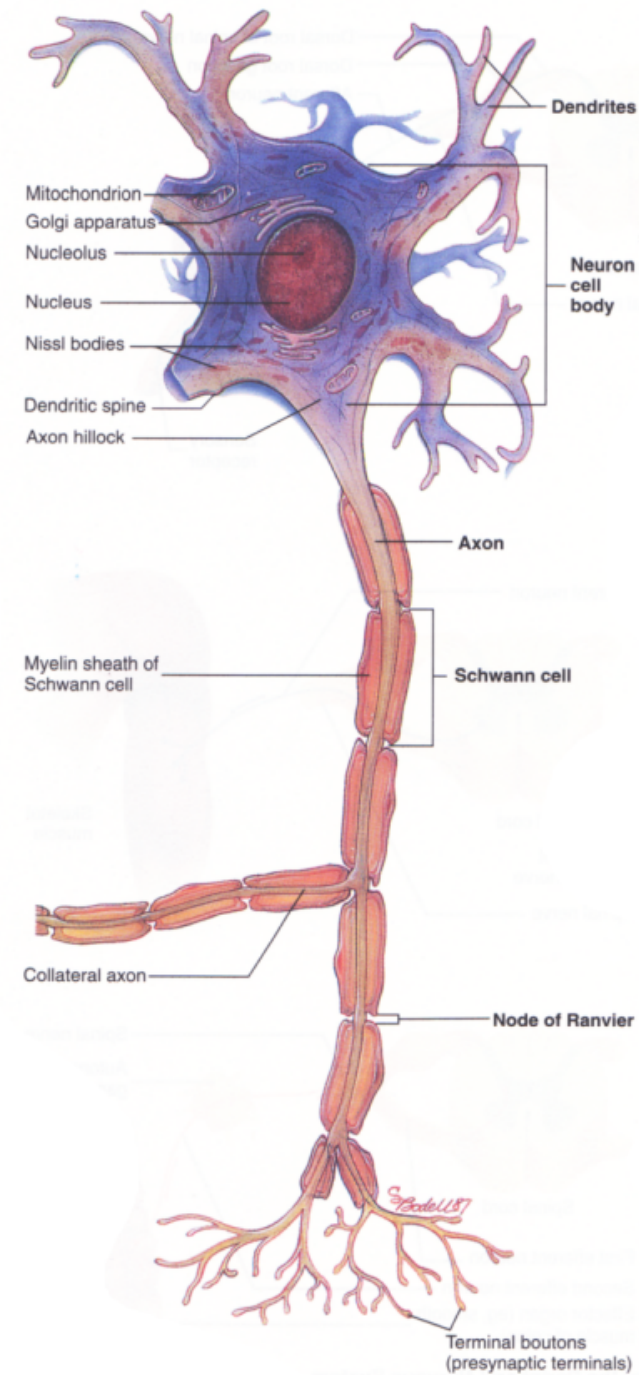


Le cellule “chiave”:

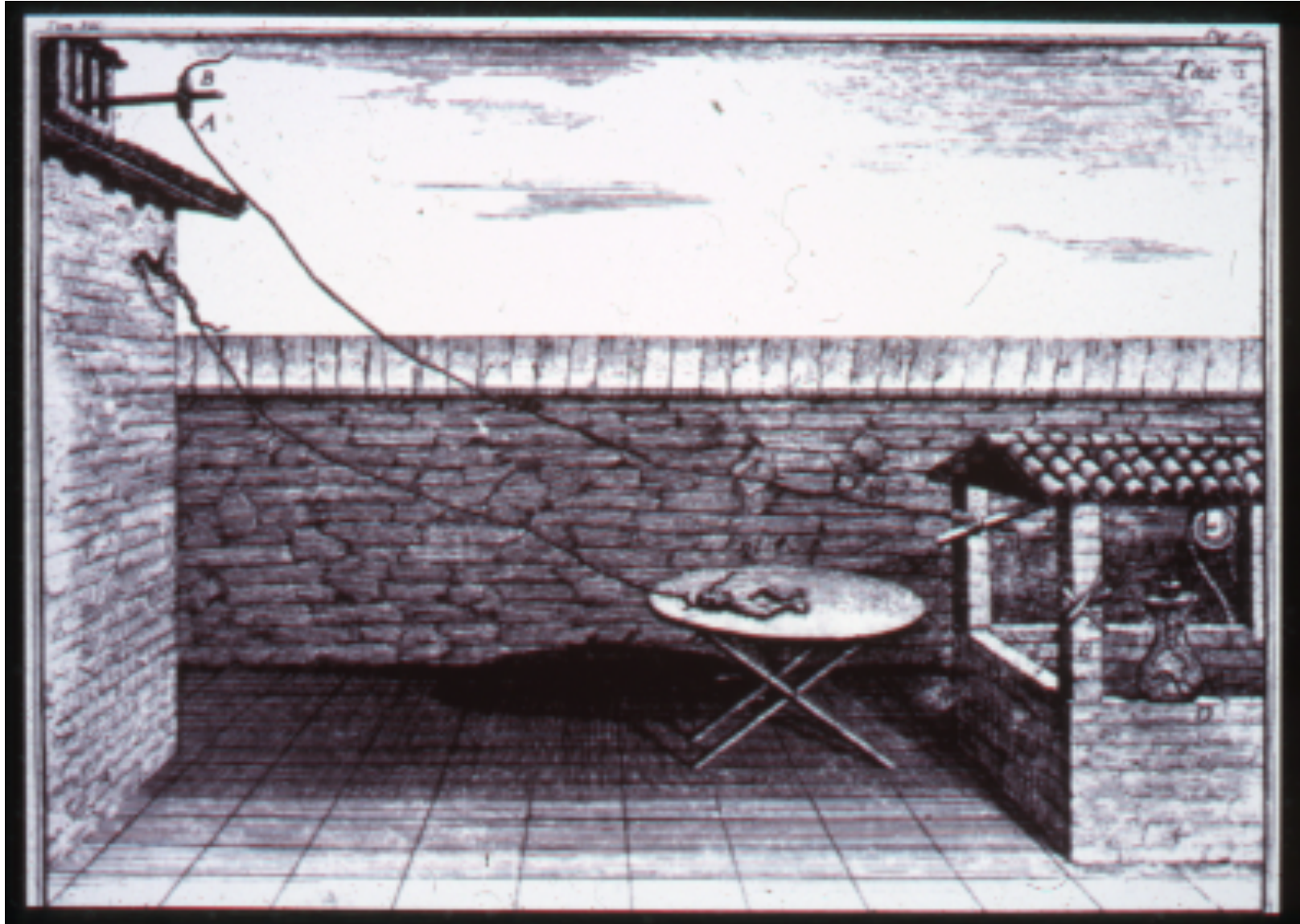
i neuroni

I messaggi “chiave”:

i potenziali d'azione



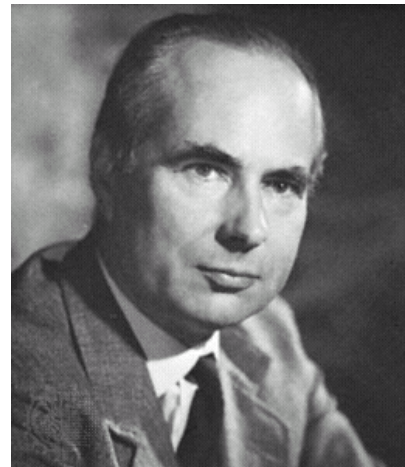
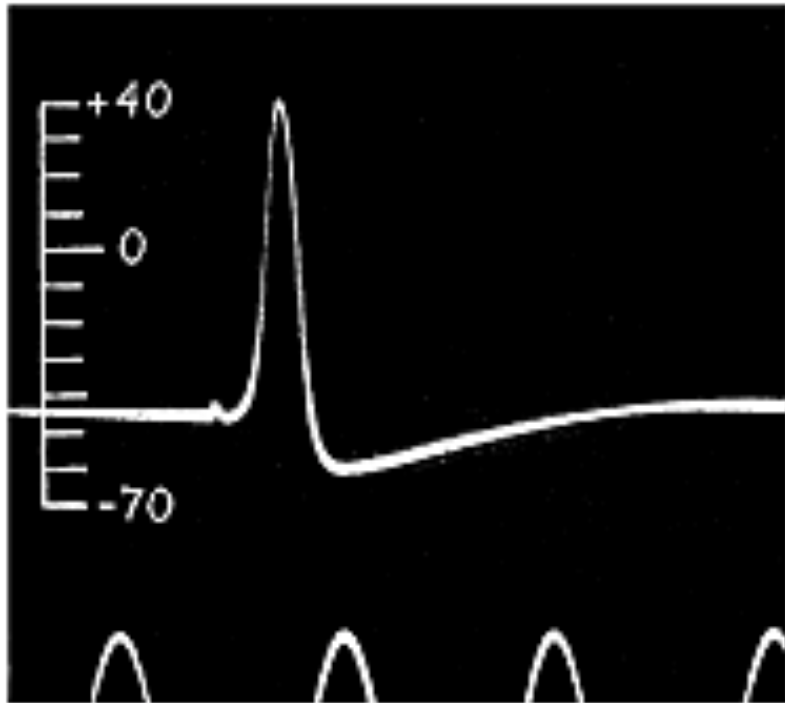
## Galvani e l'elettricità animale



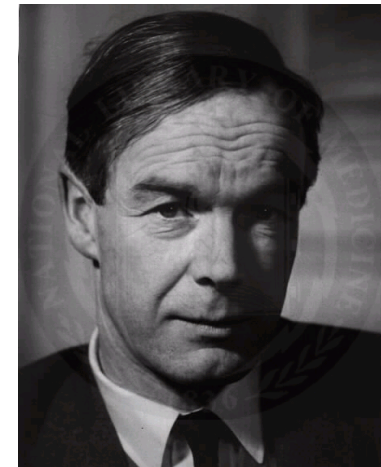


# Il potenziale d'azione

Prima misurazione intracellulare di un potenziale d'azione nell'assone gigante di calamaro  
(da Huxley & Hodgkin, Nature 144:710-1, 1939)

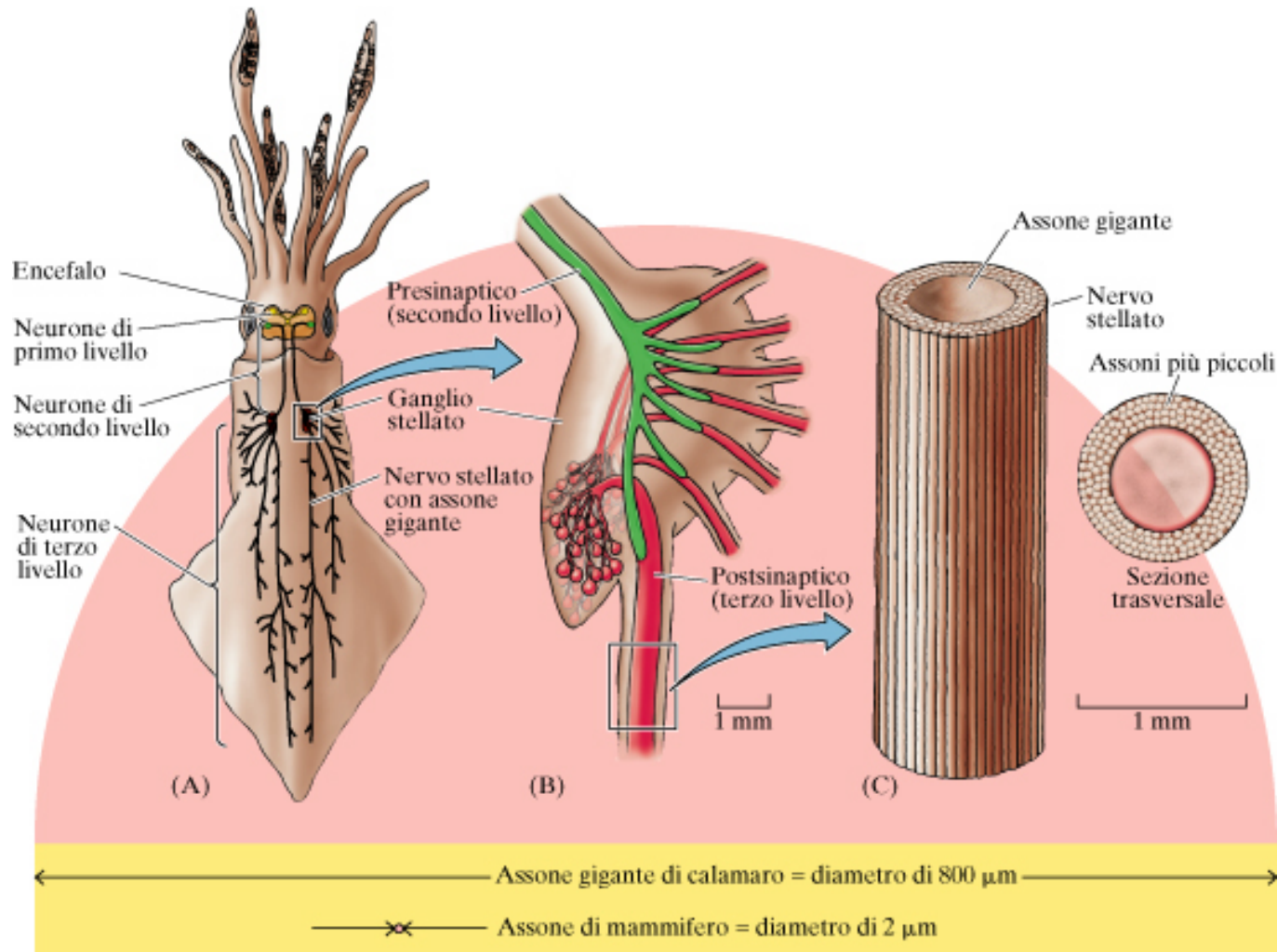


**Andrew Huxley**

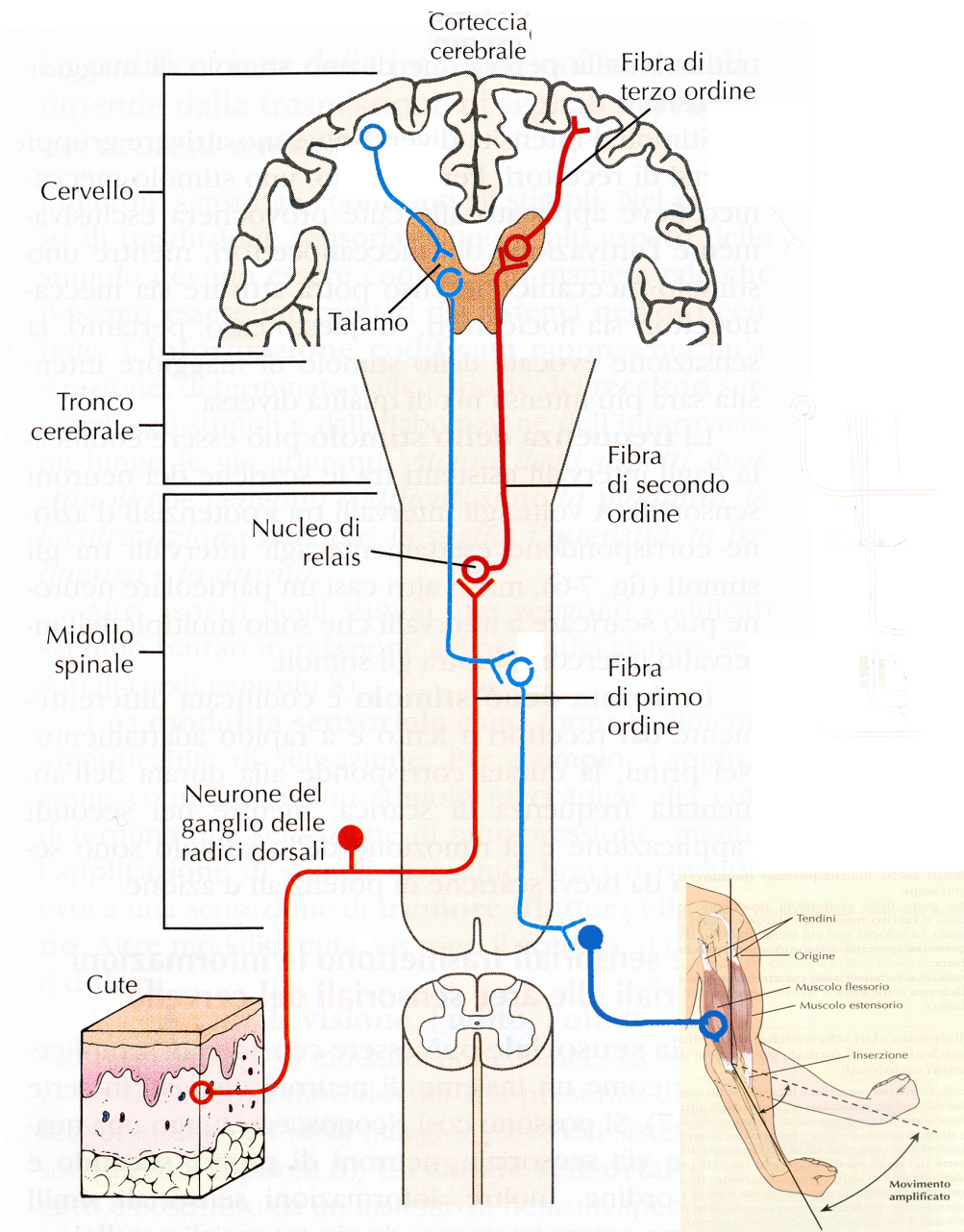


**Sir Alan Lloyd Hodgkin**

# L'assone gigante di calamaro: il primo modello cellulare per lo studio del potenziale d'azione



# La comunicazione elettrica



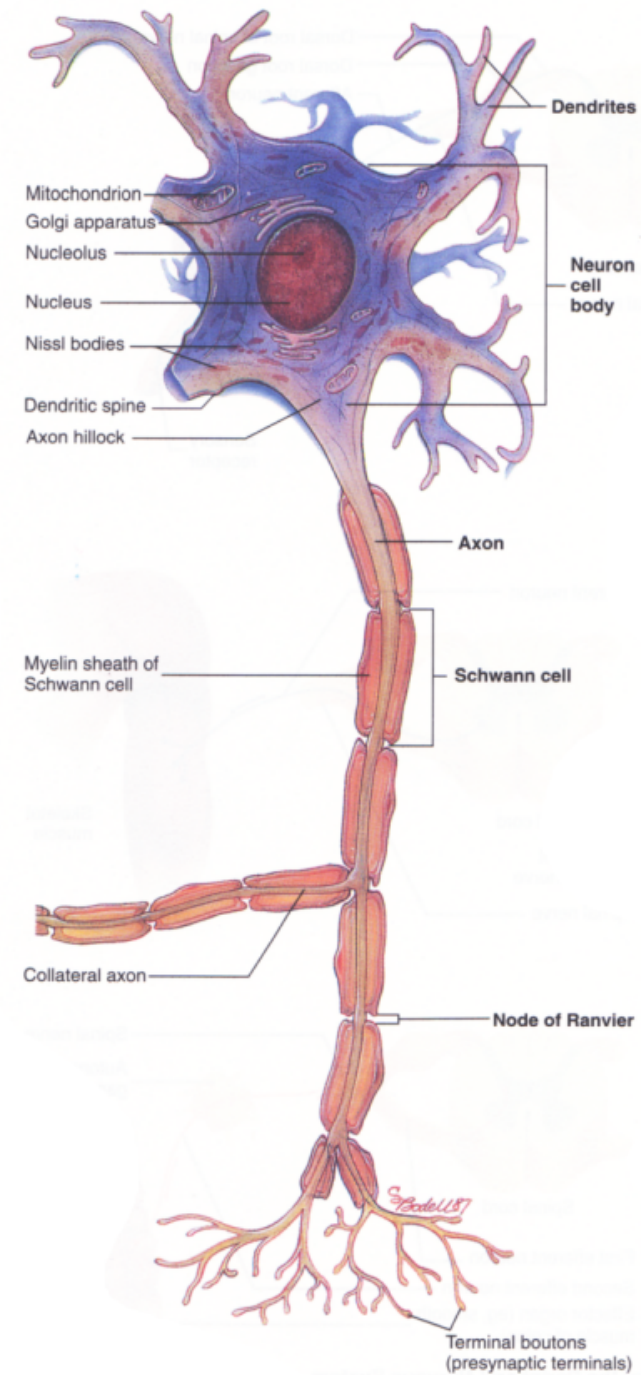


Le cellule “chiave”:

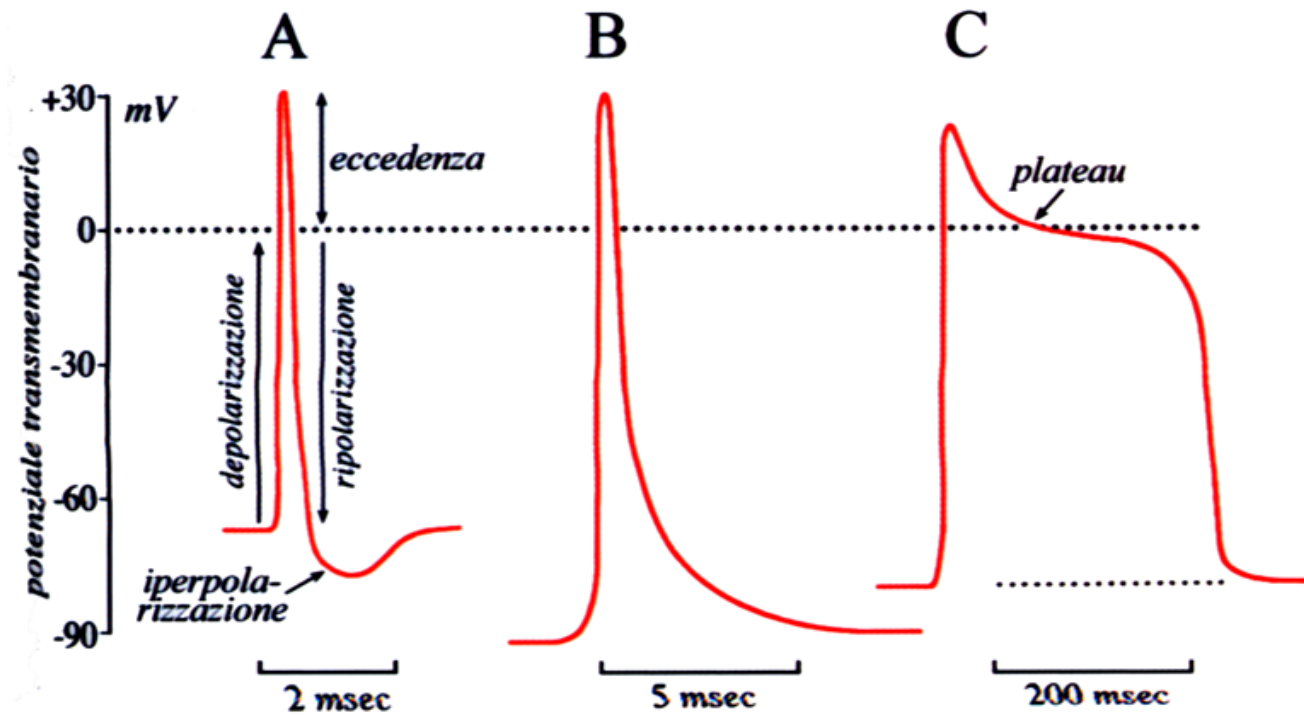
i neuroni

I messaggi “chiave”:

i potenziali d'azione



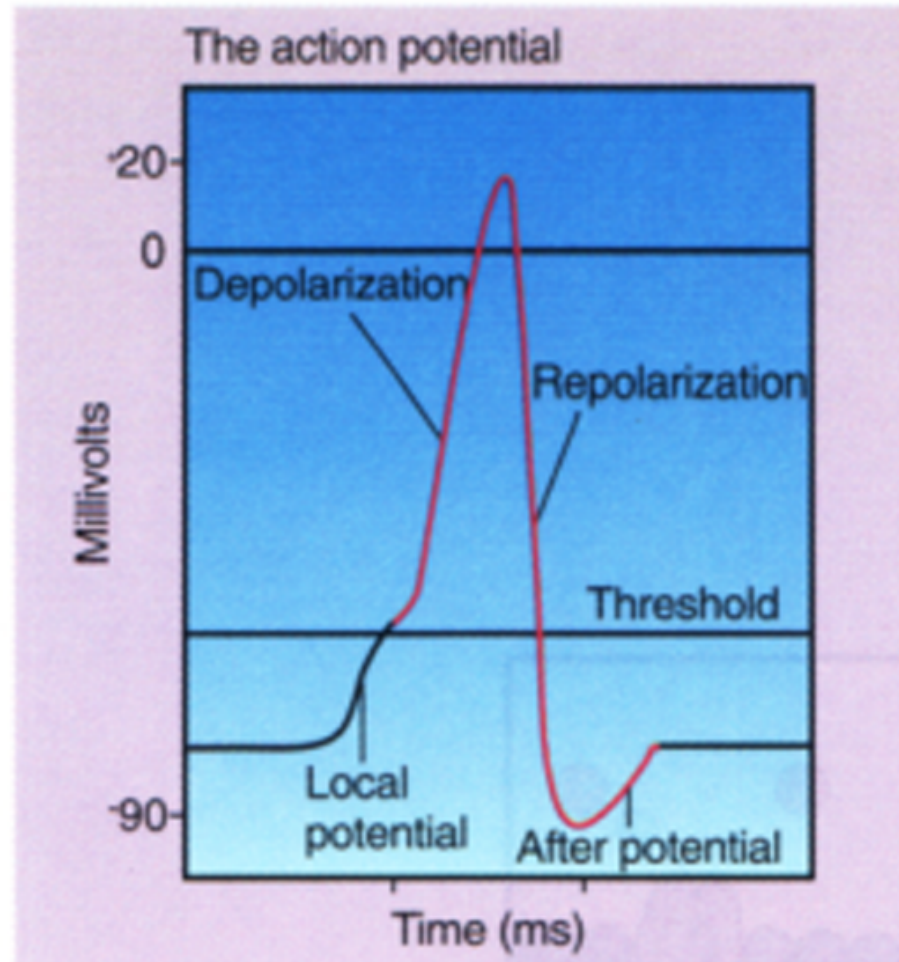
# I potenziali d'azione nelle diverse cellule eccitabili



**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.

# Le fasi del potenziale d'azione

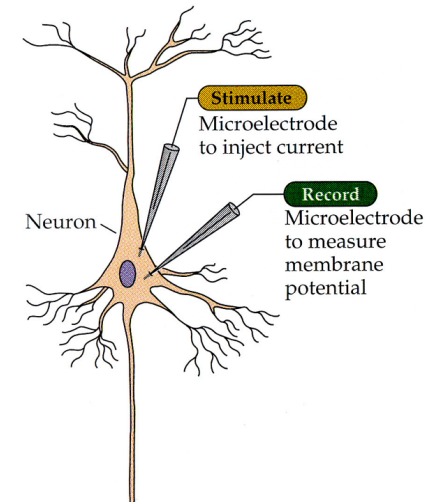
1. la soglia
2. la depolarizzazione
3. la ripolarizzazione



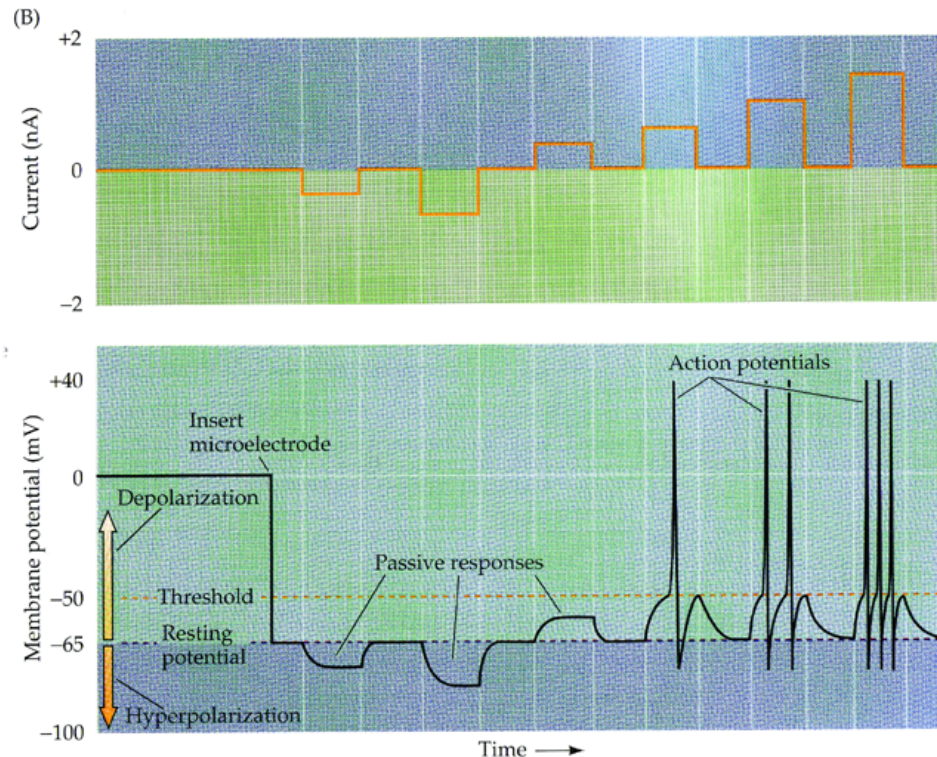


# 1. La soglia

Solamente i segnali che **depolarizzano la membrana al valore soglia** posso indurre l'insorgenza del potenziale d'azione

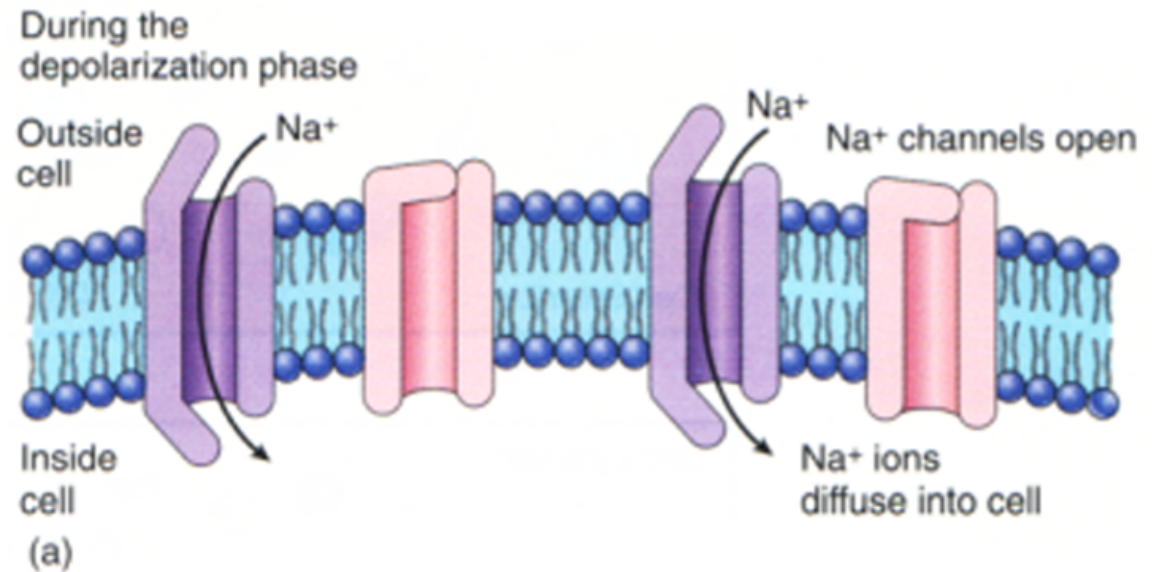
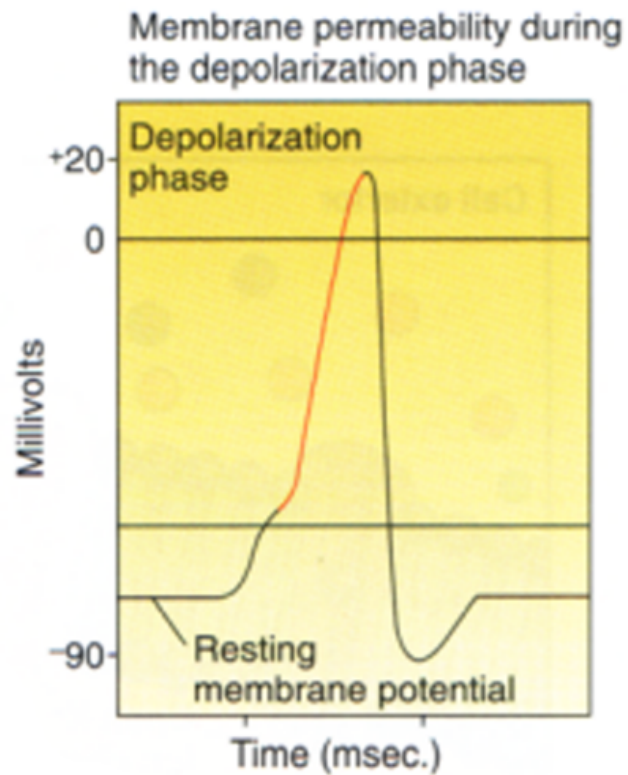


**Figure 2.1** Recording passive and active electrical signals in a nerve cell. (A) Two microelectrodes are inserted into a neuron; one of these measures membrane potential while the other injects current into the neuron. (B) Inserting the voltage-measuring microelectrode into the neuron reveals a negative potential, the resting membrane potential. Injecting current through the current-passing microelectrode alters the neuronal membrane potential. Hyperpolarizing current pulses produce only passive changes in the membrane potential. While small depolarizing currents also elicit only passive responses, depolarizations that cause the membrane potential to meet or exceed threshold additionally evoke action potentials. Action potentials are active responses in the sense that they are generated by changes in the permeability of the neuronal membrane.



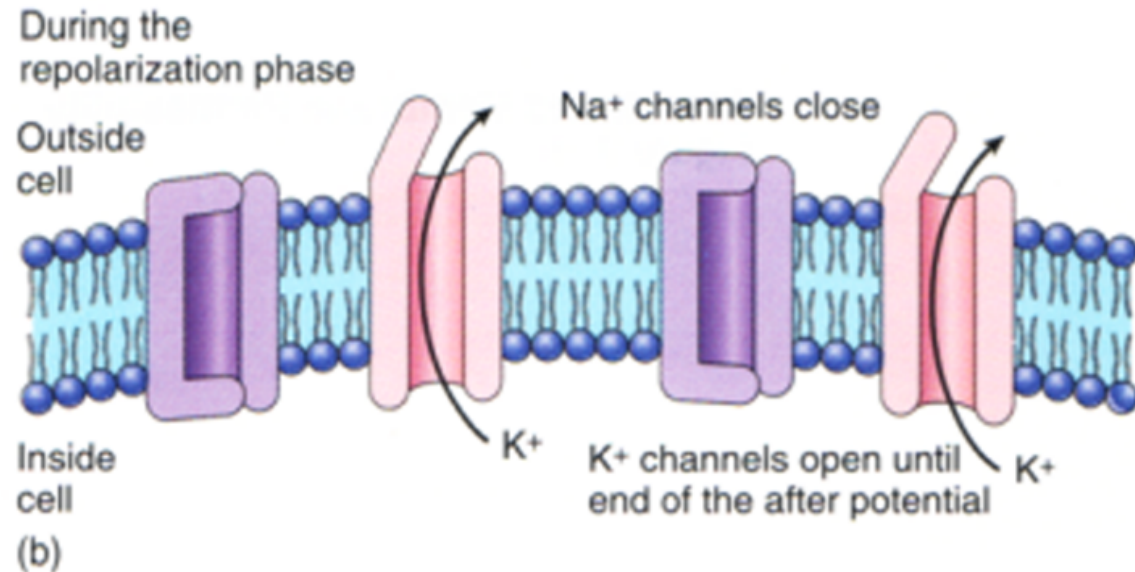
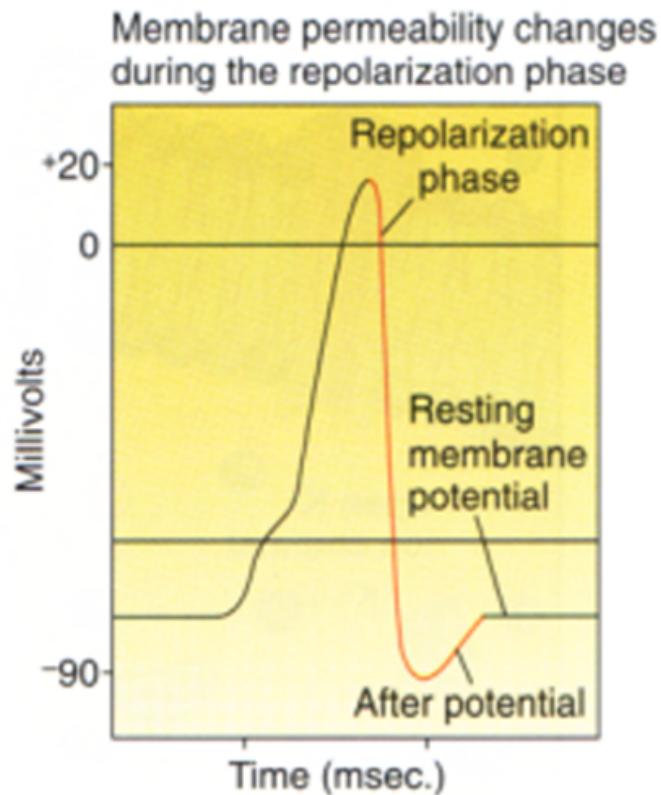
## 2. La depolarizzazione

La rapida attivazione dei canali al sodio voltaggio-dipendenti è responsabile della rapida fase di risalita del potenziale d'azione verso valori positivi (solitamente prossimi al potenziale di equilibrio degli ioni sodio)



### 3. La ripolarizzazione

L'inattivazione dei canali al sodio voltaggio-dipendenti e la lenta attivazione dei canali al potassio voltaggio-dipendenti è responsabile della fase di ripolarizzazione del potenziale di membrana.





## La cinetica delle correnti ioniche responsabili del potenziale d'azione

$g_{Na}$  : corrente di  $Na^+$   
 $g_K$  : corrente di  $K^+$

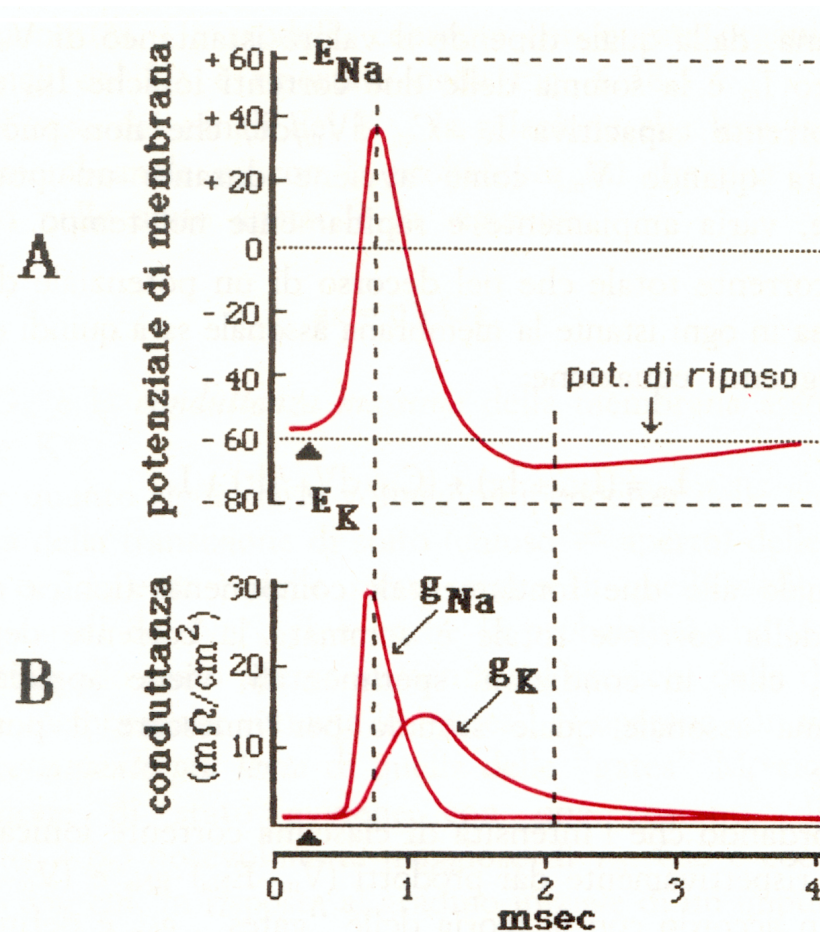


Fig. 6.39 - A: "Ricostruzione" del potenziale d'azione dell'assone gigante di calamaro, ottenuta per via analitica da Hodgkin ed Huxley sulla base delle variazioni di  $g_{Na}$  e di  $g_K$  illustrate in B. Nel diagramma sono anche indicati i potenziali d'equilibrio per il  $Na^+$  ed il  $K^+$ .

Il meccanismo di “gating”  
 dei canali per il  $\text{Na}^+$   
 e dei canali per il  $\text{K}^+$

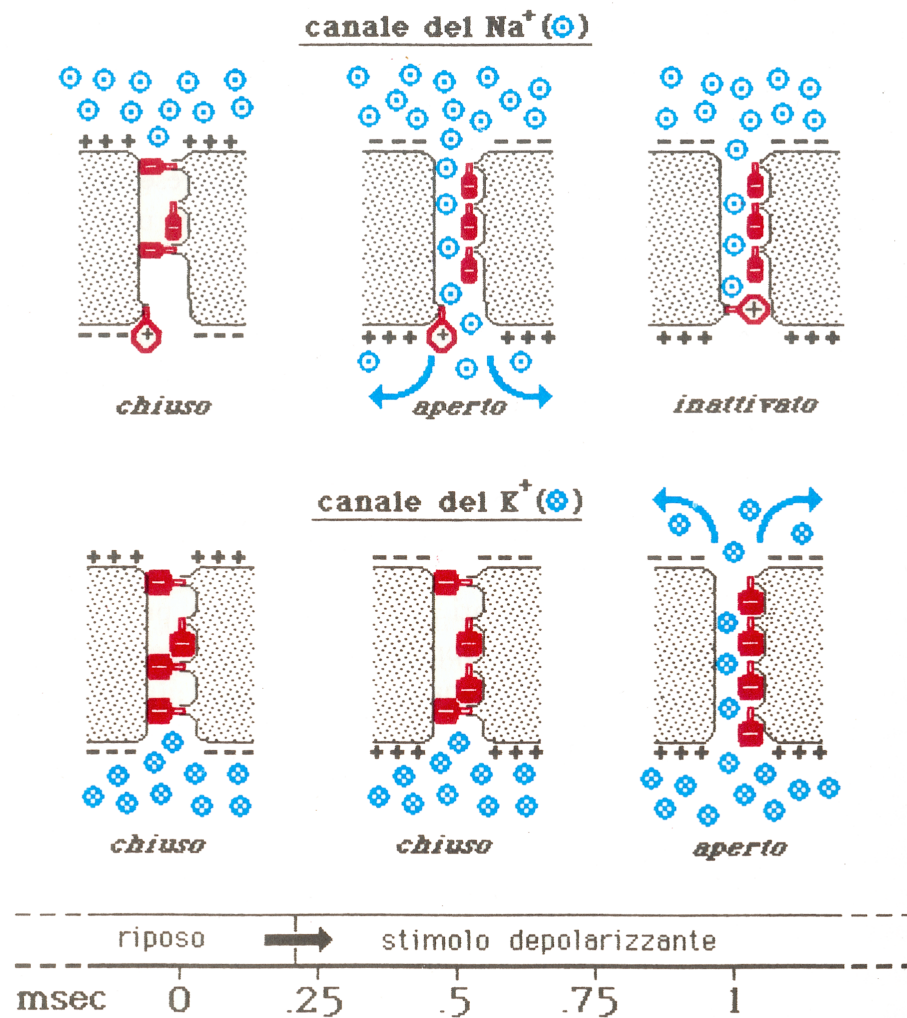
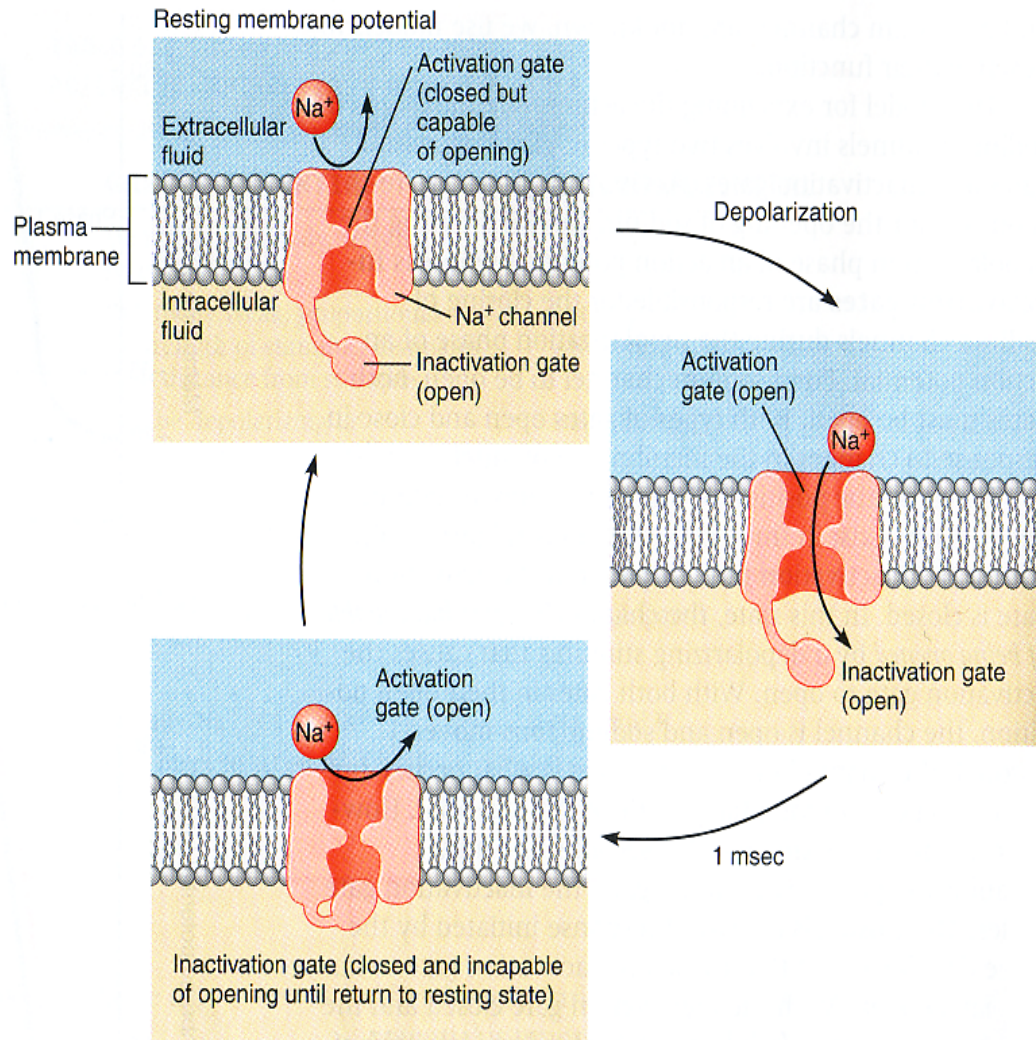


Fig. 6.38 - Gli schemi illustrano in modo simbolico il comportamento delle “gates” (3 di tipo M ed 1 di tipo H) di un canale del  $\text{Na}^+$  e delle “gates” (tutte e 4 di tipo N) di un canale del  $\text{K}^+$ , nella membrana dell’assone gigante. La configurazione che indica lo stato di chiusura è solo 1 delle 7 possibili per il canale del  $\text{Na}^+$ , ed 1 delle 15 possibili per il canale del  $\text{K}^+$ .

# L' inattivazione dei canali per il Na<sup>+</sup>



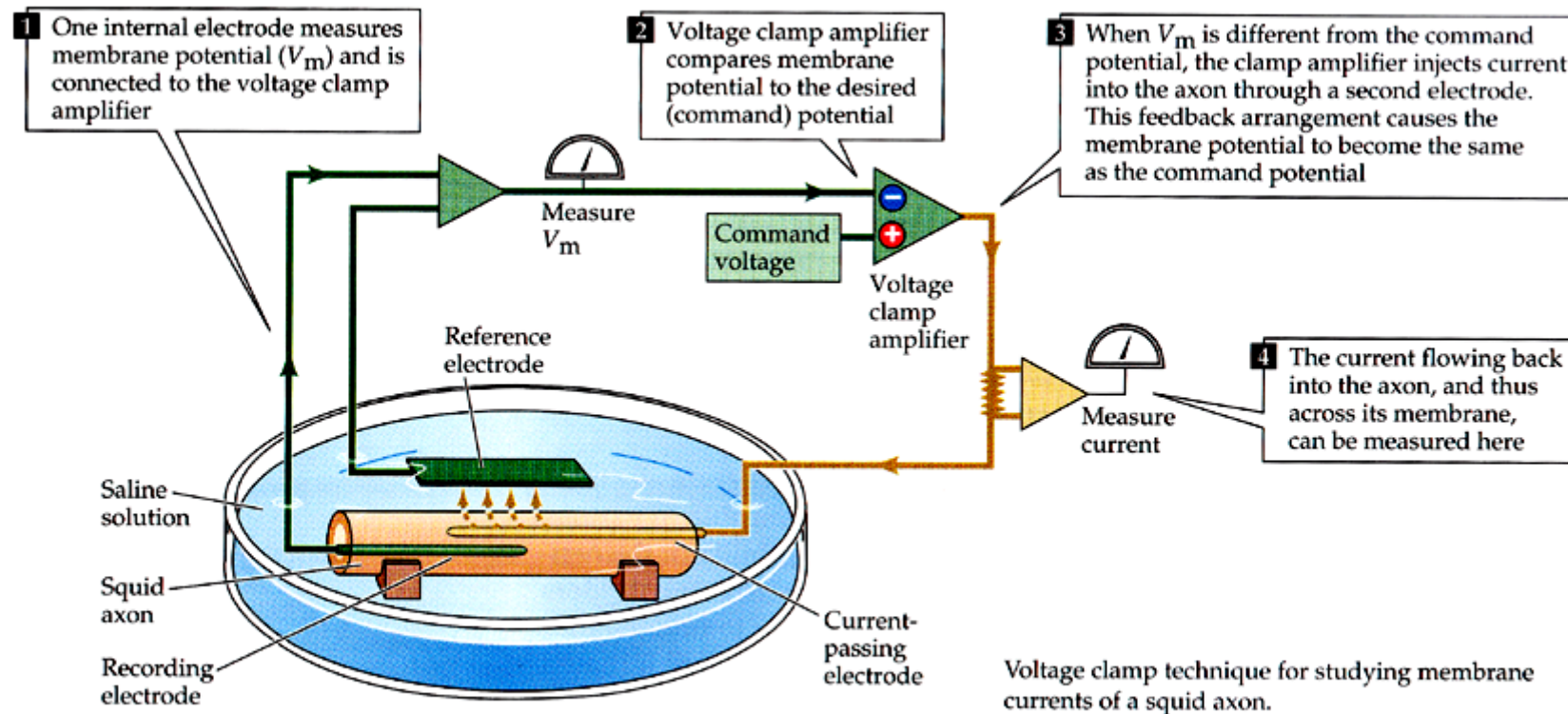
## Meccanismo "palla-catena"

**FIGURE 6.14** A model for the operation of voltage-gated sodium channels. Voltage-gated sodium channels are schematically represented here by two gates. At rest, the sodium inactivation gate is open and the activation gate is closed but can open in response to a depolarizing stimulus. Following a depolarizing stimulus to threshold, both the activation and inactivation gates are open, and sodium can move through the channel. Approximately 1 msec after a depolarizing stimulus, the inactivation gate closes and remains closed until the cell has repolarized to the resting state. Before repolarization the channel cannot open in response to a new depolarizing stimulus.



# La tecnica del *voltage-clamp*:

permette di misurare la corrente che attraversa la membrana di una cellula



## Genesi ionica del potenziale d'azione (ovvero le correnti responsabili del potenziale d'azione)

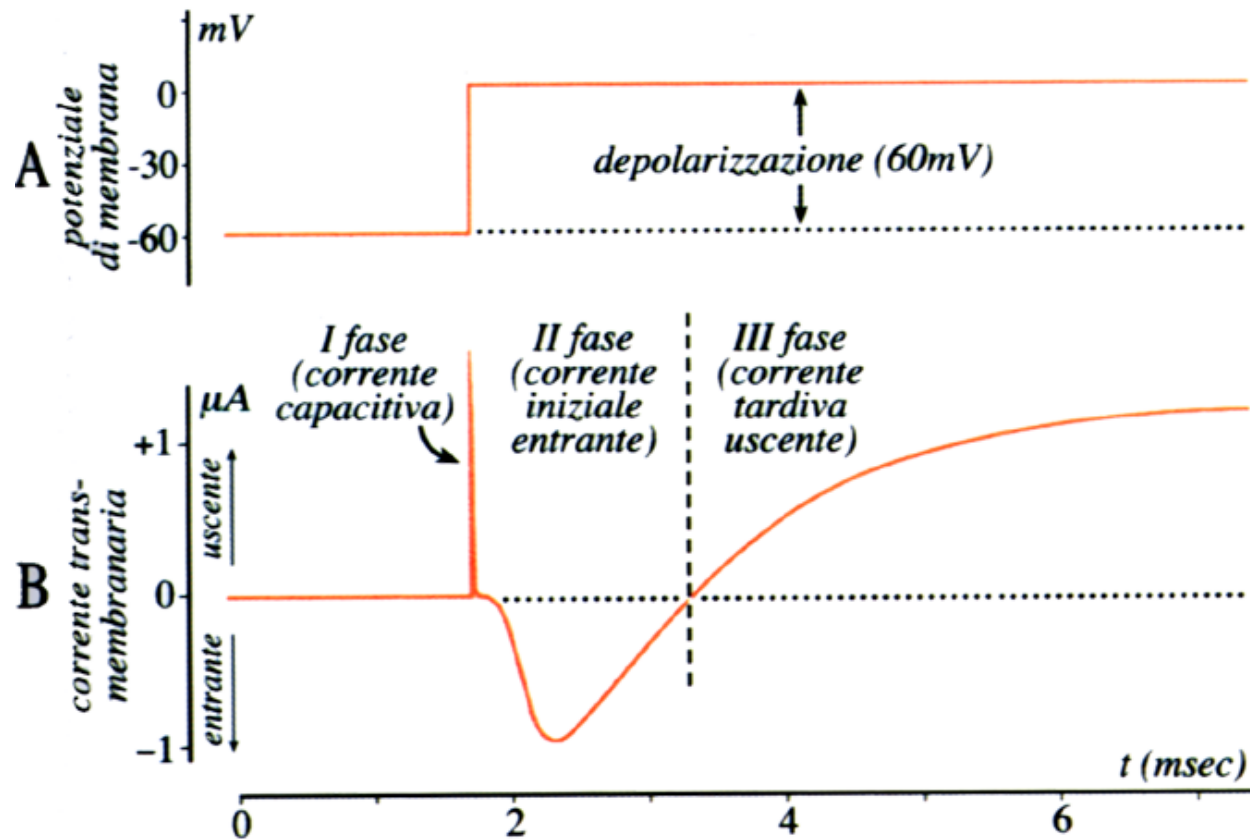
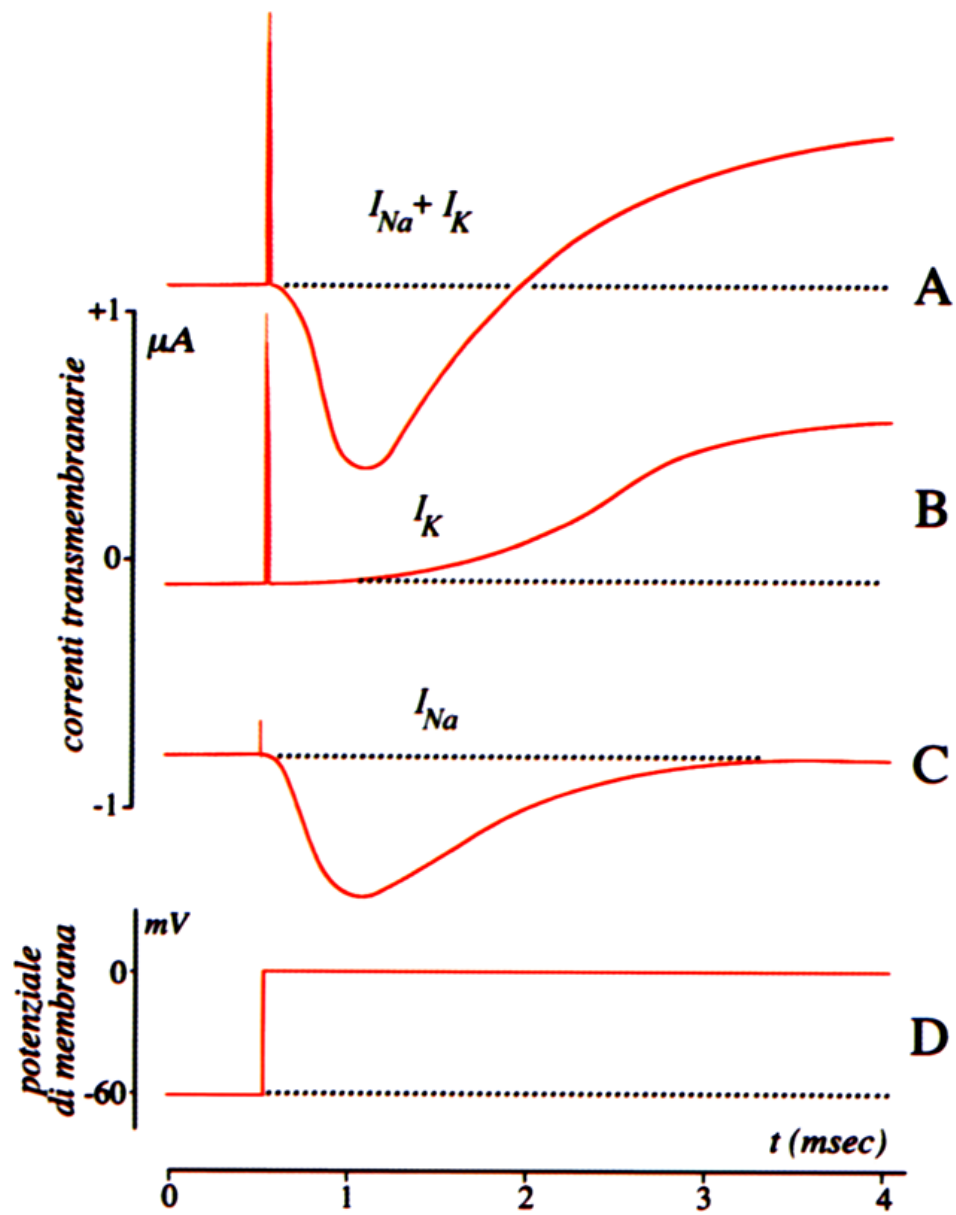


Fig. 5.22 - Registrazione in condizioni di "voltage clamp" della corrente transmembranaria da un assone gigante di calamaro, quando il potenziale di membrana venga portato istantaneamente dal valore di riposo (-60 mV) al potenziale "di clamp" di 0 mV. L'assone è immerso in acqua di mare, che ha praticamente la stessa composizione dei liquidi extracellulari di questo Cefalopode.

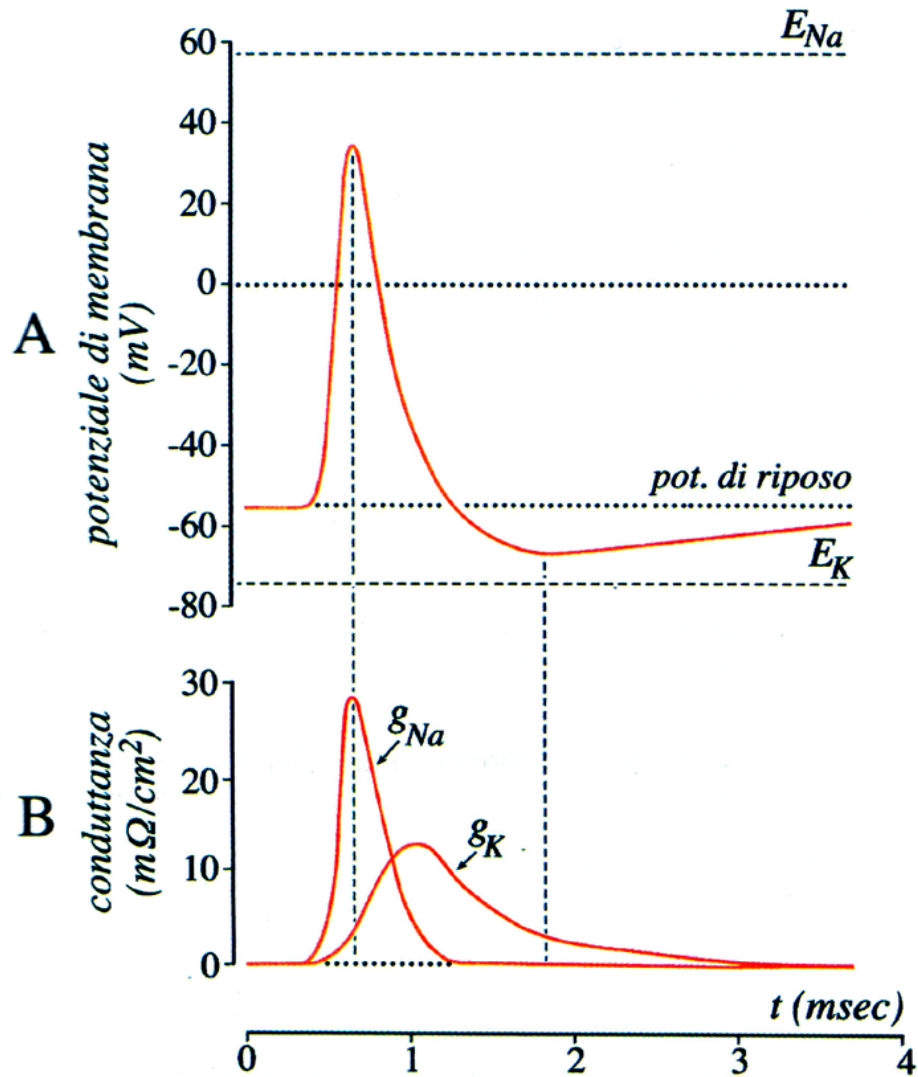


$I_{Na}$  : le correnti al sodio sono generate dall'apertura dei canali al sodio voltaggio-dipendenti

$I_K$ : le correnti al potassio sono generate dall'apertura dei canali al potassio voltaggio-dipendenti

**Fig. 5.23** - Esempio di separazione della corrente entrante (di  $Na^+$ ) dalla 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, che risulta dalla somma  $I_{Na} + I_K$ . B:  $I_K$ , isolata riducendo la concentrazione extracellulare di  $Na^+$  fino ad uguagliare quella intracellulare (o bloccando i canali del  $Na^+$  con tetrodotossina). C:  $I_{Na}$ , calcolata per sottrazione di B da A.



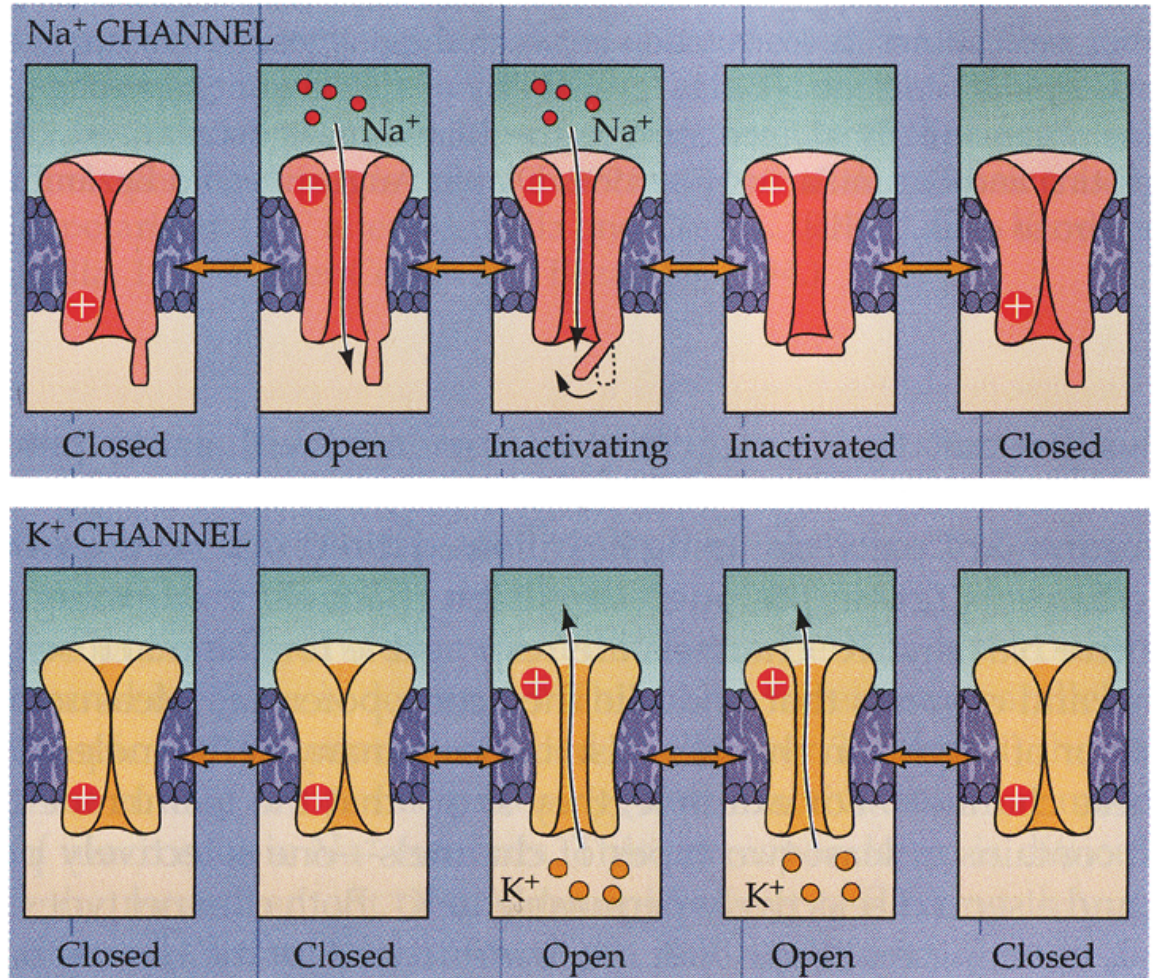
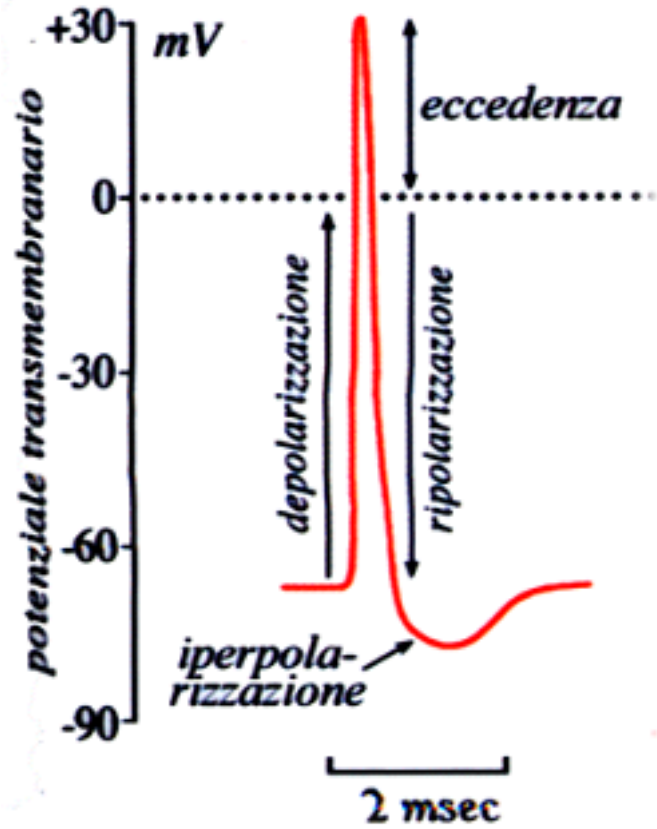
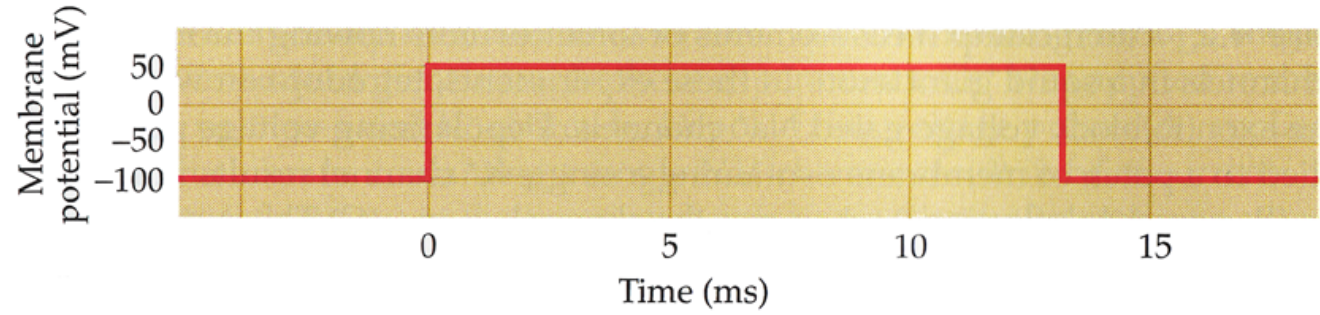


**Fig. 5.25** - Andamento del potenziale d'azione dell'assone gigante di calamaro (A) ricostruito da Hodgkin ed Huxley sulla base delle variazioni di  $g_{Na}$  e di  $g_K$  illustrate in B. Nel diagramma sono anche indicati i potenziali d'equilibrio per il  $Na^+$  ed il  $K^+$  ( $E_{Na}$  ed  $E_K$ ).

# Il ciclo di Hodgkin and Huxley



**Fig. 5.26** - Effetti sul potenziale di membrana dell'apertura dei canali ionici voltaggio-dipendenti del Na<sup>+</sup> (A) e del K<sup>+</sup> (B).





# Il potenziale d'azione segue la legge del “tutto o nulla”

I potenziali d'azione sono uguali a se stessi indipendentemente dallo stimolo (soglia/sovrasoglia)

Il potenziale soglia

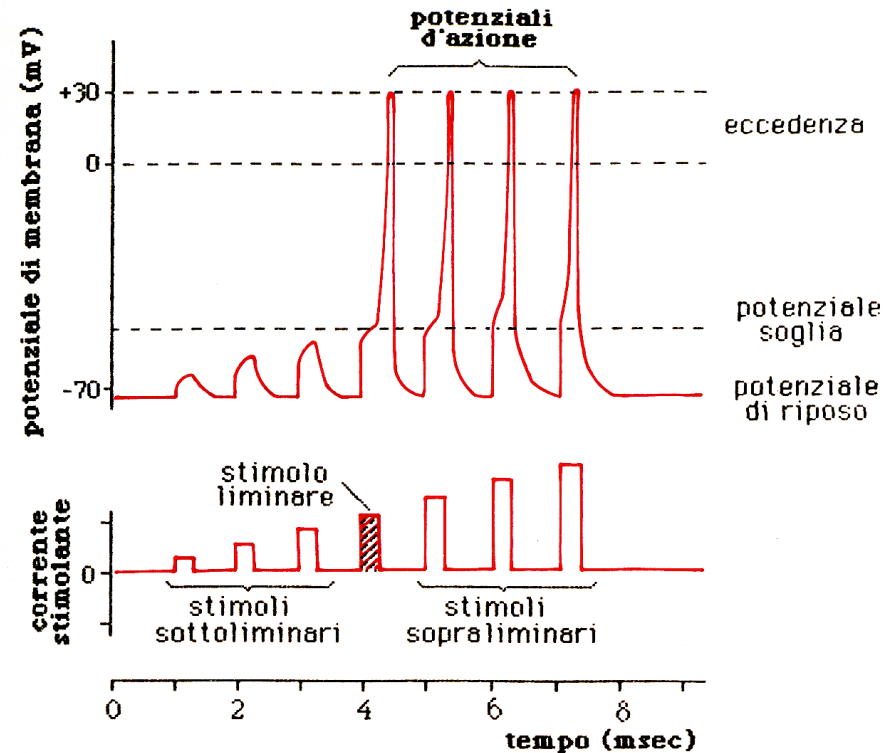
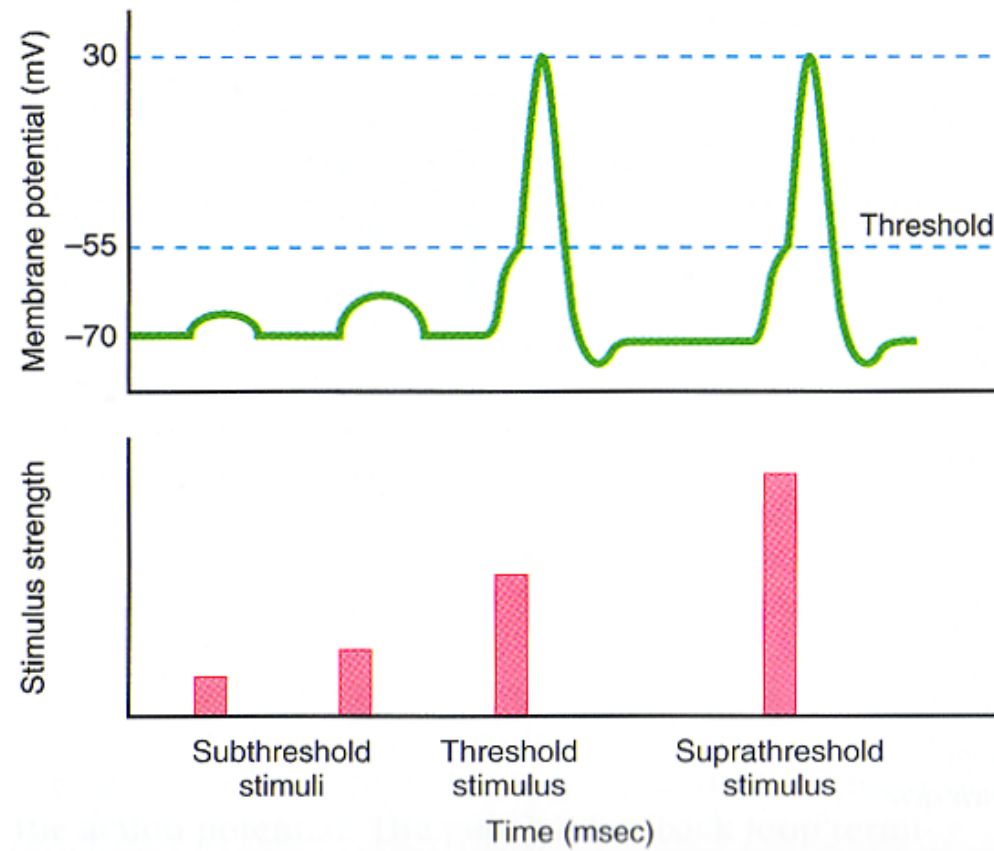


Fig. 6.28 - Rappresentazione schematica della relazione tra l'intensità degli impulsi di corrente che agiscono da stimoli su una fibra nervosa (in basso) e le risposte che essi evocano (in alto). La legge del “tutto o nulla” è dimostrata dal fatto che l'ampiezza del potenziale d'azione evocata dallo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

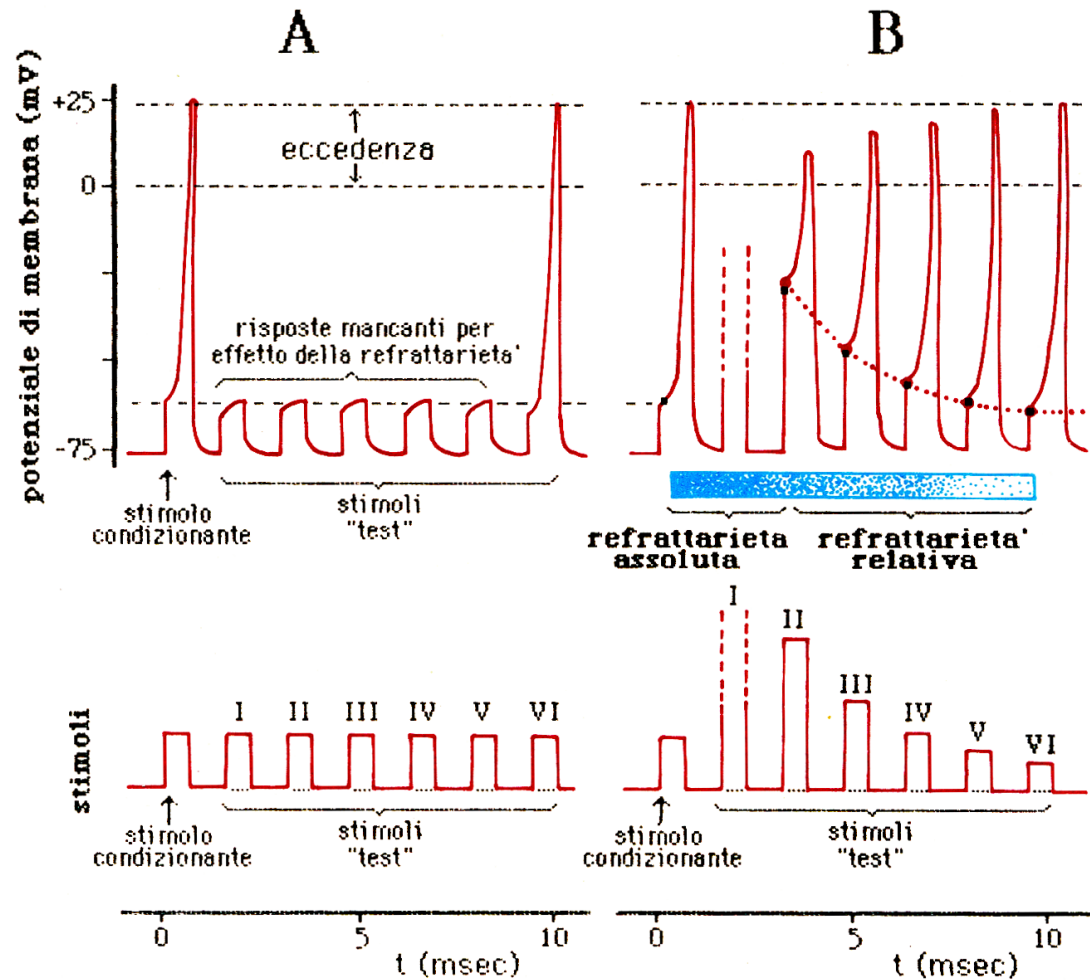
## Stimoli sottosoglia, soglia e soprasoglia



**La refrattarietà:**  
 stato ineccitabile  
 temporaneo

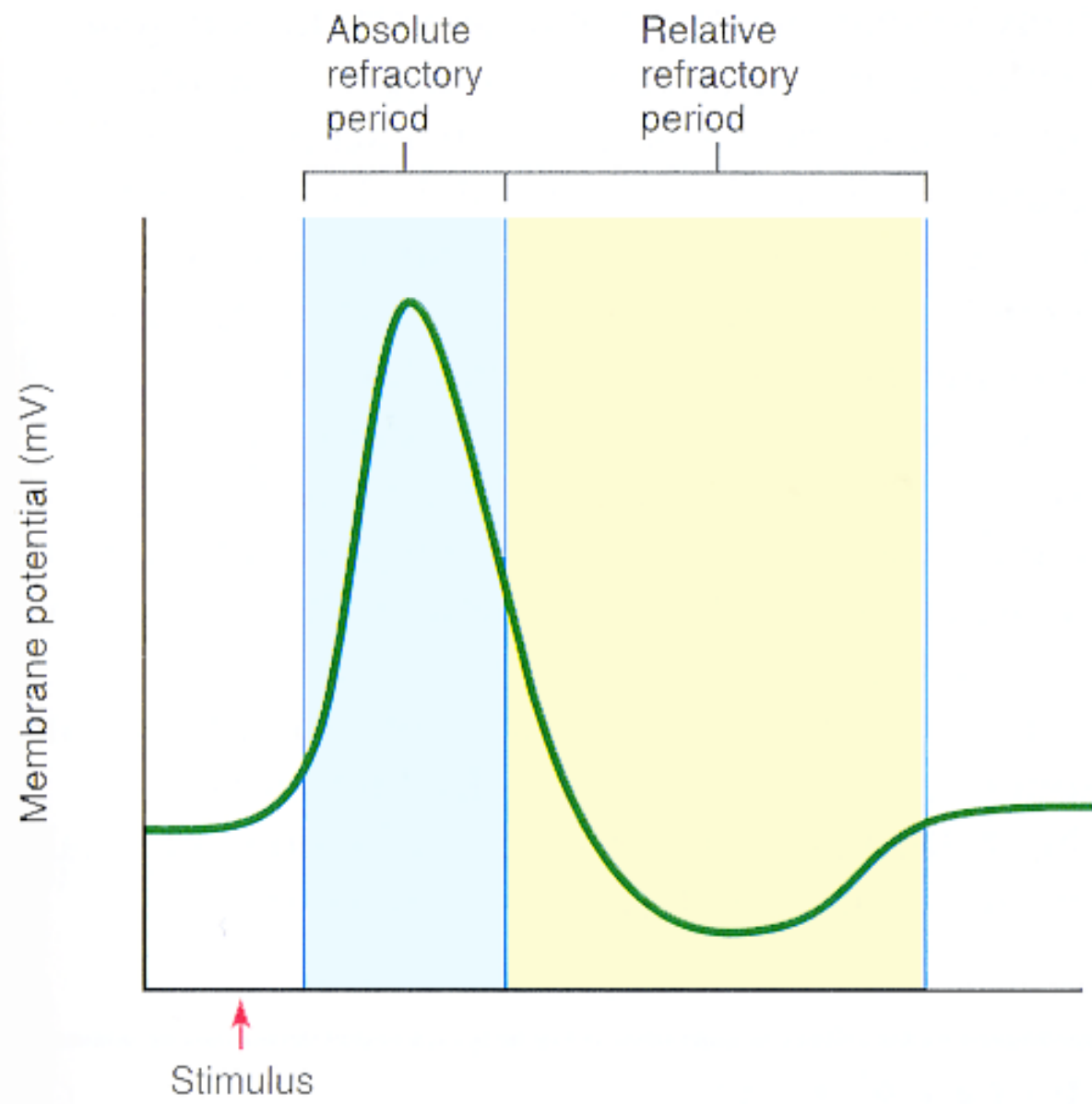
assoluta

relativa



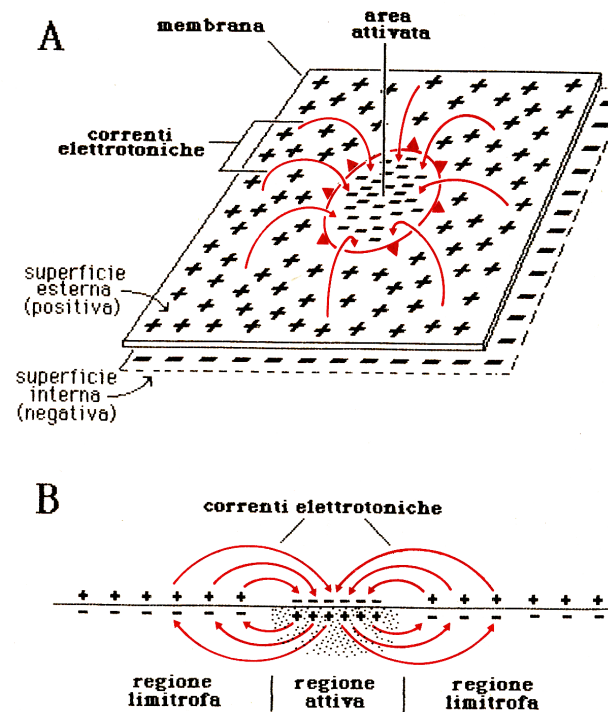
**Fig. 6.29** - Il diagramma illustra il fenomeno della *refrattarietà*. **A:** Dopo un potenziale d'azione evocato dallo stimolo "condizionante" liminare, devono trascorrere circa 10 millisecondi prima che uno degli stimoli "test" di uguale intensità (I,II,III,IV,V,VI) ripetuti a brevi intervalli riesca 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".





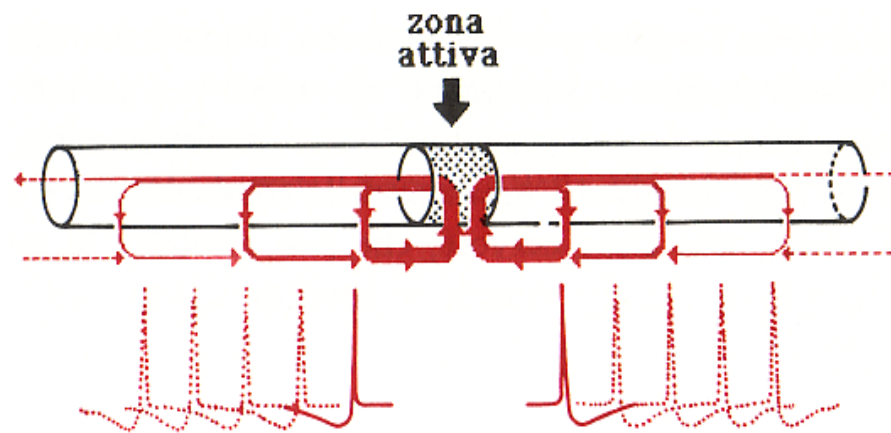
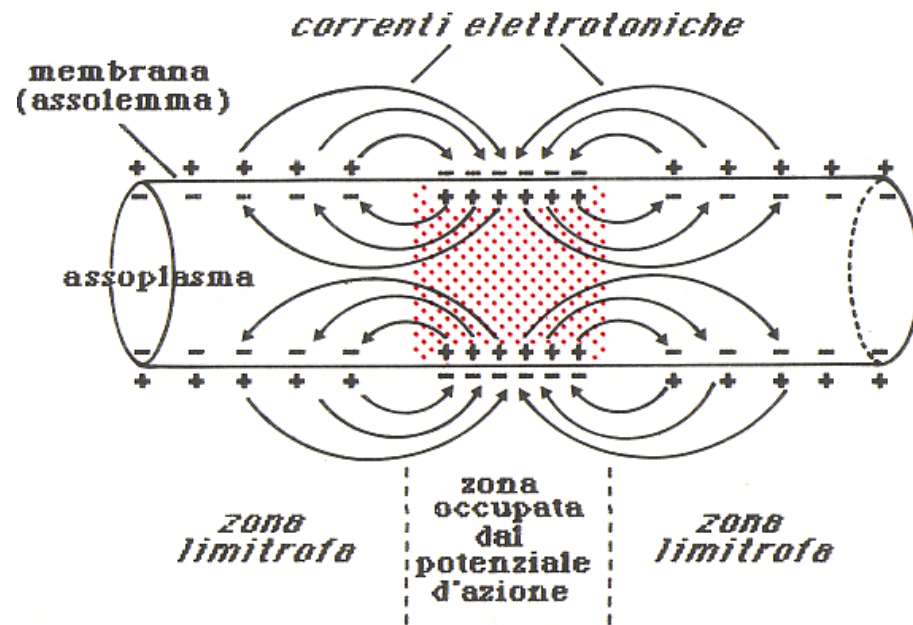
# I principi fisici della propagazione del potenziale d'azione

Le correnti elettrotoniche  
in una superficie piana

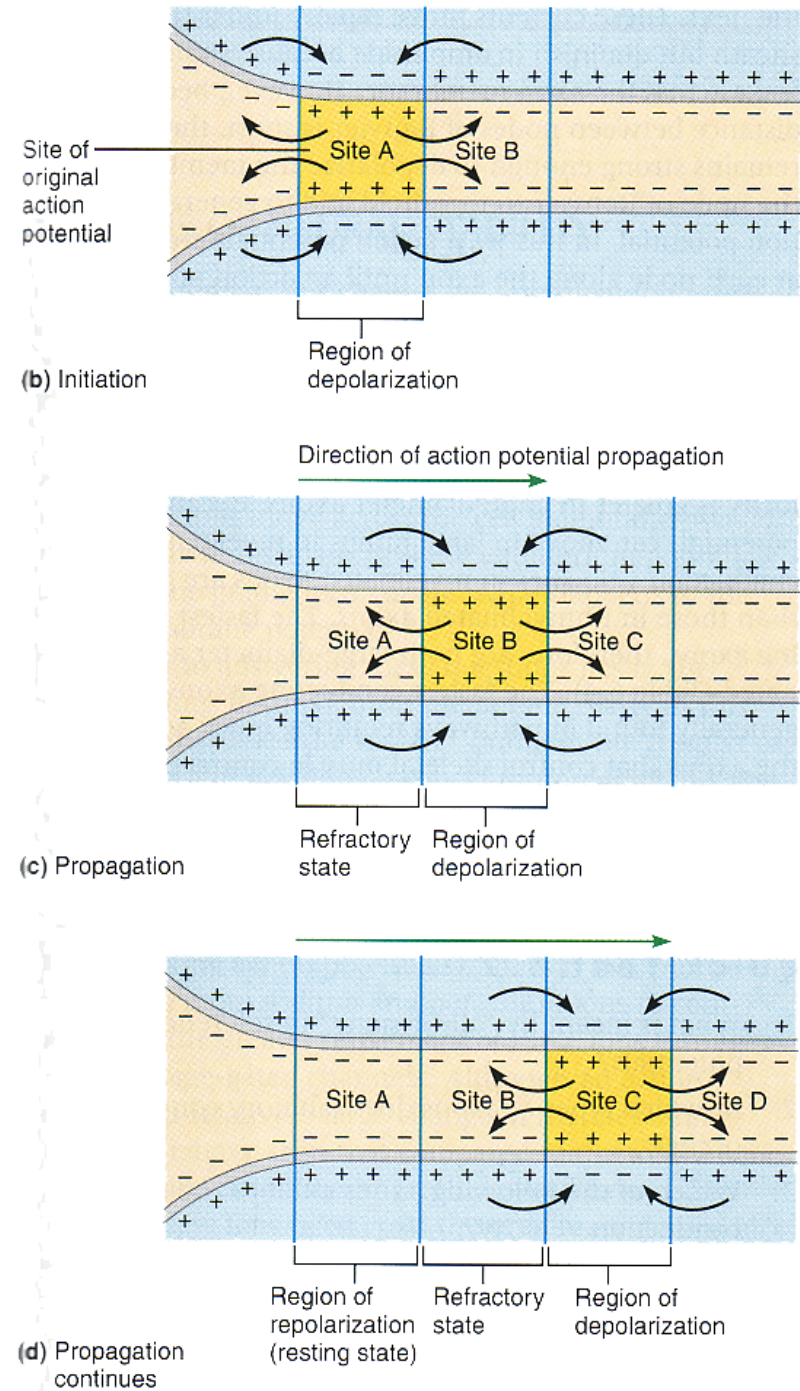
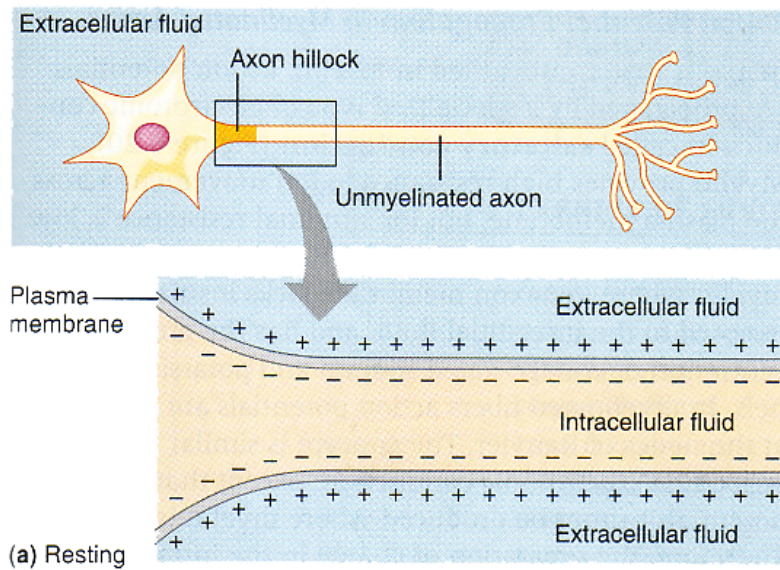


**Fig. 6.42** - **A:** Distribuzione delle correnti elettrotoniche alla superficie di un'ideale membrana piana ove si trovi un'area circolare attivata. **B:** Decorso delle correnti elettrotoniche visto trasversalmente rispetto alla membrana.

Le correnti elettrotoniche  
lungo una fibra nervosa



La propagazione del potenziale d'azione richiede canali voltaggio-dipendenti lungo tutta la fibra nervosa





La refrattarietà rende la propagazione del potenziale d'azione unidirezionale

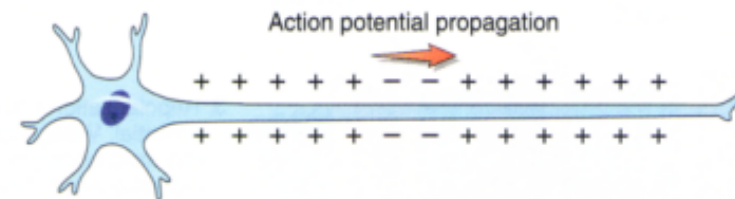
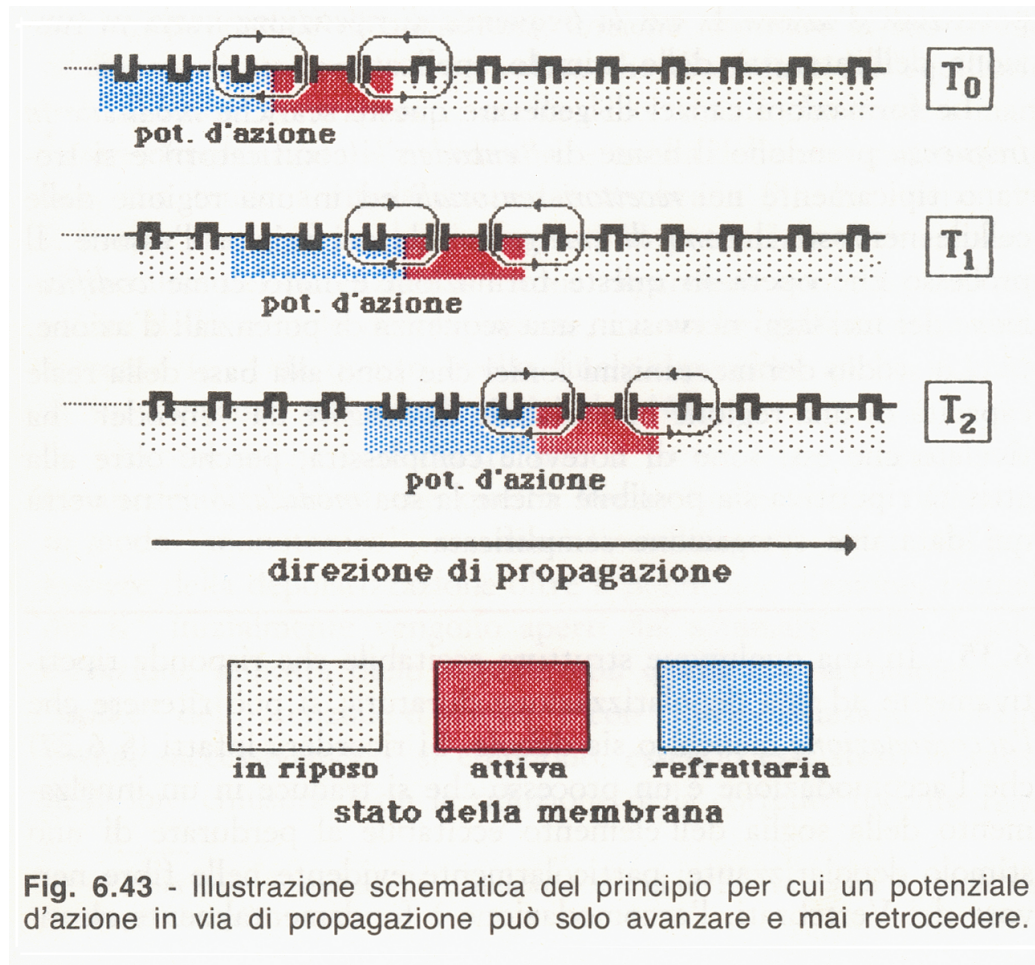
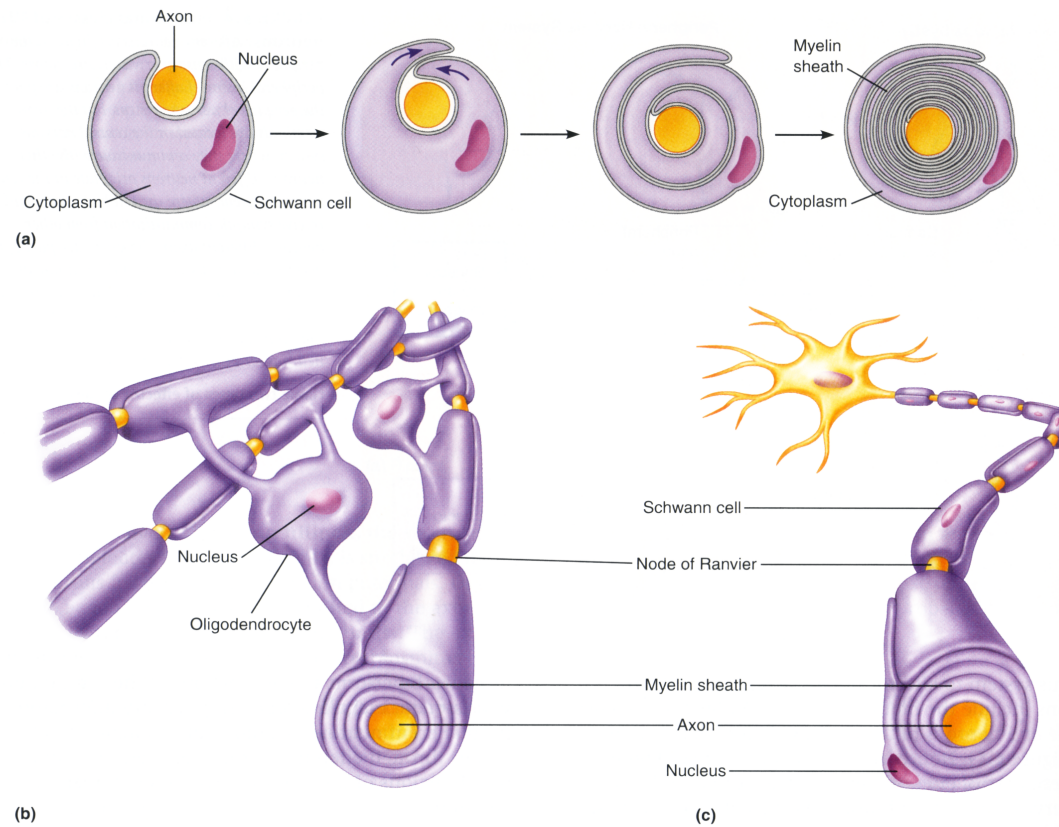


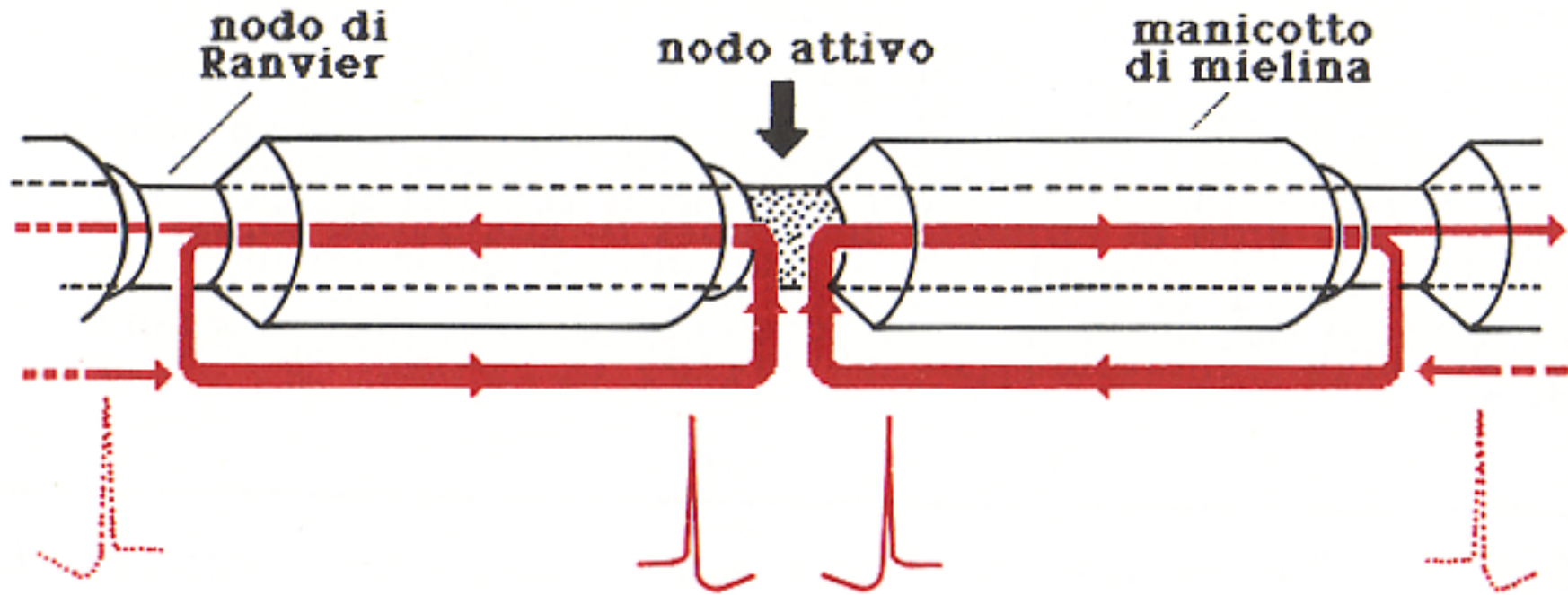
Fig. 6.43 - Illustrazione schematica del principio per cui un potenziale d'azione in via di propagazione può solo avanzare e mai retrocedere.

# La mielinizzazione

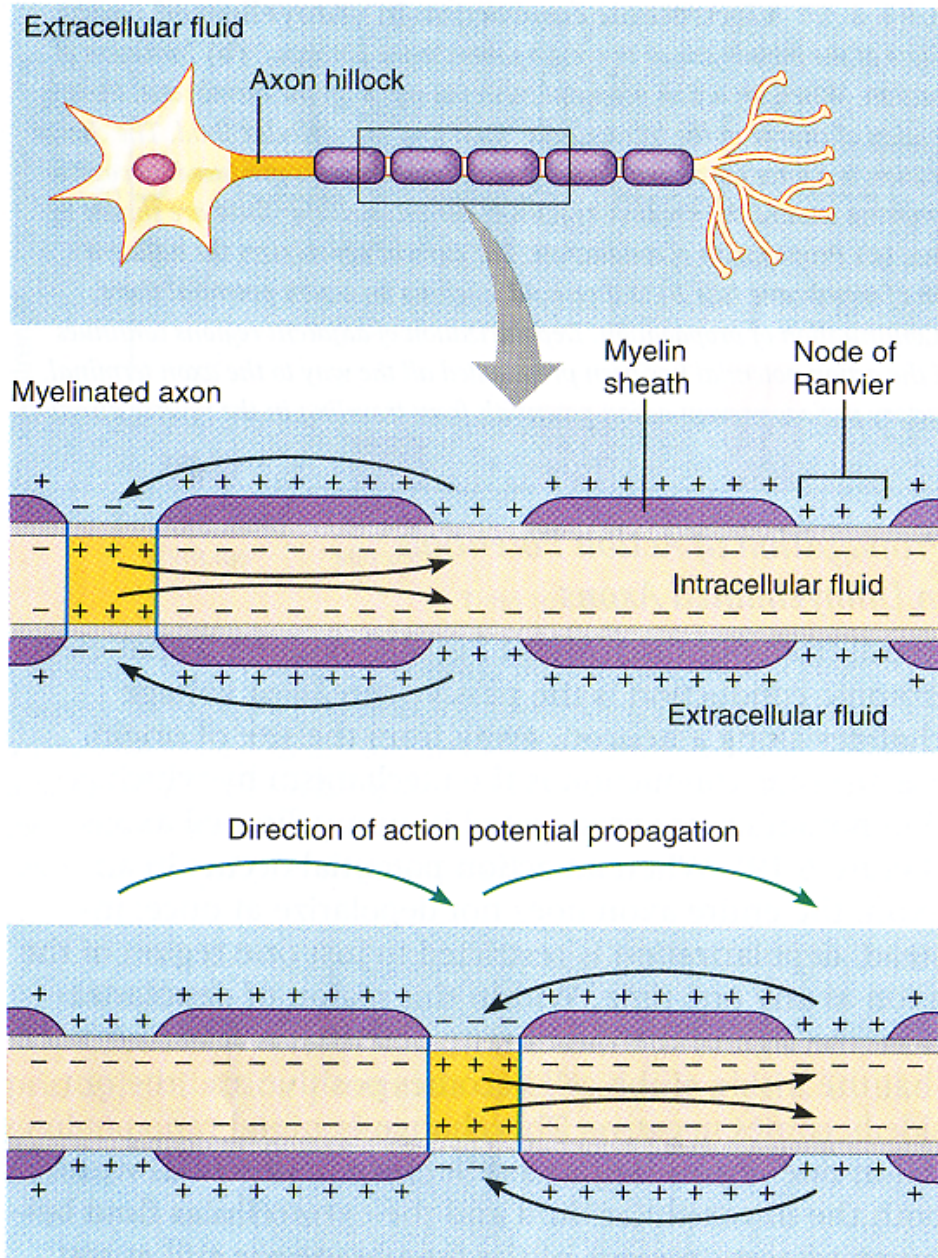


**FIGURE 6.5 Formation and origins of myelin sheaths.** (a) Formation of a myelin sheath by a Schwann cell. Myelin, which consists of concentric layers of plasma membrane provided by either a Schwann cell or an oligodendrocyte, forms a layer of insulation around an axon. (b) Arrangement of myelin sheaths formed by oligodendrocytes in the central nervous system. A single oligodendrocyte sends out cytoplasmic processes that form myelin sheaths around several axons. Note the Nodes of Ranvier, gaps in the myelin sheaths. (c) Arrangement of myelin sheaths formed by Schwann cells in the peripheral nervous system. A given Schwann cell sheathes only a single axon.

# La conduzione del potenziale d'azione in una fibra mielinizzata





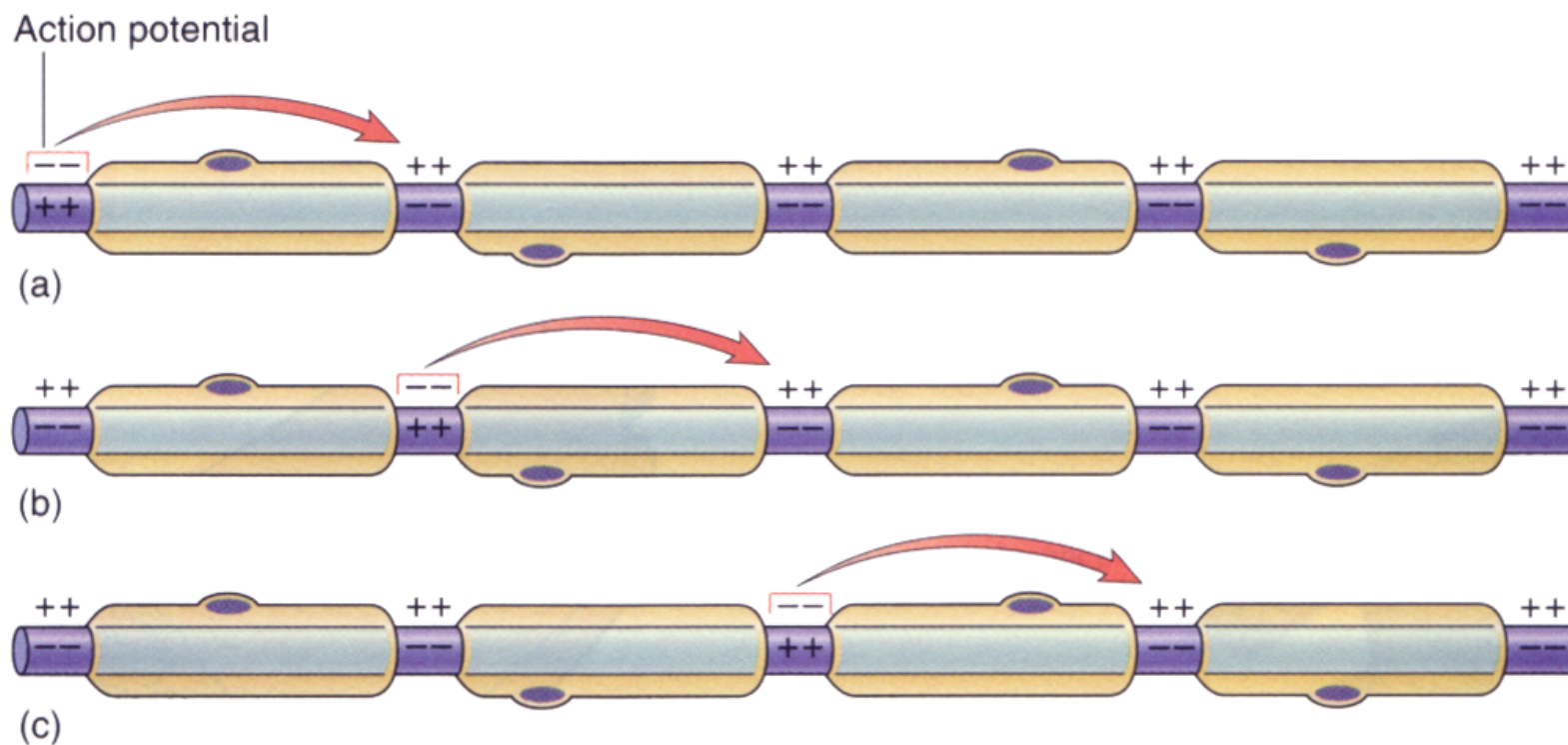


La propagazione  
del potenziale d'azione richiede  
canali voltaggio-dipendenti  
solo a livello dei nodi di Ranvier

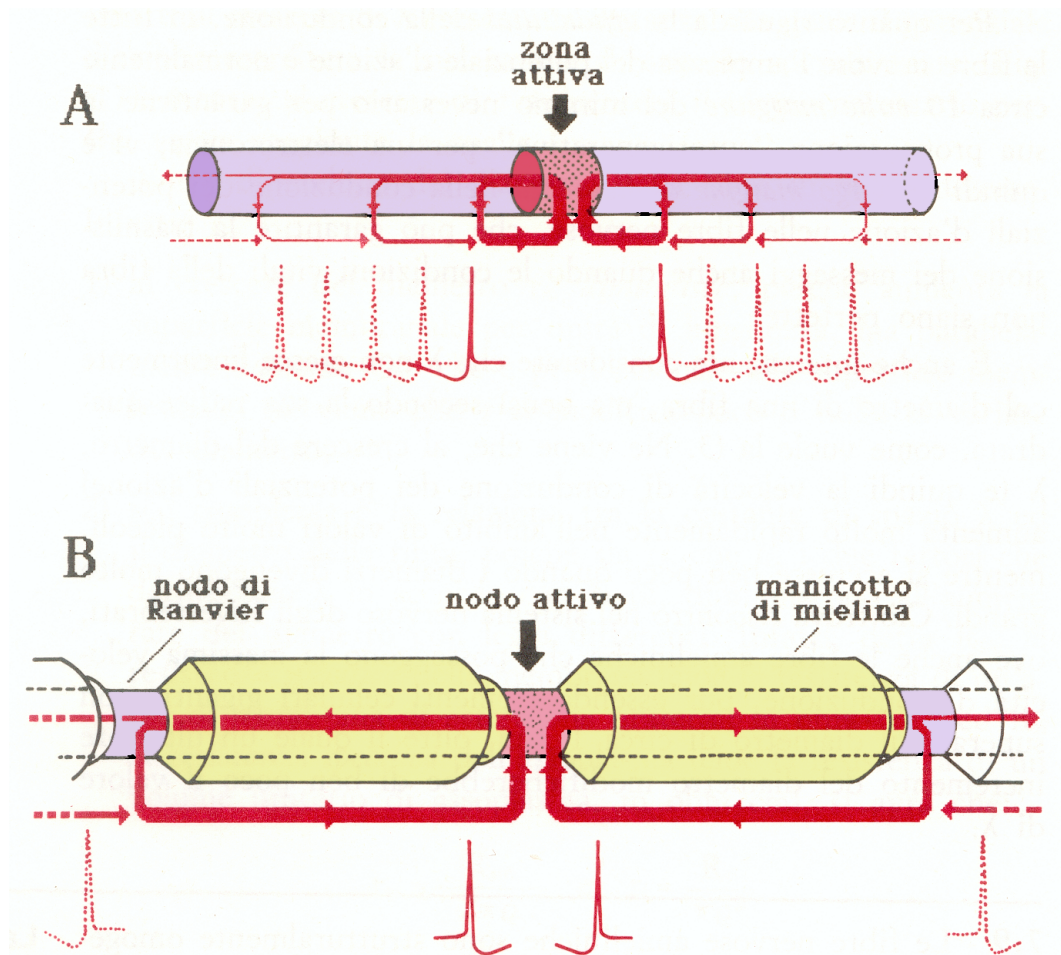
**FIGURE 6.20 Saltatory conduction in myelinated axons.**  
*An action potential in a myelinated axon produces electrical gradients in the intracellular and extracellular fluids that are similar to those observed in unmyelinated axons (see Figure 6.19). However, because very little current flows across the membrane where myelin insulates it, the current must flow all the way to the next node of Ranvier, where it depolarizes this area of the membrane to threshold and initiates an action potential.*



Lungo una fibra mielinizzata la conduzione si definisce “saltatoria”

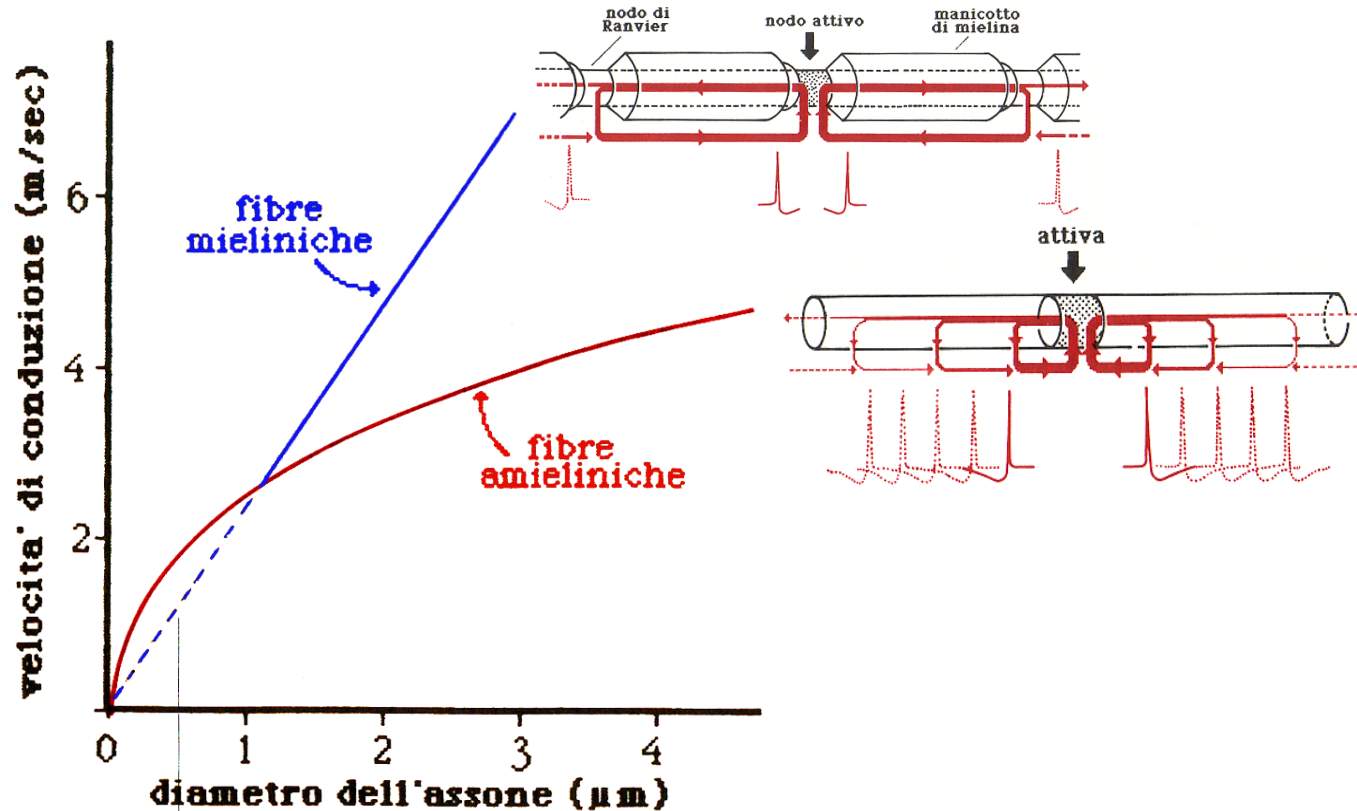


## La conduzione continua e saltatoria a confronto



**Fig. 7.8** - Confronto schematico tra le modalità di conduzione "continua" tipica delle fibre amieliniche (A) e di conduzione "saltatoria" tipica delle fibre mielinizzate (B). Le correnti elettrotoniche sono indicate da linee di spessore proporzionale alla loro intensità. La forma speculare dei potenziali d'azione ad un lato ed all'altro del punto di origine sta ad indicare che la loro propagazione (nel caso qui ipotizzato) avviene in direzioni opposte (legge della "conduzione indifferente").

# La velocità di conduzione delle fibre mieliniche e amieliniche a confronto



**Fig. 7.9** - Il grafico illustra la diversa dipendenza della velocità di conduzione dal diametro nelle fibre amieliniche (ove è proporzionale alla radice quadrata del diametro) e nelle fibre mieliniche (ove è semplicemente proporzionale al diametro). La porzione tratteggiata della retta indica l'ambito in cui le fibre mieliniche, se esistessero, avrebbero, a parità di diametro, una velocità di conduzione minore di quella delle fibre amieliniche.

La velocità di conduzione dipende:

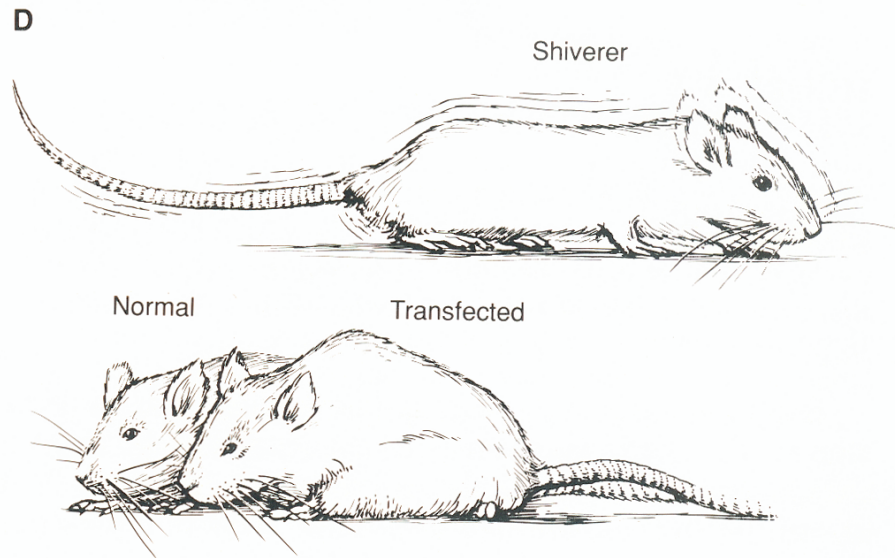
- dalla presenza di mielina
- dal diametro dell' assone

**TABLE 6.4 CONDUCTION VELOCITIES IN AXONS OF VARIOUS NERVE FIBER TYPES**

<b>FIBER TYPE</b>	<b>MYELIN PRESENT?</b>	<b>EXAMPLE OF FUNCTION</b>	<b>FIBER DIAMETER (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>CONDUCTION VELOCITY (m/sec)</b>
A alpha	Yes	Stimulation of skeletal muscle contraction	12–20	70–120
A beta	Yes	Touch, pressure sensation	5–12	30–70
A gamma	Yes	Stimulation of muscle spindle contractile fibers	3–6	15–30
A delta	Yes, but little	Pain, temperature sensation	2–5	12–30
B	Yes	Visceral afferents, autonomic preganglionics	1–3	3–15
C	No	Pain, temperature sensation, autonomic postganglionics	0.3–1.3	0.7–2.3



## Nella sclerosi multipla la mielinizzazione è alterata



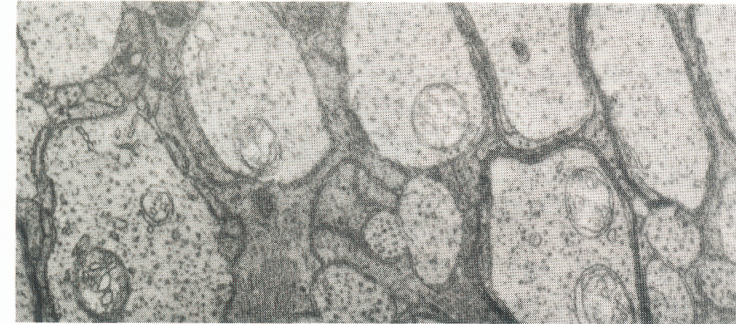
**FIGURE 3-8**

A genetic disorder of myelination in mice (*shiverer* mutant) can be partially cured by transfection of the normal gene encoding myelin basic protein. (From Readhead et al., 1987.)

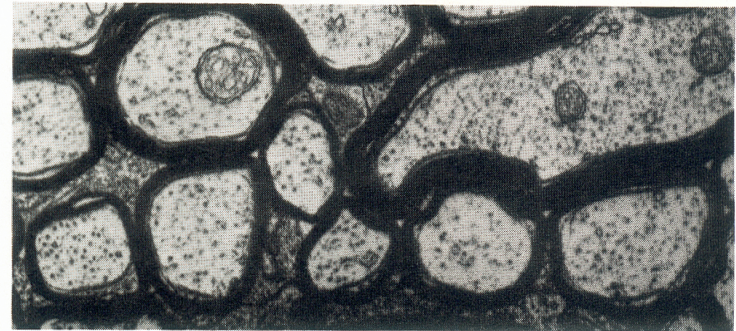
Electron micrographs show the state of myelination in the optic nerve of the shiverer mutant (**A**), a normal mouse (**B**), and a shiverer mutant transfected with the gene for myelin basic protein (**C**). Myelination is incomplete in the shiverer mutant and greatly improved in the transfected animal.

**D.** The shiverer mutant exhibits poor posture and evident weakness. A normal mouse and a transfected shiverer mutant look perky.

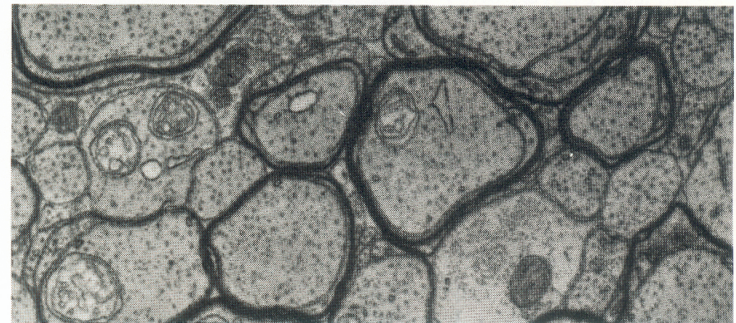
**A** Shiverer



**B** Normal



**C** Transfected



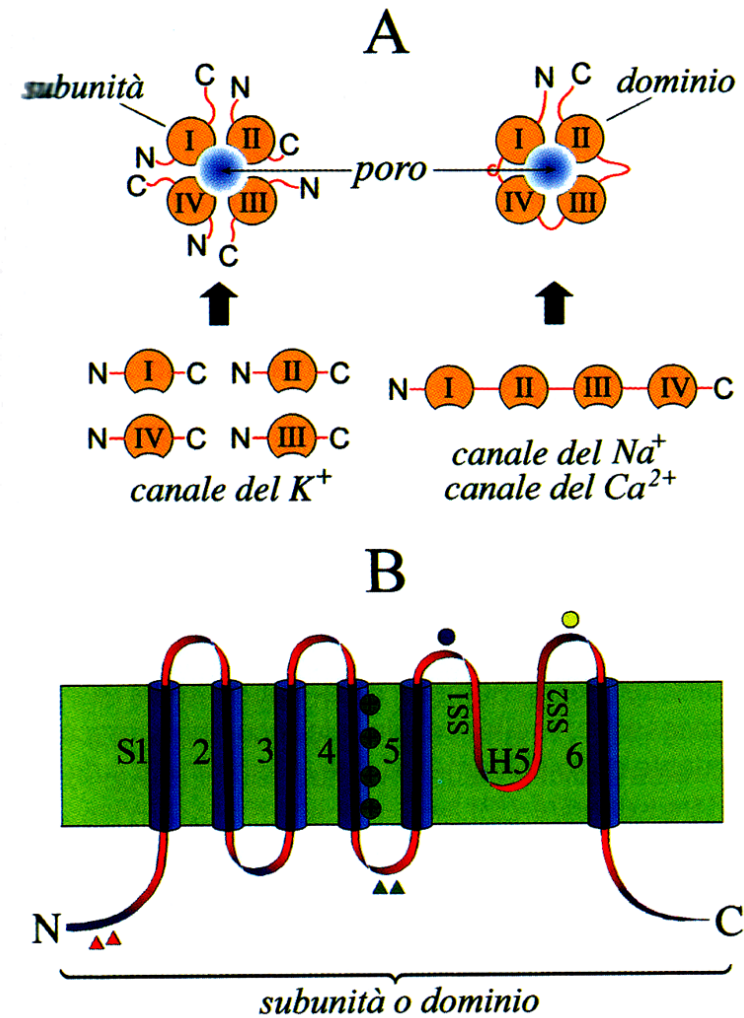
- diminuita velocità di conduzione

- efapsi

# Canali ionici voltaggio-dipendenti

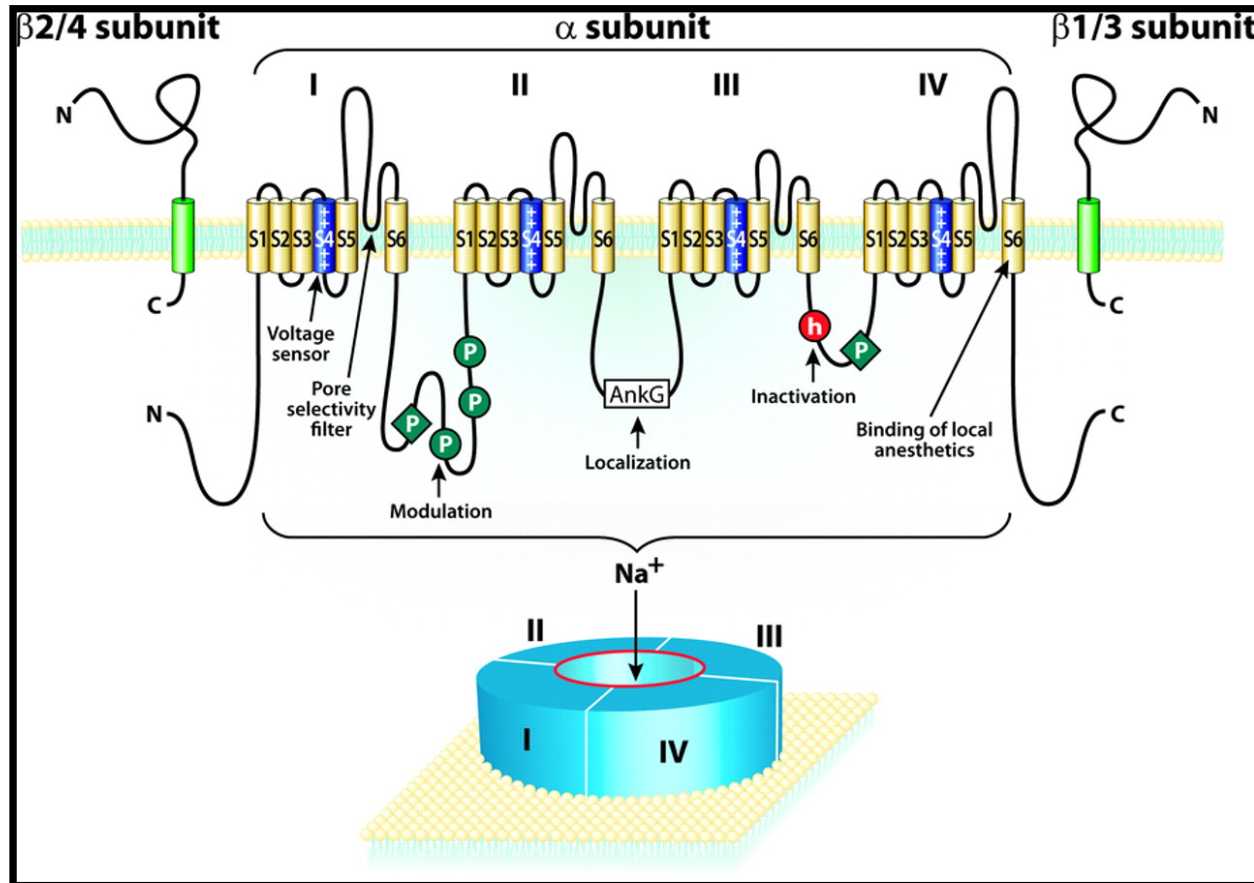
- 1. Si aprono in risposta a variazioni del potenziale di membrana**
- 2. Sono generalmente selettivi ad una sola specie ionica (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> e Ca<sup>2+</sup>)**
- 3. Dopo l'apertura la maggior parte di essi transita in uno stato inattivo**

# La struttura dei canali ionici voltaggio-dipendenti:



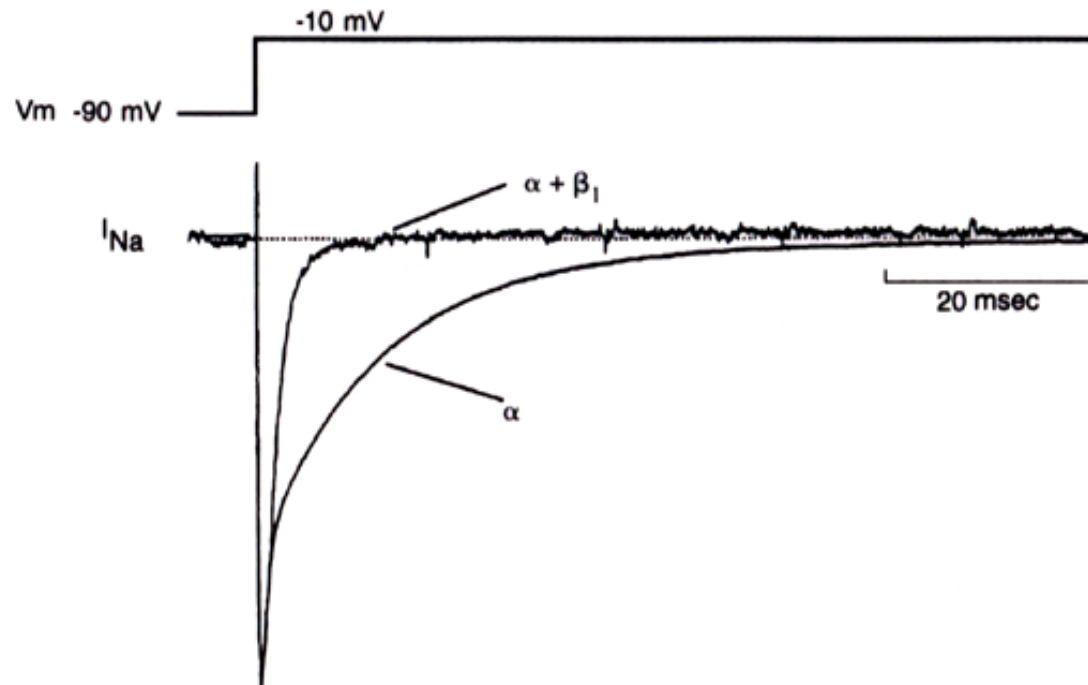
**Fig. 5.29** - A: rappresentazione schematica della struttura quaternaria dei più comuni canali ionici voltaggio-dipendenti: i canali del  $K^+$ , del  $Na^+$  e del  $Ca^{2+}$ . B: sia le "subunità" che i "domini" sono costituite/i da 6 segmenti transmembranari (S1-S6). I segmenti S4 sono responsabili del "gating" dei canali voltaggio-dipendenti. L'ansa H5 (o "regione P") partecipa alla formazione del "filtro di selettività" dei canali. I cerchietti indicano "siti" per la glicosilazione, i triangoli "siti" per la fosforilazione.

# I canali al sodio voltaggio-dipendenti





Le subunità  $\beta$  modulano la cinetica di inattivazione dei canali per il sodio voltaggio-dipendenti



**FIGURE 5.1 THE  $\beta$ -SUBUNIT REGULATES  $Na^+$  CHANNEL INACTIVATION**

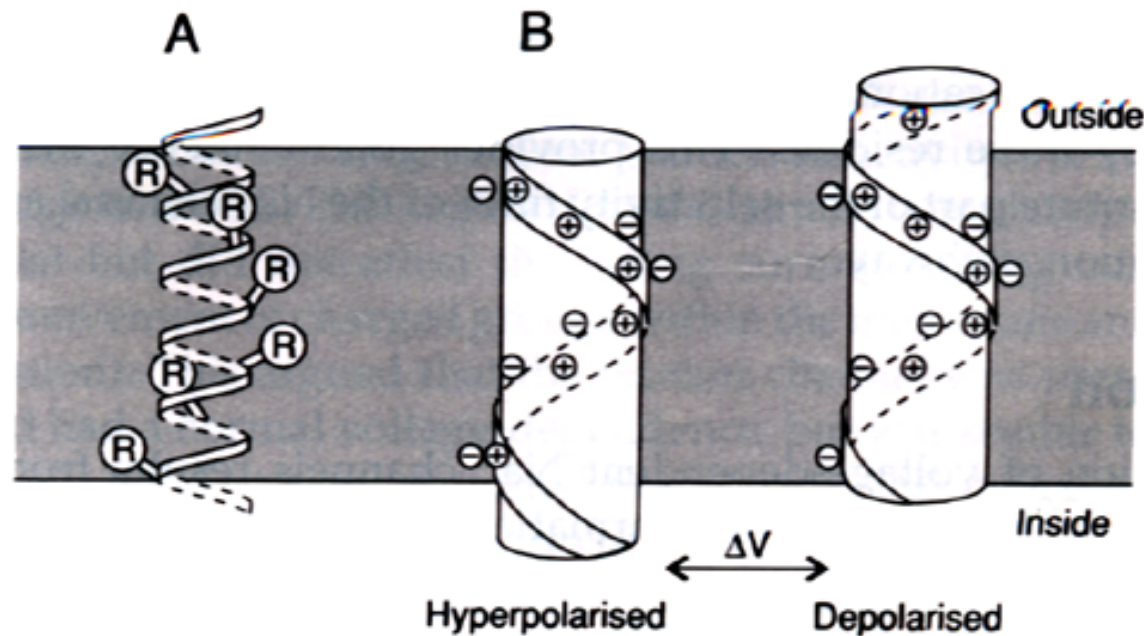
$Na^+$  currents recorded from two different *Xenopus* oocytes expressing either the  $\alpha$ -subunit of the rat  $Na^+$  channel alone, or the  $\alpha$ -subunit in combination with the  $\beta_1$ -subunit. The traces have been normalized to the peak current level. From Ji *et al.* (1994).

**Tab. 22.2.** Classificazione e farmacologia dei canali del Na<sup>+</sup> della superfamiglia Nav1.x. *Abbreviazioni:* ATXII, tossina di anemone di mare;  $\alpha$ -tossine, tossine di scorpione di tipo alfa;  $\beta$ -tossine, tossine di scorpioni di tipo beta; DRG, gangli sensitivi spinali;  $\mu$ -GIIIA,  $\mu$ -PIIIA, tossine di conchiglie di mare; TTX, tetrodotossina (IC<sub>50</sub>); GEFS<sup>+</sup>, generalized epilepsy febbrile sindrome; LQT3, long QT sindrome tipo 3; HPPP, paralisi periodica iperkalemica; PC, paramiotonia congenita; PAM, miotonia da potassio.

Sottofamiglie (simbolo del gene)	Nav1.1, brain type I (SCN1A)	Nav1.2, brain type II (SCN2A)	Nav1.3, brain type III (SCN3A)	Nav1.4, $\mu$ 1, skMI (SCN4A)	Nav1.5, $\mu$ 1, skMII (SCN5A)	Nav1.6, NaCh6, PN4 (SCN8A)	Nav1.7, PN1, hNE-Na (SCN9A)	Nav1.8, SNS, PN3 (SCN10A)	Nav1.9, NaN, SNS-2 (SCN11A)
cromosoma	2q23-24	2q23-24	2q23-24	17q23-25	3p21-24	12q13	2q23-24	3p21-24	3p21-24
Tessuto	SNC, SNP	SNC	SNC	Muscolo scheletrico	Cuore, muscolo embrionale, CNS sistema limbico	Cervelletto, nodi di Ranvier, DRG	SNP, DRG, cromaffini, Schwann	Neuroni a piccolo diametro	Neuroni a piccolo diametro
Bloccanti (IC <sub>50</sub> )	TTX (6 nM), anestetici locali, antiepilettici, antiaritmici	TTX (13 nM), anestetici locali, antiepilettici, antiaritmici	TTX (4 nM), anestetici locali, antiepilettici, antiaritmici	TTX (5 nM), lidocaina, $\mu$ -GIIIA, $\mu$ -PIIIA	TTX (2 $\mu$ M), anestetici locali, antiepilettici, antiaritmici	TTX (1 nM), anestetici locali, antiepilettici, antiaritmici	TTX (2 nM), anestetici locali, antiepilettici, antiaritmici	TTX (>100 $\mu$ M)	TTX (40 $\mu$ M)
Attivatori	Veratridine, $\beta$ -tossine	Veratridine, $\beta$ -tossine	Veratridine, $\beta$ -tossine	Veratridine, $\beta$ -tossine	Veratridine, $\beta$ -tossine	Veratridine, $\beta$ -tossine	Veratridine, $\beta$ -tossine	–	–
Inibitori inattivazione	ATXII, $\alpha$ -tossine	ATXII, $\alpha$ -tossine	ATXII, $\alpha$ -tossine	ATXII, $\alpha$ -tossine	ATXII, $\alpha$ -tossine	ATXII, $\alpha$ -tossine	ATXII, $\alpha$ -tossine	–	–
Fisiologia	Potenziale d'azione, firing	Potenziale d'azione, firing, topo KO letale in età prenatale	Potenziale d'azione, firing, aumenta nel danno neuronale	Potenziale d'azione, firing	Potenziale d'azione, firing	Potenziale d'azione, firing	Potenziale d'azione, firing	Potenziale d'azione, nocicezione	Nocicezione
Farmacologia, bersaglio	antiepilettici	antiepilettici	antiepilettici	antiepilettici	antiaritmici	antiepilettici	anestetici locali	–	analgesici
Canalopatie	GEFS <sup>+</sup>	GEFS <sup>+</sup>	–	HPPP, PC, PAM	LQT3	Topo med	–	–	–



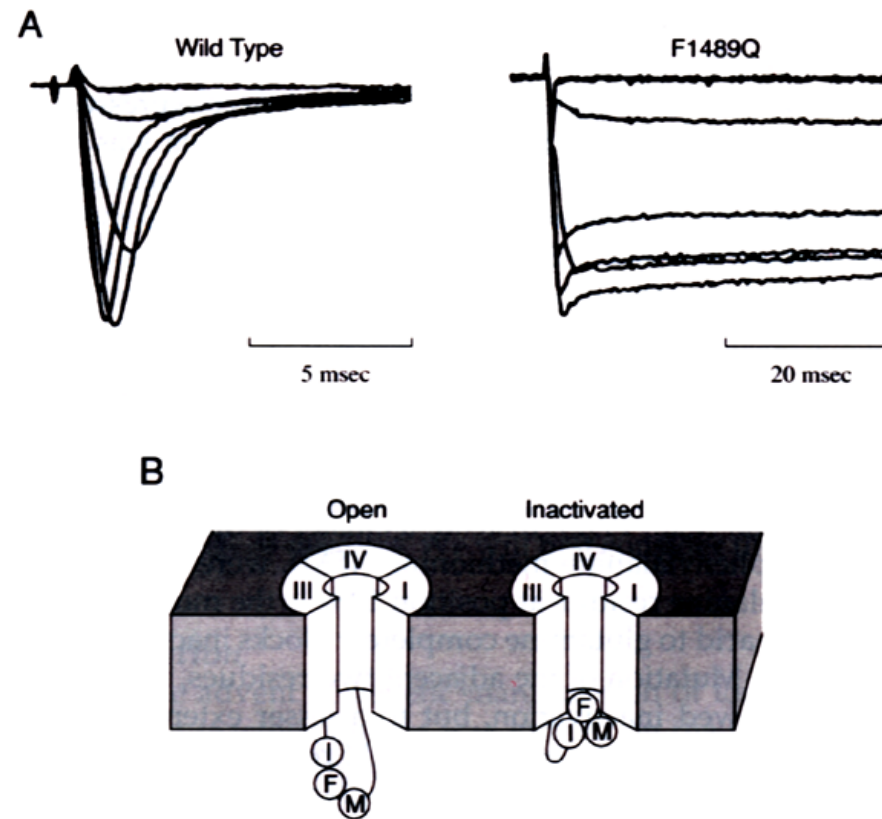
# 1. Meccanismo di attivazione: the sliding helix model



**FIGURE 5.5 THE S4 HELIX MOVES DURING VOLTAGE-DEPENDENT ACTIVATION**

(A) The S4 segment of repeat I of the rat brain Na<sup>+</sup> channel portrayed with a ball-and-stick model. Positively charged arginine (R) residues are indicated. (B) Sliding helix model illustrating S4 movement in response to depolarization. From Catterall (1986).

## 2. L' inattivazione: il meccanismo palla-catena



### FIGURE 5.7 MECHANISM OF $\text{Na}^+$ CHANNEL INACTIVATION

Phenylalanine 1489 (F) is critical for inactivation of  $\text{Na}^+$  channels. (A) Currents recorded from *Xenopus* oocytes in response to depolarizing pulses from  $-90$  to  $+55$  mV from a holding potential of  $-100$  mV. Oocytes were coinjected with mRNAs encoding the  $\beta_1$ -subunit and either the wild-type  $\alpha$ -subunit of the rat brain  $\text{Na}^+$  channel or a mutant  $\alpha$ -subunit in which residue F1488 was replaced with glutamine (Q). Note the different time scales. (B) Model of the hinged-lid mechanism of inactivation. The intracellular loop connecting repeats III and IV is depicted as forming a hinged lid. Critical residues for inactivation, IFM 1488–1490, are indicated. From West *et al.* (1992).



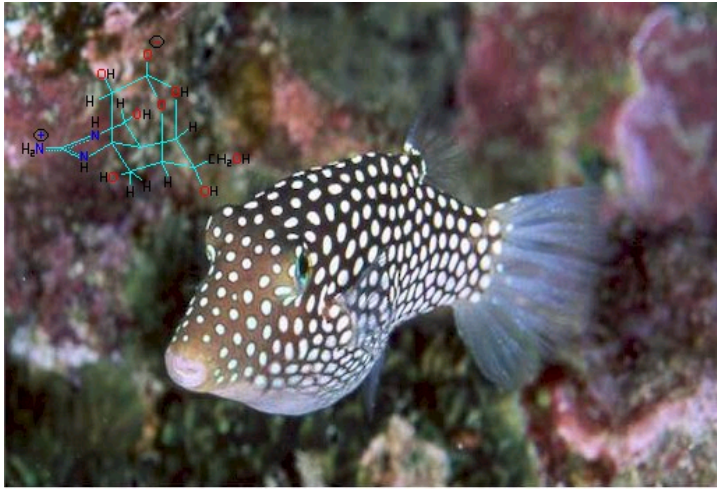
### 3. Il filtro di selettività

					↓		
Na <sup>+</sup> I	L	M	T	Q	<b>D</b>	F	W
Na <sup>+</sup> II	V	L	C	G	<b>E</b>	W	I
Na <sup>+</sup> III	V	A	T	F	<b>K</b>	G	W
Na <sup>+</sup> IV	I	T	T	S	A	G	W
Ca <sup>2+</sup> I	C	I	T	M	<b>E</b>	G	W
Ca <sup>2+</sup> II	I	L	T	G	<b>E</b>	D	W
Ca <sup>2+</sup> III	V	S	T	G	<b>E</b>	G	W
Ca <sup>2+</sup> IV	S	A	T	G	<b>E</b>	A	W

**FIGURE 5.4 RESIDUES IN THE SS1–SS2 DOMAIN DETERMINE Na<sup>+</sup> CHANNEL SELECTIVITY**

Lineup of amino acid residues in the pore (SS1–SS2) region in each of the four repeats of Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels. Residues implicated in Na<sup>+</sup> selectivity are indicated by the arrow: negatively charged residues are shown in bold (E, glutamic acid; D, aspartic acid), and positively charged residues are shown in bold italics (K, lysine). A, alanine. Mutant Na<sup>+</sup> channels in which either alanine or lysine was replaced with glutamate had Ca<sup>2+</sup> channel properties.

# Le neurotossine: la tetrodotossina (TTX)



Japanese puffer fish

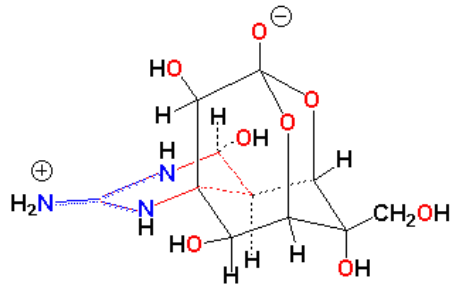
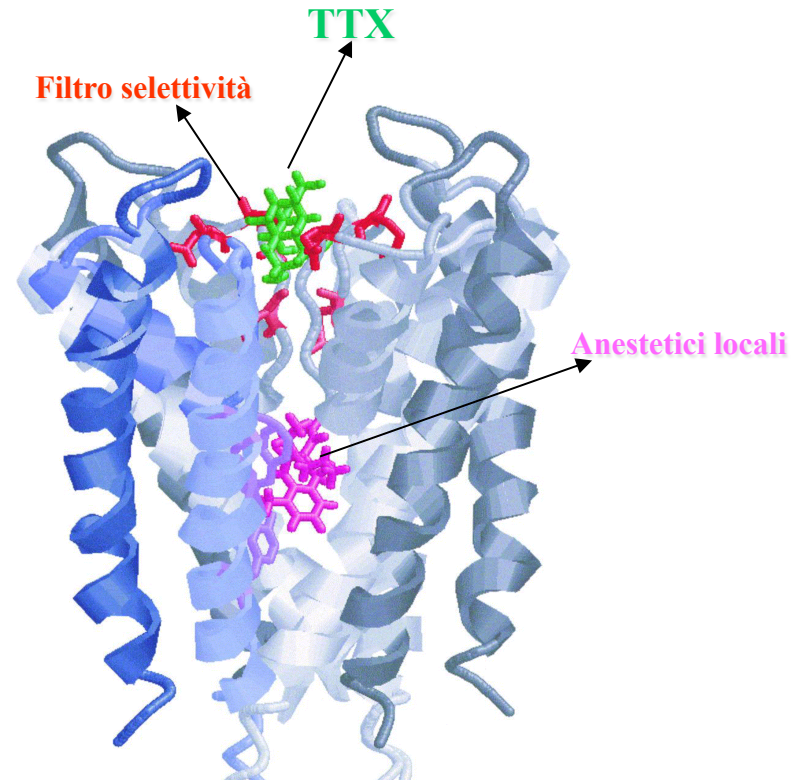
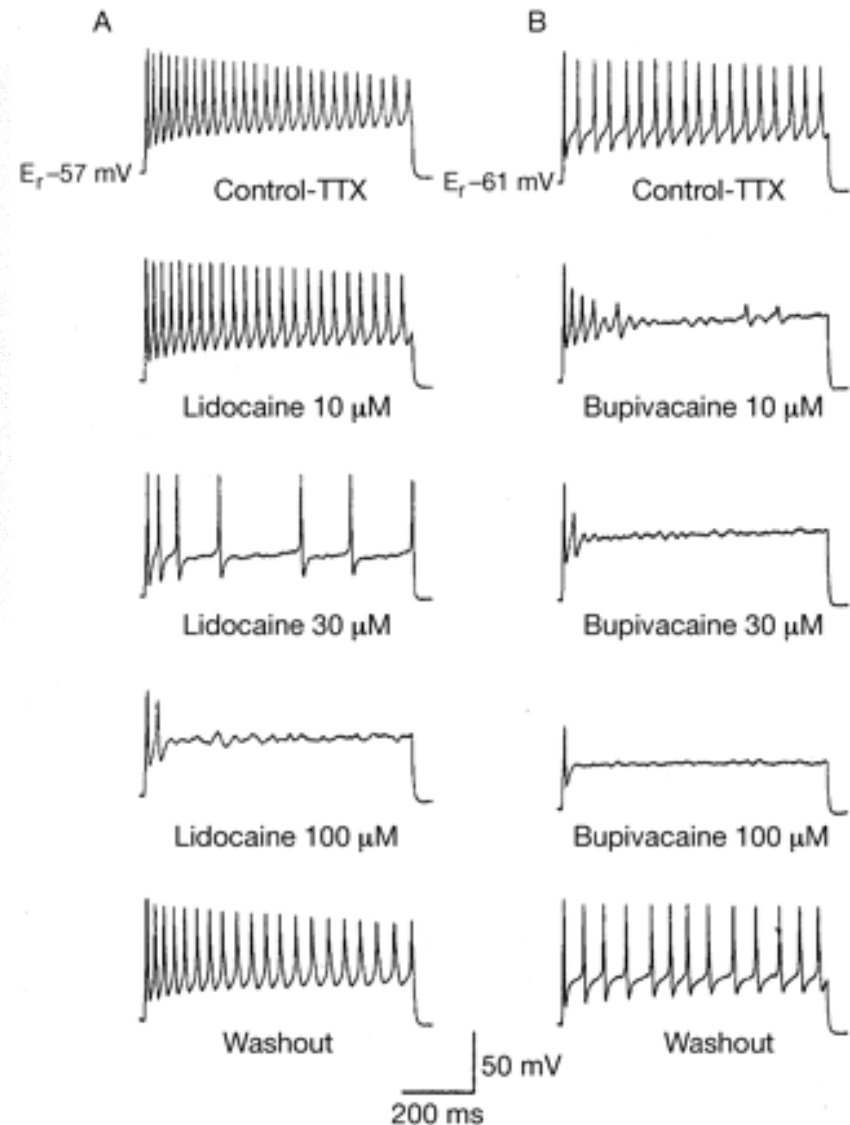
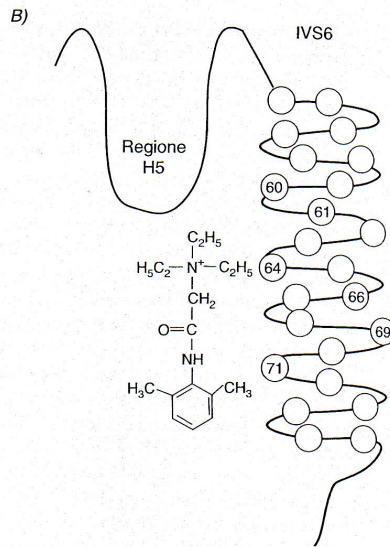
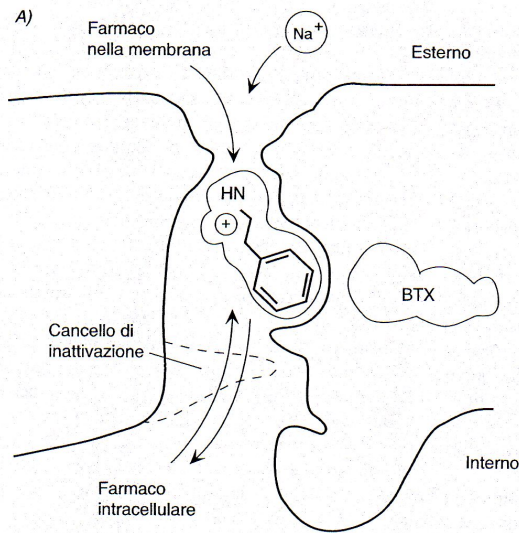


Figure 2. A Model of the Pore of the Sodium Channel. The  $\alpha$ -helical fold of the KcsA potassium channel is used as a model for the sodium channel pore. Domain IV of the sodium channel is in blue while others are in gray. M2 segments (equivalent to S6) are in light gray or light blue. M1 segments (equivalent to S5) are in darker gray or blue. The amino acid residues of the selectivity filter in the outer pore are superimposed on the potassium channel structure: outer ring of acidic residues (EEDD) inner ring of DEKA residues in red. Tetrodotoxin (green) is shown approaching the outer mouth of the pore. Phe-1764 and Tyr-1771, which form part of the local anesthetic receptor site, are illustrated in dark blue in transmembrane segment IVS6, and etidocaine illustrated in purple is shown approaching the local anesthetic receptor site in the cavity in the inner pore.

# I canali voltaggio-dipendenti come target farmacologico: gli anestetici locali



**Fig 3** Local anaesthetics reduce firing frequency in small dorsal root ganglia neurones. (A) Trains of tetrodotoxin (TTX)-resistant action potentials elicited by a 750 ms 400 pA current stimulus are reduced in firing frequency by increasing concentrations of lidocaine. (B) Similar effects as in (A) seen with bupivacaine in another neurone. Extracellular solution in bath containing TTX 200 nM; high  $K_1$  in pipette; 22–23°C. (Modified with permission from International Association of Pain.<sup>67</sup>)

# Malattie causate da un malfunzionamento dei canali voltaggio-dipendenti: le canalopatie

*J. Physiol.* (1974), **240**, pp. 505–515

*With 5 text-figures*

*Printed in Great Britain*

505

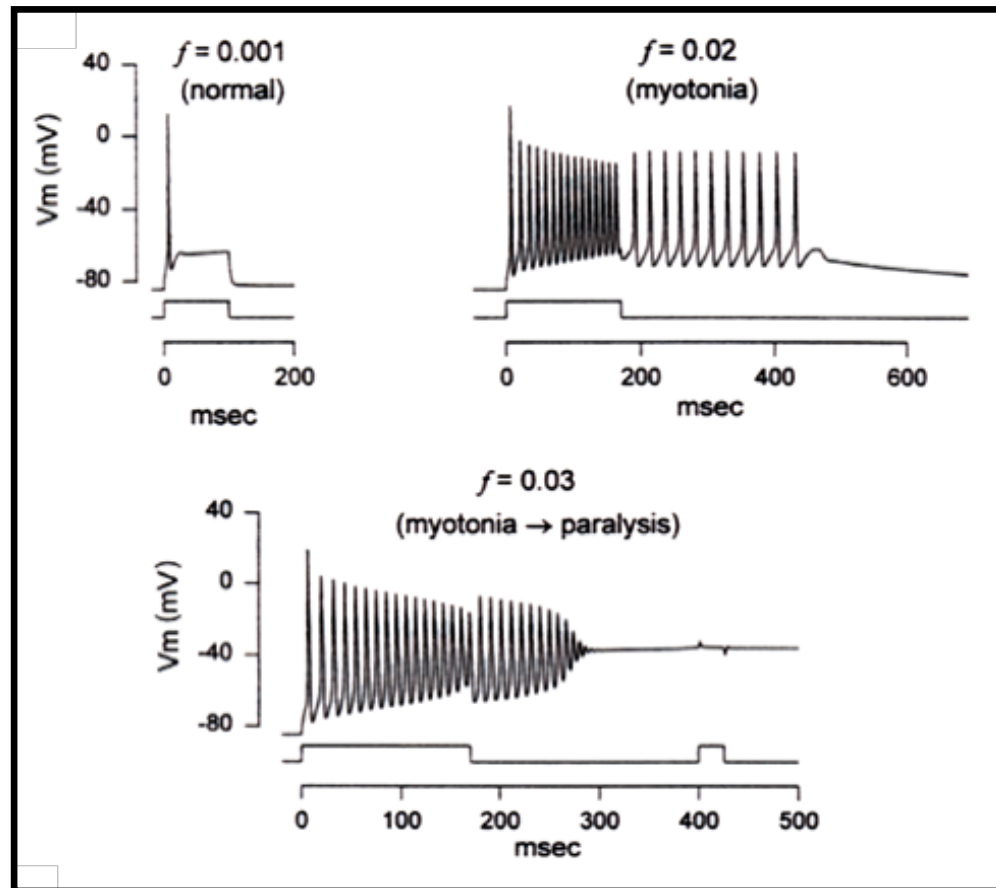
## ON THE REPETITIVE DISCHARGE IN MYOTONIC MUSCLE FIBRES

BY R. H. ADRIAN AND S. H. BRYANT

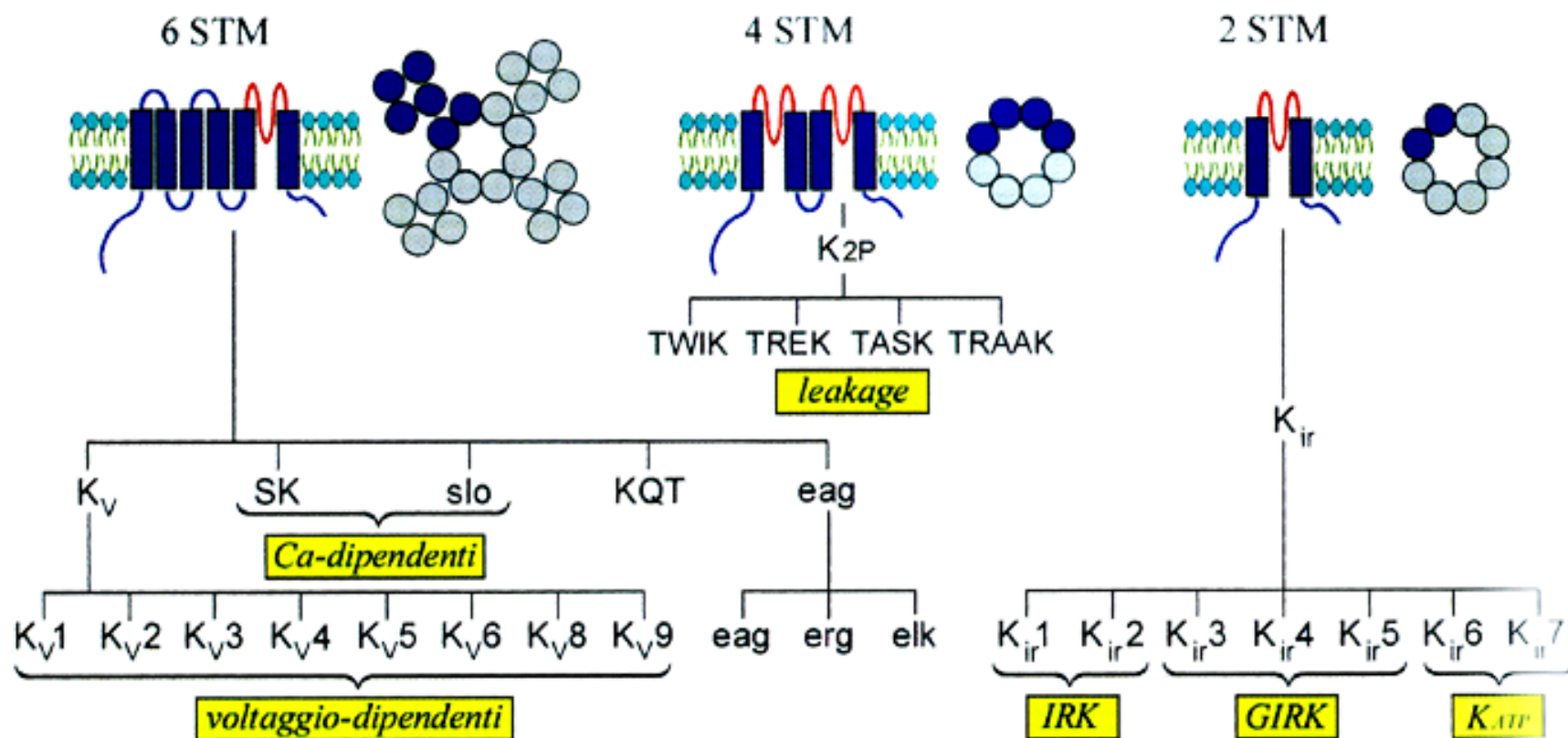
*From the Physiological Laboratory, Cambridge CB2 3EG  
and the Department of Pharmacology and Therapeutics,  
University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio 45219, U.S.A.*



Le canalopatie dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio del muscolo scheletrico sono responsabili di miotonie e paralisi

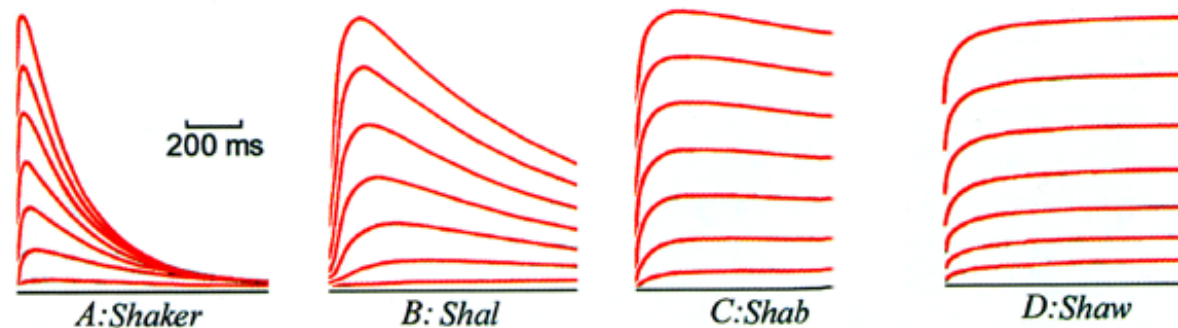


# Canali al potassio voltaggio-dipendenti

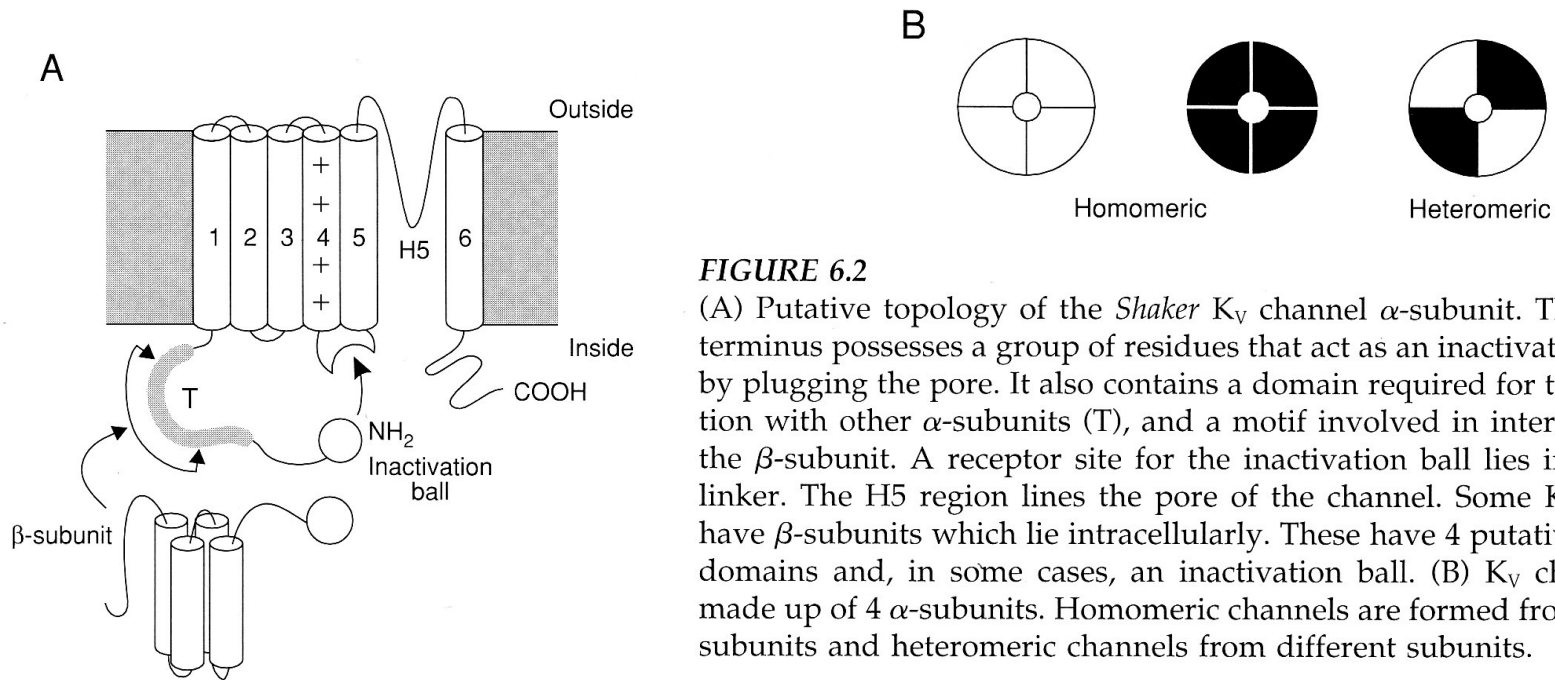
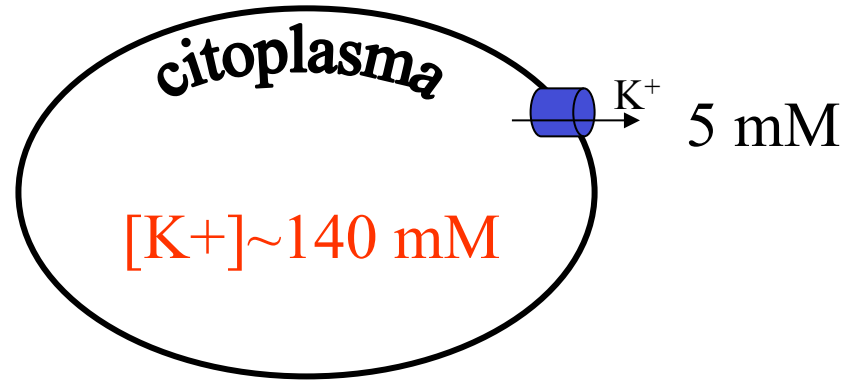


## I canali al potassio voltaggio-dipendenti “classici”: *i delayed rectifiers*

- Responsabili della fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione
  - Bloccati: TEA, 4-aminopiridina



**Fig. 5.33** - Correnti di  $K^+$  nella membrana di oociti di *Xenopus*, nei quali è stato introdotto mRNA derivato rispettivamente dai geni *Shaker* (A), *Shal* (B), *Shab* (C) e *Shaw* (D) di *Drosophila*. Si può vedere che l'inattivazione è rapida in A, più lenta in B e C, ed assente in D. Le correnti sono registrate in "voltage clamp", mantenendo la membrana a -90 mV e depolarizzandola a vari potenziali test (da -80 a -20 mV, con incrementi di 10 mV).

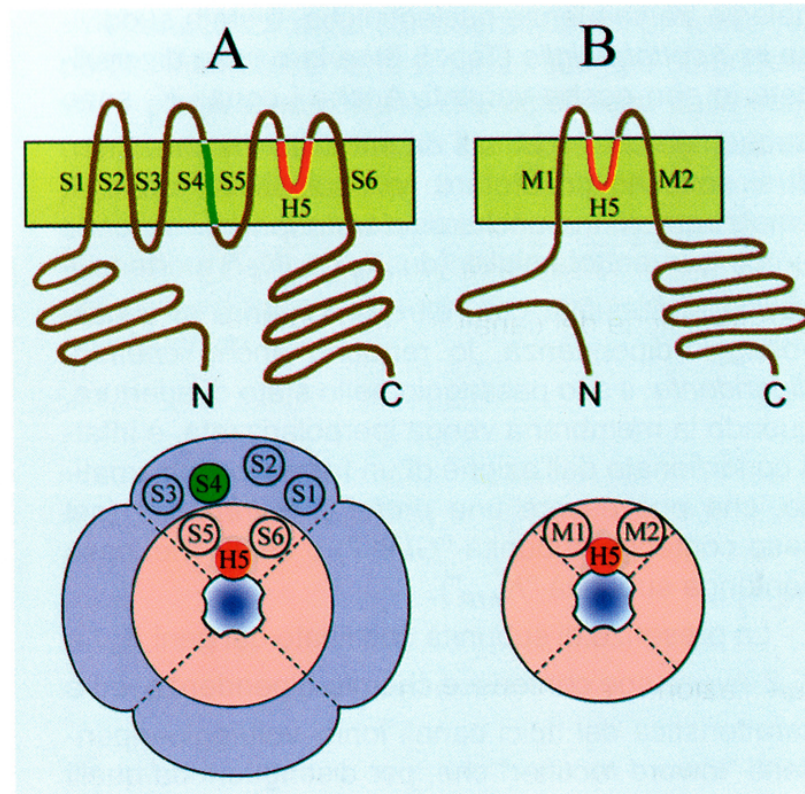


**FIGURE 6.2**

(A) Putative topology of the *Shaker*  $K_V$  channel  $\alpha$ -subunit. The distal N terminus possesses a group of residues that act as an inactivation particle by plugging the pore. It also contains a domain required for tetramerization with other  $\alpha$ -subunits (T), and a motif involved in interaction with the  $\beta$ -subunit. A receptor site for the inactivation ball lies in the S4-S5 linker. The H5 region lines the pore of the channel. Some  $K_V$  channels have  $\beta$ -subunits which lie intracellularly. These have 4 putative  $\alpha$ -helical domains and, in some cases, an inactivation ball. (B)  $K_V$  channels are made up of 4  $\alpha$ -subunits. Homomeric channels are formed from identical subunits and heteromeric channels from different subunits.

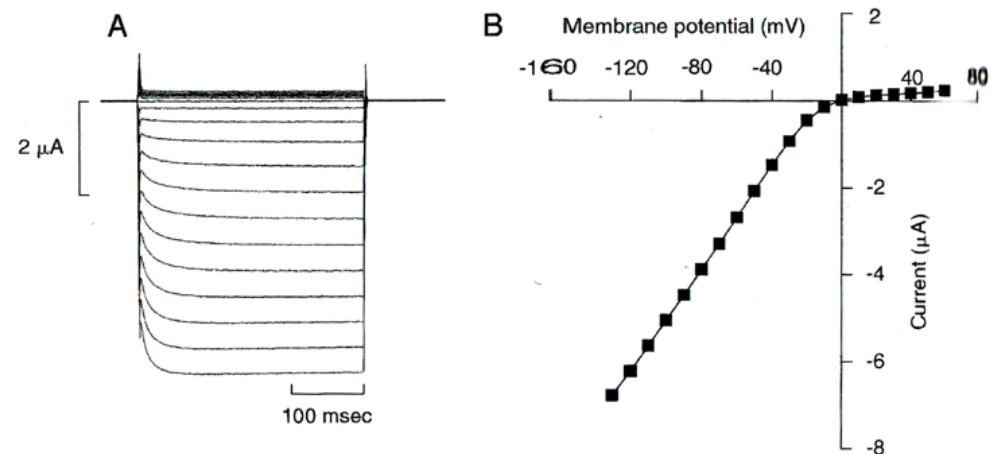
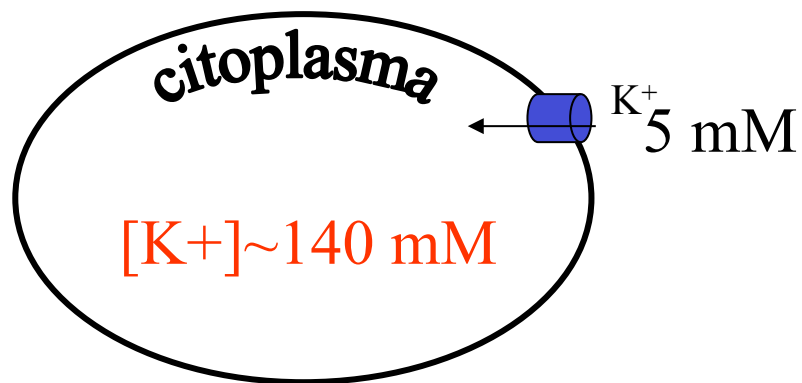


# I canali al $K_{ir}$ : canali al potassio di tipo "Inward rectifiers"



**Fig. 5.34** - In alto: rappresentazione planare dei 6 *STM* di una *subunità*  $K_v$  (A, lunga ca. 800 aa.) e dei 2 *STM* di una *subunità*  $K_{ir}$  (B, lunga ca. 400 aa.). In basso: disposizione "in cerchio" di 4 *subunità*  $K_v$  e di 4 *subunità*  $K_{ir}$  a formare un canale. Secondo questo modello, i canali del secondo gruppo sarebbero strutture "minimali" corrispondenti al "nocciolo" interno dei canali del primo gruppo.

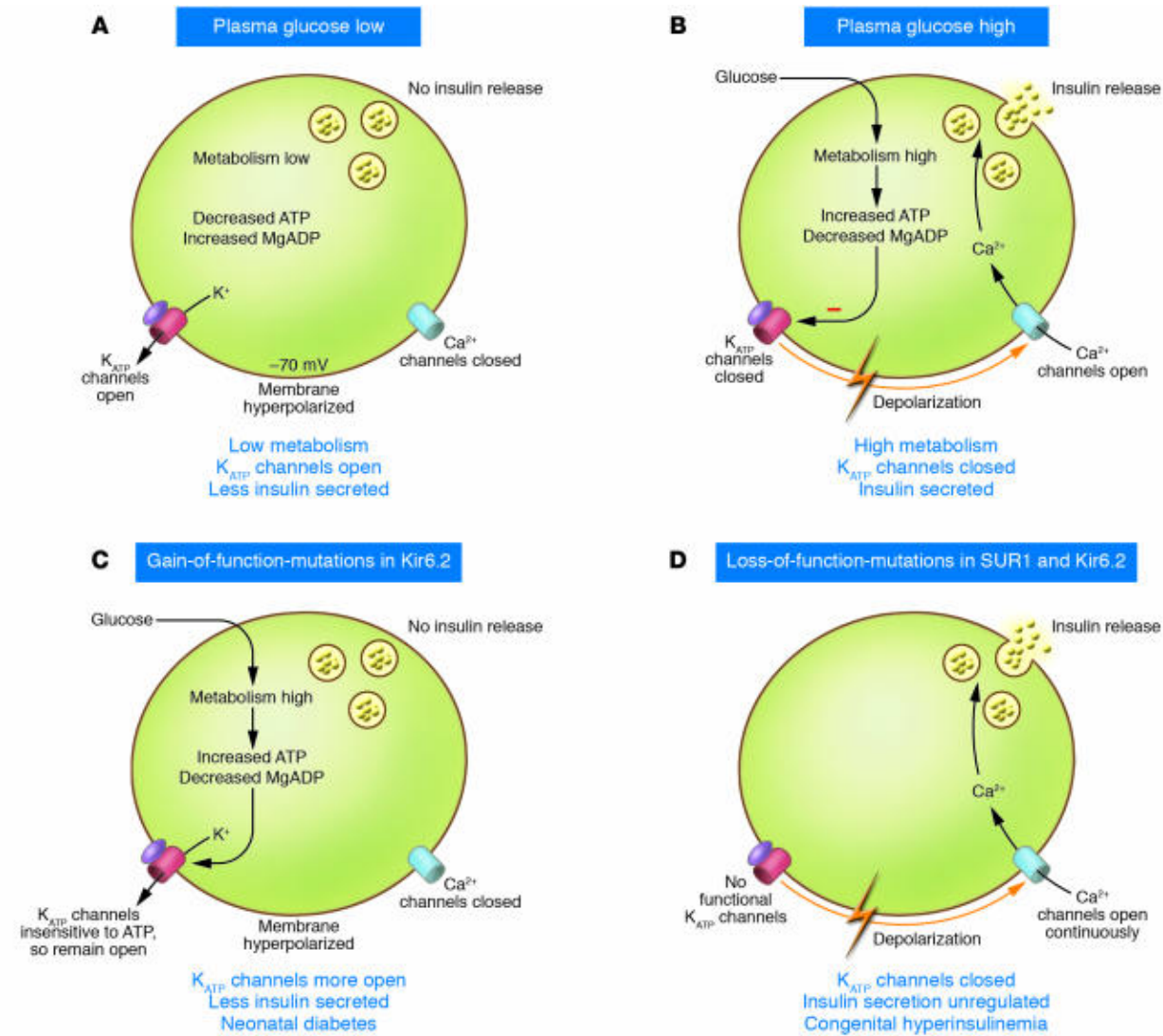
I canali al potassio di tipo *inward rectifier* si attivano quando la membrana è iperpolarizzata generando una corrente entrante “depolarizzante” che riporta il potenziale di membrana al valore riposo



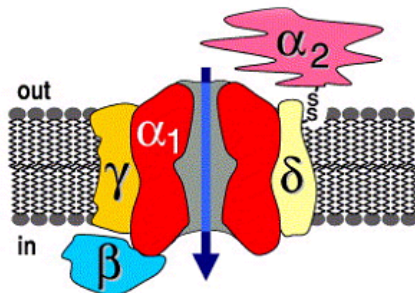
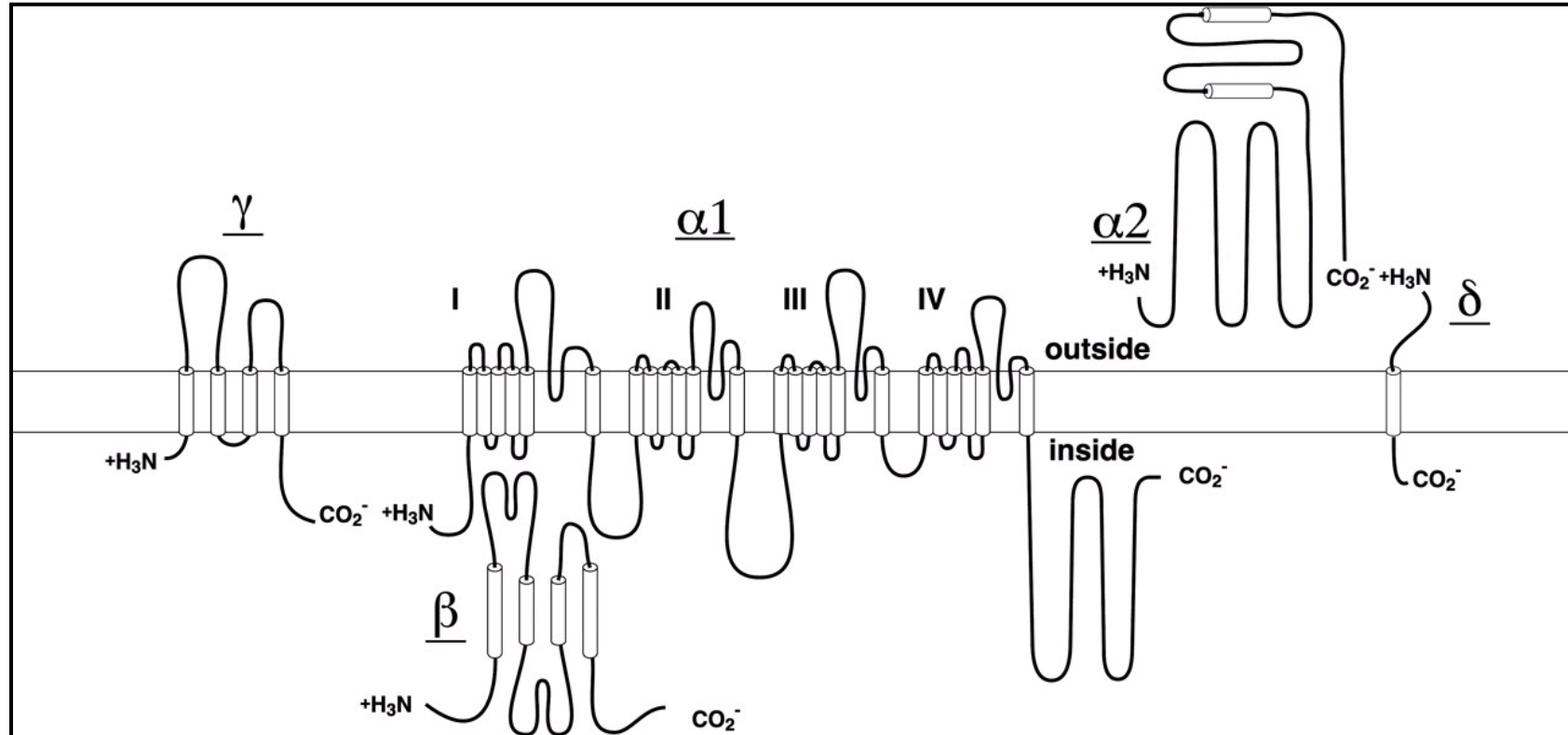
**FIGURE 8.1 INWARD RECTIFICATION**

Inward rectifiers pass less current in response to a hyperpolarizing voltage step than to a depolarizing step of the same amplitude. Currents (left) and associated current-voltage relation (right) were elicited by a series of voltage steps from +60 to -120 mV and recorded from a *Xenopus* oocyte injected with mRNA encoding the strong inward rectifier Kir2.1. Figure supplied by Carina Ämmälä.

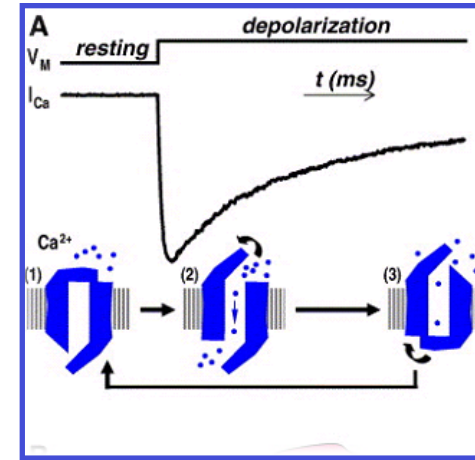
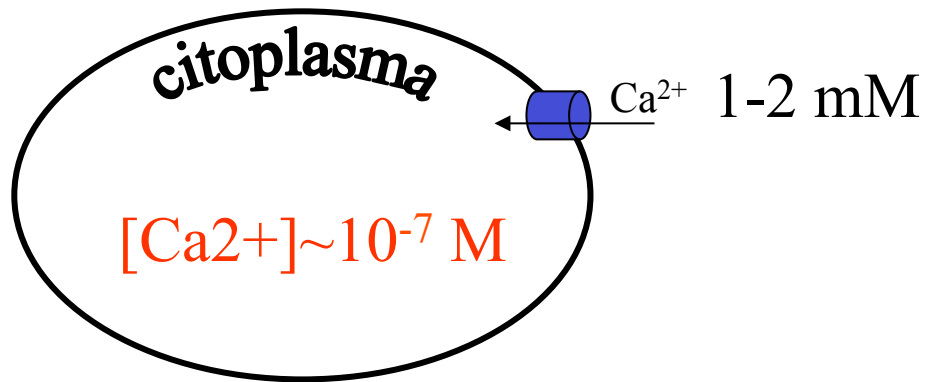
# I canali al potassio sono coinvolti nel rilascio di insulina



# Canali al calcio voltaggio-dipendenti

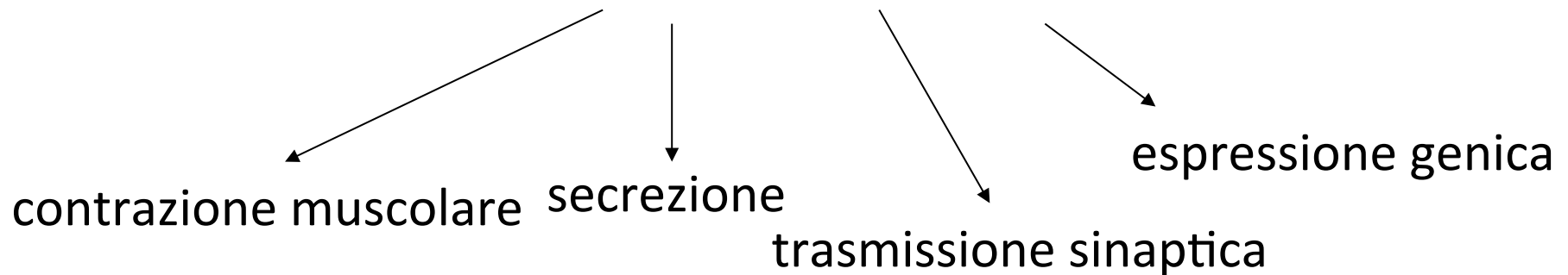






Mediano l' ingresso di calcio all' interno della cellula in risposta a depolarizzazioni della membrana.

**$Ca^{2+}$** : secondo messaggero (agisce a livello citoplasmatico)



Le correnti al calcio  
voltage-dipendenti si distinguono  
in base a criteri fisiologici  
e farmacologici

CORRENTI DI  
**TIPO L**

CORRENTI DI  
**TIPO T**

CORRENTI DI  
**TIPO P/Q**

CORRENTI DI  
**TIPO N**

**Tab. 22.3.** Classificazione e proprietà dei canali al Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti. Abbreviazioni: DHP, diidropiridine; EA-2, episodic ataxia type 2; FHM, familial hemiplegic migraine; XLC-SNB, X-linked congenital stationary night blindness; Hypo-PP, paralisi periodica ipokaliemica; SCA-6, atassia spino-cerebellare di tipo 6.

Sottofamiglie (simbolo del gene)	CACNA1S Cav1.1 ( $\alpha_{1S}$ )	CACNA1C Cav1.2 ( $\alpha_{1C}$ )	CACNA1D Cav1.3 ( $\alpha_{1D}$ )	CACNA1F Cav1.4 ( $\alpha_{1F}$ )	CACNA1A Cav2.2 ( $\alpha_{1A}$ )	CACNA1B Cav2.2 ( $\alpha_{1B}$ )	CACNA1E Cav2.3 ( $\alpha_{1E}$ )	CACNA1G Cav3.1 ( $\alpha_{1G}$ )	CACNA1H Cav3.2 ( $\alpha_{1H}$ )	CACNA1I Cav3.3 ( $\alpha_{1I}$ )
Tessuto	Muscolo scheletrico	Cuore, muscolo liscio, CNS, cellule endocrine	CNS, pancreas, rene, ovaio, orecchio interno	Retina nervose, dendriti, alcuni corpi cellulari), cuore, coclea, ipofisi, pancreas	CNS (Terminazioni dendriti, corpi cellulari	Terminazioni nervose, nervose, dendriti	Corpi cellulari, terminazioni placenta, ovaio	Cuore, neuroni, rene, fegato, midollare del surrene; rene	Cuore, neuroni,	Neuroni
Bloccanti	Siti per DHP <sup>a</sup> , fenilalchilamine <sup>b</sup> , benzotiazepine <sup>c</sup>	Siti per DHP fenilalchilamine, benzotiazepine	Siti per DHP, fenilalchilamine, benzotiazepine	DHP	$\omega$ -AgaIVA; $\omega$ -CtxMVIIC	$\omega$ -CtxGVIA; $\omega$ -CtxMVIIA (SNX-111 o ziconotide), $\omega$ -CtxMVIIC	Nichel (27 $\mu$ M); SNX-482 (tarantula toxin)	Nichel (250 $\mu$ M); kurtoxin; mibefradil, etosuccimide	Nichel (12 $\mu$ M); kurtoxin; mibefradil, etosuccimid	Nichel (216 $\mu$ M); mibefradil, etosuccimide
Attivatori	BayK8644, FLP64176	BayK8644, FLP64176	BayK8644							
Tipo di corrente	L	L	L	L	P/Q	N	R	T	T	T
Cromosoma	1q31-32	12p13.3	3p14.3	Xp11.23	19p13.2	9q34	1q25-1q32	17q22	16p13.3	22q12.3-13.2
Varianti di splicing		$\alpha_{1C-a}$ , cuore; $\alpha_{1C-b}$ , muscolo liscio; $\alpha_{1C-c}$ , cuore, CNS, ipofisi;			Cav2.1a, Cav2.1b	Cav2.2a, Cav2.2b	Cav2.3a, Cav2.3b			
Fisiologia	Contrazione muscolare scheletrica (v. Box)	Contrazione cardiaca e muscolare liscia; signalling in cellule neuroendocrine	Signalling in cellule neuroendocrine	Liberazione neurotrasmettitori dai coni e cellule bipolari; visione dei colori	Liberazione neurotrasmettitori, signalling neuronale	Liberazione neurotrasmettitori, signalling neuronale	Liberazione neurotrasmettitori, signalling neuronale; firing ripetitivo	Attività segnapasso cardiaca; frequenza di scarica neuronale; comportamenti oscillatori in neuroni talamici	Attività segnapasso cardiaca; frequenza di scarica neuronale; comportamenti oscillatori in neuroni talamici; secrezione ormonale	Attività segnapasso; frequenza di scarica neuronale; comportamenti oscillatori in neuroni talamici
Farmacologia, bersaglio		Antiarritmici, vasodilatatori, antianginosi			Analgesci, neuroprotettori	Analgesci, neuroprotettori		Antiepilettici, analgesici	Antiepilettici, analgesici	Antiepilettici, analgesici
Canalopatie	Disgenesia muscolare nel topo; Hypo-PP e suscettibilità all'ipertermia maligna nell'uomo		Il topo KO presenta sordità, disfunzione seno-atriale ed atrio-ventricolare, deficit secrezione insulina	XLC-SNB	EA-2; FMH; SCA-6. Mutazione tottering nel topo					

<sup>a</sup> Principali farmaci che interagiscono con il sito per le DHP: Nifedipina, Nicardipina, Nitrendipina, Nisoldipina, Felodipina, Isradipina, Amlodipina, Nimodipina.

<sup>b</sup> Principali farmaci che interagiscono con il sito per le benzotiazepine: Diltiazem, Clentiazem, Dicloufuro.

<sup>c</sup> Principali farmaci che interagiscono con il sito per le fenilalchilamine: Verapamil, Gallopamil, Levemopamil, Anipamil, Devapamil, Tiapamil.