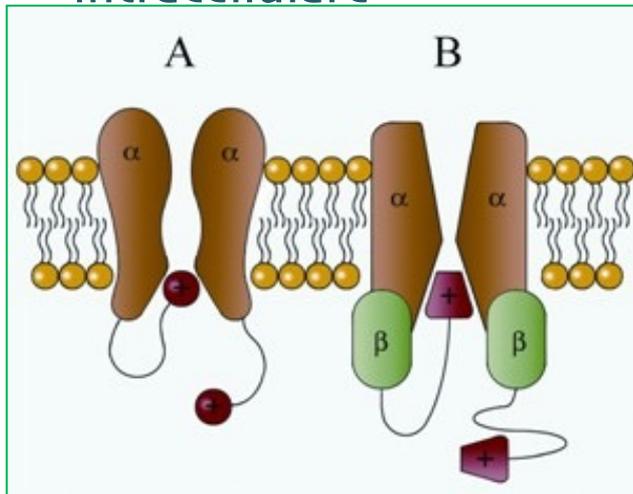
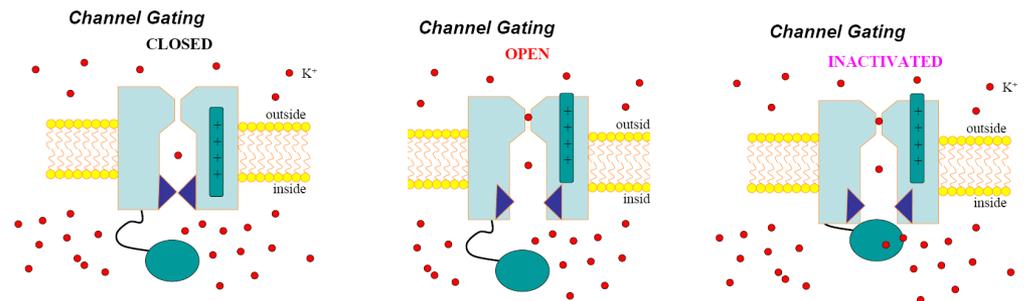


# I "cancelli" di inattivazione dei canali $K_v$

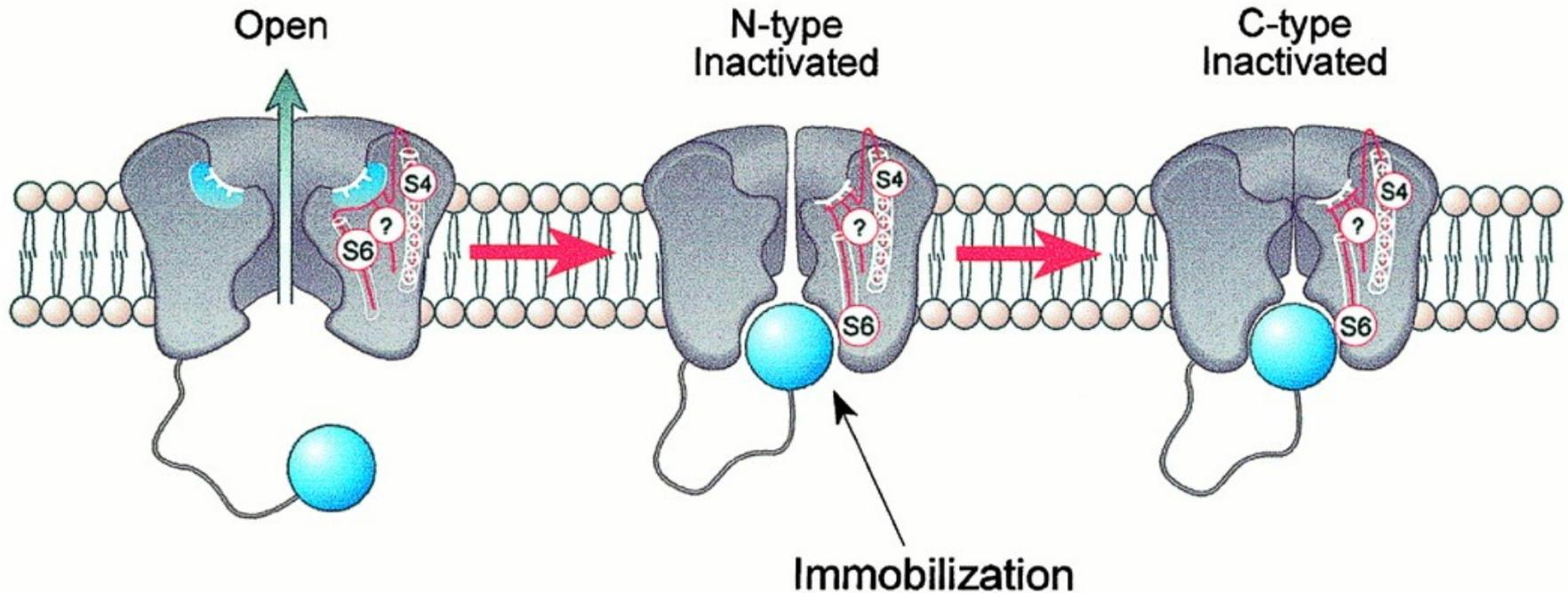
- In alcuni canali del  $K^+$ , l'inattivazione è causata da un meccanismo "a tappo" esercitato da un peptide che costituisce l'estremità N-terminale delle subunità  $\alpha$  (in totale 4) – meccanismo "ball and chain"
- In altri canali del  $K^+$ , il peptide è l'estremità N-terminale di una subunità accessoria  $\beta$
- 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*



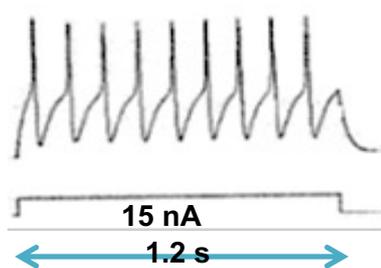
# Inattivazione lenta o di tipo C



## Allosteric Mechanism

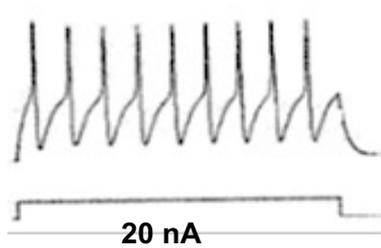
Probabilmente l'inattivazione "di tipo C" è dovuta al movimento voltaggio-dipendente della porzione esterna del segmento S6, che *restringe il filtro di selettività*

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



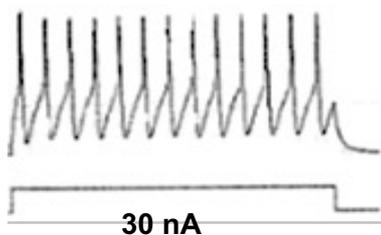
9 spk/1.2 s

- 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**



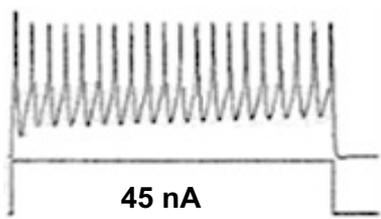
13 spk/1.2 s

- 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

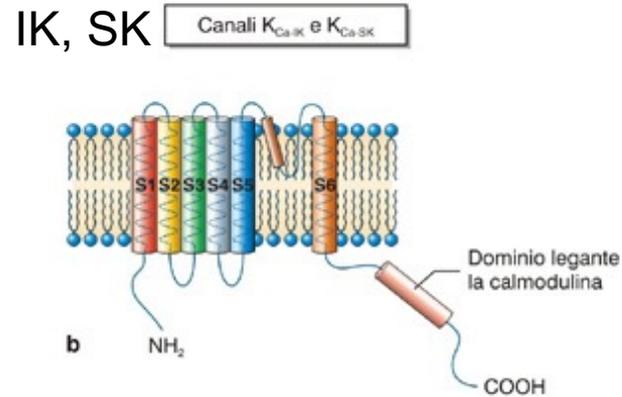
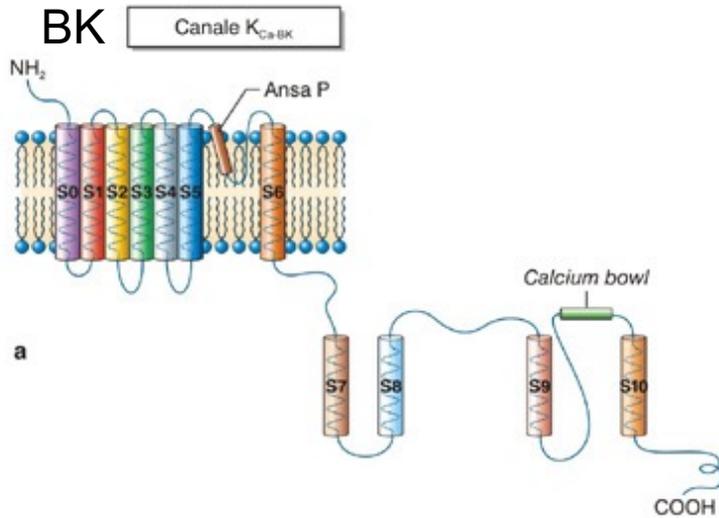


20 spk/1.2 s

- 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)

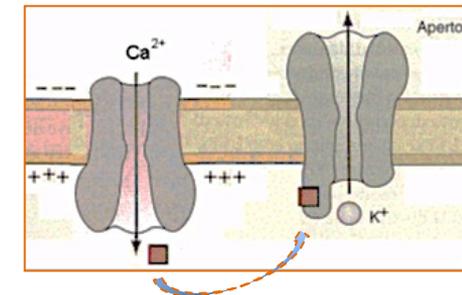
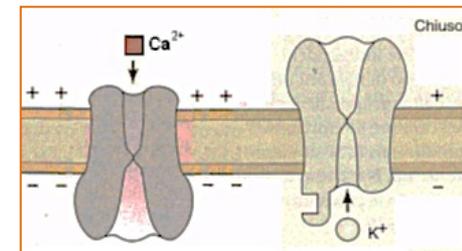
➤ Regolati dalla concentrazione di  $Ca^{2+}$  intracellulare

➤ 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

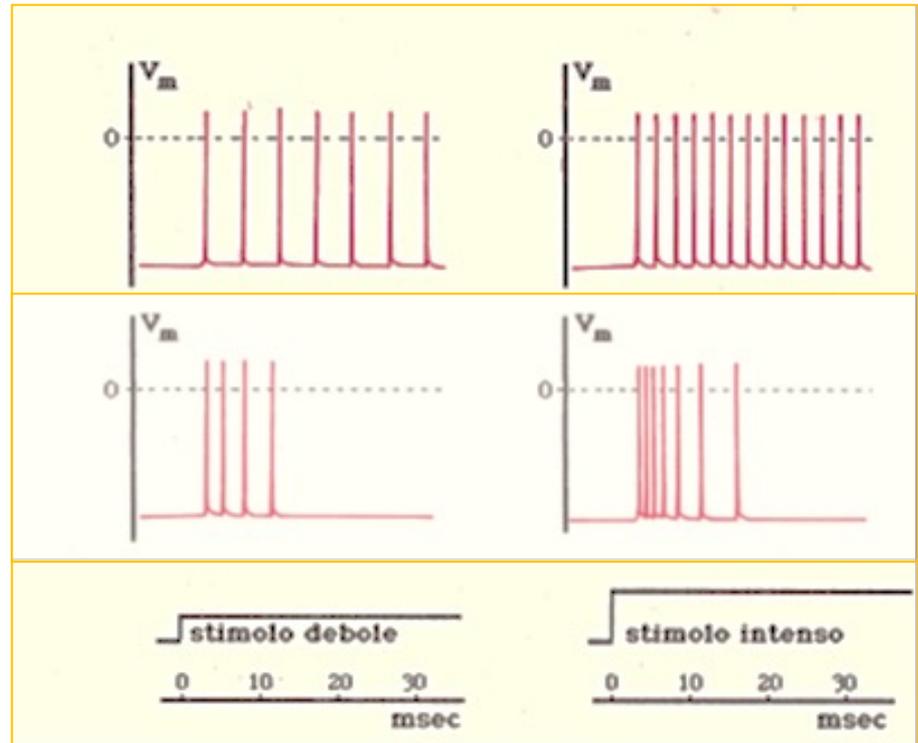


# Neuroni diversi possono presentare modalità di scarica diverse

➤ **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.

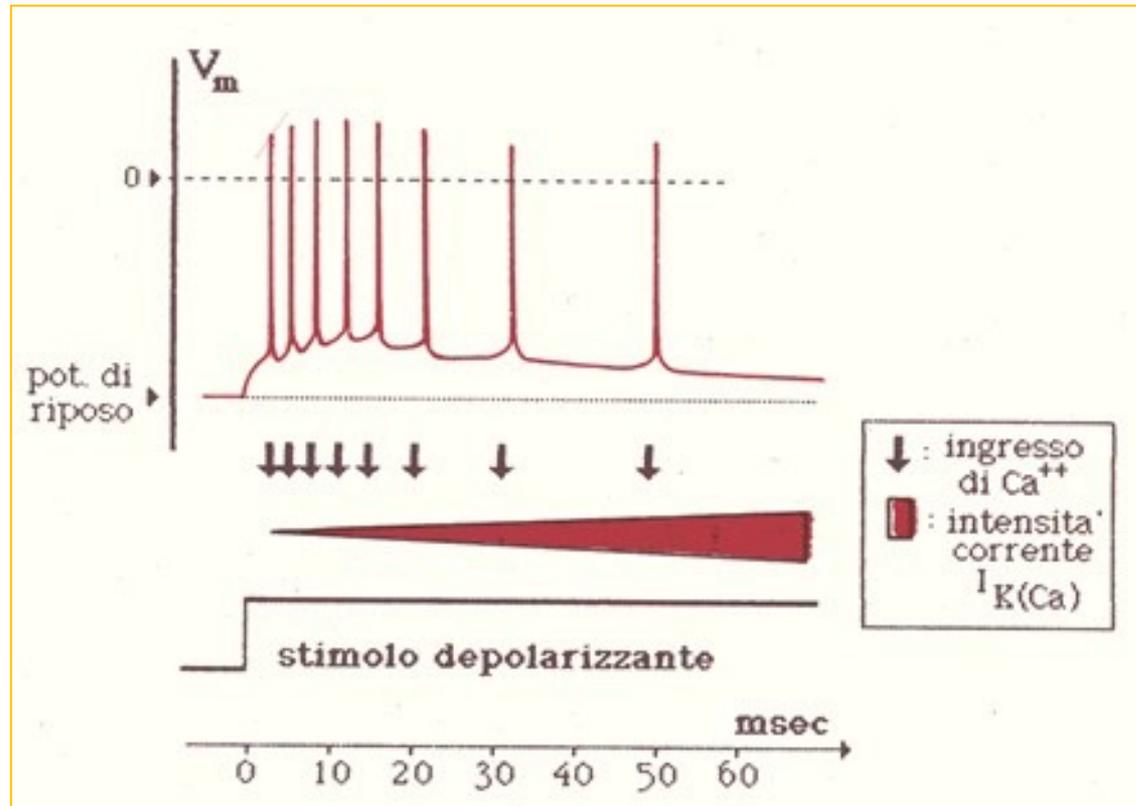
➤ Avviene all'inizio e alla fine dall'applicazione di uno stimolo, o quando lo stimolo cambia di intensità nel tempo



➤ 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

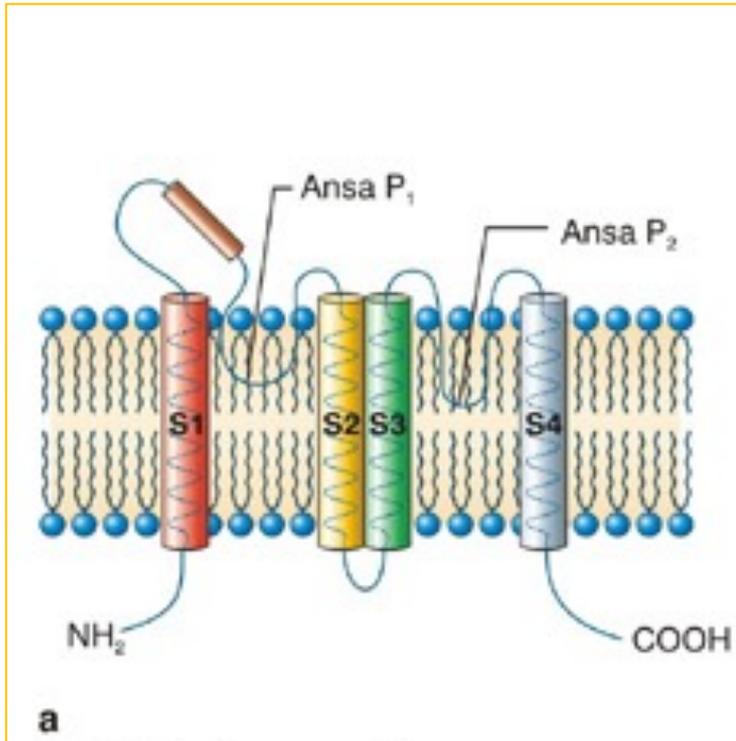
# Il processo di adattamento

- 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

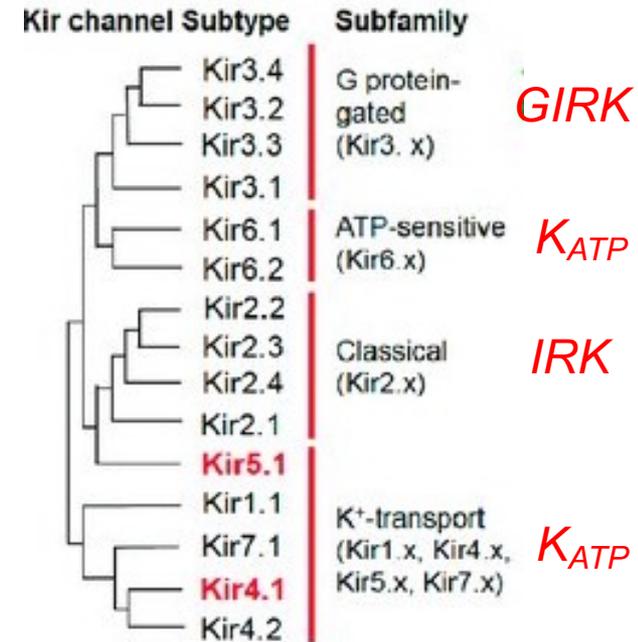
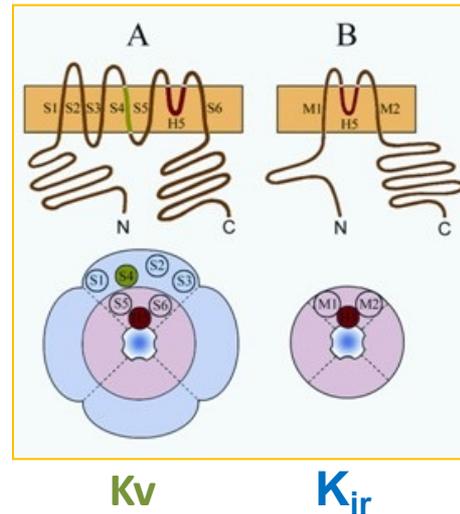
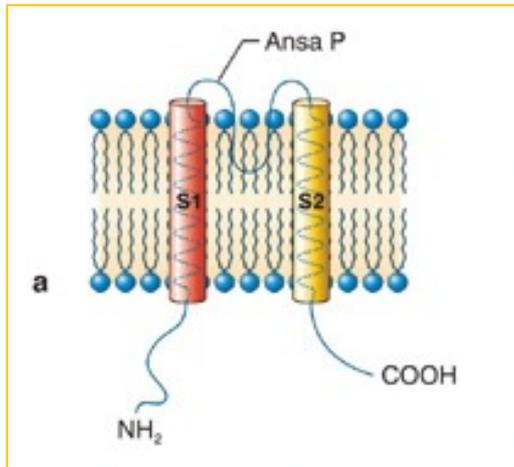
# Canali del potassio di *background* (*leakage*)



- 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

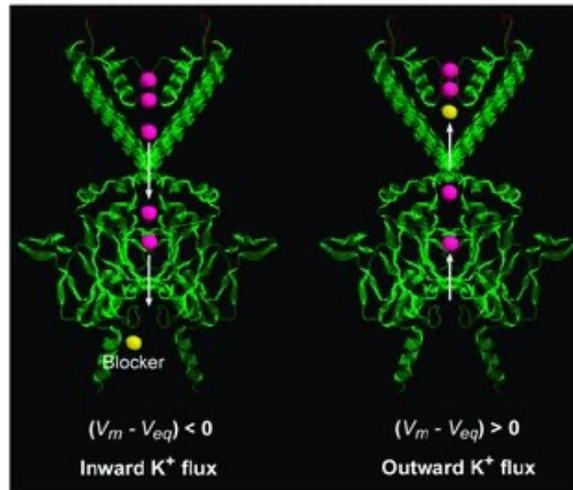
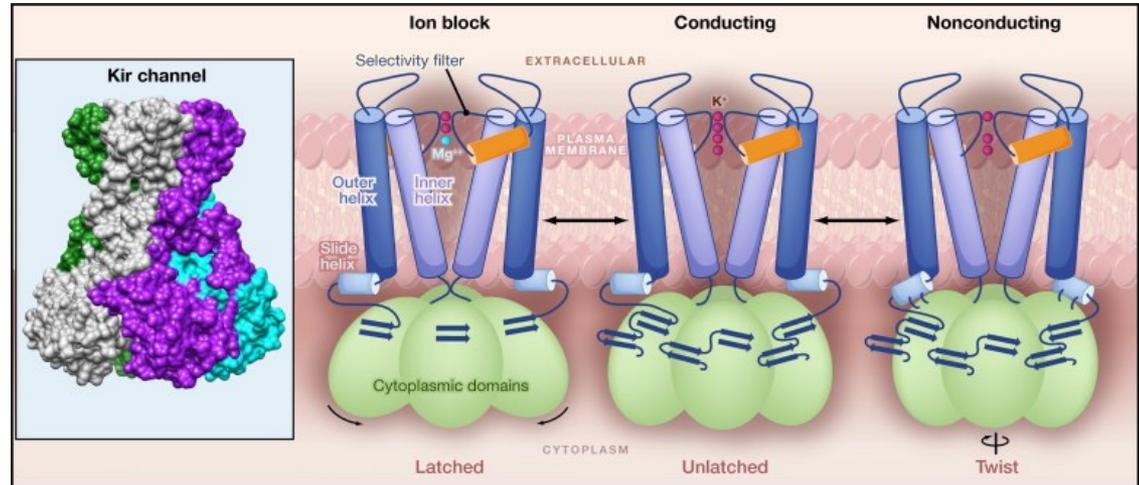
➤ Questa proprietà non è il risultato di una voltaggio-dipendenza invertita, perché di fatto i canali  $K_{IR}$  sono insensibili alle variazioni di potenziale e sono parzialmente attivi a riposo (partecipano alla corrente di *leakage*)

# 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  $K^+$

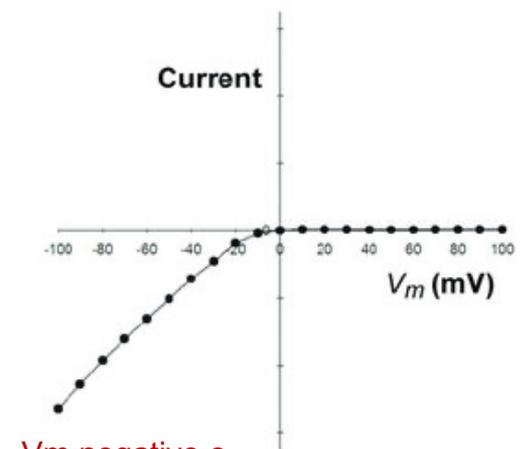
➤ Contribuiscono a mantenere il  $V_m$  a valori di riposo, vicini ad  $E_K$



$V_m$  negativo

(a)

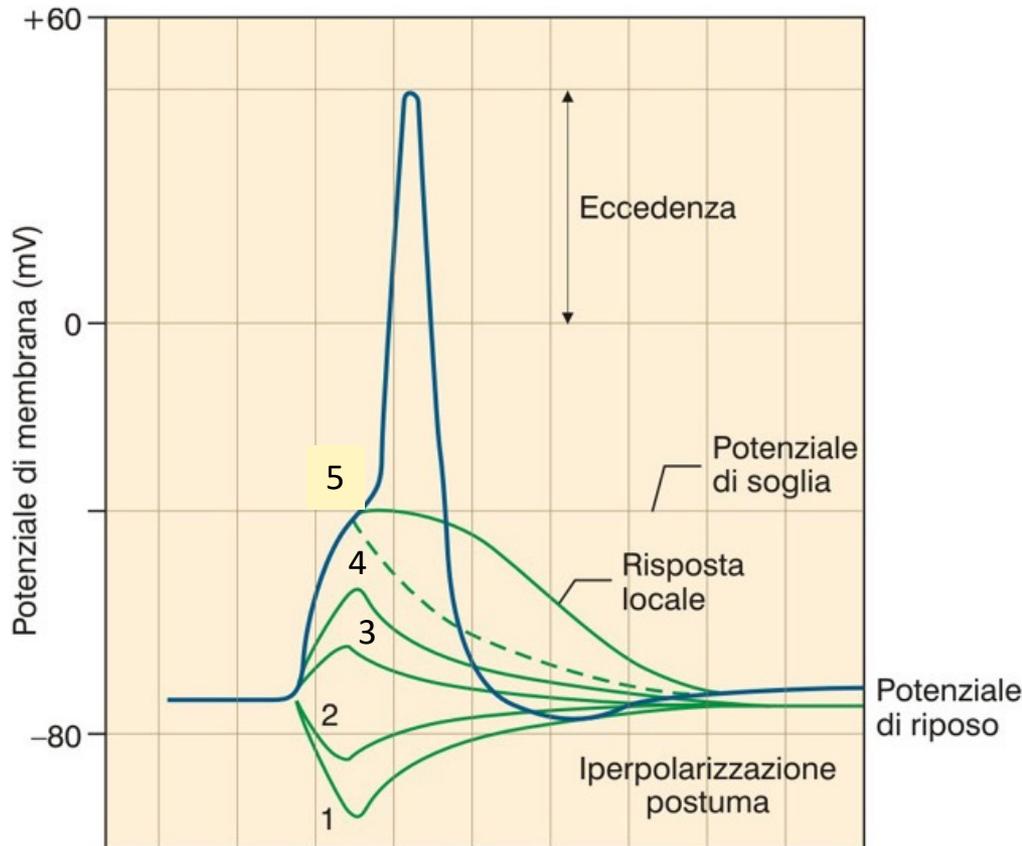
$V_m$  positivo



$V_m$  negativo o iperpolarizzato

(b)

# Caratteristiche uniche del potenziale d'azione



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)

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

Correnti di stimolazione



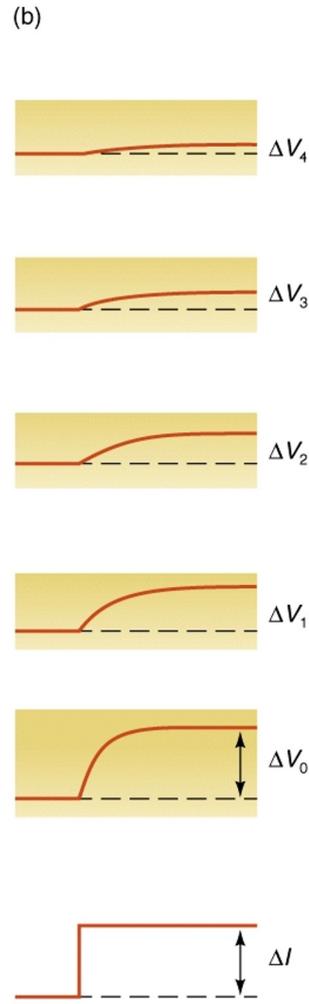
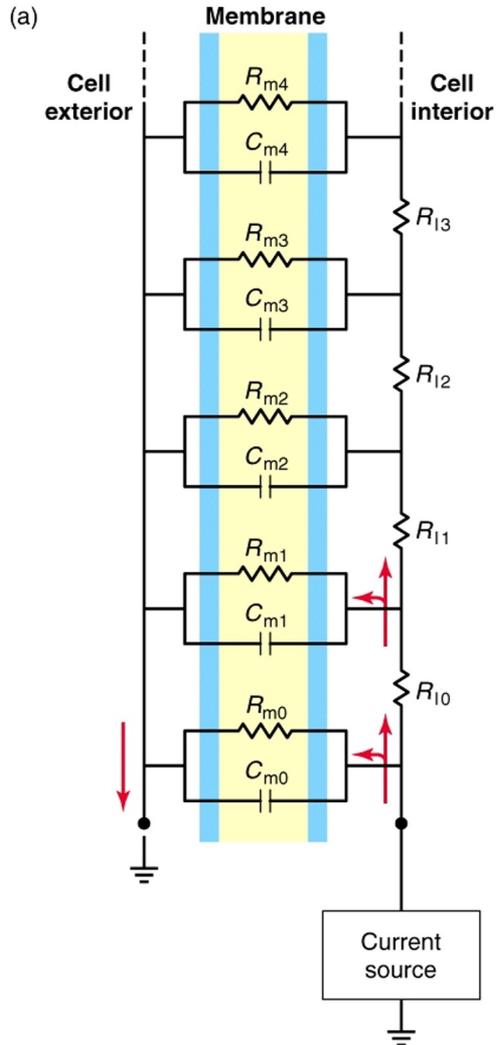
A differenza dei potenziali elettrotonici, i potenziali d'azione non si sommano tra loro (conseguenza del periodo di refrattarietà)



Come si propagano i segnali elettrici?

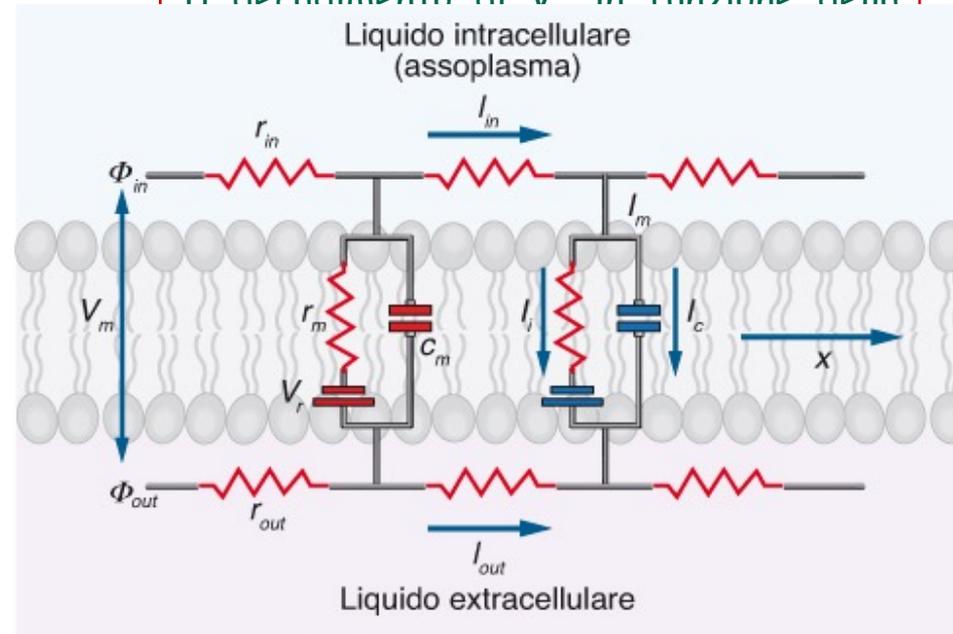
# Propagazione passiva dei segnali elettrici

## Regolata dalle caratteristiche capacitive e resistive della membrana

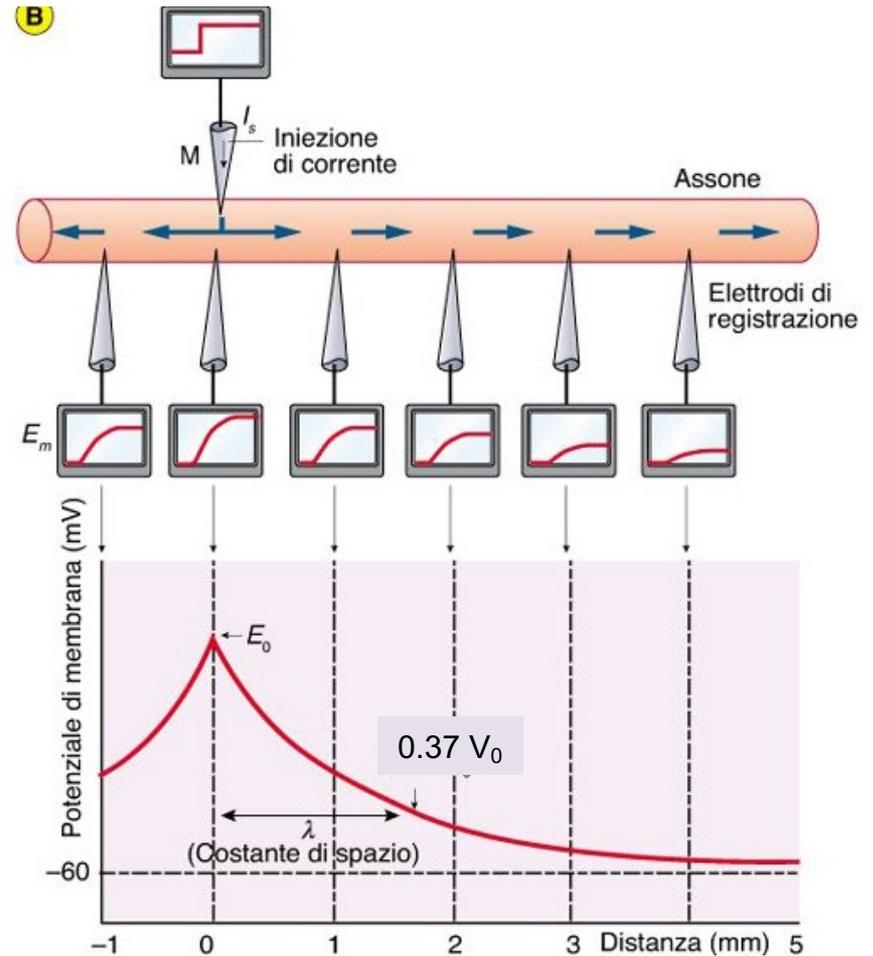
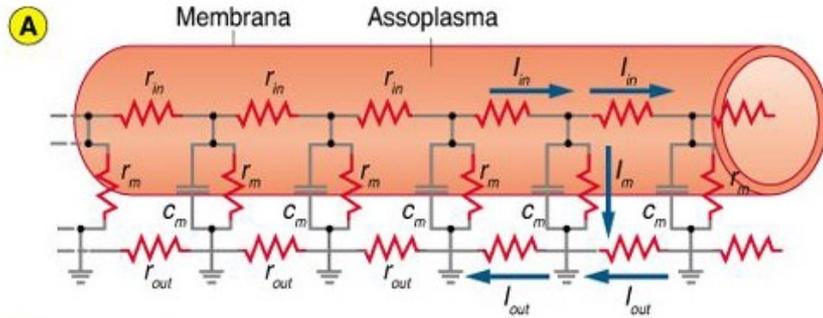


### Teoria di cavo

Il decadimento di  $V$  in funzione della



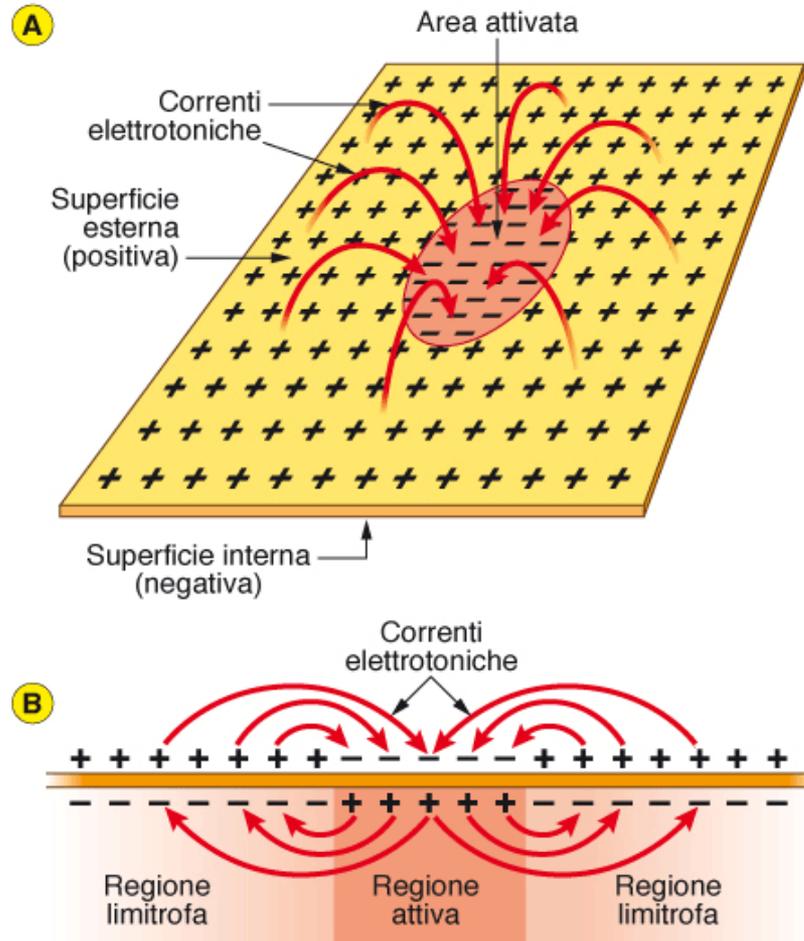
# Propagazione elettrotonica della corrente



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

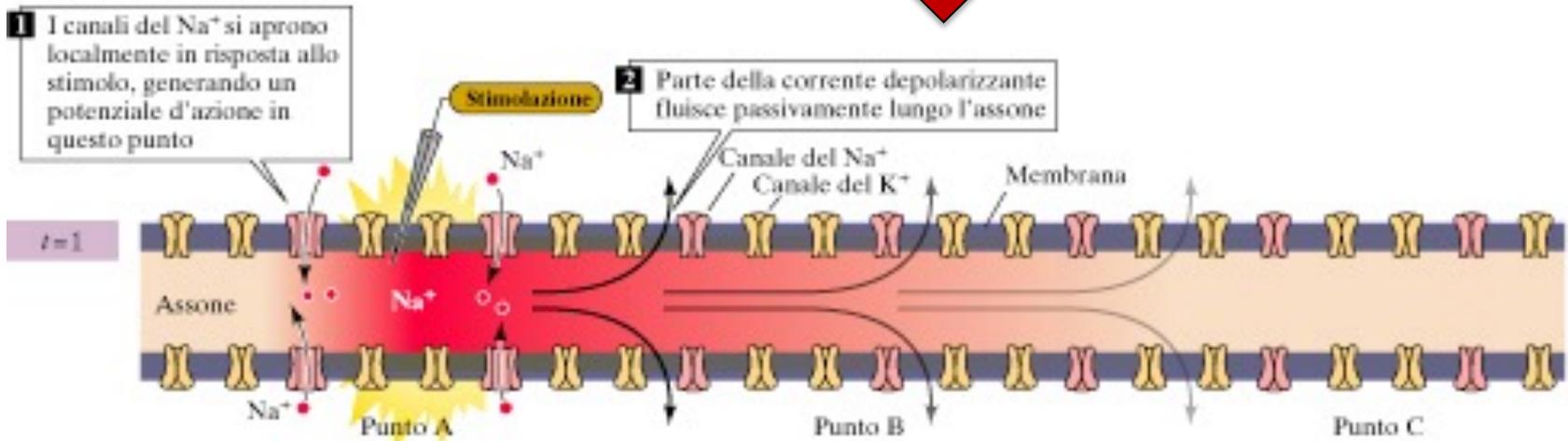
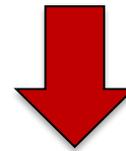
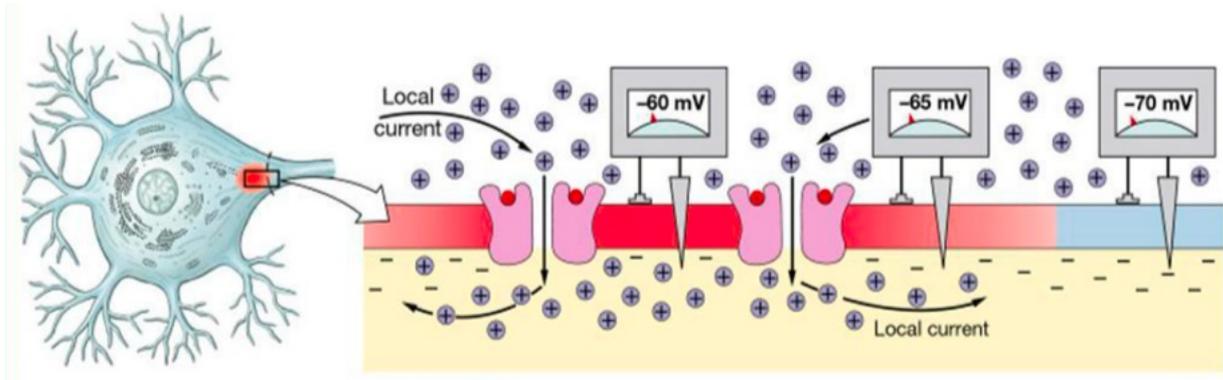
$\lambda$  va da 0.1 mm, per assoni di piccolo calibro a 5 mm per assoni di grande calibro

# Propagazione elettrotonica della corrente

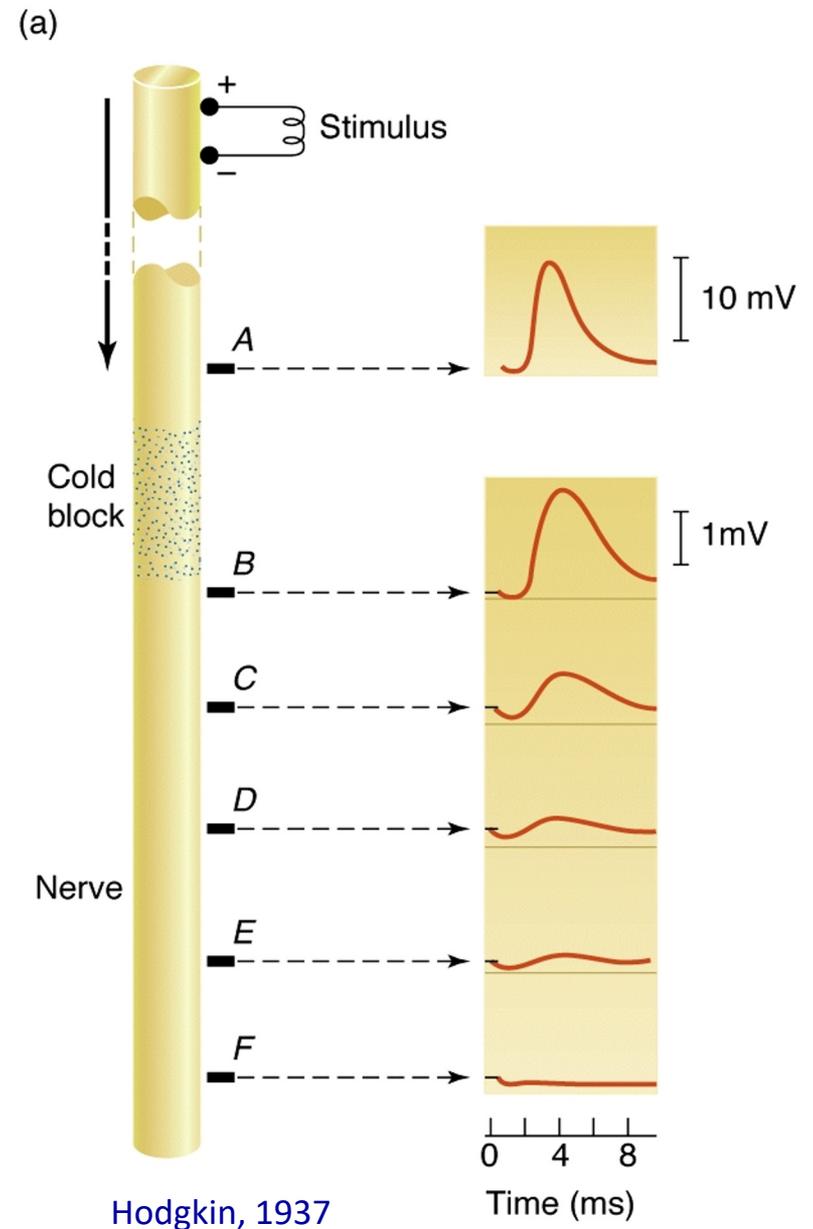
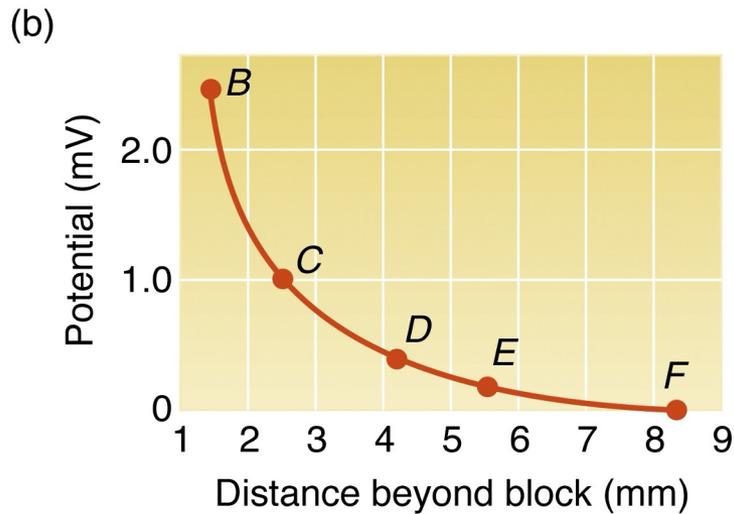


Dal punto di entrata (attivazione) la corrente elettrotonica si propaga in tutte le direzioni

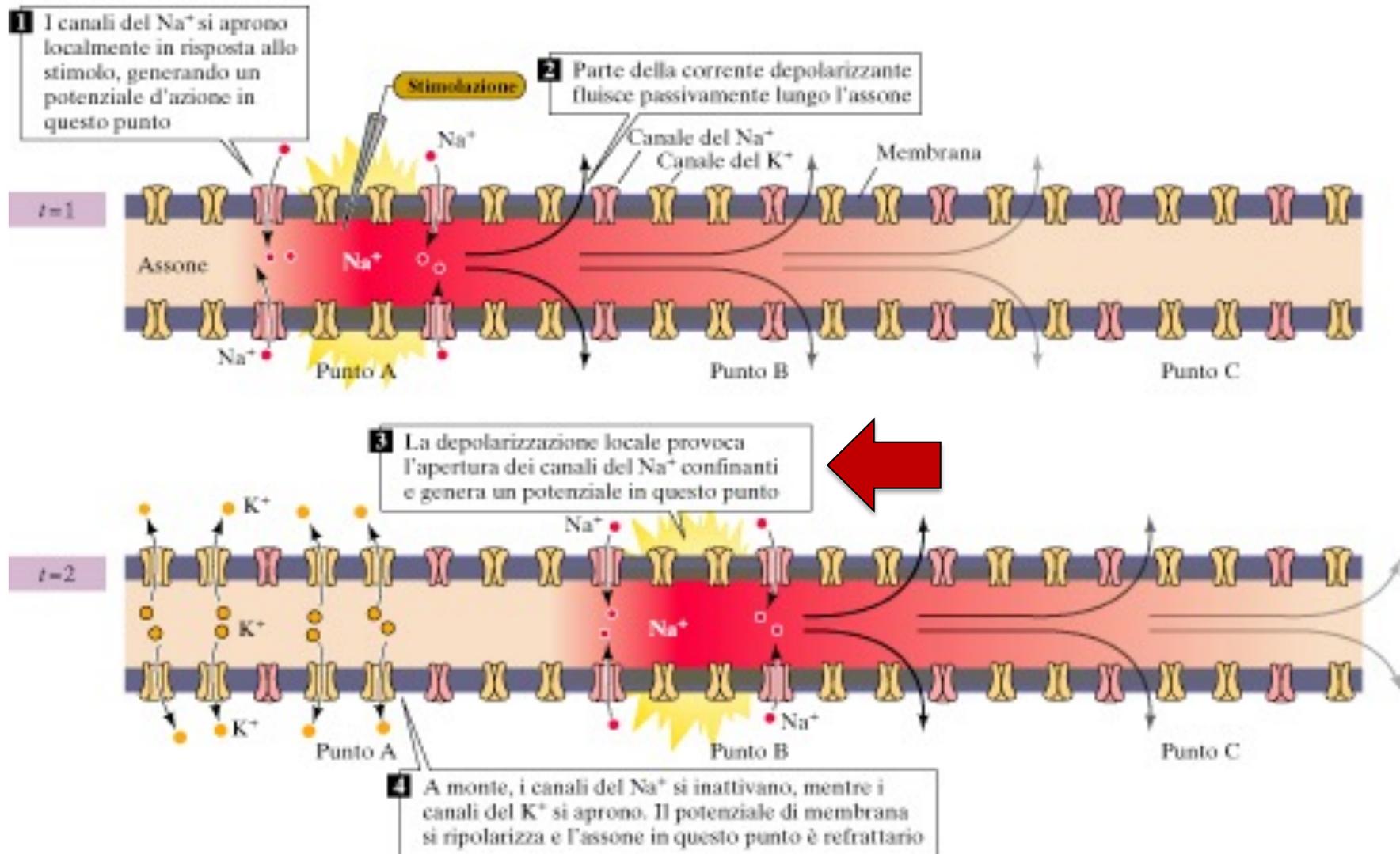
# 1. Il fronte di avanzamento di un Potenziale d'Azione è un potenziale elettronico soggetto alla teoria di cavo



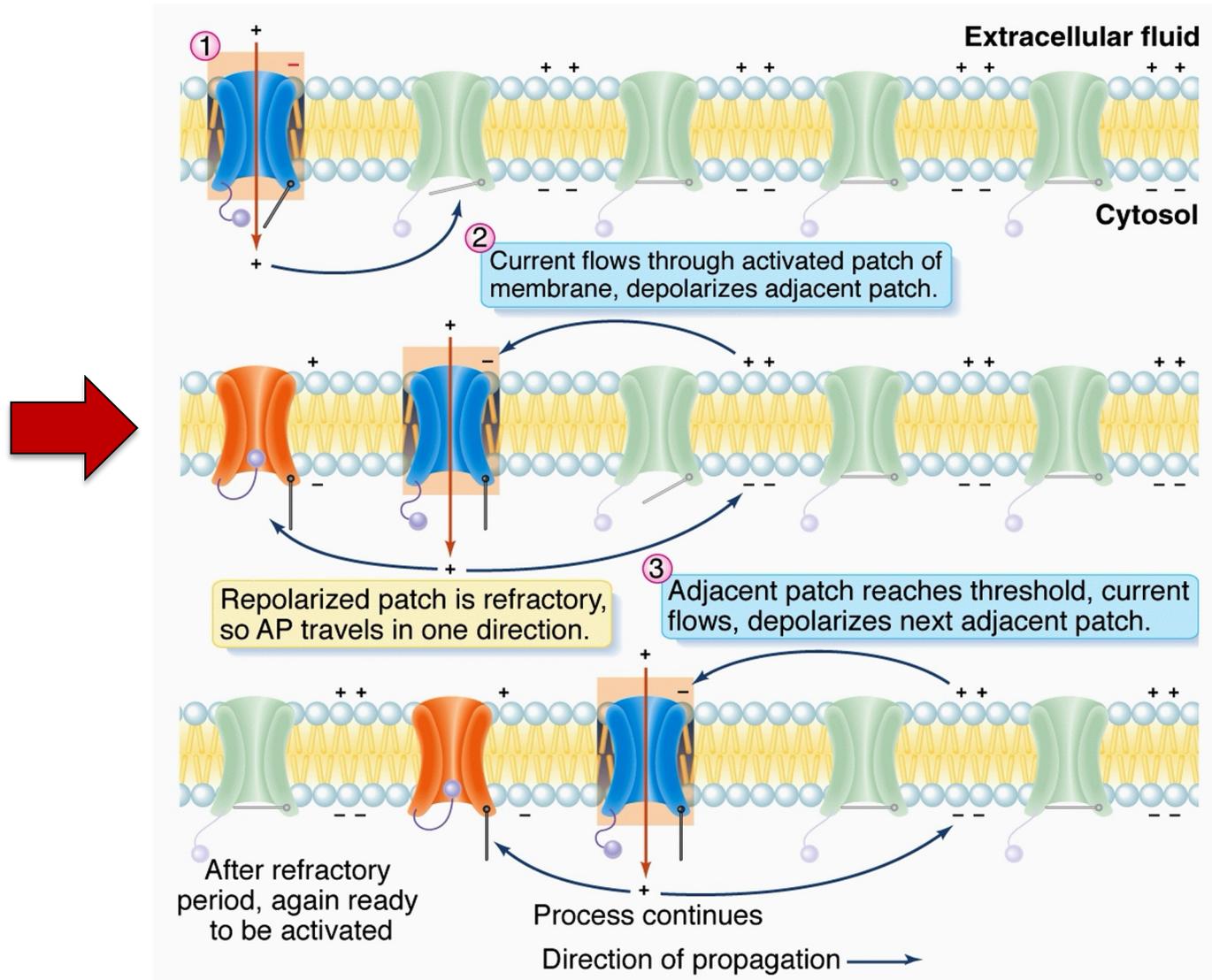
Hodgkin dimostra che la membrana antistante il fronte di avanzamento di un potenziale d'azione si depolarizza elettrotonicamente



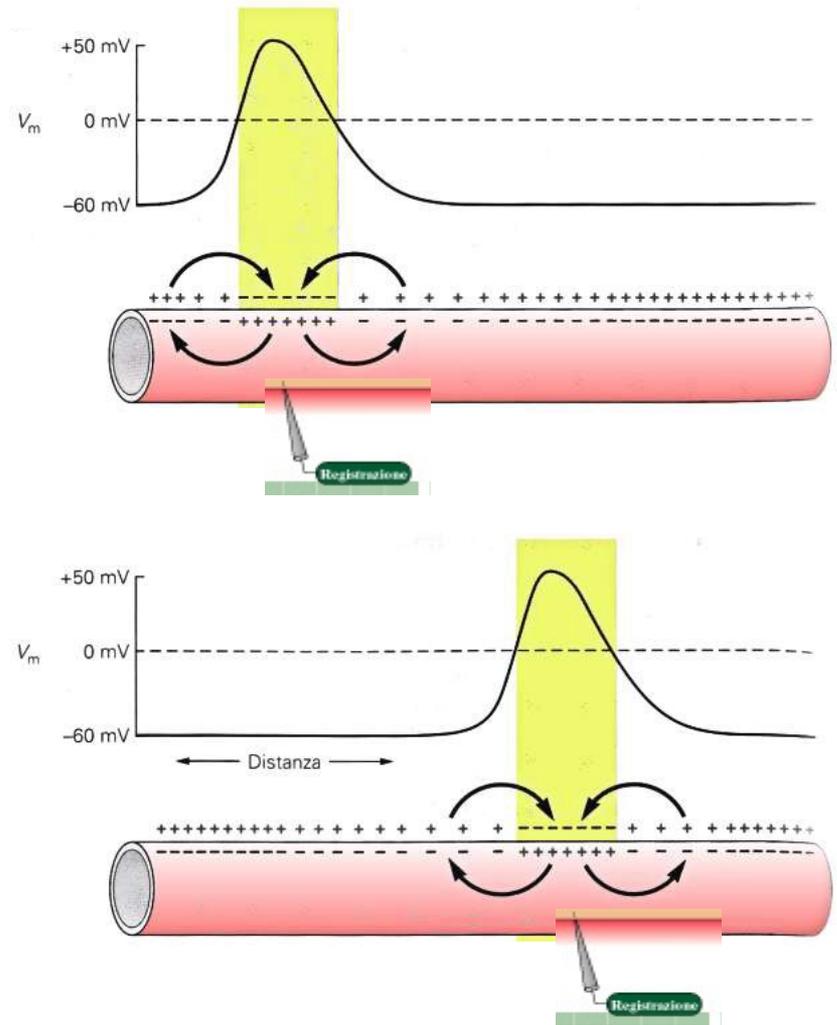
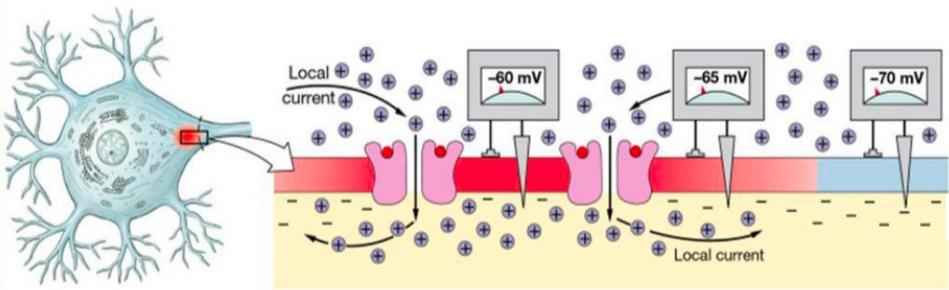
## 2. Il potenziale d'azione è un evento rigenerativo Ciclo di Hodgkin



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

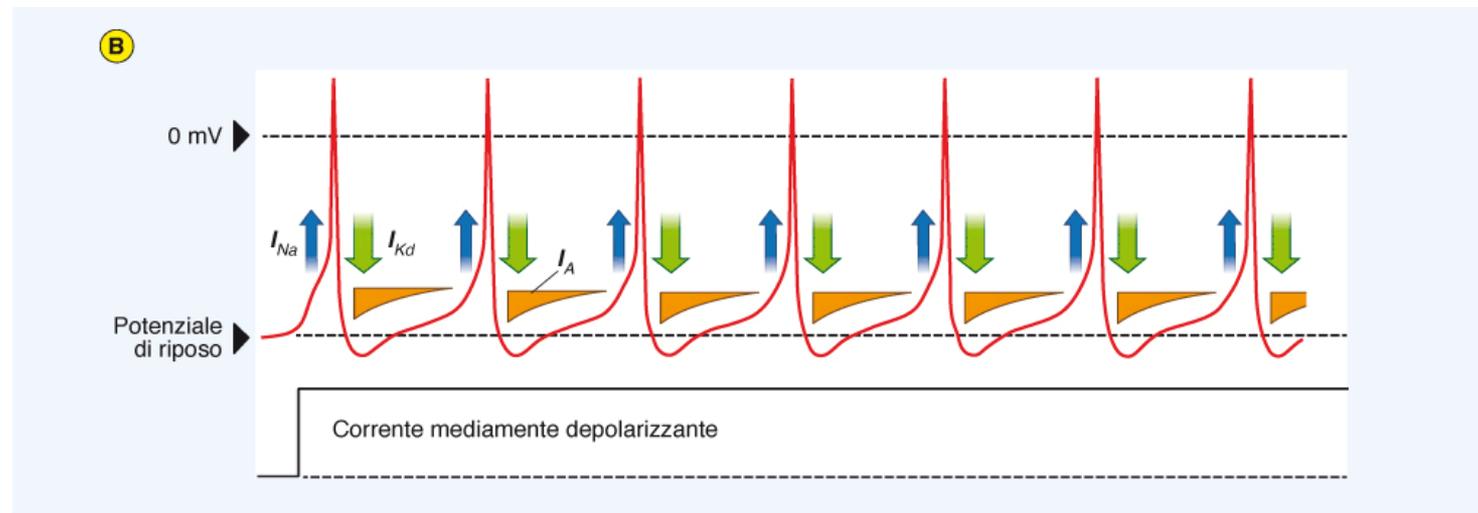
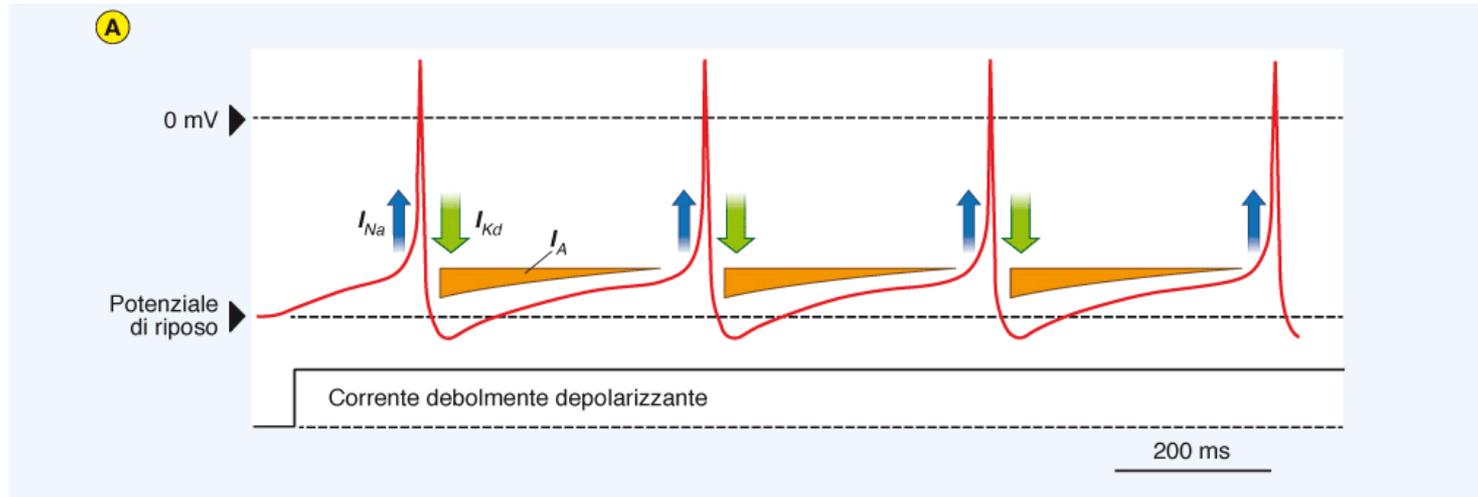


# Propagazione di un potenziale d'azione

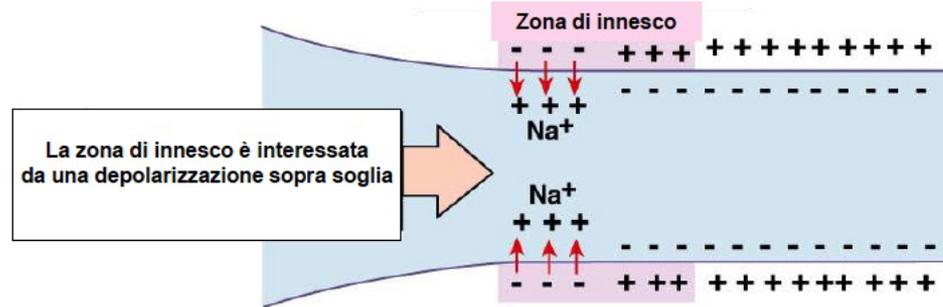


**Il Potenziale d'Azione non decade con la distanza**

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

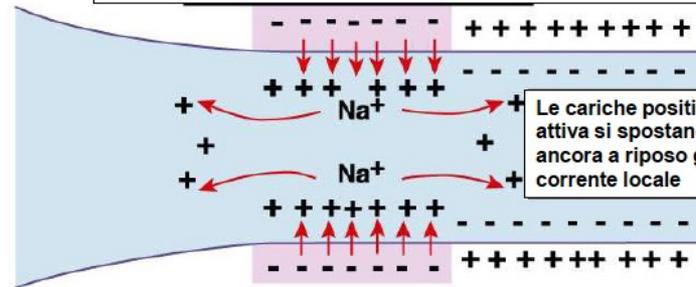


Canali voltaggio dipendenti per Na<sup>+</sup> si aprono  
Na<sup>+</sup> entra nell'assone



La zona di innesco è interessata da una depolarizzazione sopra soglia

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

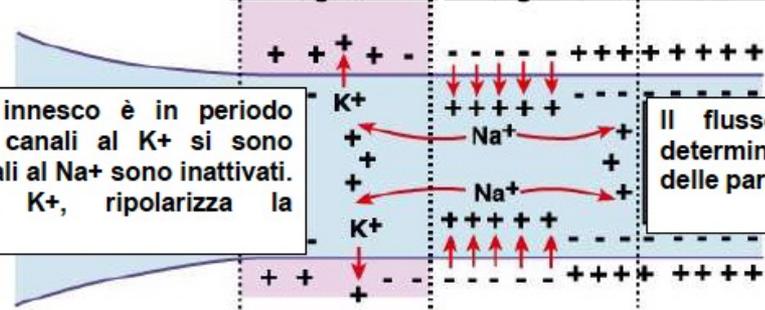


Le cariche positive presenti nella zona attiva si spostano verso la zona vicina, ancora a riposo generando un flusso di corrente locale

# Ricapitolando

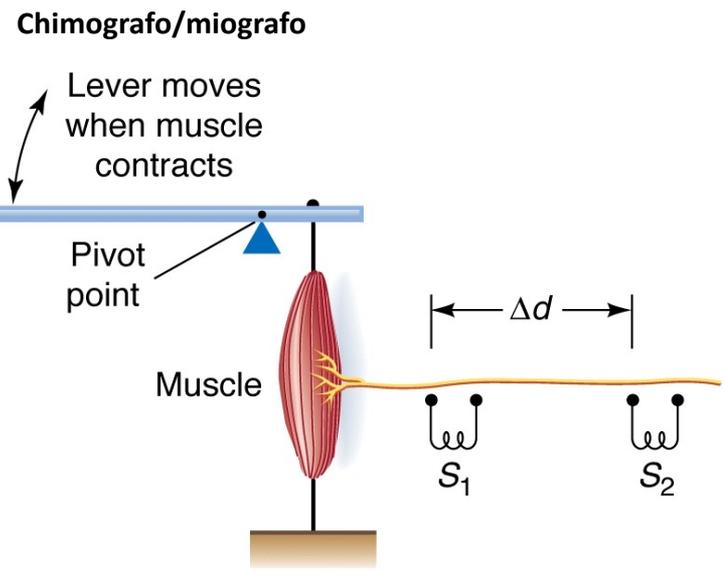
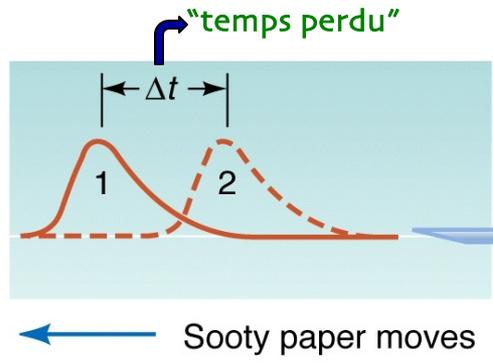
Regione refrattaria      Regione attiva      Regione inattiva

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



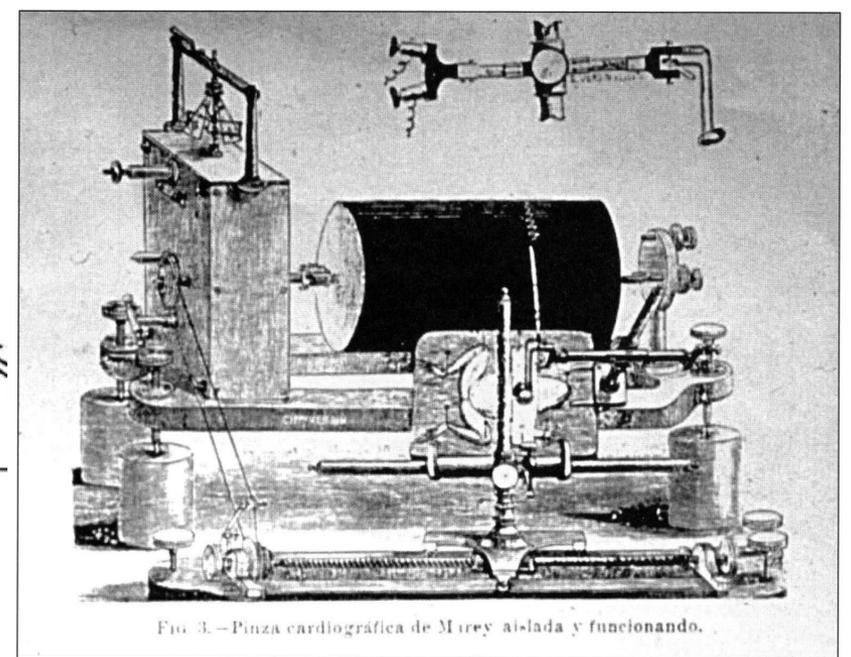
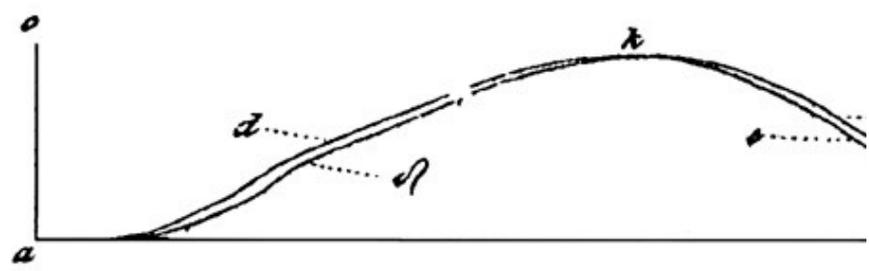
Il flusso di corrente locale determina la depolarizzazione delle parti più distali dell'assone

# Velocità di propagazione di un potenziale d'azione



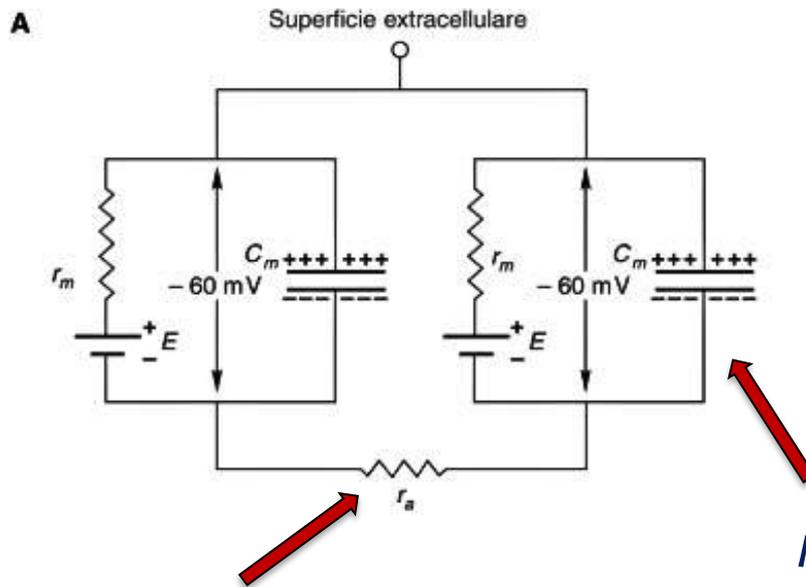
1945: Hermann von Helmholtz misura per la prima volta la velocità di propagazione dell'impulso nervoso lungo un nervo di rana (25 m/sec)

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



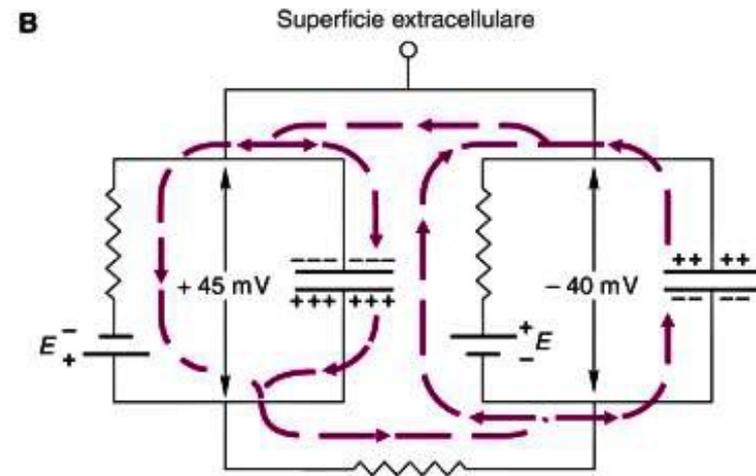
# La resistenza assiale e la capacità limitano la velocità di propagazione di un potenziale d'azione

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

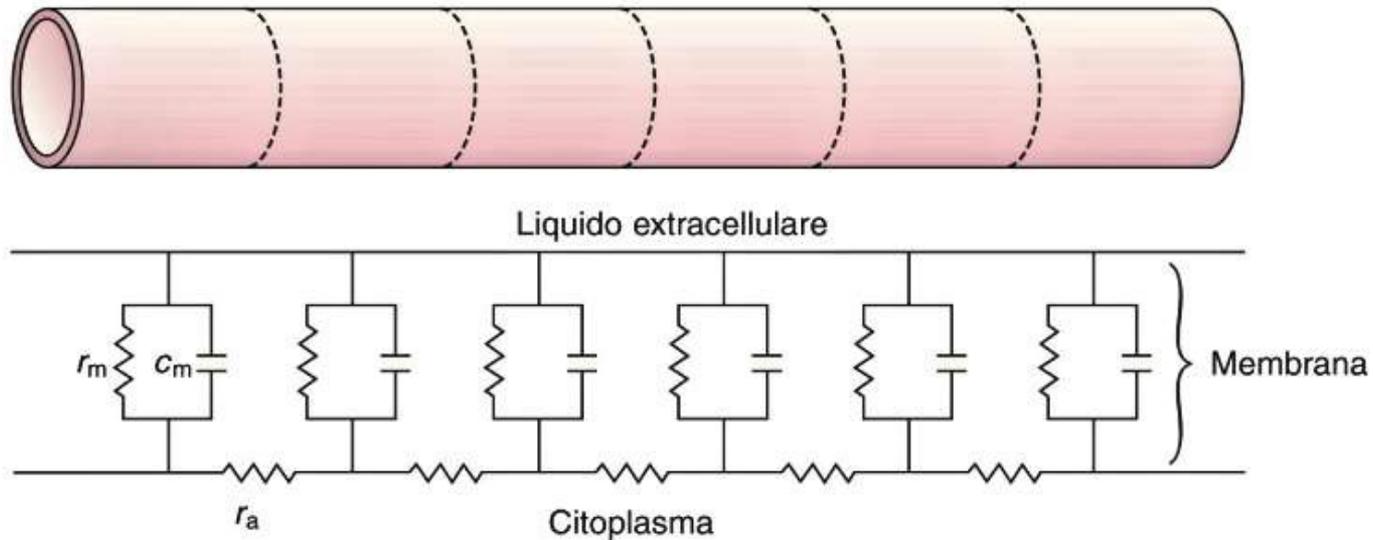


Maggiore è la  $C_m$ , maggiore dovrà essere la carica ( $Q$ ) per far variare il potenziale

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  $C_m$

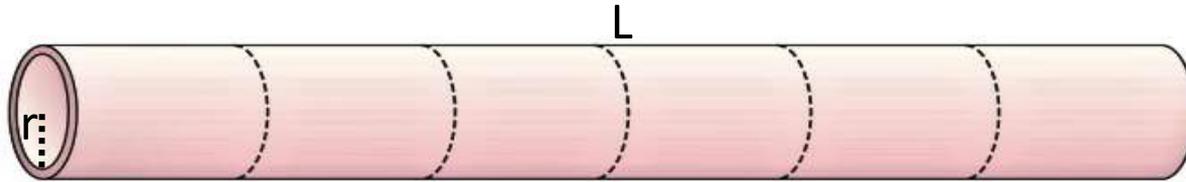
$$v \sim 1/r_a C_m$$



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

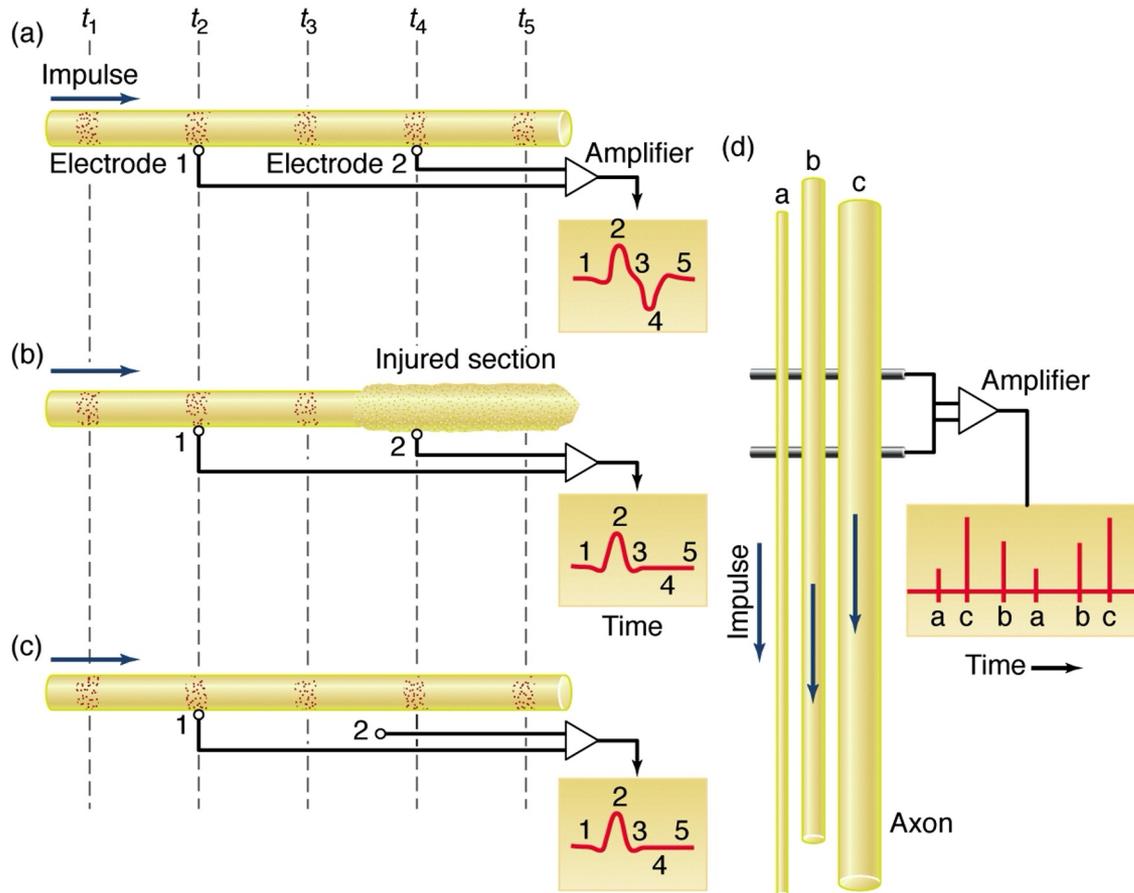
$R_m$  diminuisce proporzionalmente all'aumento dell'area di membrana

# Registrazioni extracellulari della conduzione dell'impulso

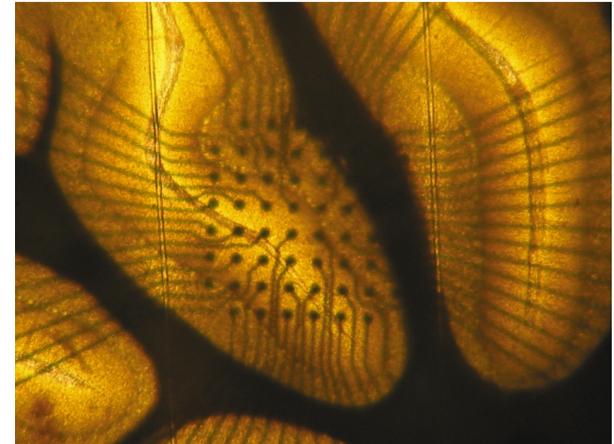
*In vivo:*

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):*

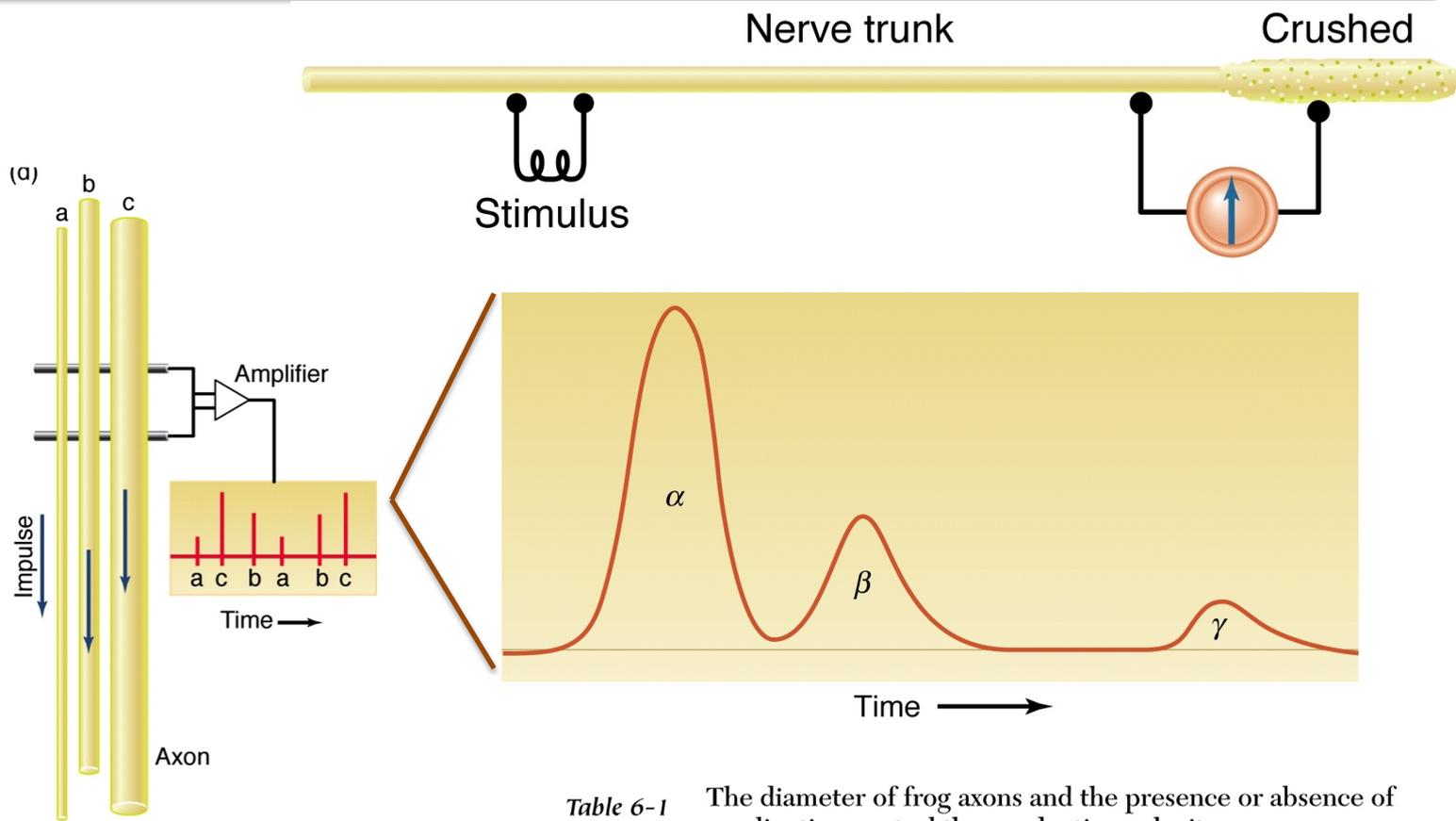


MEA: multi electrode array

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

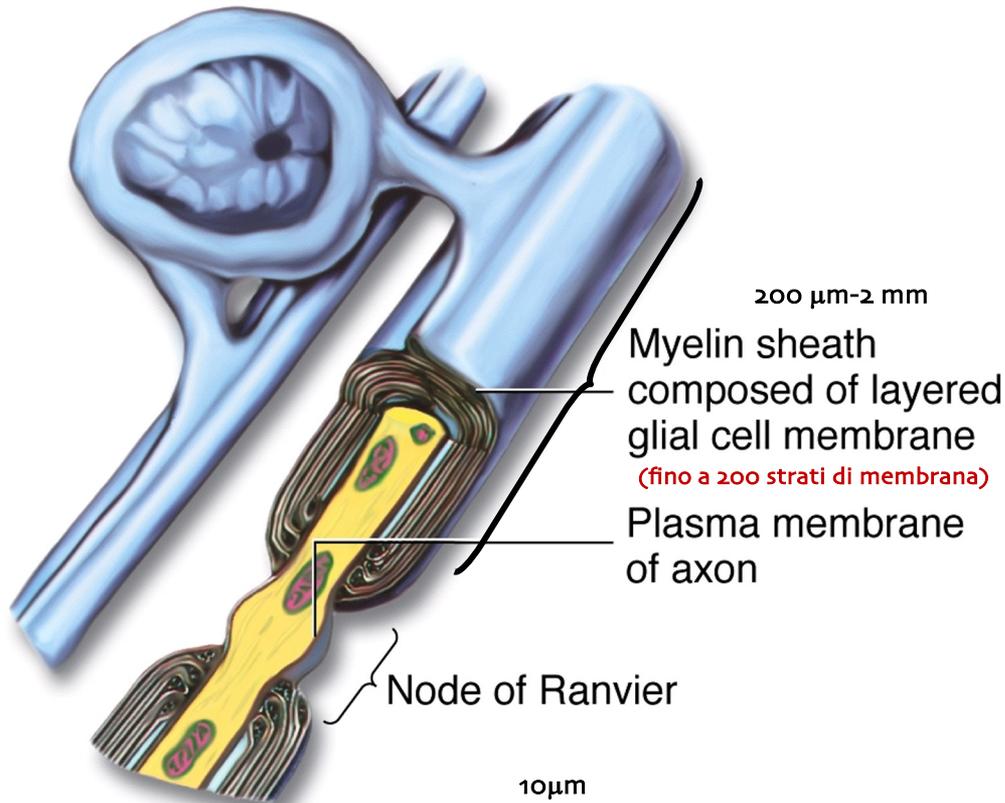
*Table 6-1* The diameter of frog axons and the presence or absence of myelination control the conduction velocity.

Fiber type	Average axon diameter ( $\mu\text{m}$ )	Conduction velocity ( $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )
<b>Myelinated fibers</b>		
A $\alpha$	18.5	42
A $\beta$	14.0	25
A $\gamma$	11.0	17
B	Approximately 3.0	4.2
<b>Unmyelinated fibers</b>		
C	2.5	0.4–0.5

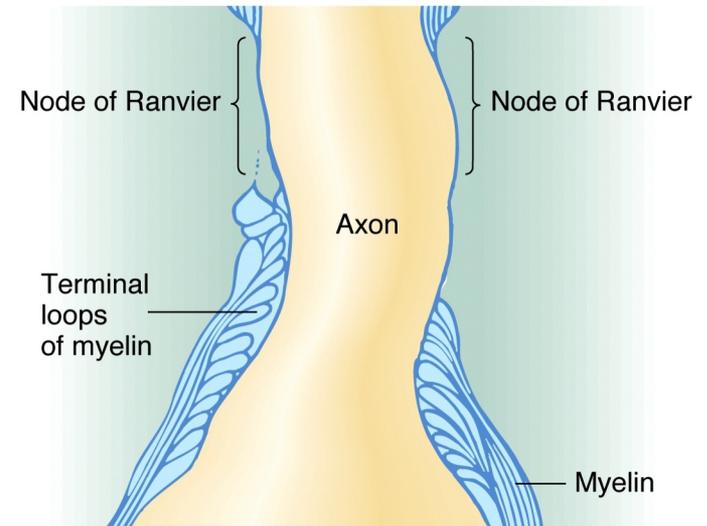
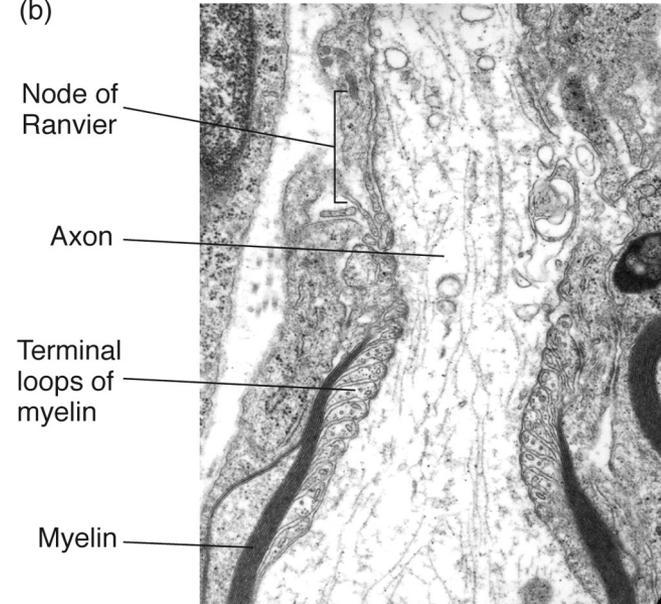
Source: Erlanger and Gasser, 1937.

# Relazione tra velocità di conduzione e presenza di una guaina mielinica

(a) Oligodendrocyte

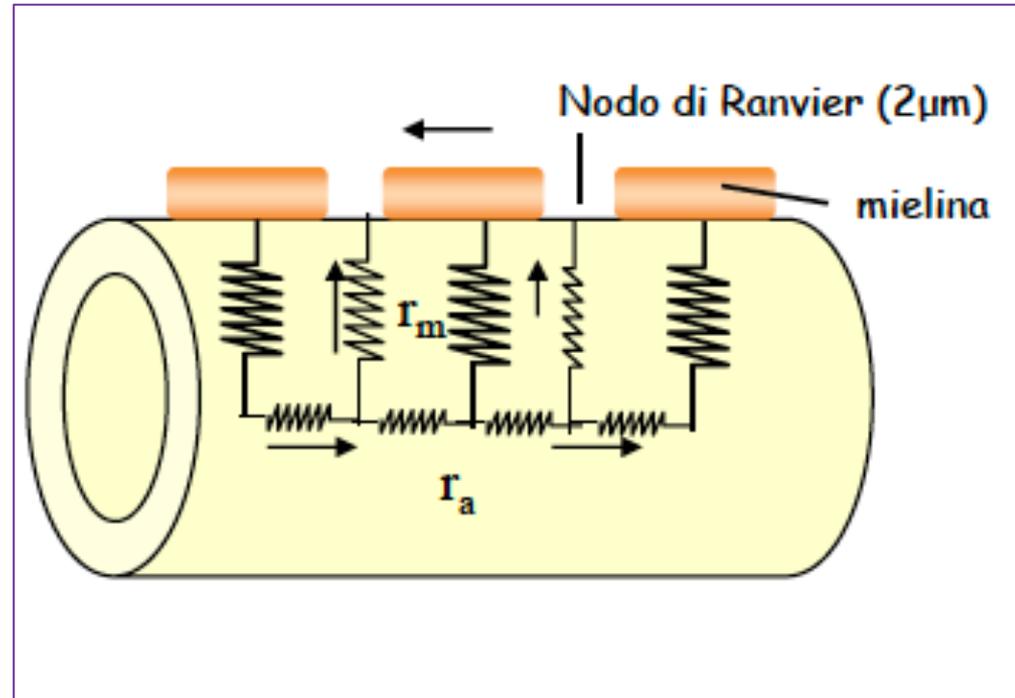
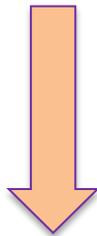


(b)



## 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