di potenziale e sono parzialmente attivi a riposo (partecipano alla corrente di *leakage*)

Canali del potassio *inward rectifier* (K_{IR}), o *anomalous rectifier*

➤ La voltaggio dipendenza di questi canali è determinata da un **blocco** voltaggio-dipendente della conduzione esercitato sul versante intracellulare da **ioni inorganici (Mg^{2+})** e **molecole organiche cariche positivamente** (poliammine) che ne **bloccano il poro a potenziali positivi**

➤ Il **blocco è rimosso a potenziali negativi** (attirano le cariche positive), consentendo l'entrata di K^+

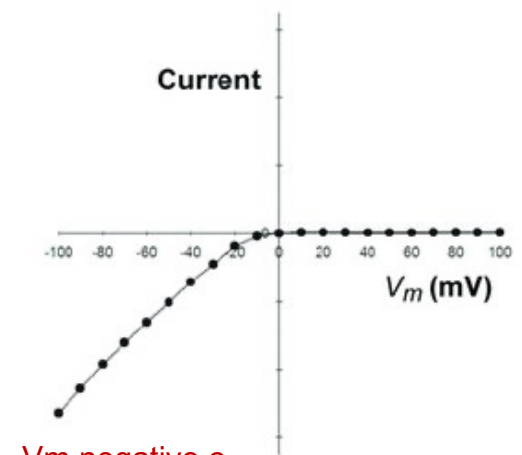
➤ Contribuiscono a mantenere il V_m a valori di riposo, vicini ad E_K



V_m negativo

(a)

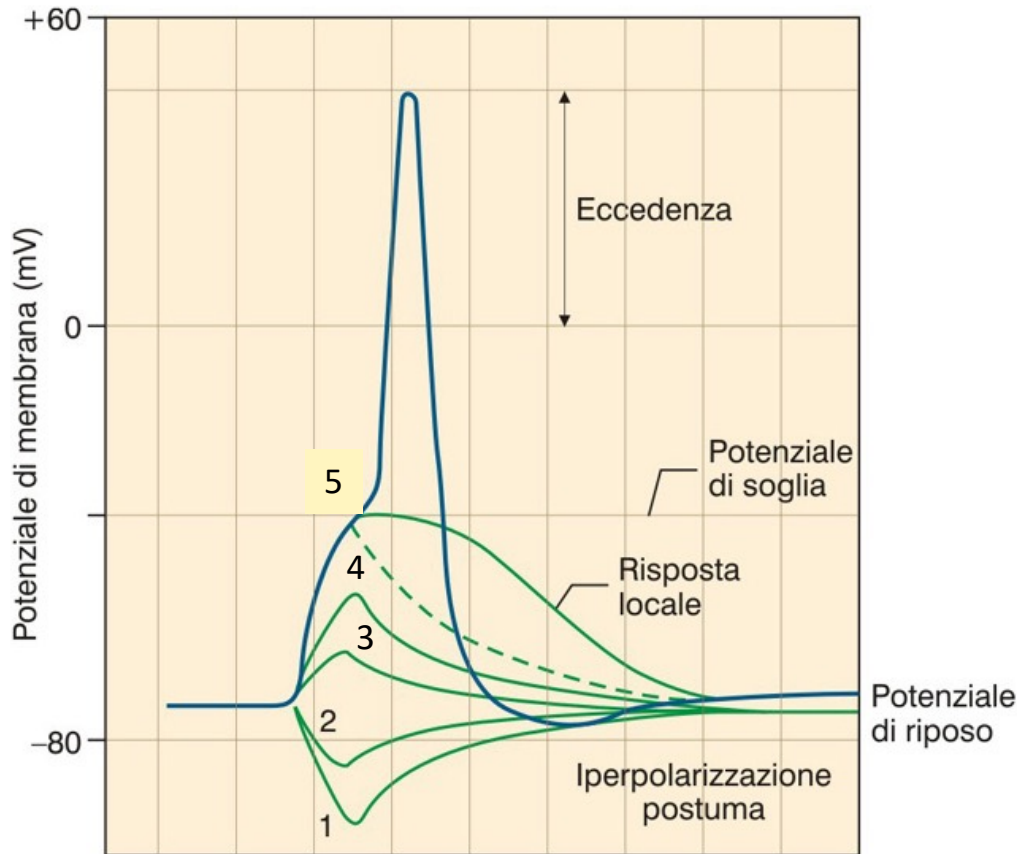
V_m positivo



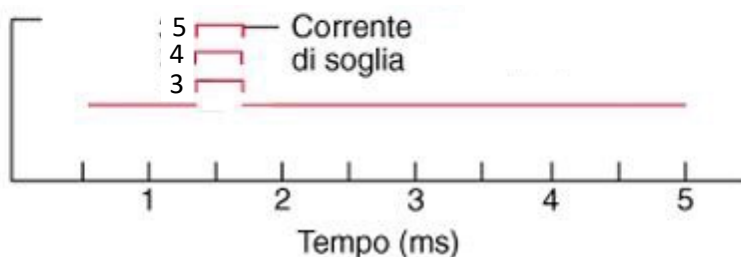
V_m negativo o iperpolarizzato

(b)

Caratteristiche uniche del potenziale d'azione



Correnti di stimolazione



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 Na^+ (+55 mV - +60 mV)

Il potenziale d'azione è un evento rigenerativo (non decade con la distanza)

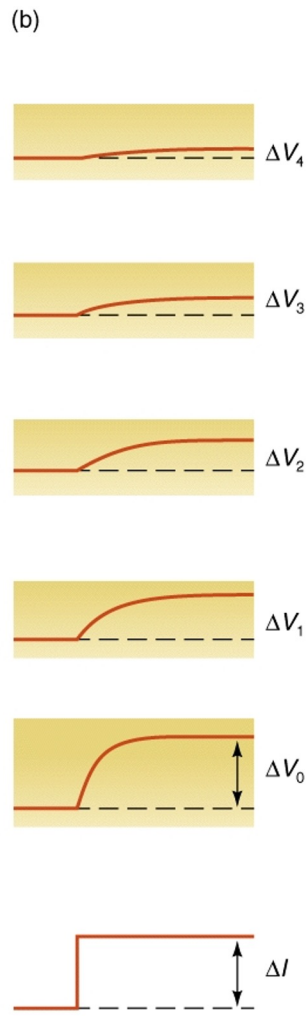
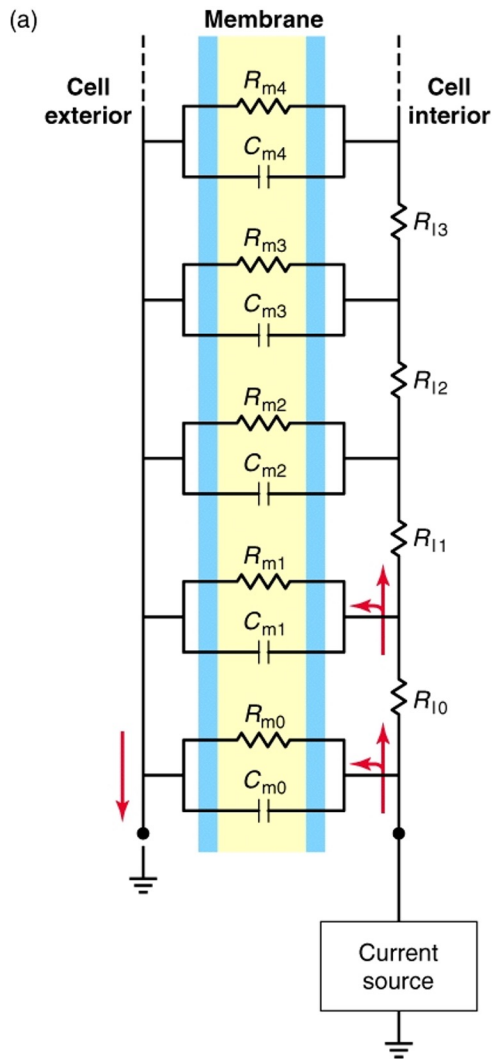
A differenza dei potenziali elettrotonici, i potenziali d'azione non si sommano tra loro (conseguenza del periodo di refrattarietà)



Come si propagano i segnali elettrici?

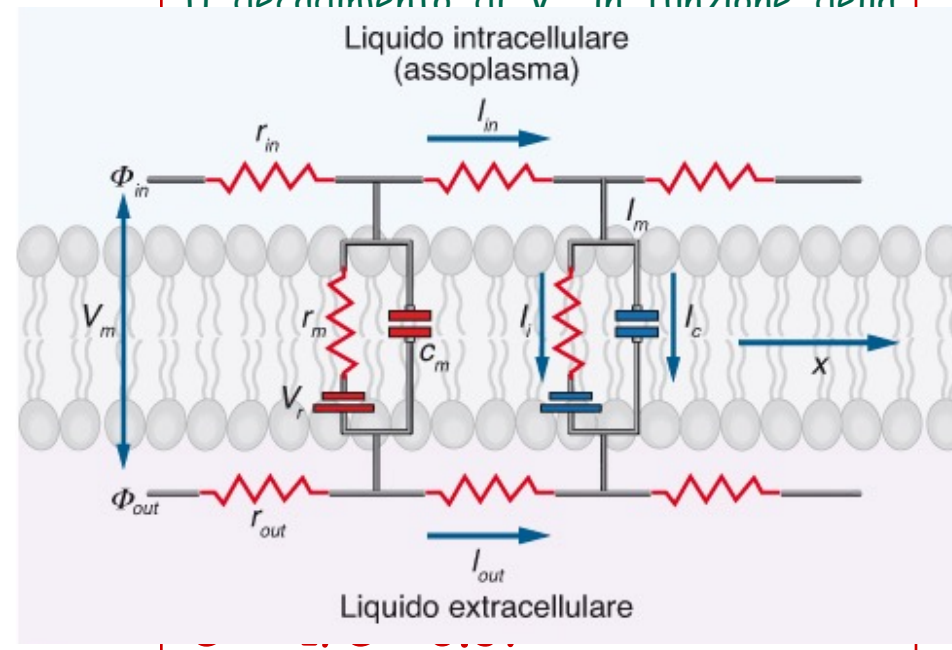
Propagazione passiva dei segnali elettrici

Regolata dalle caratteristiche capacitive e resistive della membrana



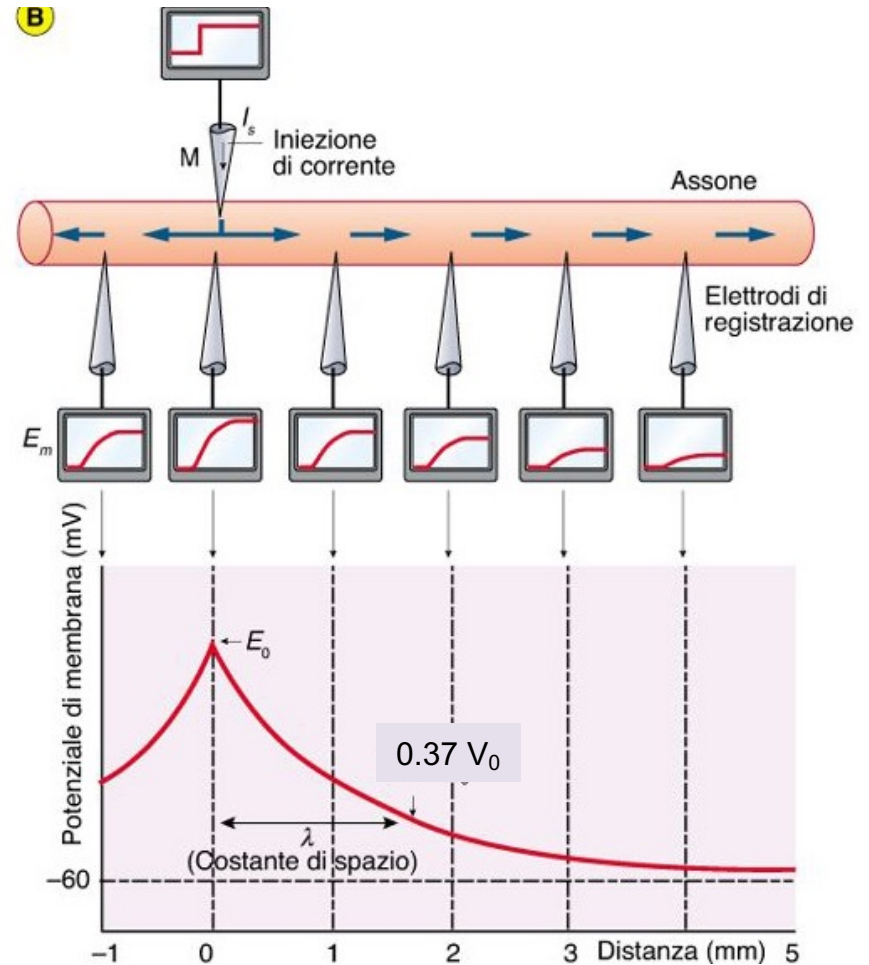
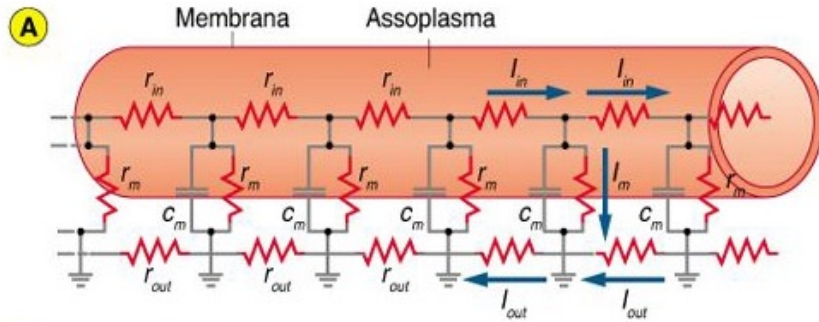
Teoria di cavo

Il decadimento di V in funzione della



Resistance Capacitance Ground

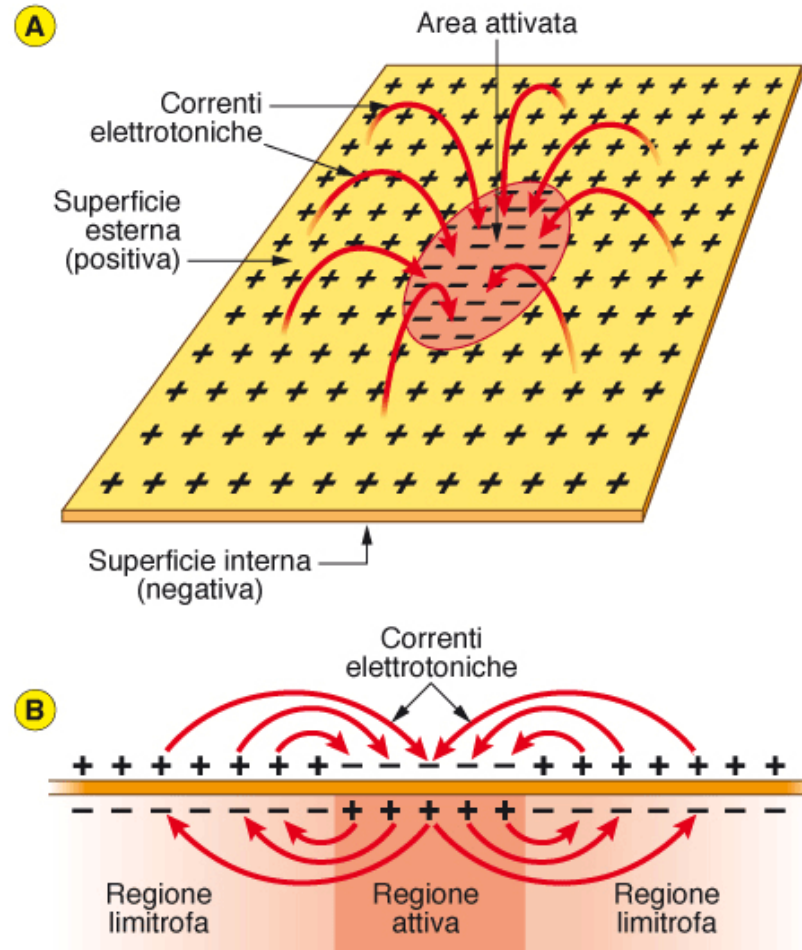
Propagazione elettrotonica della corrente



Costante di spazio (λ) è la distanza alla quale il potenziale transmembrana decade del 63% del suo valore iniziale nel punto di iniezione (v_0)

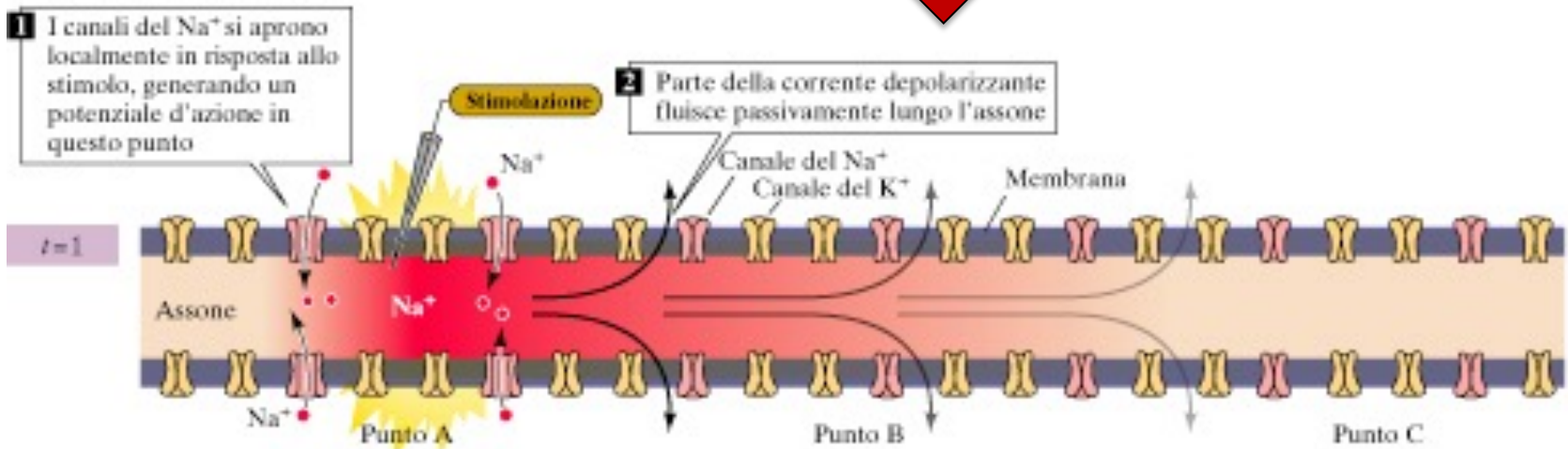
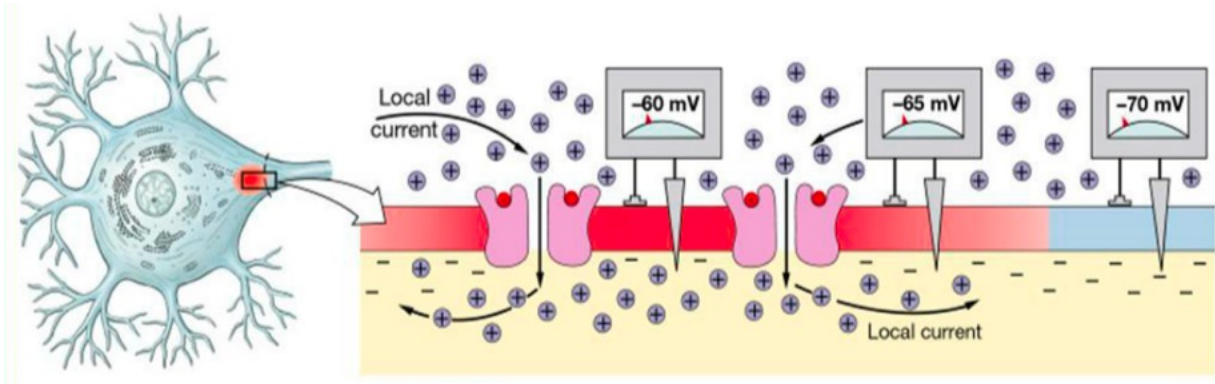
λ va da 0.1 mm, per assoni di piccolo calibro a 5 mm per assoni di grande calibro

Propagazione elettrotonica della corrente

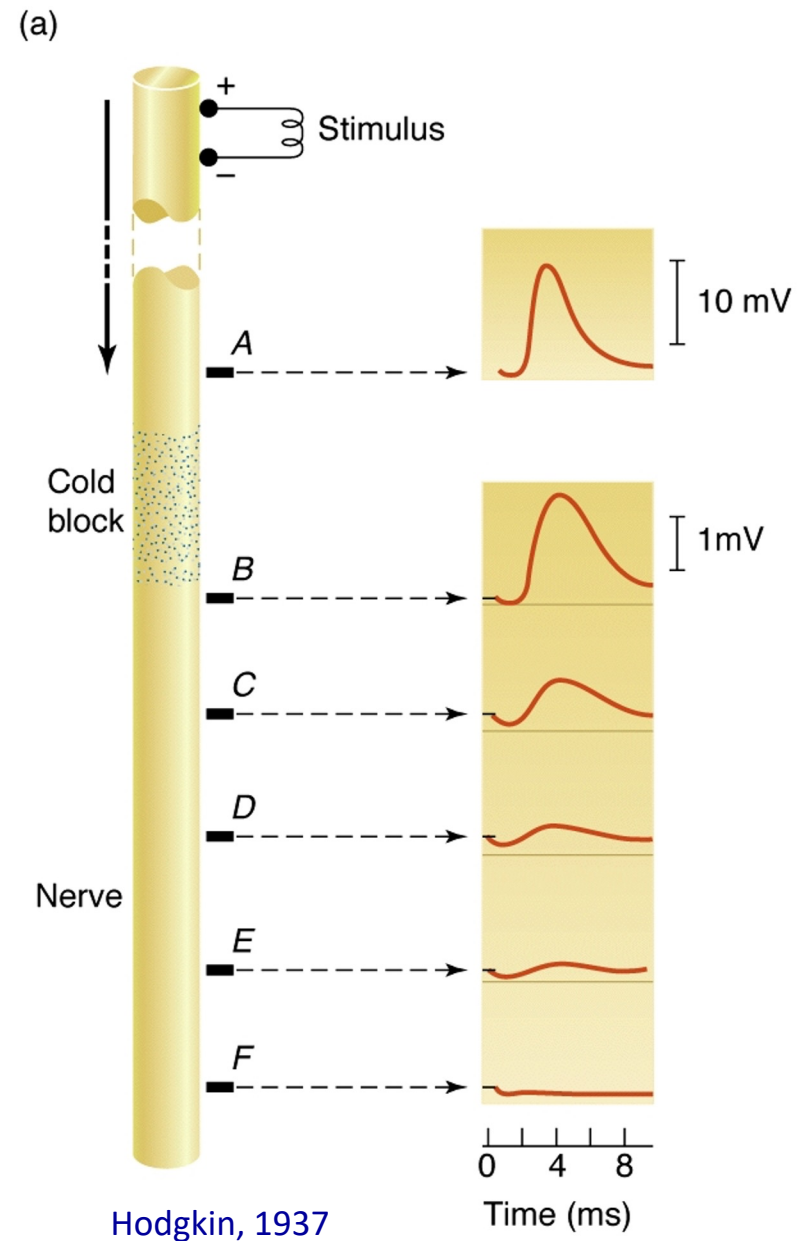
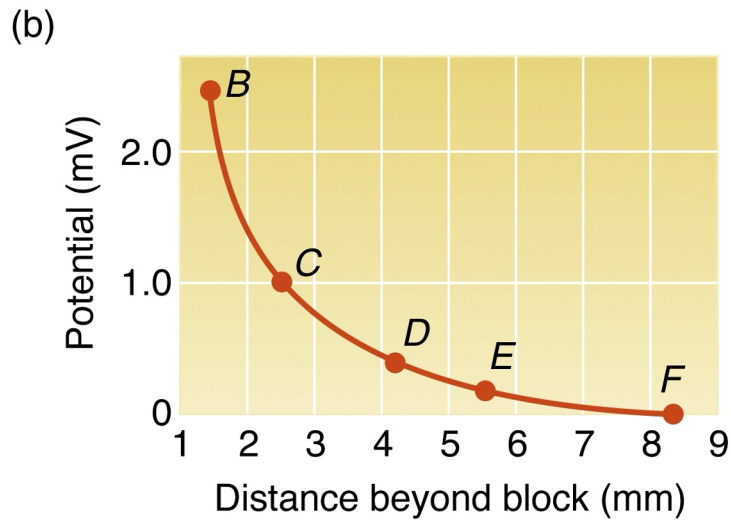


Dal punto di entrata (attivazione) la corrente elettrotonica si propaga in tutte le direzioni

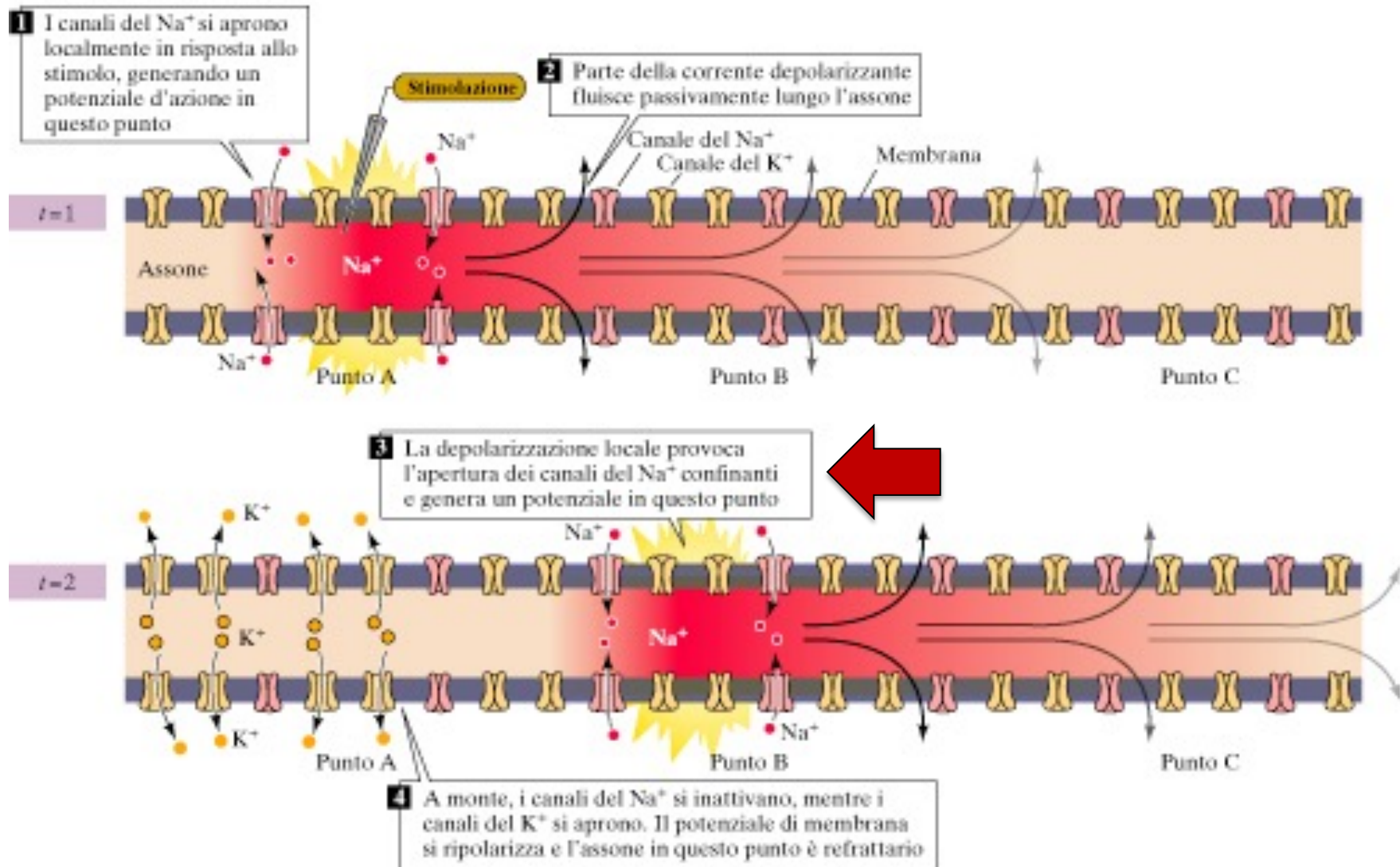
1. Il fronte di avanzamento di un Potenziale d'Azione è un potenziale elettronico soggetto alla teoria di cavo



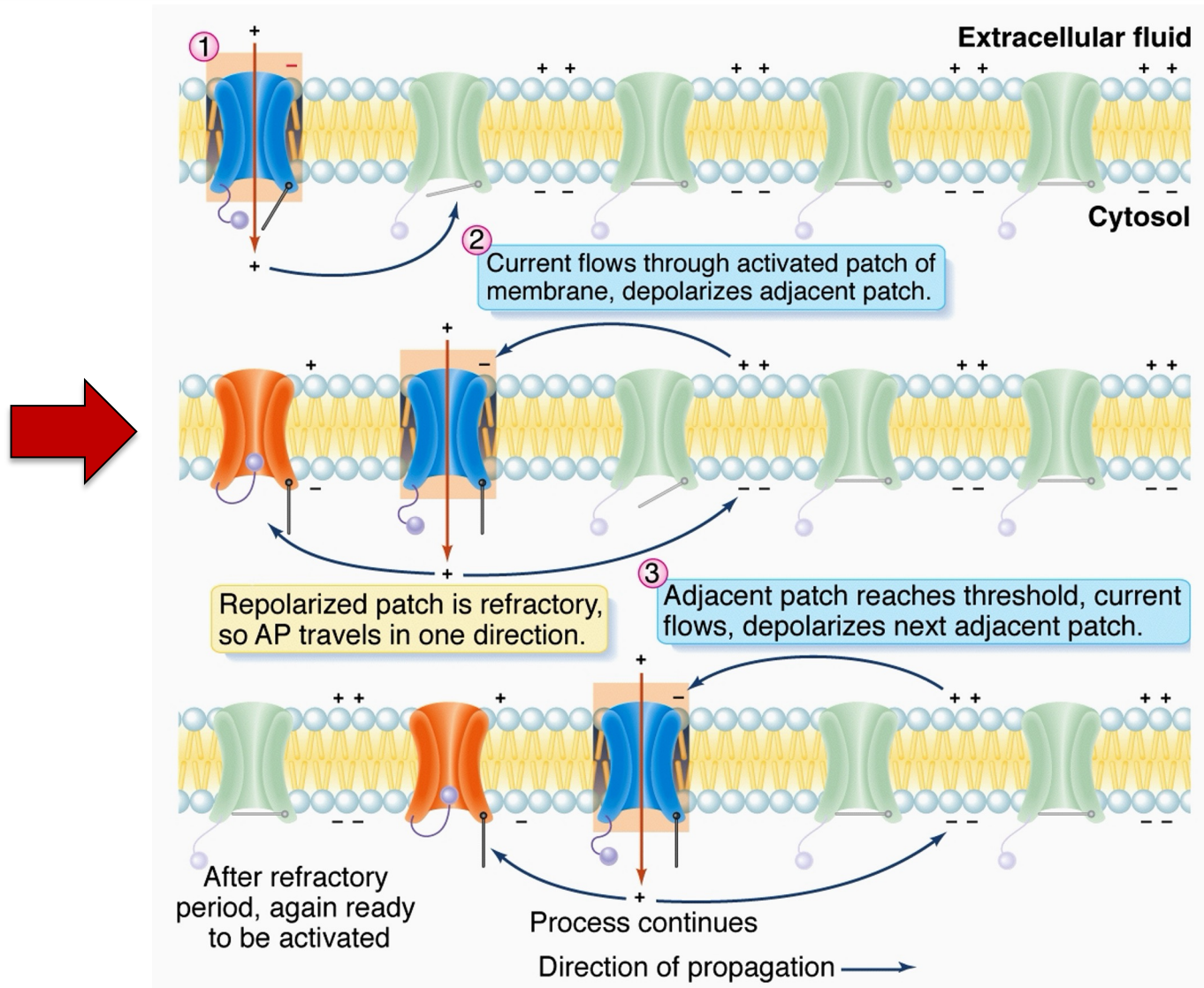
Hodgkin dimostra che la membrana antistante il fronte di avanzamento di un potenziale d'azione si depolarizza elettrotonicamente



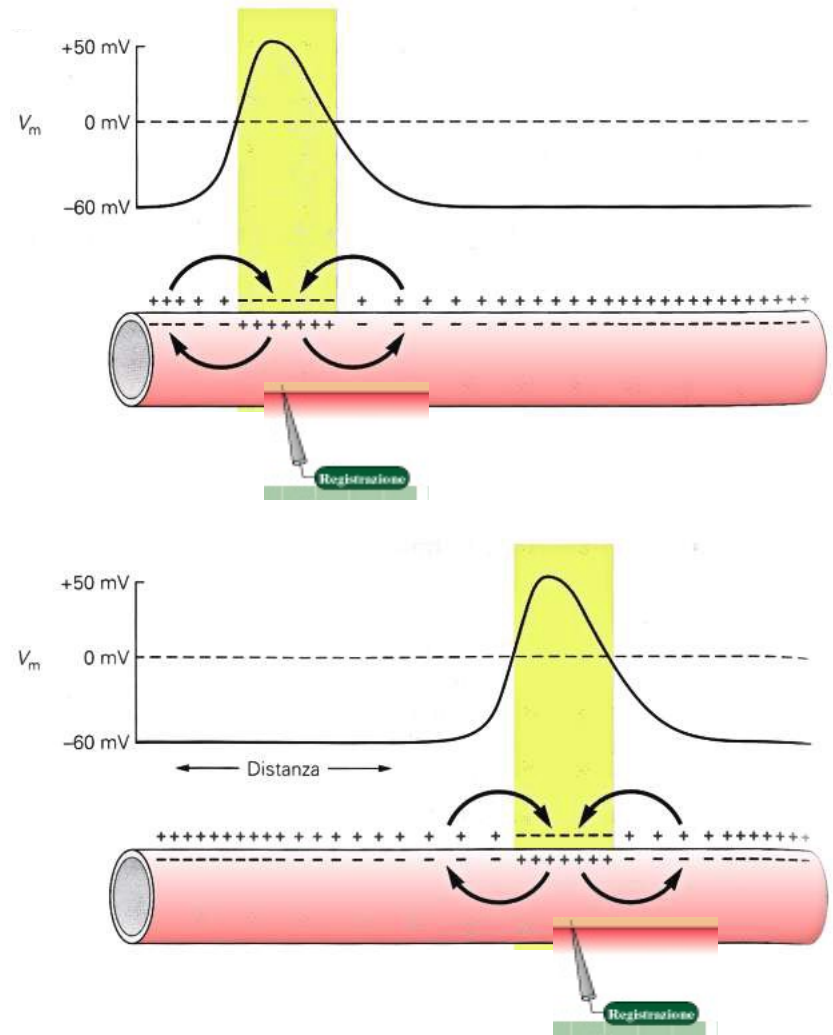
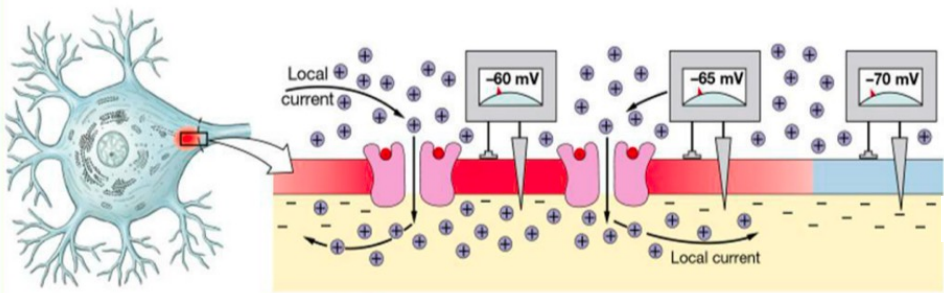
2. Il potenziale d'azione è un evento rigenerativo Ciclo di Hodgkin



3. Il Potenziali d'Azione si propagano anterogradamente e non si sommano a causa del periodo di refrattarietà della membrana

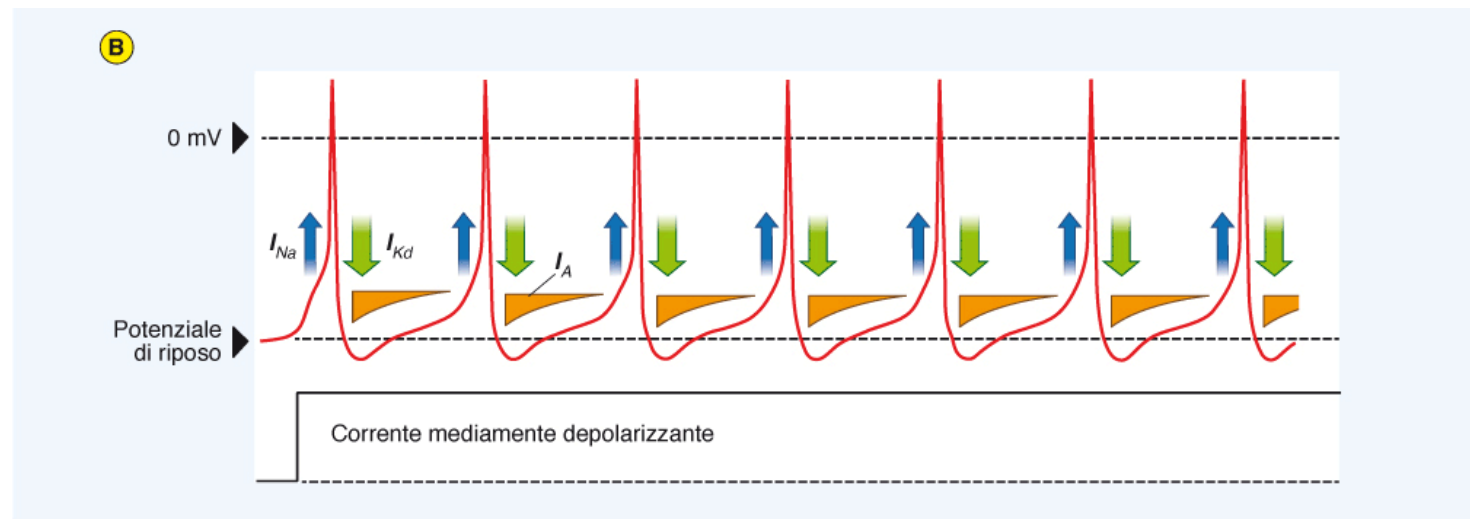
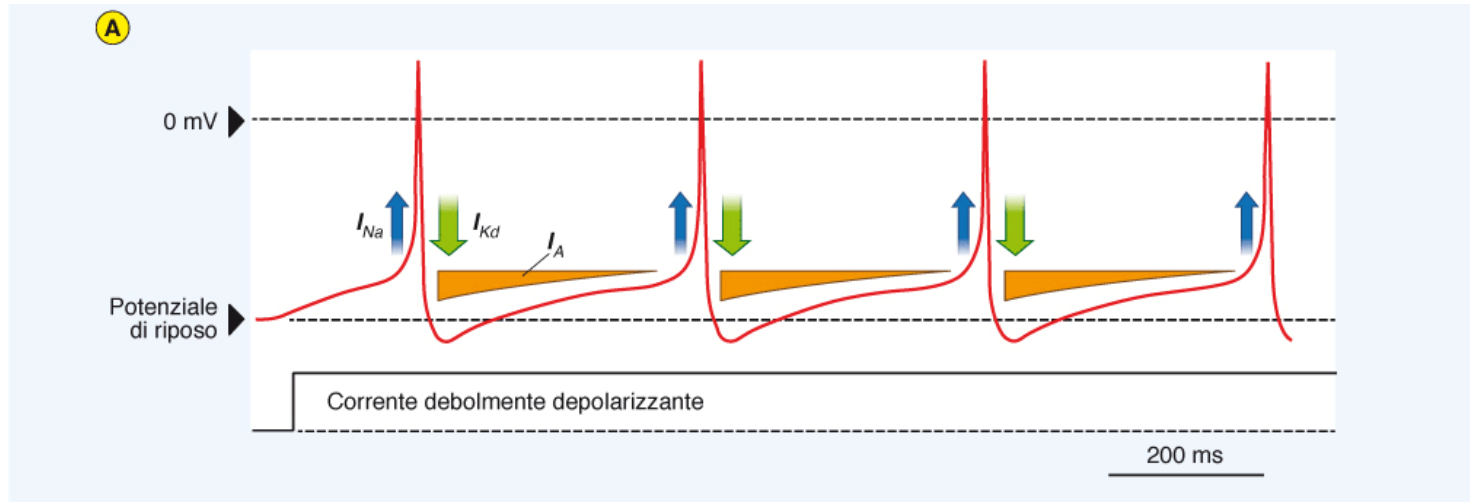


Propagazione di un potenziale d'azione

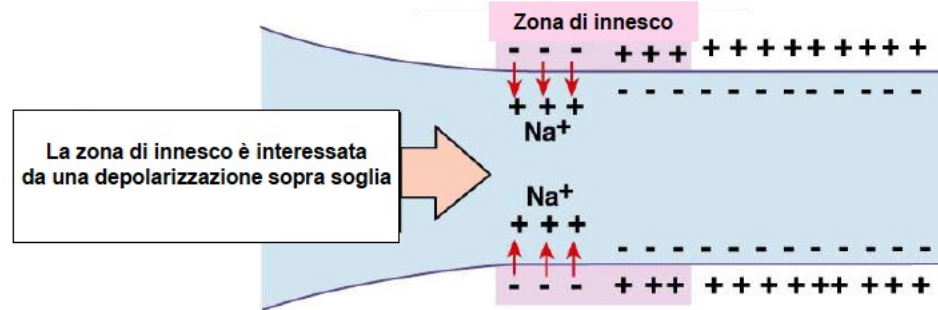


Il Potenziale d'Azione non decade con la distanza

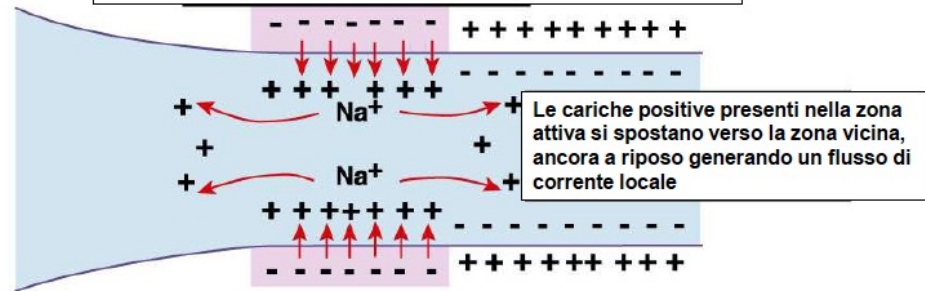
L'intensità di uno stimolo viene mantenuta dalle variazioni di frequenza dei potenziali d'azione



Canali voltaggio dipendenti per Na⁺ si aprono
Na⁺ entra nell'assone



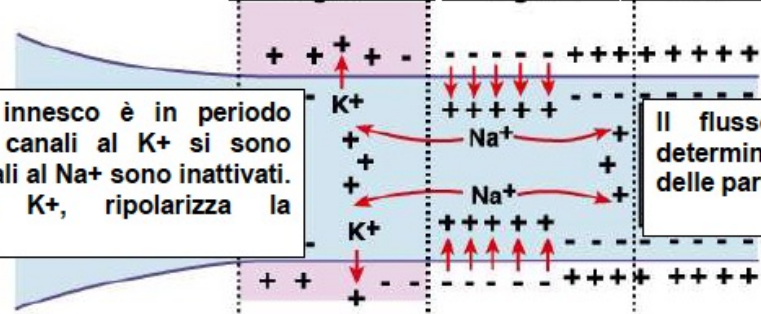
Na⁺ che entra determina una depolarizzazione della membrana, che porta all'apertura di altri canali per il Na⁺



Ricapitolando

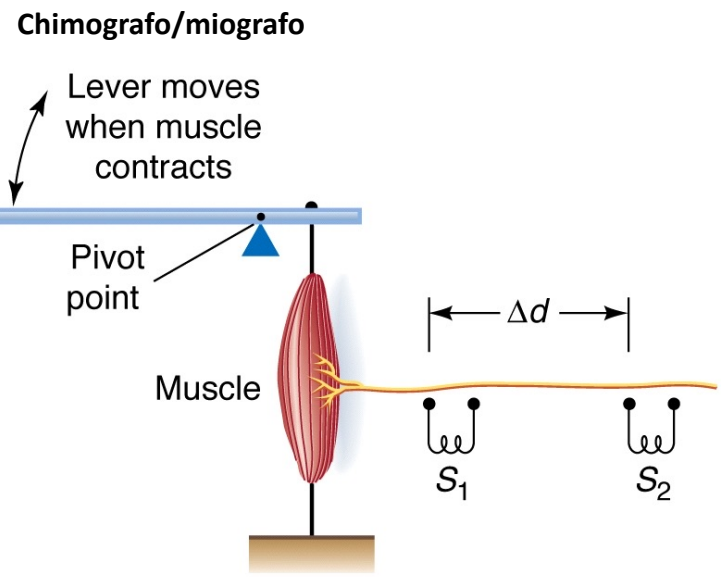
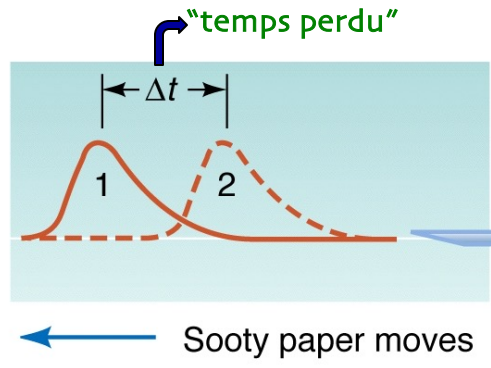
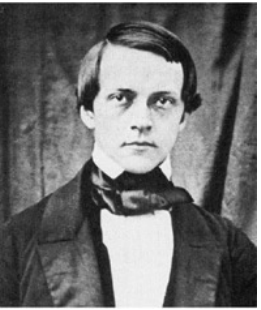
Regione refrattaria Regione attiva Regione inattiva

La zona di innesco è in periodo refrattario. I canali al K⁺ si sono aperti e i canali al Na⁺ sono inattivati. L'uscita di K⁺, ripolarizza la membrana.



Il flusso di corrente locale determina la depolarizzazione delle parti più distali dell'assone

Velocità di propagazione di un potenziale d'azione



1945: Hermann von Helmholtz misura per la prima volta la velocità di propagazione dell'impulso nervoso lungo un nervo di rana (25 m/sec)

$$V_p = \Delta d / \Delta t$$

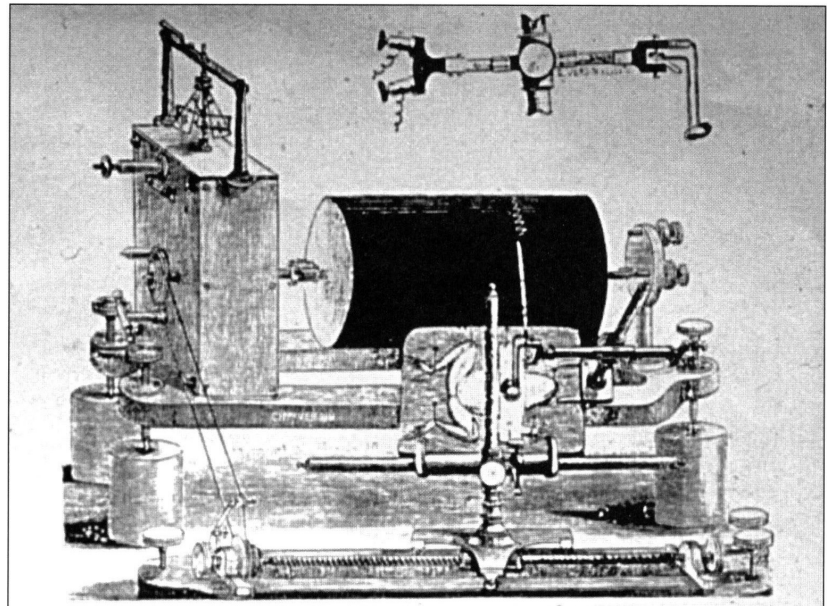
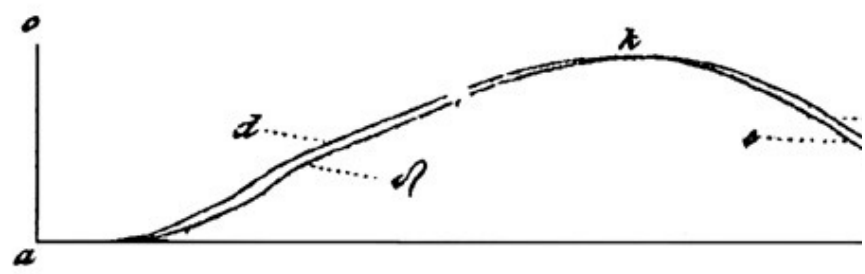
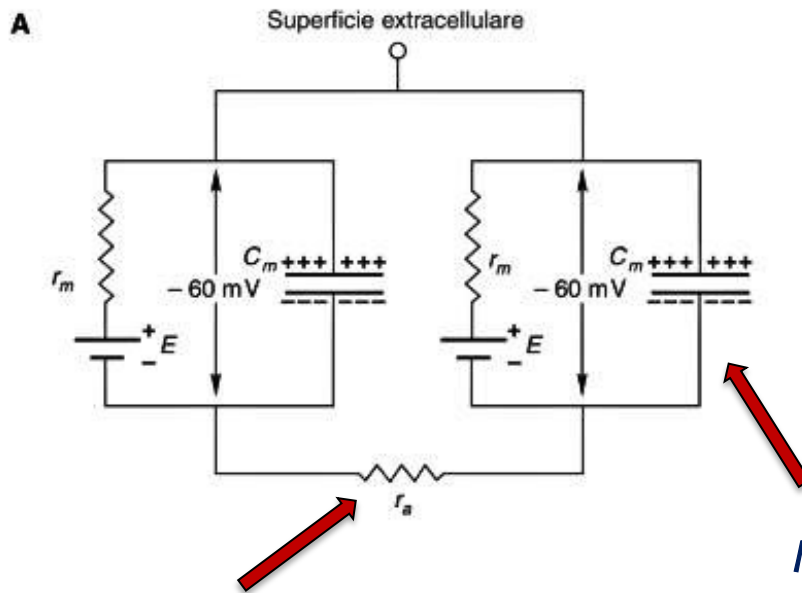


FIG. 3. — Pinza cardiografica de Mirey aislada y funcionando.

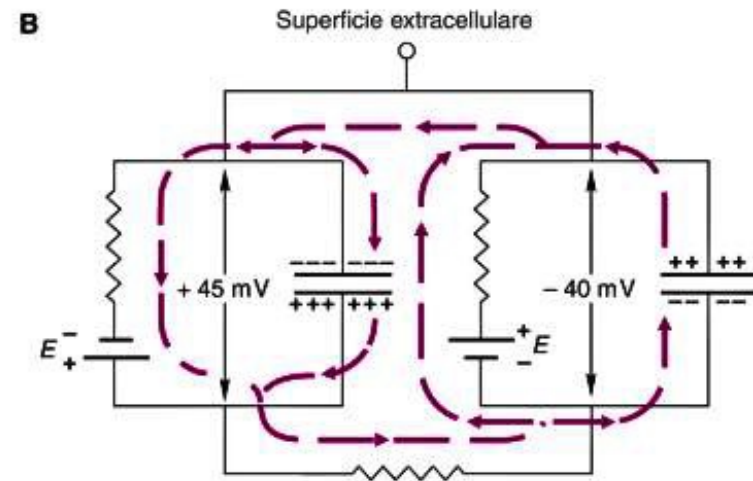
La resistenza assiale e la capacità limitano la velocità di propagazione di un potenziale d'azione

Il tempo necessario perché la depolarizzazione si propaghi lungo l'assone è funzione della resistenza assiale (r_a) e della sua capacità (C_m) per unità di lunghezza



Maggiore è la r_a , minore sarà la corrente (I) che passa nel tratto di membrana adiacente

E' necessario più tempo per depolarizzare la membrana

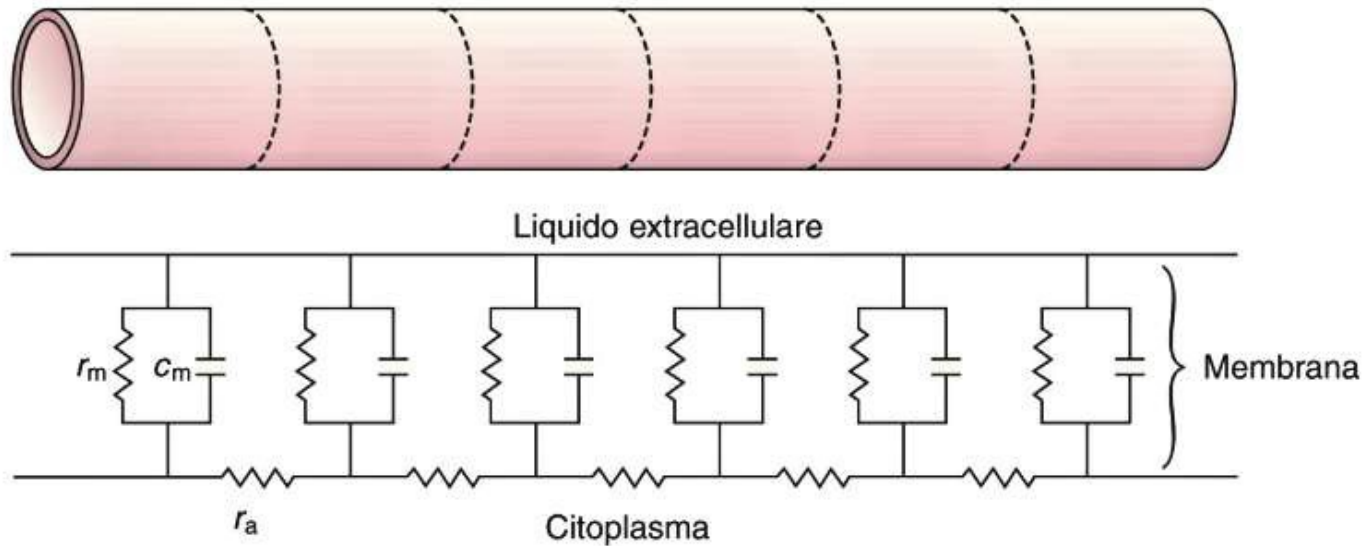


Maggiore è la C_m , maggiore dovrà essere la carica (Q) per far variare il potenziale

Per determinare una data depolarizzazione, la I deve scorrere per un tempo maggiore

Quindi: la velocità di propagazione di un potenziale d'azione è inversamente proporzionale alla R_a e alla C_m

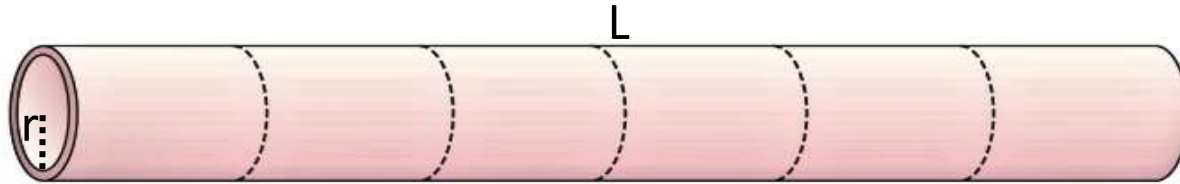
$$v \sim 1/r_a C_m$$



Per aumentare la velocità di propagazione si può:

- Aumentare il diametro assiale della fibra nervosa
- Diminuire la capacità della membrana

Relazione tra velocità di conduzione e diametro assonale



$$R_m = 1/r$$

(in quanto l'area della superficie di un cilindro di lunghezza L , è $A_s = 2\pi rL$)

$$R_i = 1/r^2$$

(in quanto l'area della sezione trasversa dell'assone è $A_x = \pi r^2$)

Per ogni incremento di r la riduzione di R_i sarà maggiore della riduzione di R_m

Poiché

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_i}} = \sqrt{\frac{1/r}{1/r^2}} = \sqrt{1/r \times r^2} = \sqrt{r}$$

$$\gg r = \gg \lambda$$

$\tau = R_m \times C_m$ rimane costante perché:

C_m aumenta proporzionalmente all'area della superficie

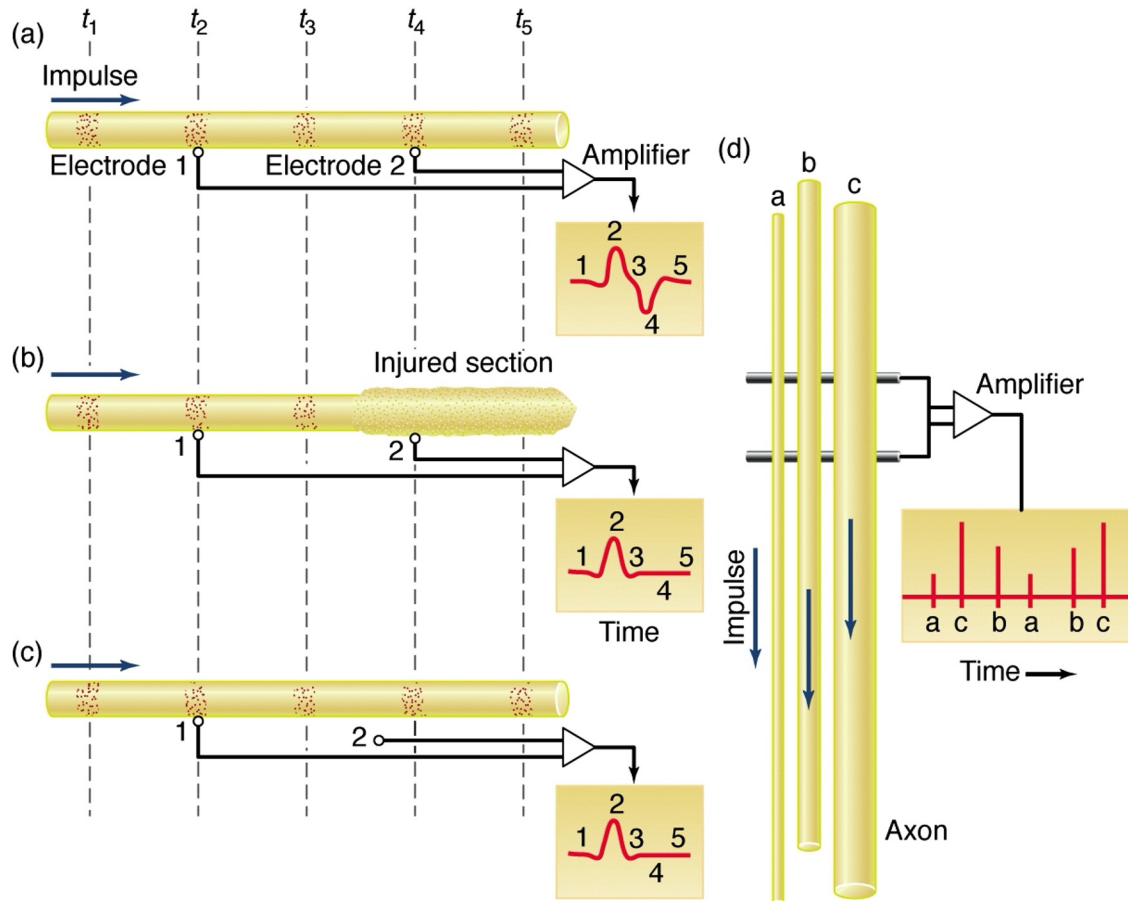
R_m diminuisce proporzionalmente all'aumento dell'area di membrana

Registrazioni extracellulari della conduzione dell'impulso

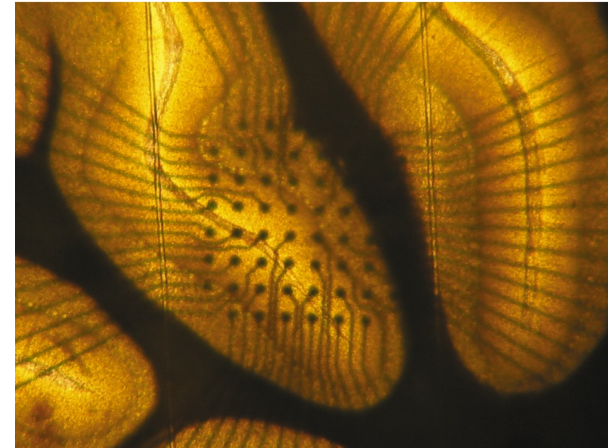
In vivo:

Elettrodo vicino ad una sorgente elettrogenica: *segnali di singole unità (a-c)*

Elettrodo capta sorgenti differenti: *Segnale (potenziale) di campo (d)*



In vitro (su fettine di preparato):

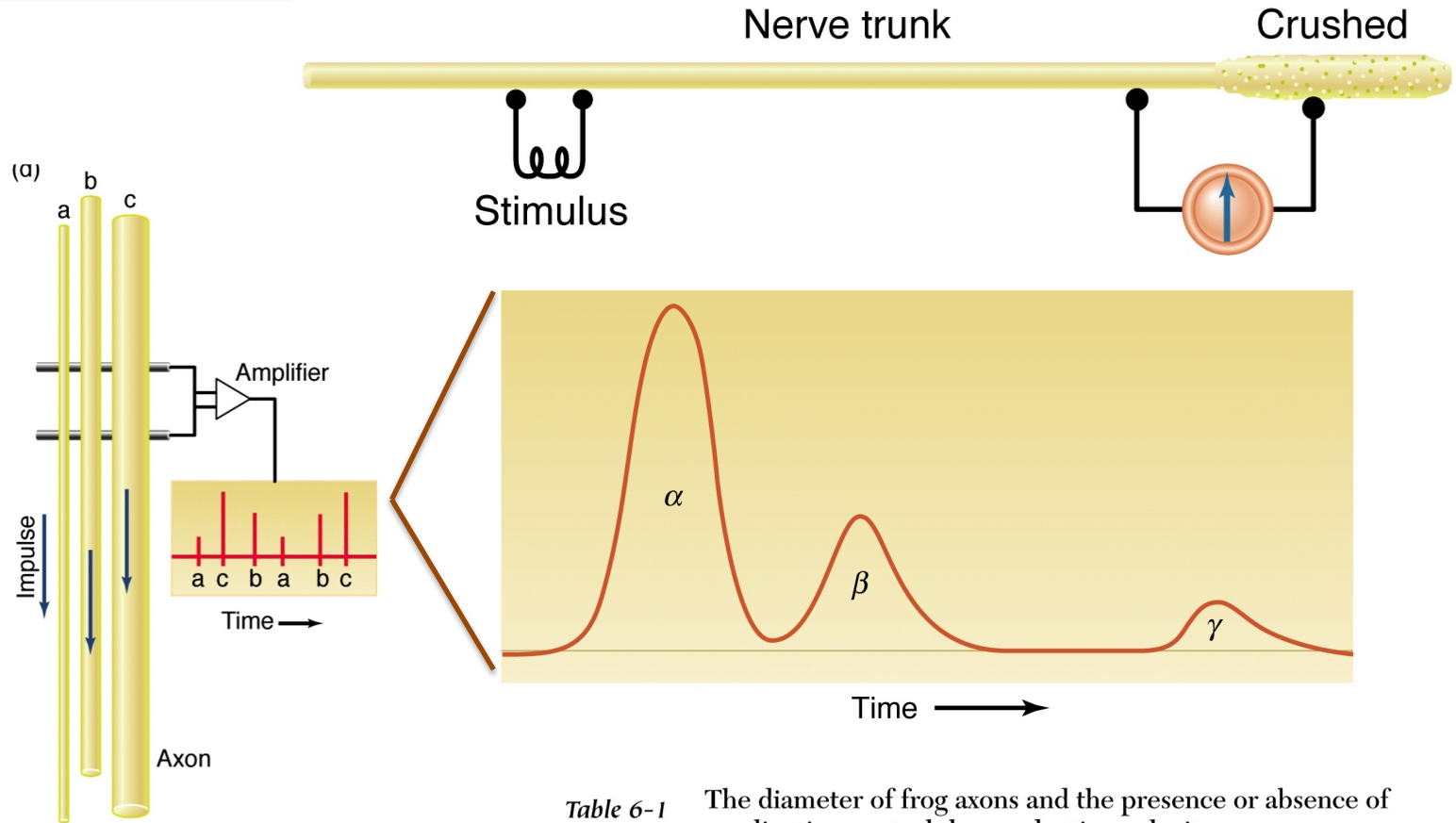


MEA: multi electrode array

Derivazione di segnali elettrici da molti punti di un preparato contemporaneamente

I medesimi elettrodi possono essere utilizzati per applicare stimolazioni al preparato

Registrazioni extracellulari da nervo sciatico di rana



Sono fattori determinanti:

° diametro assonale

° presenza di una guaina mielinica

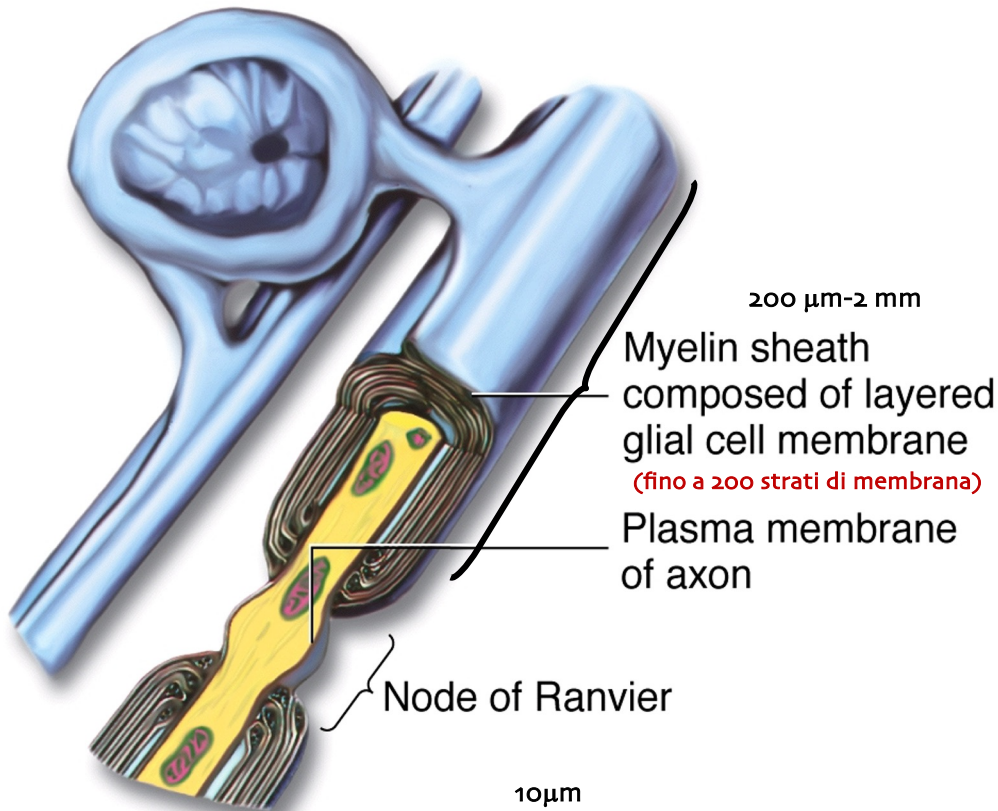
Table 6-1 The diameter of frog axons and the presence or absence of myelination control the conduction velocity.

Fiber type	Average axon diameter (μm)	Conduction velocity ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)
Myelinated fibers		
A α	18.5	42
A β	14.0	25
A γ	11.0	17
B	Approximately 3.0	4.2
Unmyelinated fibers		
C	2.5	0.4–0.5

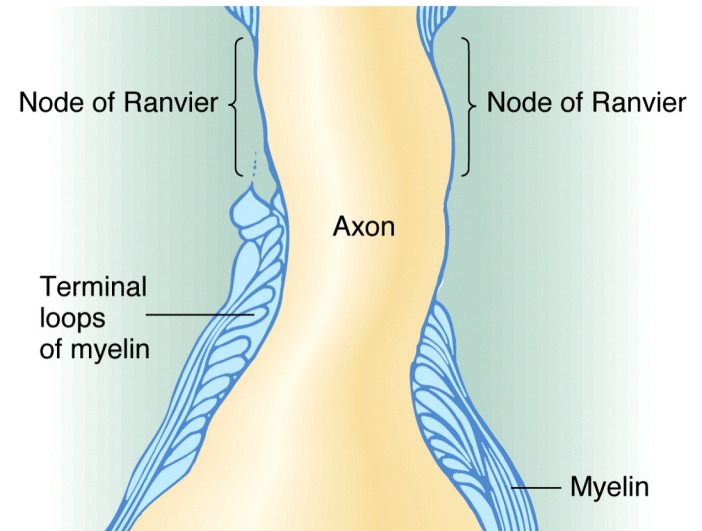
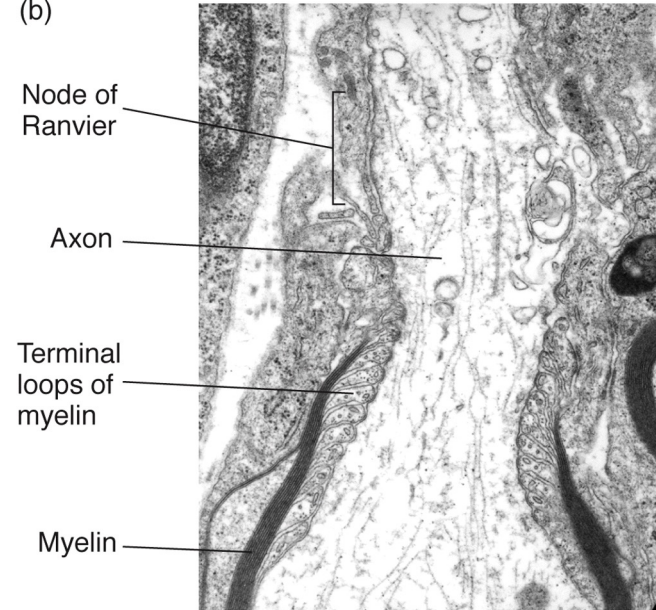
Source: Erlanger and Gasser, 1937.

Relazione tra velocità di conduzione e presenza di una guaina mielinica

(a) Oligodendrocyte

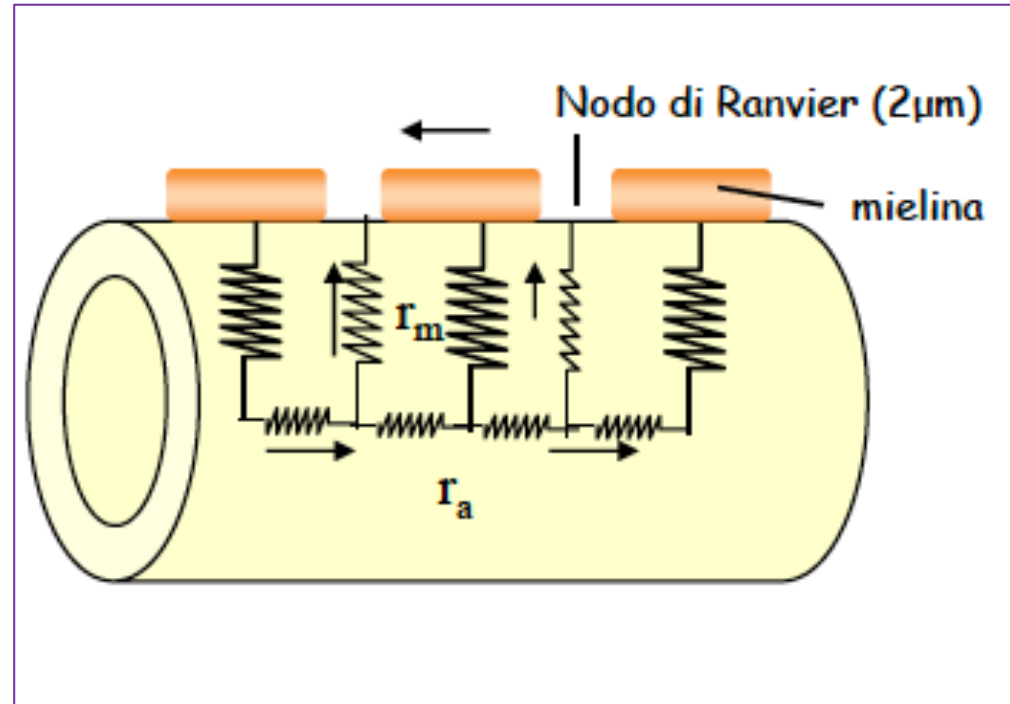
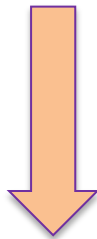


(b)



Conduzione rapida negli assoni mielinici

La mielina aumenta la resistenza di membrana (R_m) e riduce la capacità (C_m) effettiva della membrana neuronale



Aumento della $\lambda \rightarrow$ aumento dell'efficienza di diffusione longitudinale della corrente

Riduzione di $C_m \rightarrow$ riduzione della forza elettrostatica tra le cariche