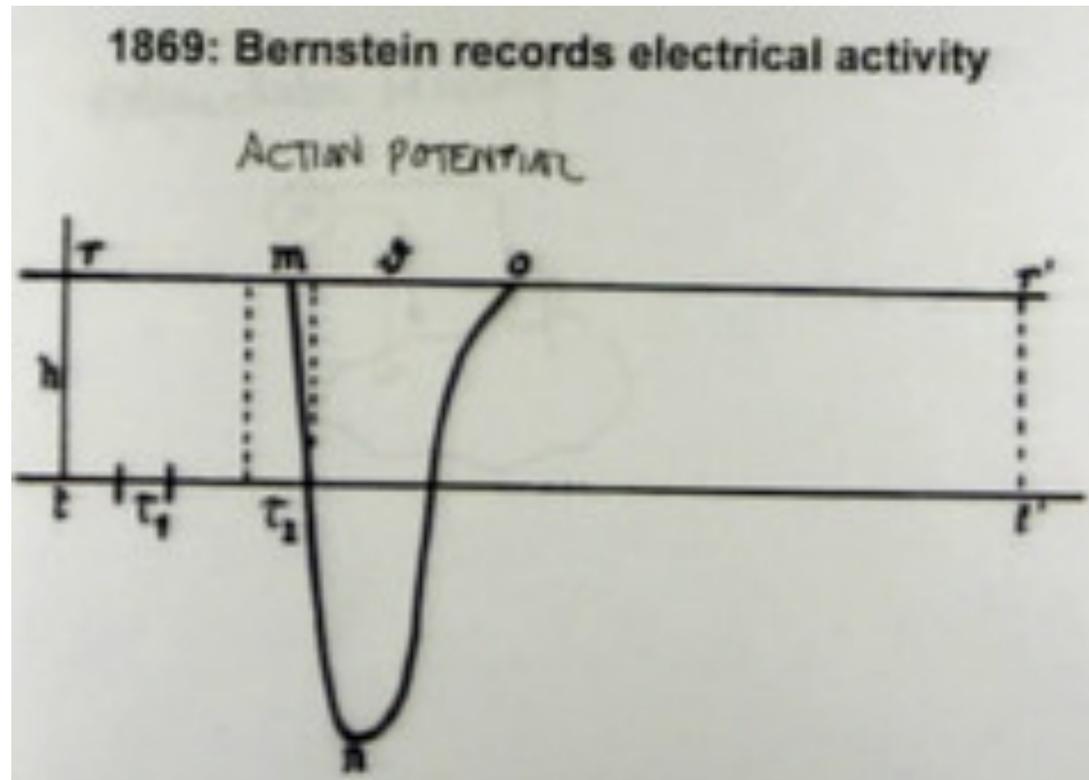


Il potenziale d'azione

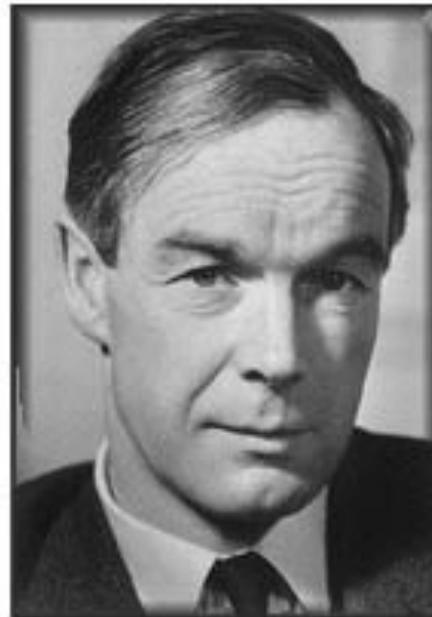


Primo esempio di registrazione extracellulare di attività elettrica

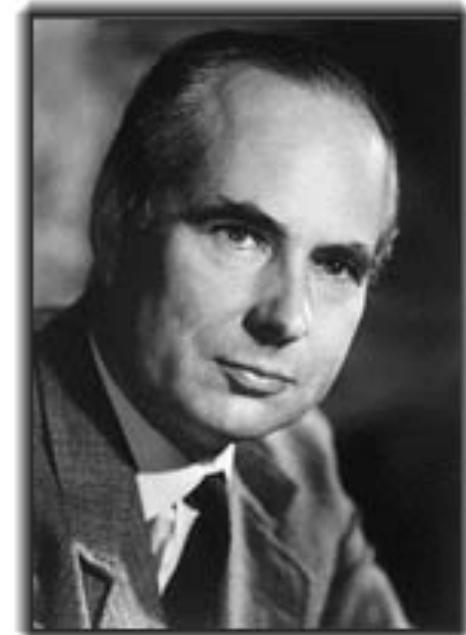
Hodgkin & Huxley

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1963 was awarded jointly to Sir John Carew Eccles, Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley

"for their discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane".



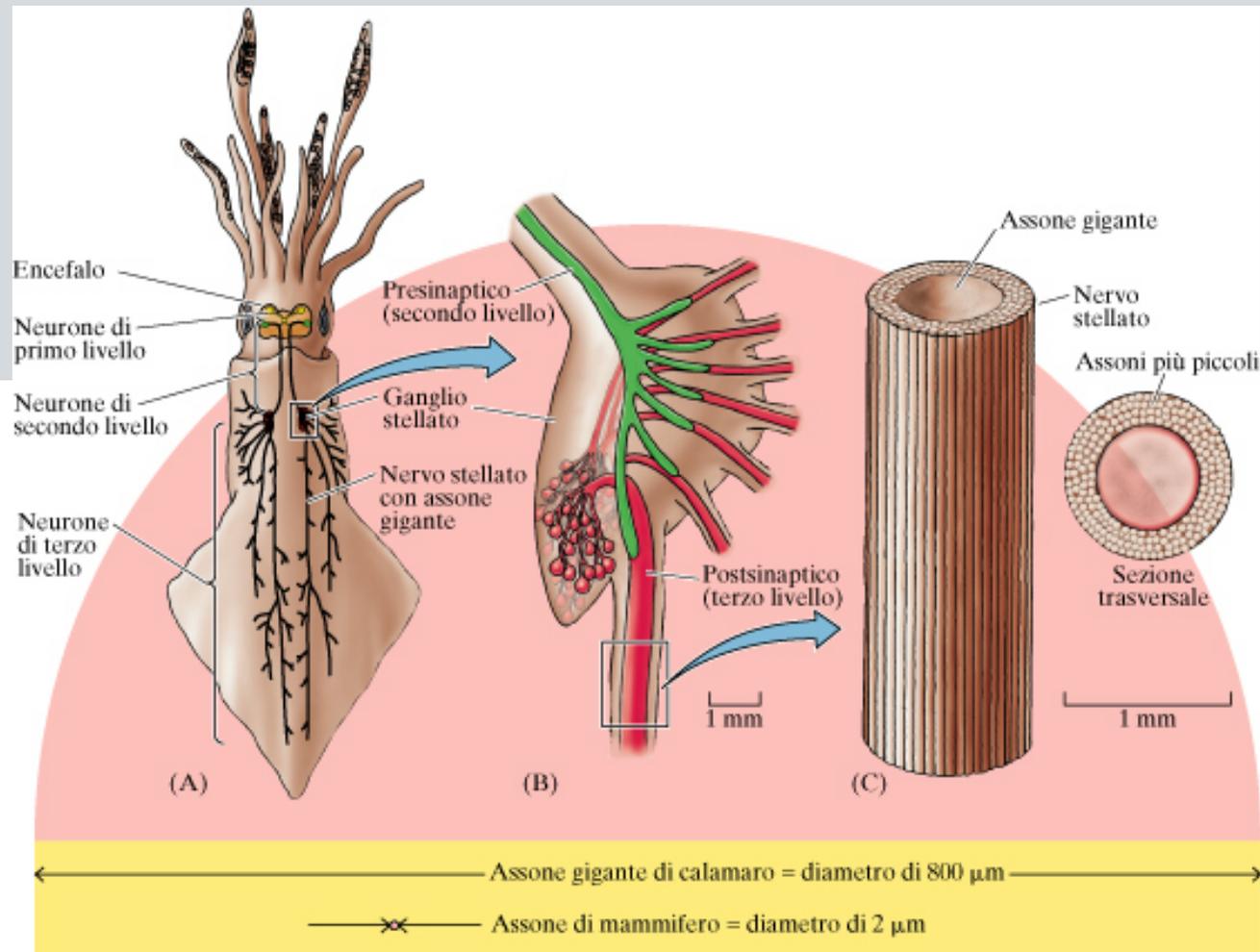
Sir Alan Lloyd Hodgkin
(1914-1998)

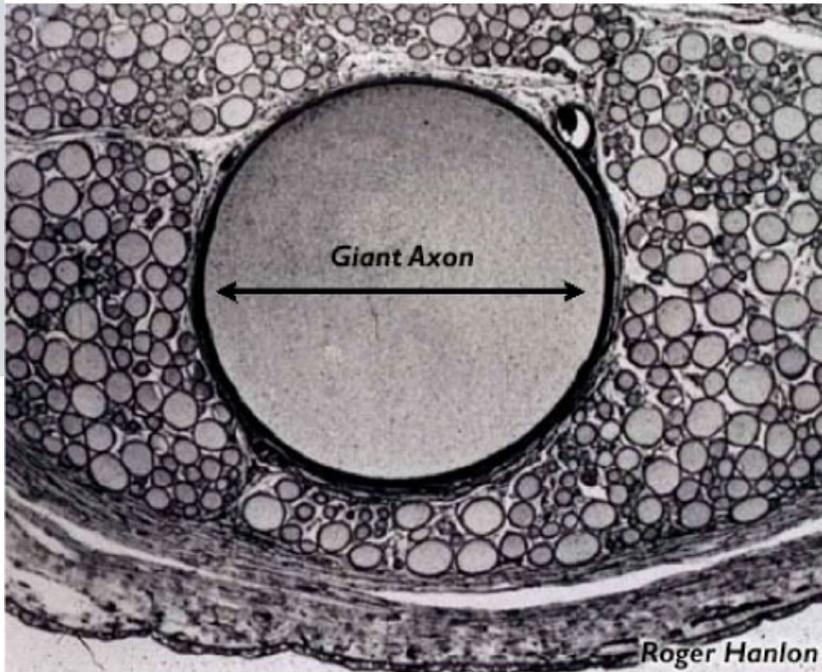


Andrew Fielding Huxley
(1917-)

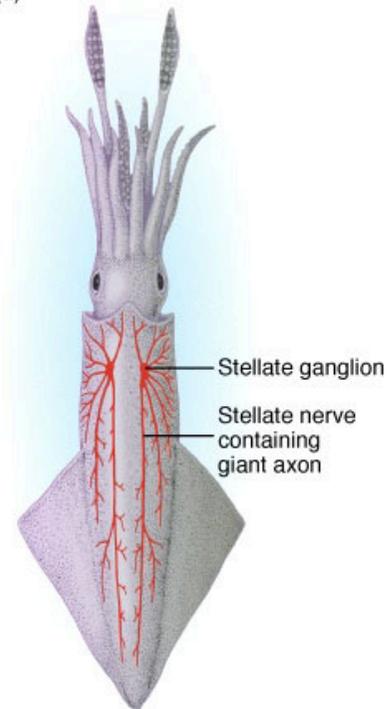
The
Squid's Giant
Axons

L'assone gigante di calamaro



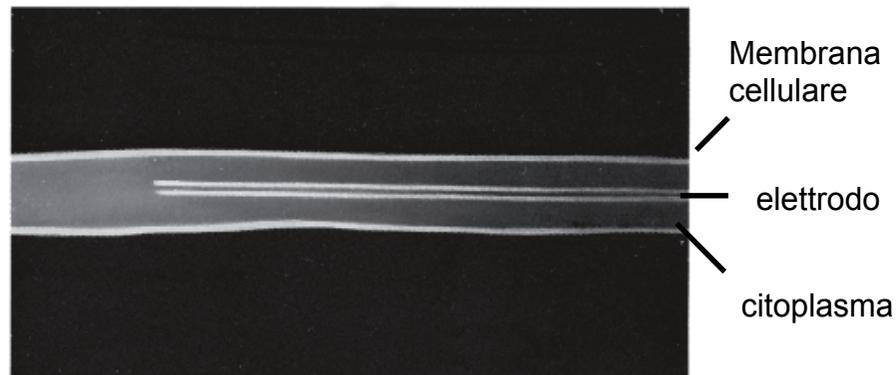


(a)

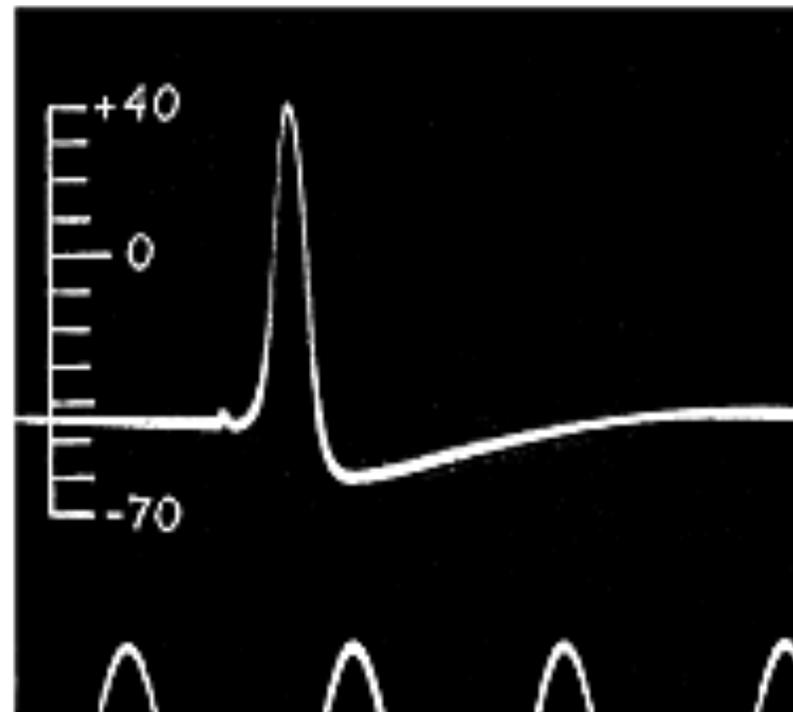


Cross section of stellate nerve showing differential axon diameters. The giant axon sends impulses to mantle muscles far from the stellate ganglion.

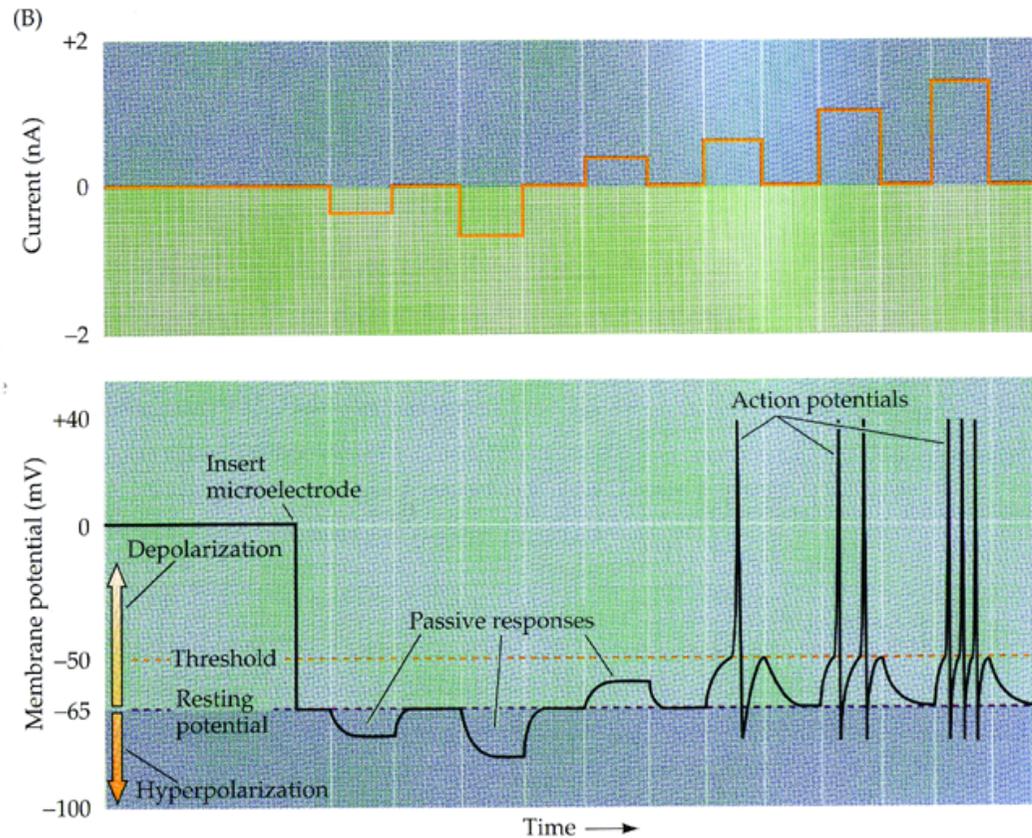
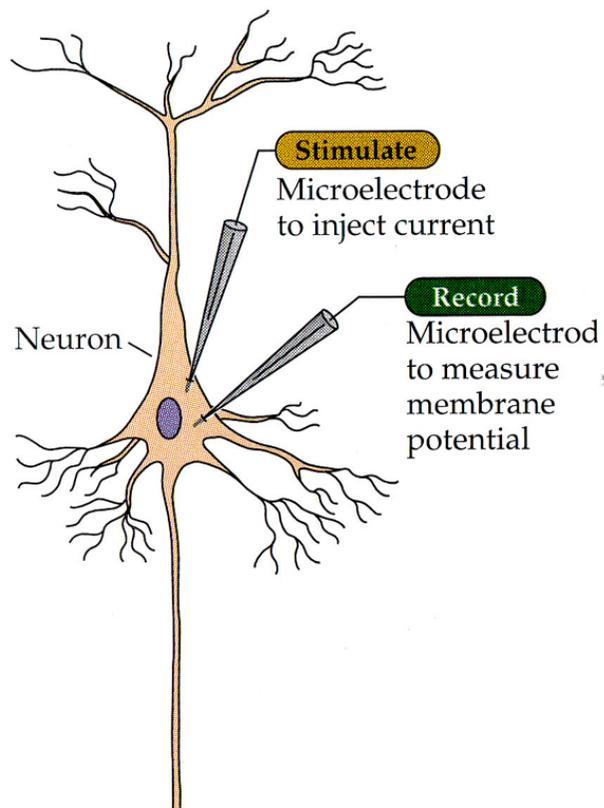
Il potenziale d'azione dell'assone gigante



Assone gigante di calamaro con un elettrodo al suo interno per misurarne l'attività elettrica.



Il potenziale d'azione dei neuroni



I potenziali d'azione delle cellule eccitabili

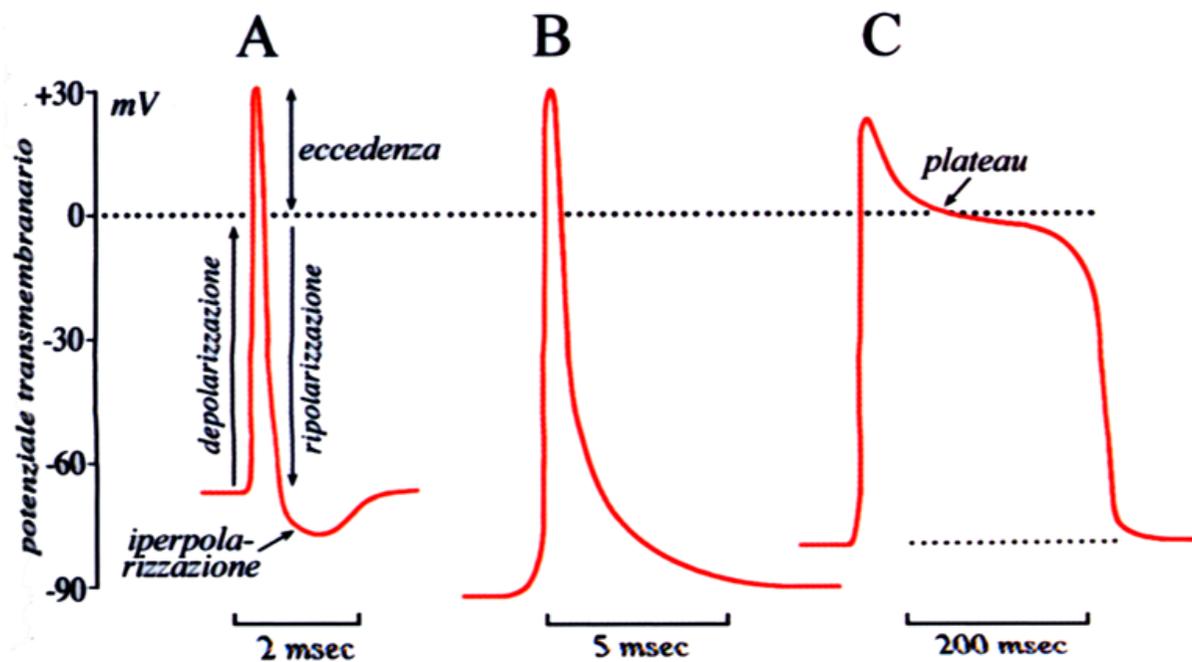


Fig. 5.18 - Esempi di potenziali d'azione di diversa forma e durata. A: in una fibra nervosa; B: in una fibra muscolare scheletrica; C: in una fibrocellula miocardica.

La “soglia” del potenziale d’azione

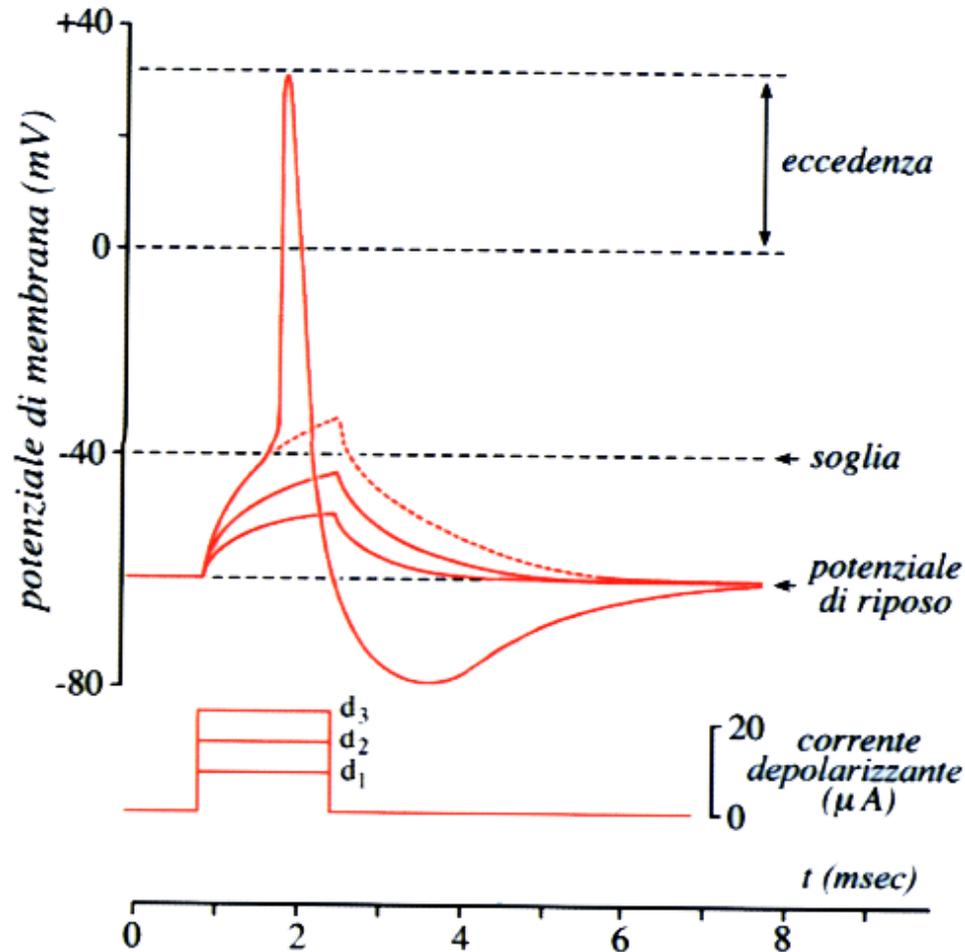


Fig. 5.19 - Potenziali sottoliminari e potenziale d'azione in una fibra nervosa gigante evocati da impulsi di corrente depolarizzante di intensità crescente (d_1 , d_2 , d_3). Il potenziale d'azione insorge in corrispondenza dello stimolo (d_3) che porta la membrana a superare la soglia di eccitamento. Lo stimolo d_3 è *sopraliminare*, mentre gli altri due stimoli (d_1 e d_2) sono *sottoliminari*.

"ciclo di Hodgkin"



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

La legge del “tutto o nulla”

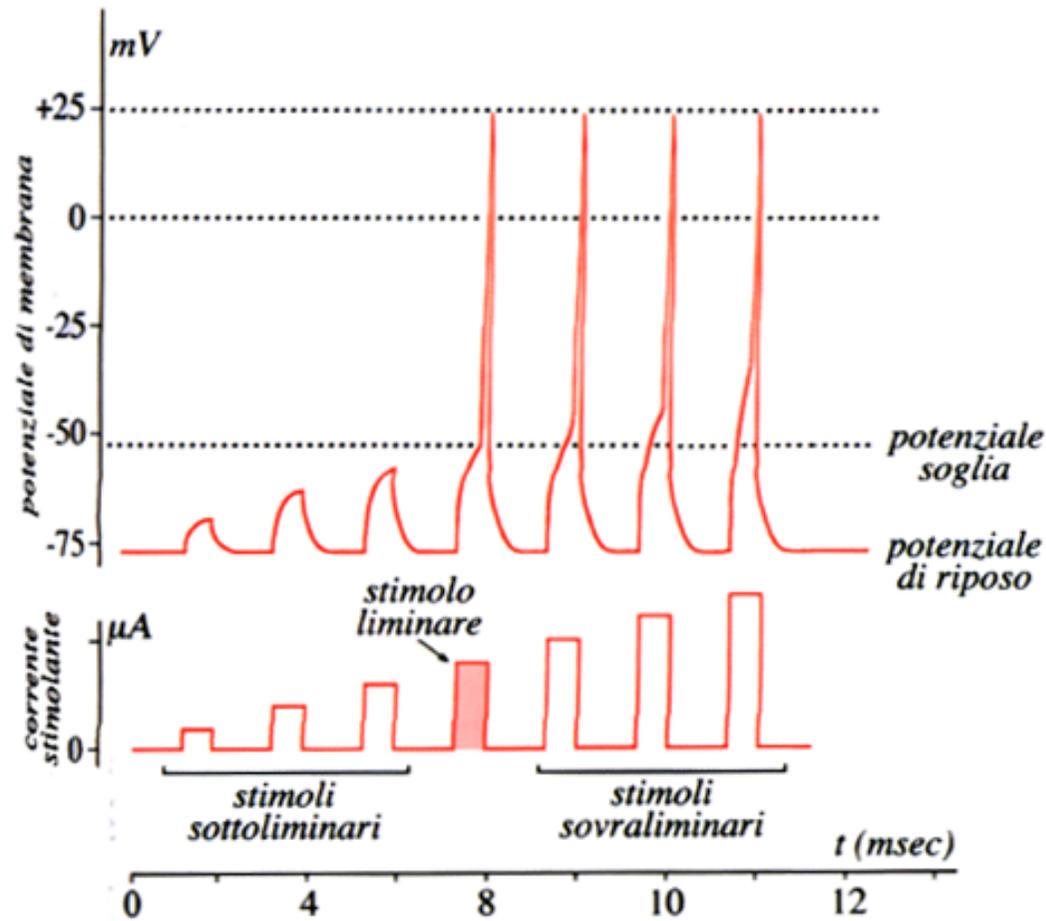


Fig. 5.20 - Relazione tra l'intensità degli impulsi di corrente depolarizzante e le risposte che essi evocano in una fibra nervosa. La legge "del tutto o del nulla" è dimostrata dal fatto che l'ampiezza del potenziale d'azione evocato dallo stimolo liminare è già *la massima possibile* e non aumenta con l'intensità degli stimoli al di sopra della soglia.

La refrattarietà

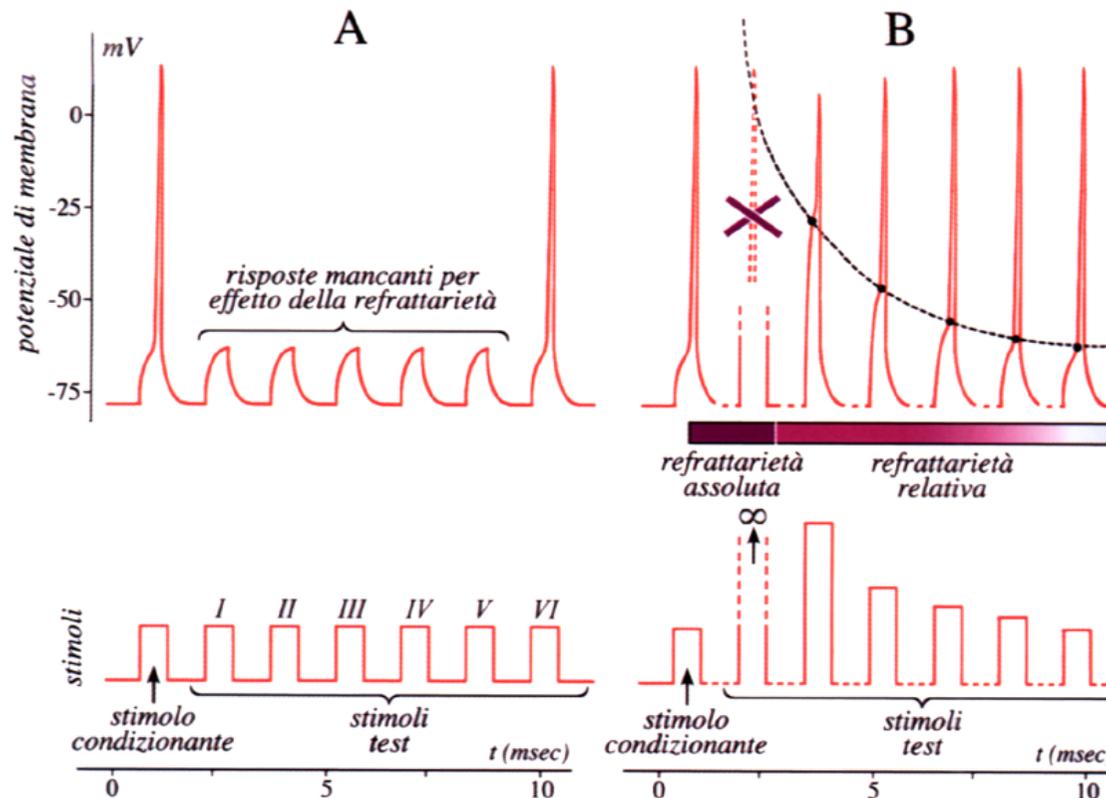
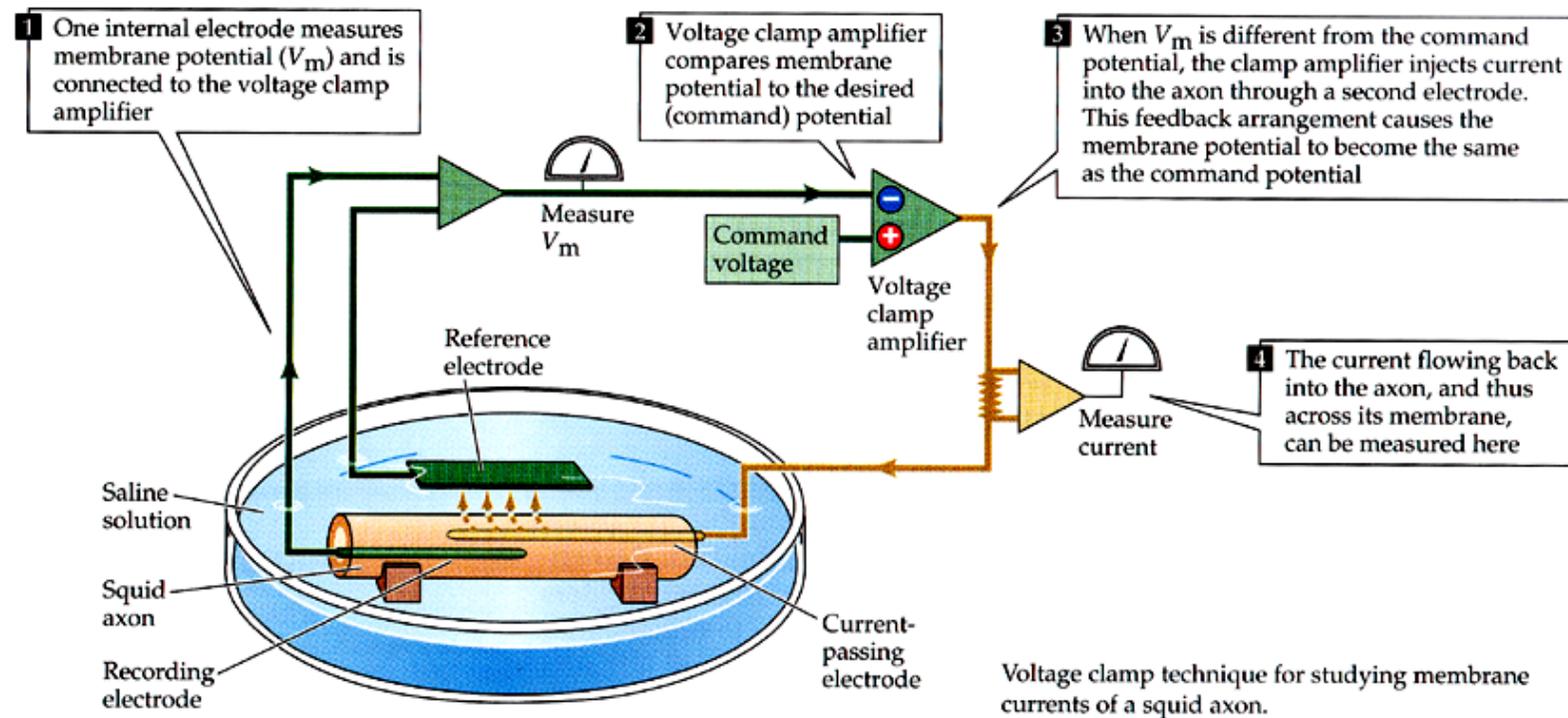


Fig. 5.21 - Il fenomeno della refrattarietà. A: dopo un potenziale d'azione evocato da uno stimolo "condizionante" limitare, devono trascorrere circa 10 millisecondi affinché uno degli stimoli "test" di uguale intensità (I, II, III, IV, V, VI) riesca ad evocare un secondo potenziale d'azione. B: immediatamente dopo un potenziale d'azione, la refrattarietà è assoluta per cui uno stimolo di qualsiasi intensità è inefficace. Successivamente la refrattarietà diventa relativa; è allora possibile evocare un secondo potenziale d'azione, purchè lo stimolo "test" sia sufficientemente elevato. In questa fase la soglia, partendo da un valore infinitamente elevato, ritorna gradualmente al livello di riposo.

La tecnica del Voltage-Clamp



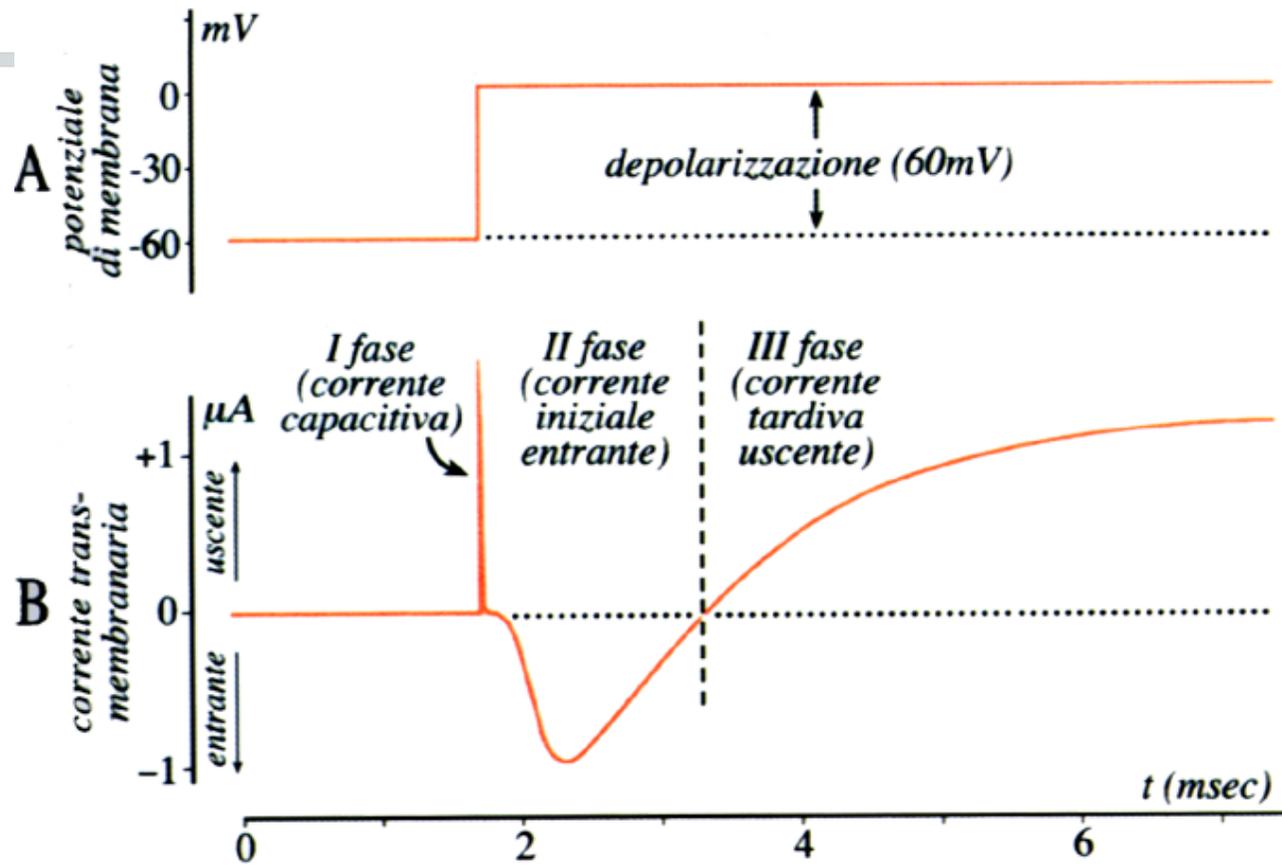
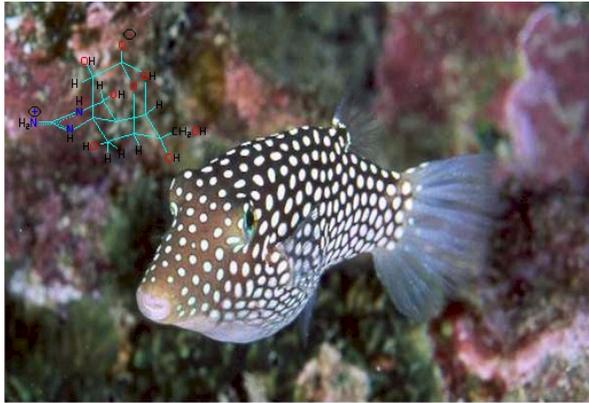
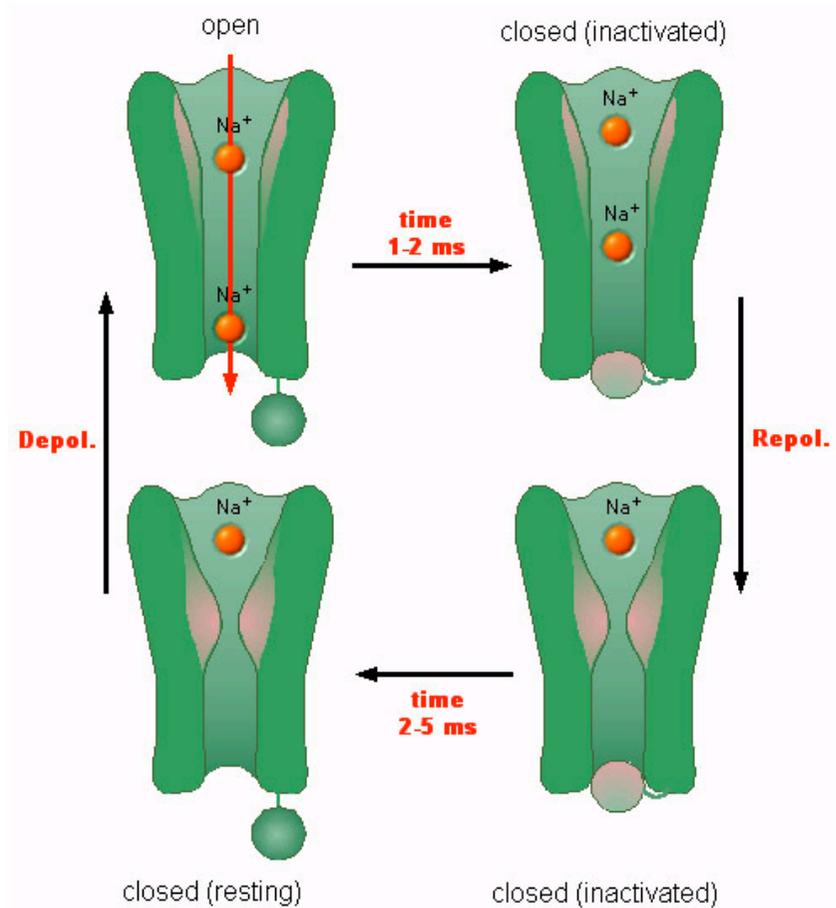
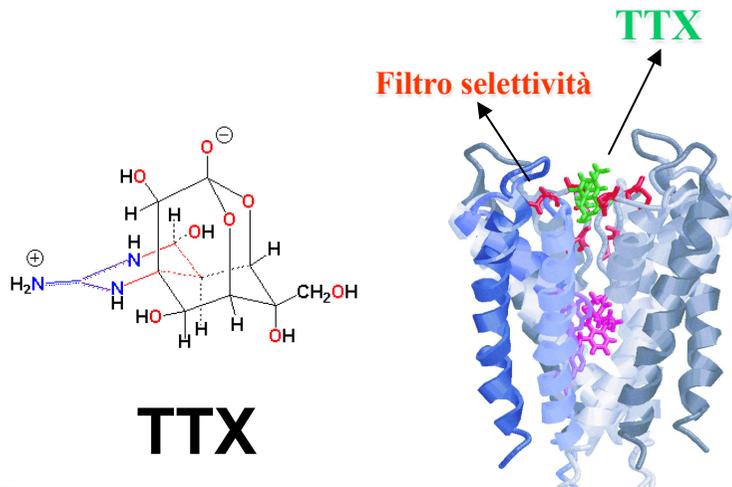


Fig. 5.22 - Registrazione in condizioni di "voltage clamp" della corrente transmembrana da un assone gigante di calamaro, quando il potenziale di membrana venga portato istantaneamente dal valore di riposo (-60 mV) al potenziale "di clamp" di 0 mV. L'assone è immerso in acqua di mare, che ha praticamente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

I canali al sodio voltaggio-dipendenti sono importanti nella fase iniziale del potenziale d'azione

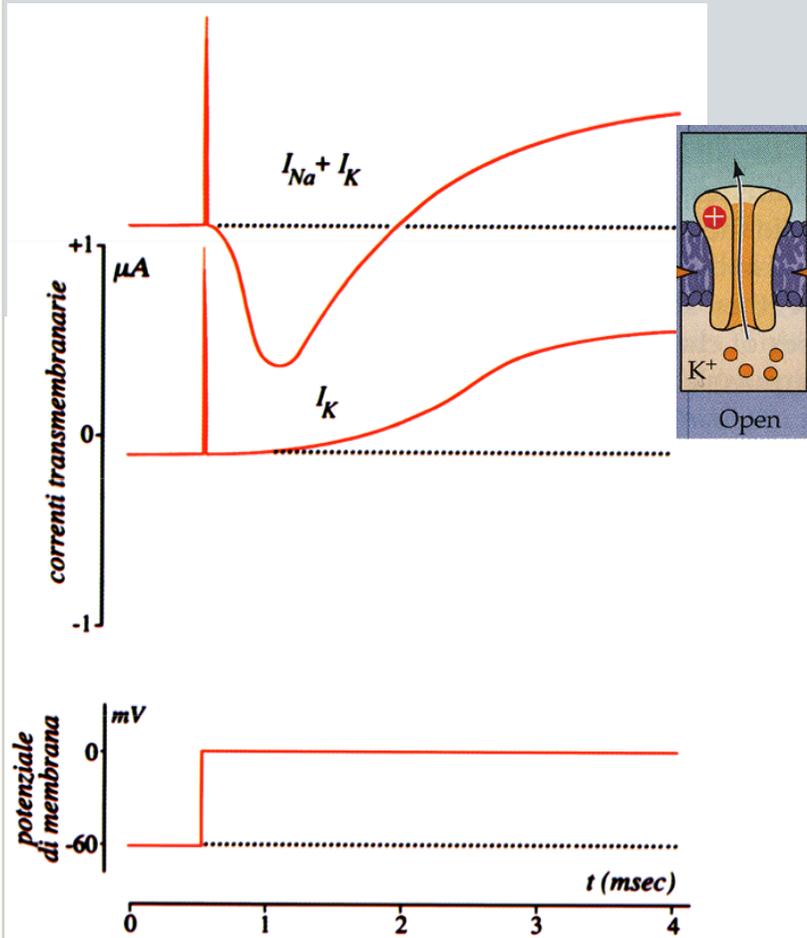


Pesce palla



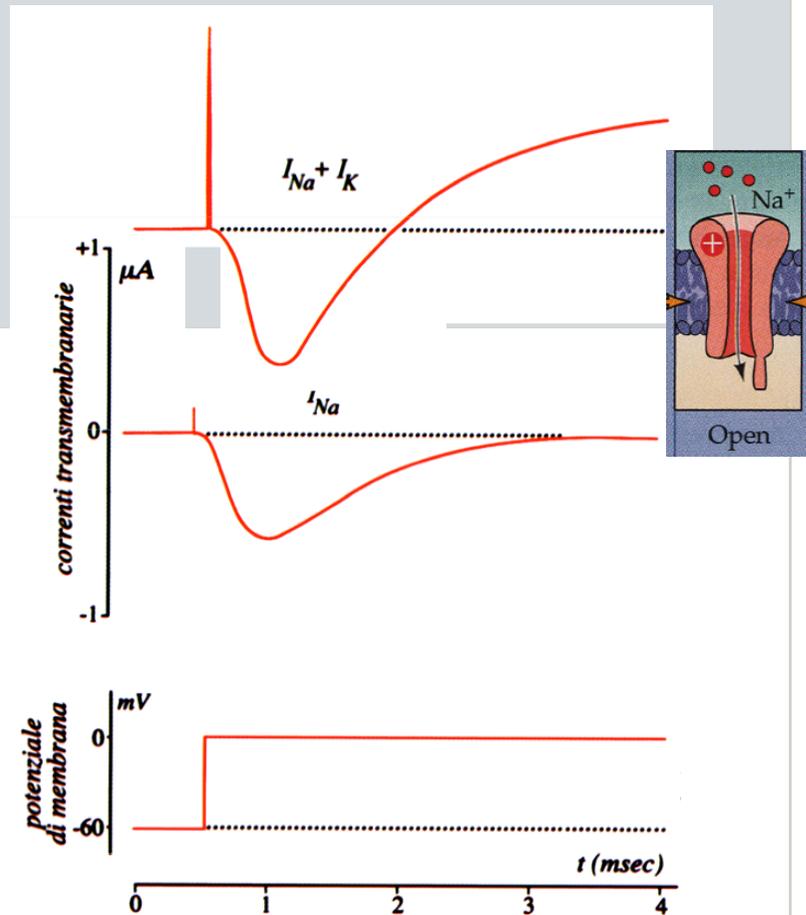
TTX:

blocco dei canali al sodio



TEA:

blocco dei canali al potassio



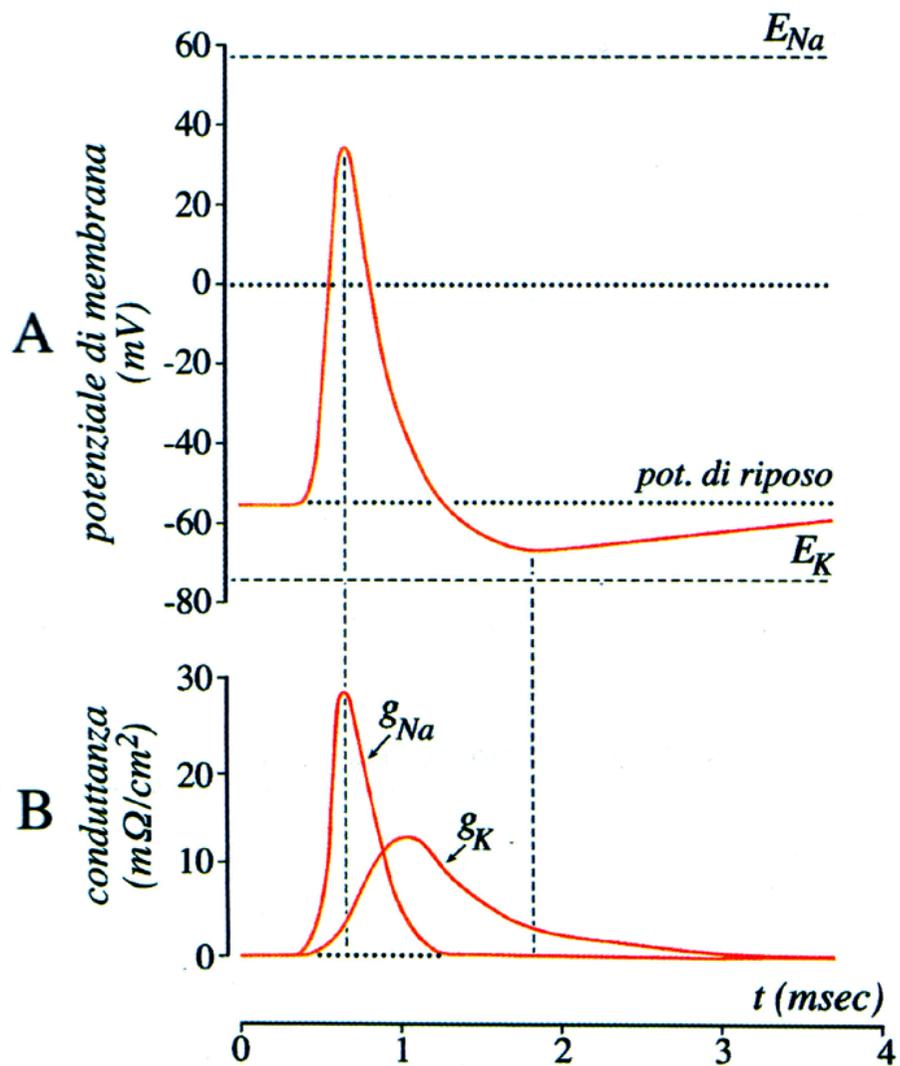
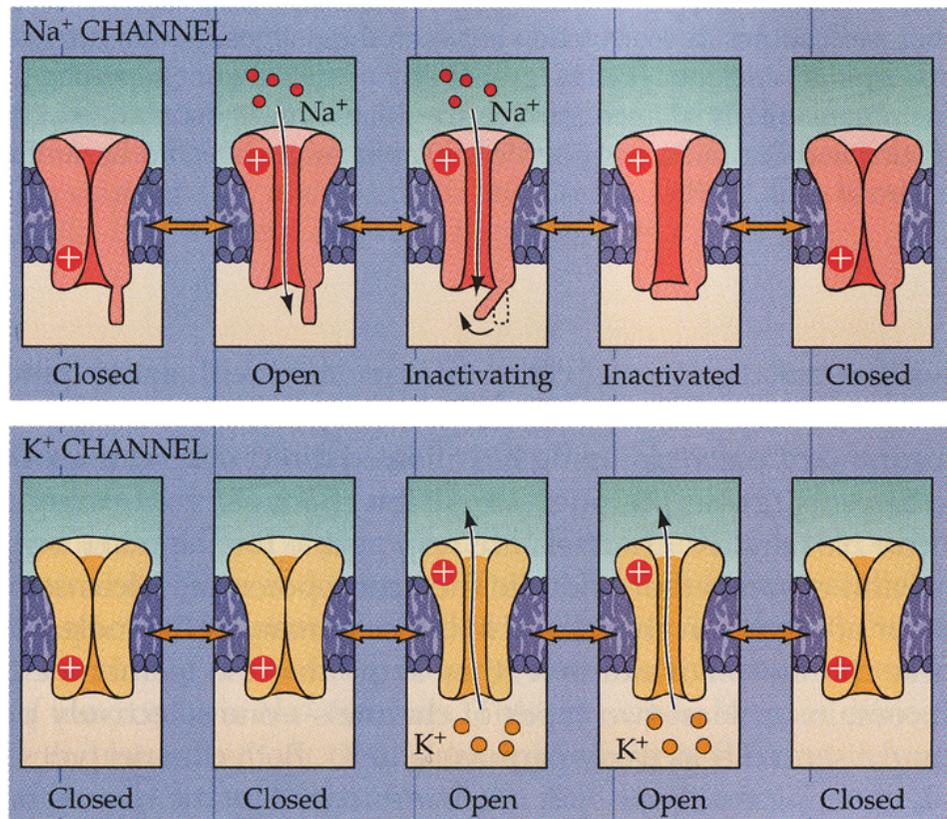
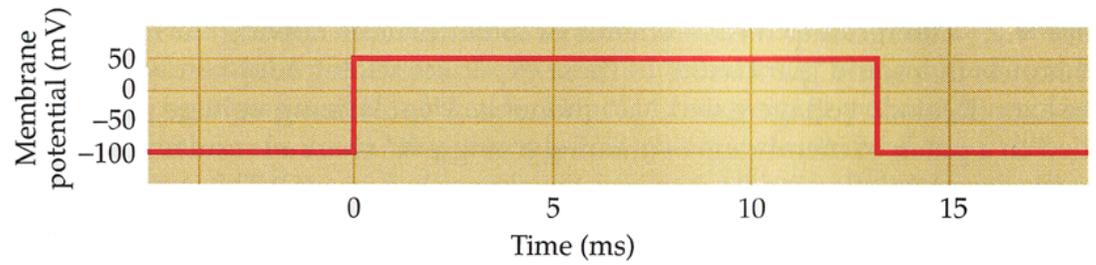
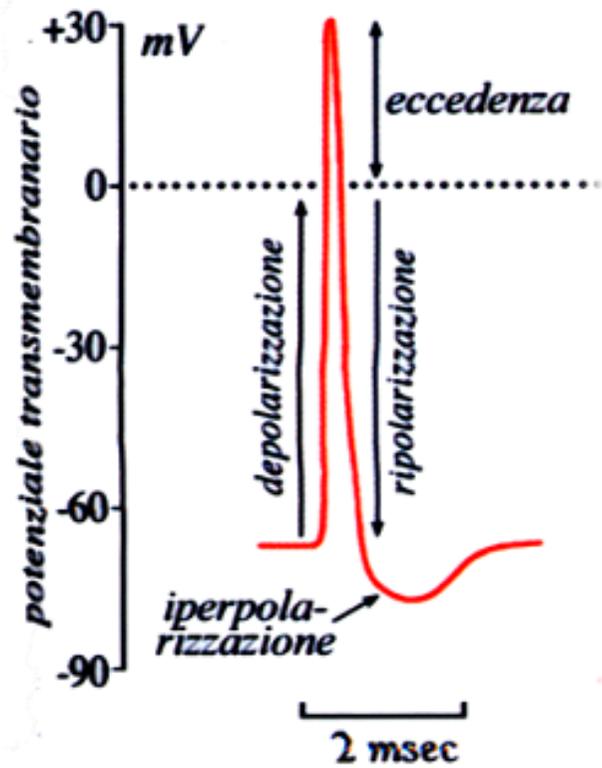


Fig. 5.25 - Andamento del potenziale d'azione dell'assone gigante di calamaro (A) ricostruito da Hodgkin ed Huxley sulla base delle variazioni di g_{Na} e di g_K illustrate in B. Nel diagramma sono anche indicati i potenziali d'equilibrio per il Na^+ ed il K^+ (E_{Na} ed E_K).



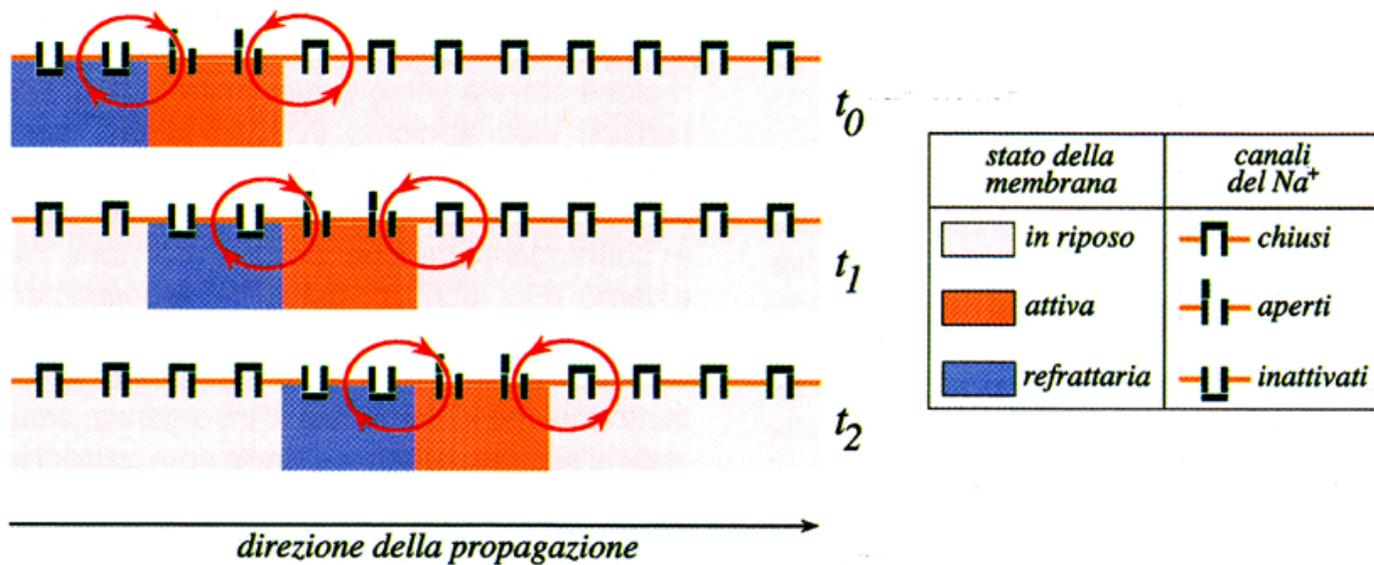
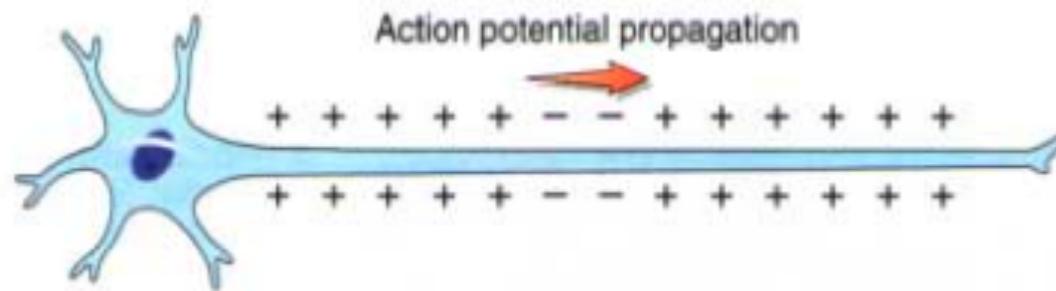


Fig. 5.28 - Illustrazione schematica del principio per cui un potenziale d'azione in via di propagazione può solo avanzare e mai retrocedere.

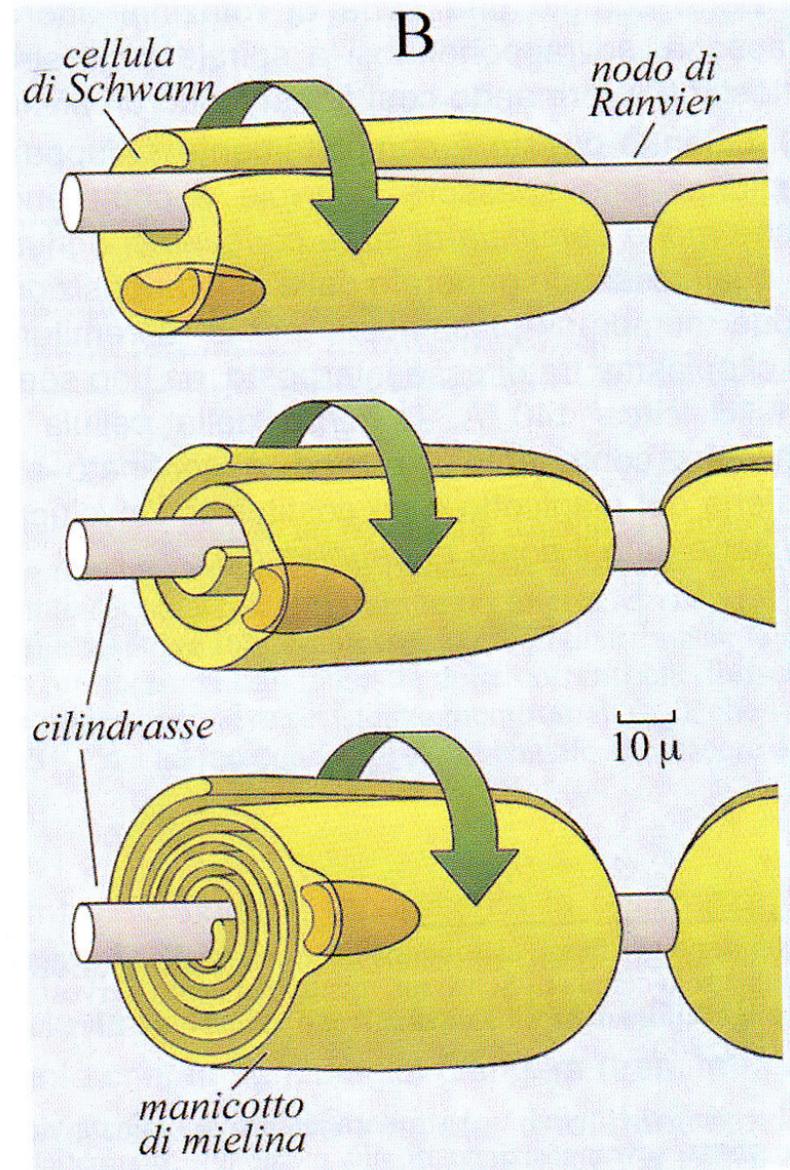
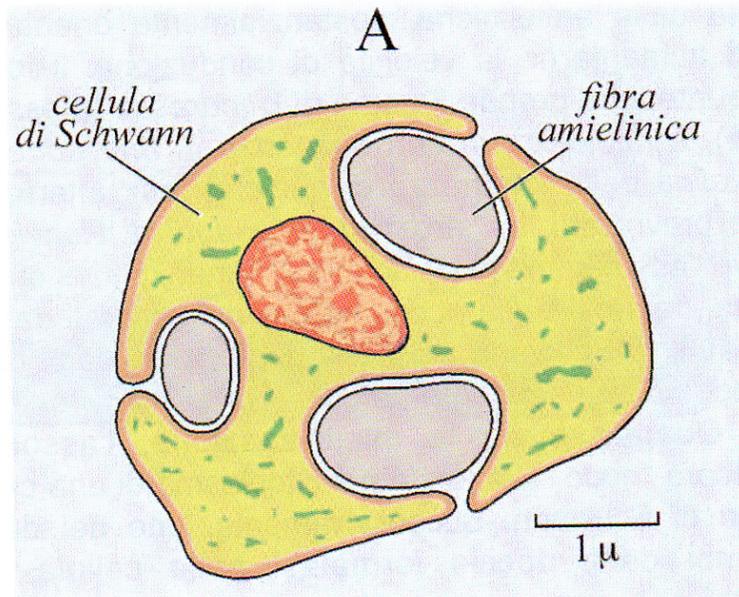
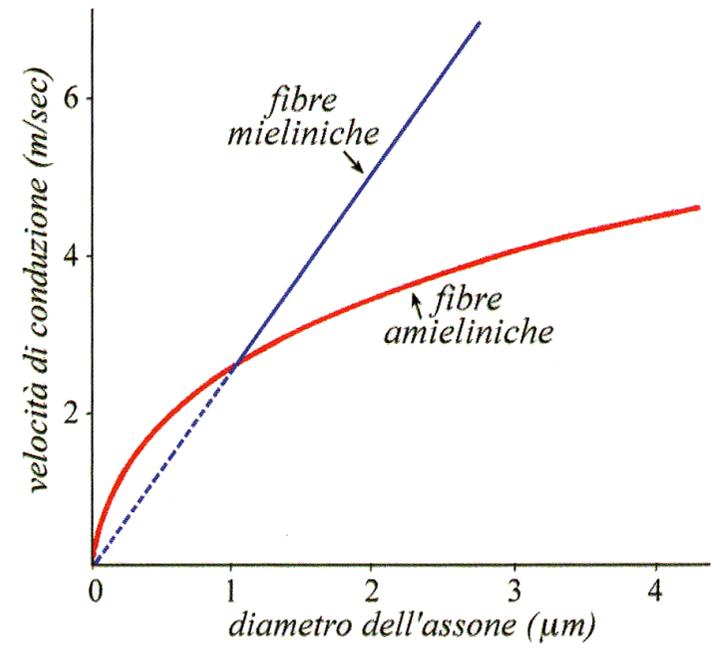
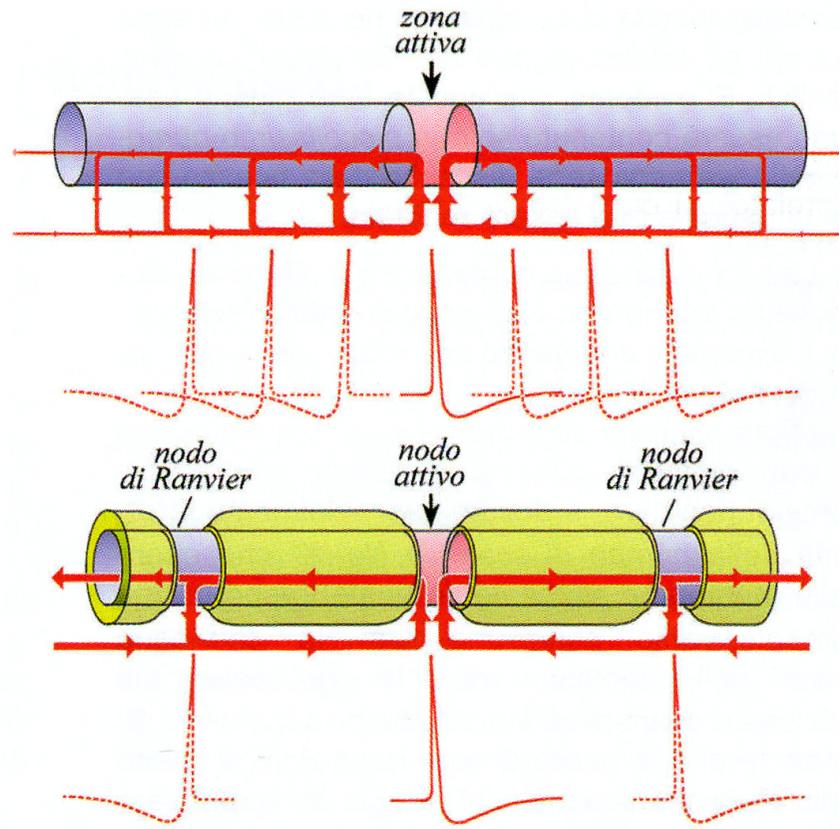


Fig. 7.10 - A: sezione trasversa di tre fibre amieliniche affondate in una cellula di Schwann. **B:** formazione di un manicotto di mielina ad opera di una cellula di Schwann.



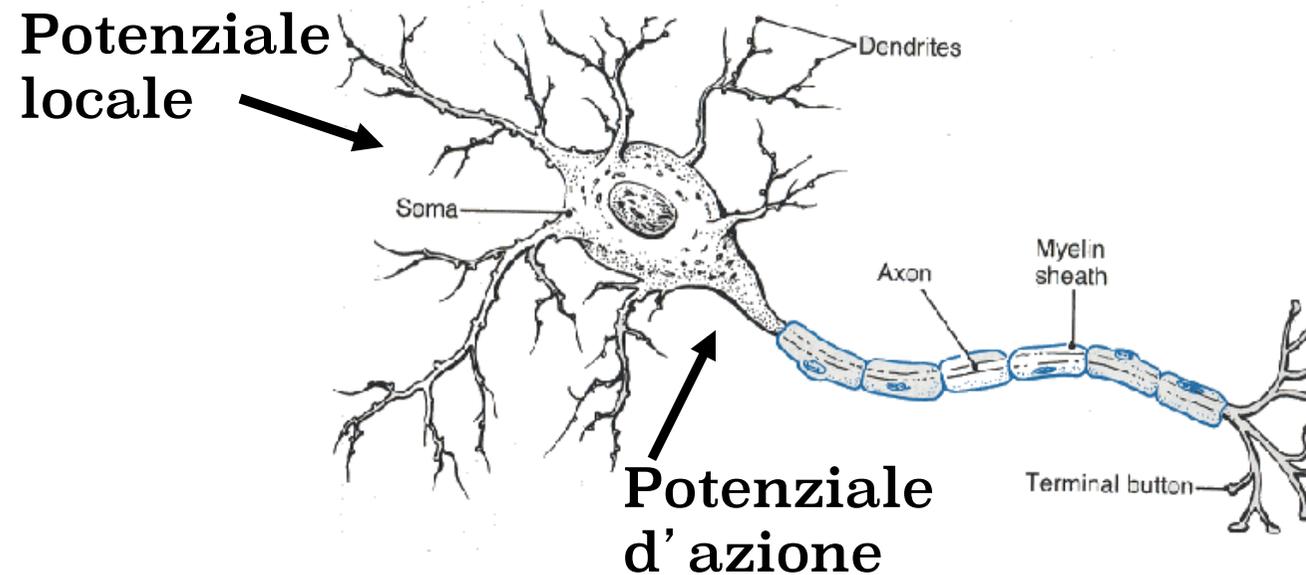
COMUNICAZIONE ELETTRICA E FUNZIONE NERVOSA

Tab. 7.1 - Classificazione delle fibre dei nervi spinali di Mammifero.

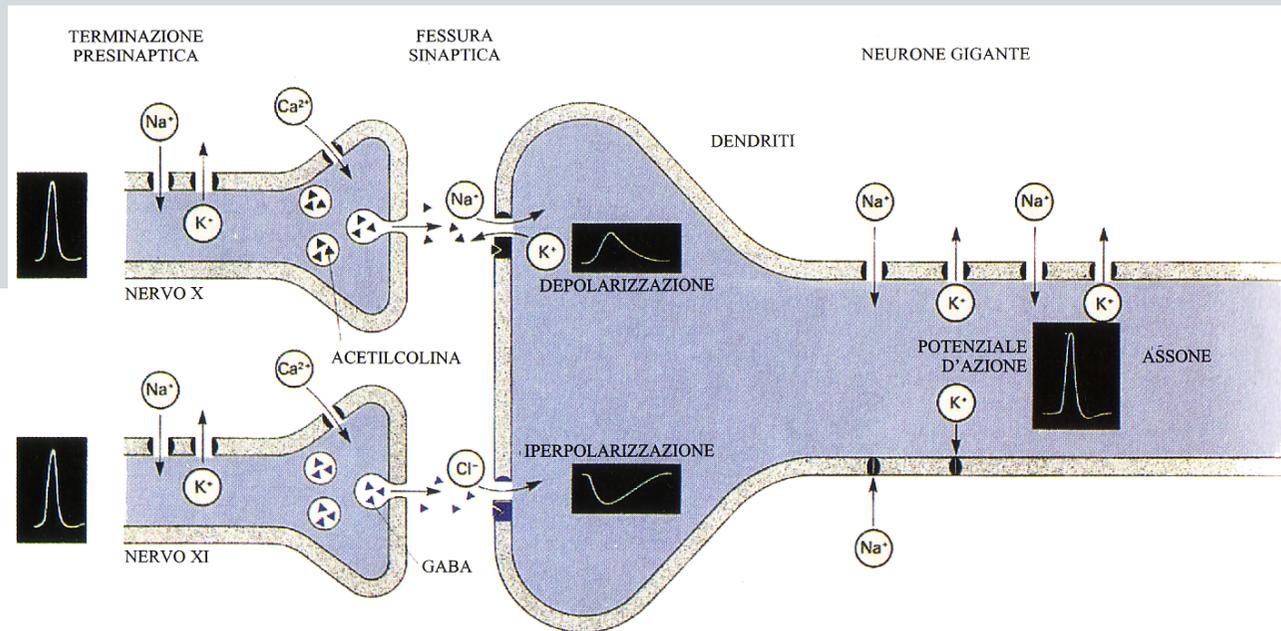
<i>Dimensione (μ)</i>	<i>Velocità (m/sec)</i>	<i>Tipo e funzione</i>
12-20	70-100	<i>Mieliniche</i> . Fibre efferenti (motrici) ed afferenti "propriocettive"; ambedue deputate al controllo motorio.
1-12	5-70	<i>Mieliniche</i> . Fibre afferenti per varie forme di sensibilità cutanea (tattile, termica fine, ecc.) e per il dolore puntorio.
0.2-1	0.5-5	<i>Amieliniche</i> . Fibre afferenti per il dolore profondo (articolare e viscerale) e la sensibilità termica grossolana, fibre efferenti vegetative (postgangliari, motorie ed eccitosecretorie).

Potenziali locali: sono potenziali graduati che si verificano, ad esempio, nei dendriti, nel soma e in tutte le parti post-sinaptiche del neurone

Potenziali d'azione: sono variazioni transitorie del potenziale di membrana a riposo delle cellule eccitabili



Il potenziale sinaptico (locale)



Due sistemi di informazione sensoriale, l'uno eccitatore, l'altro inibitore, convergono sui neuroni giganti di blatta. Anatomicamente indipendenti, si distinguono per la natura del neuromediatore che essi liberano nella fessura sinaptica. L'acetilcolina liberata dai neuroni pre-sinaptici del nervo XI si fissa su recettori specifici (colinergici) della membrana post-sinaptica e provoca l'apertura dei canali ionici associati a questi recettori. Il flusso di ioni sodio e potassio che ne consegue depolarizza in modo parziale e transitorio la membrana. Il potenziale risultante, detto potenziale post-sinaptico eccitatore, agisce a distanza sui canali ionici assonici che si aprono a

loro volta. Dato che i canali del sodio si aprono più rapidamente di quelli del potassio, la cellula può subire una depolarizzazione transitoria di grande ampiezza; un potenziale d'azione si propaga allora lungo l'assone. D'altra parte, il GABA liberato dalle terminazioni pre-sinaptiche del nervo X si lega a recettori specifici associati ai canali del cloro. L'apertura di questi canali permette l'accesso di ioni cloro nel neurone, il che produce una iperpolarizzazione transitoria della membrana, detta potenziale post-sinaptico inibitore in quanto si oppone all'apertura dei canali ionici e di conseguenza alla formazione di potenziali d'azione.

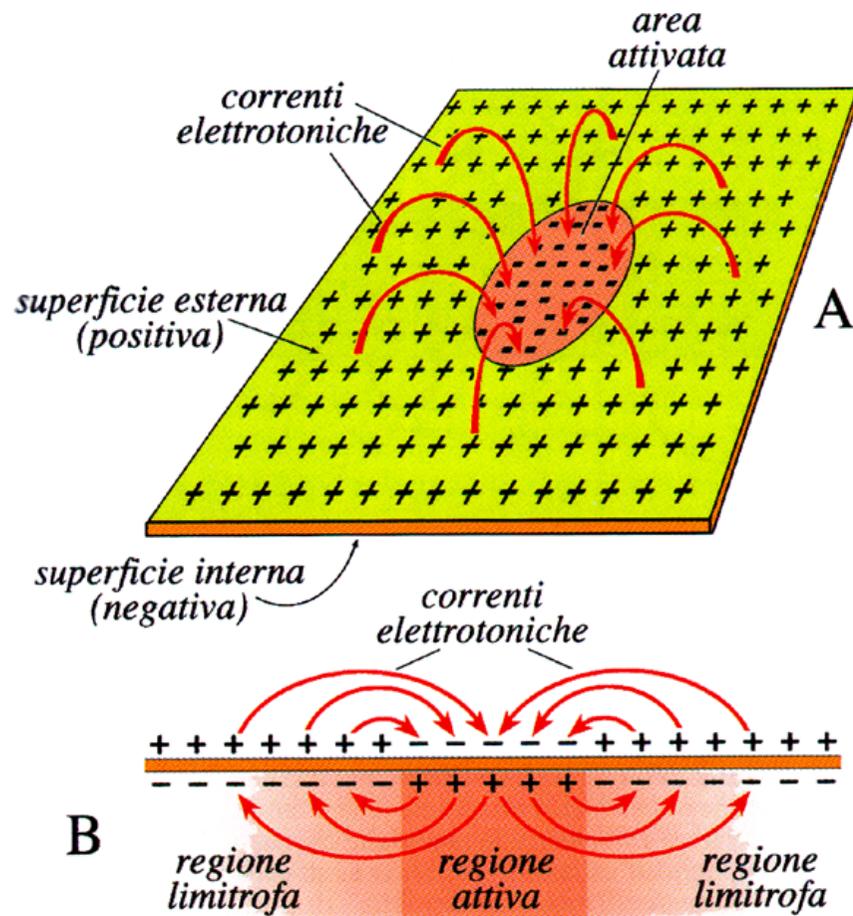


Fig. 5.27 – A: distribuzione delle correnti elettrotoniche alla superficie di una membrana idealmente piana. B: decorso delle correnti elettrotoniche, visto trasversalmente alla membrana.

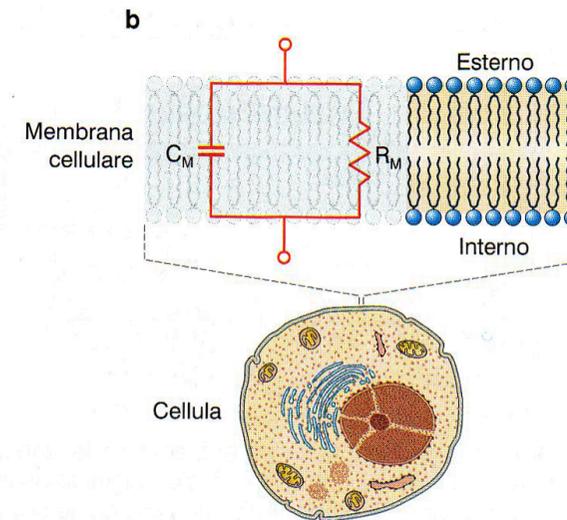
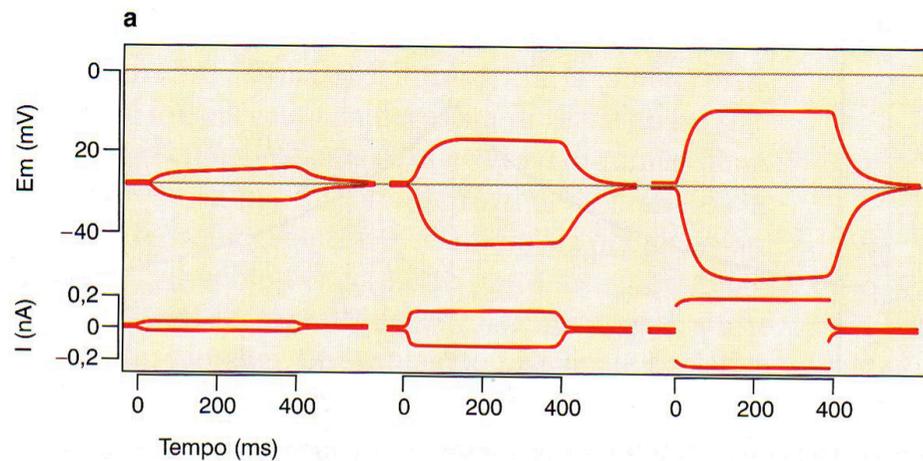


Figura 4.13 **a**, Modifiche del voltaggio di membrana prodotte da piccole iniezioni di corrente iperpolarizzante e depolarizzante. **b**, Circuito RC di membrana. R_M rappresenta la resistenza di ingresso della cellula, C_M la capacità di membrana. La capacità specifica della membrana è in genere nell'ordine di $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. La resistenza specifica varia invece moltissimo da cellula a cellula con un *range* di 10^1 - $10^6 \Omega \text{ cm}^2$. Ciò indica che il numero dei canali ionici aperti a riposo varia tantissimo (modificata da C. Kung, R. Eckert, Genetic modification of electric properties in an excitable membrane, Proc Natl Acad Sci USA 69: 93-7, 1972).

La costante di tempo

$$\tau = (R_m C_m)$$

$$\tau = (R_m C_m)$$

Costante di tempo Sommazione temporale

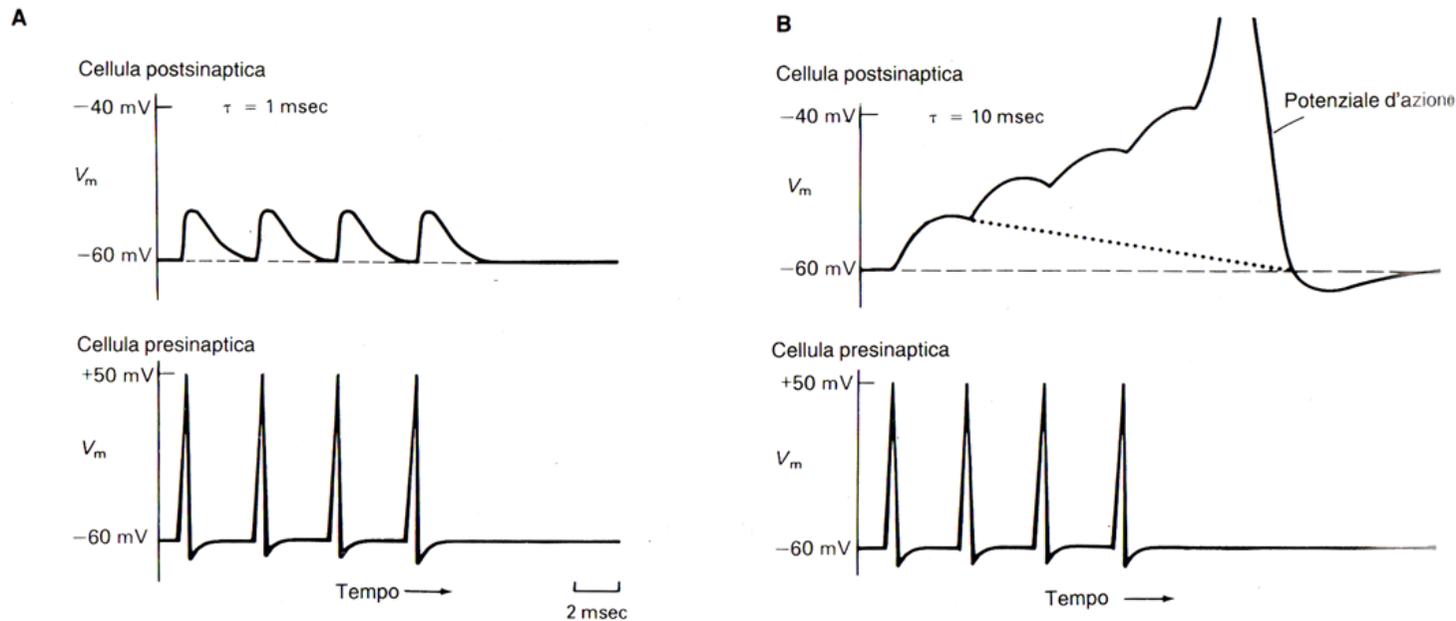


FIGURA 7-4

Se la durata dei singoli potenziali postsinaptici è maggiore dell'intervallo fra uno spike e l'altro dell'elemento presinaptico, i potenziali postsinaptici si sovrappongono parzialmente e la sommazione temporale delle loro ampiezza può essere tale da portare il potenziale di membrana al livello di soglia necessario per la genesi di un potenziale d'azione. Quanto maggiore è la costante di tempo (τ) dell'elemento postsinaptico, tanto più a

lungo dureranno i potenziali sinaptici e tanto maggiore sarà il grado della loro sommazione temporale. Nella figura vengono paragonati gli effetti che vengono a crearsi in due neuroni che hanno costanti di tempo diverse. In A la costante di tempo è di 1 ms, in B è di 10 ms. La **linea tratteggiata** rappresenta la fase calante (estrapolata) di un singolo potenziale postsinaptico eccitatorio.

Integrazione del segnale sinaptico

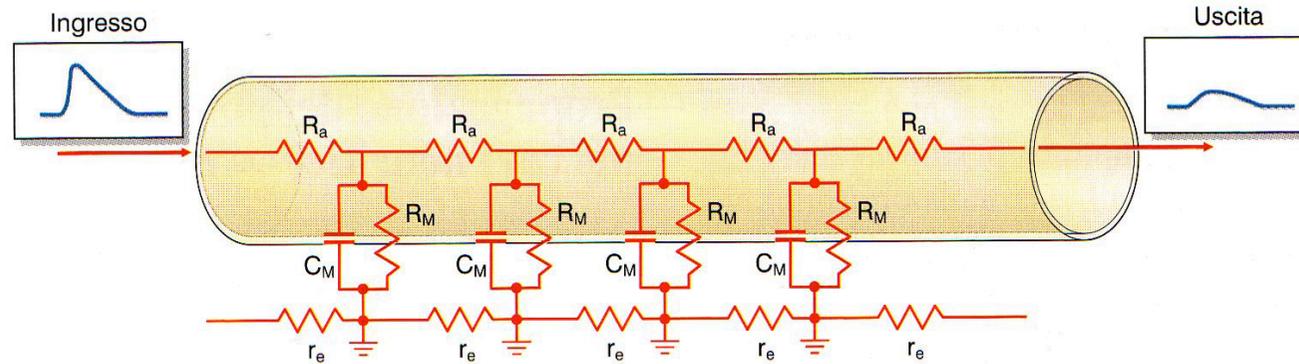


Figura 4.15 Struttura di un cavo neuritico. r_a rappresenta la resistenza interna specifica o resistenza interna assiale, la quale si oppone al flusso della corrente ionica. R_M e C_M sono rispettivamente la resistenza e la capacità della membrana cellulare, mentre r_e è la resistenza del mezzo extracellulare.

La costante di spazio

$$\lambda = \sqrt{r_m / r_a}$$

$$\lambda = \sqrt{r_m / r_i}$$

Costante di spazio

Sommazione spaziale

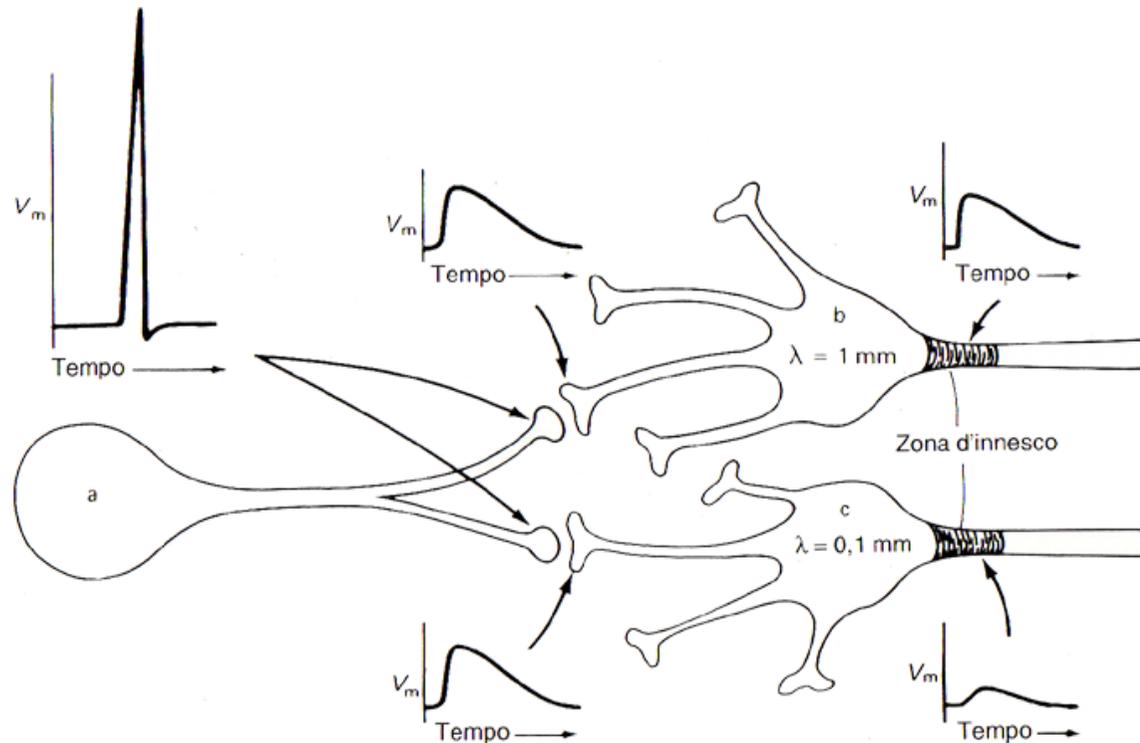
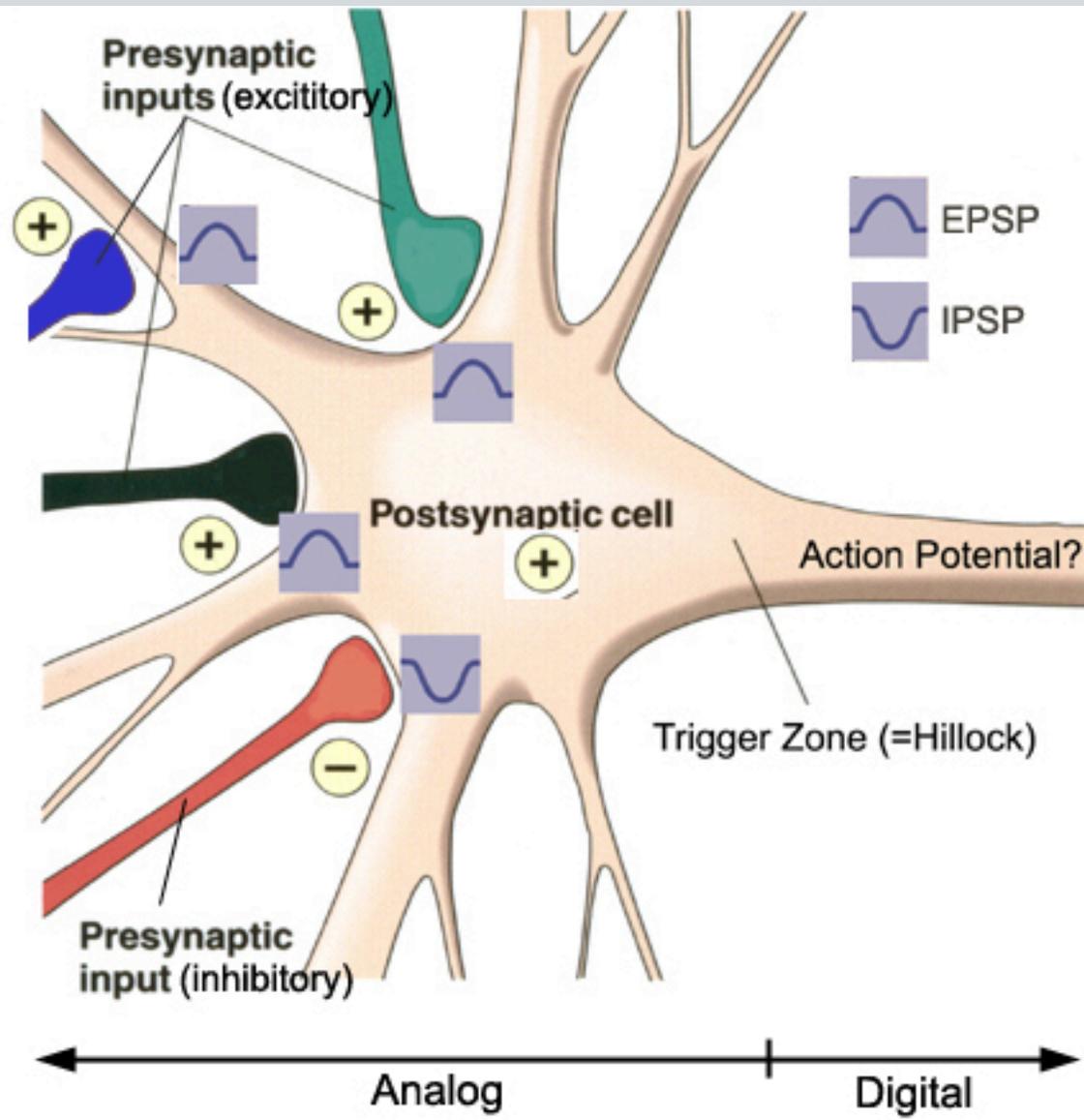


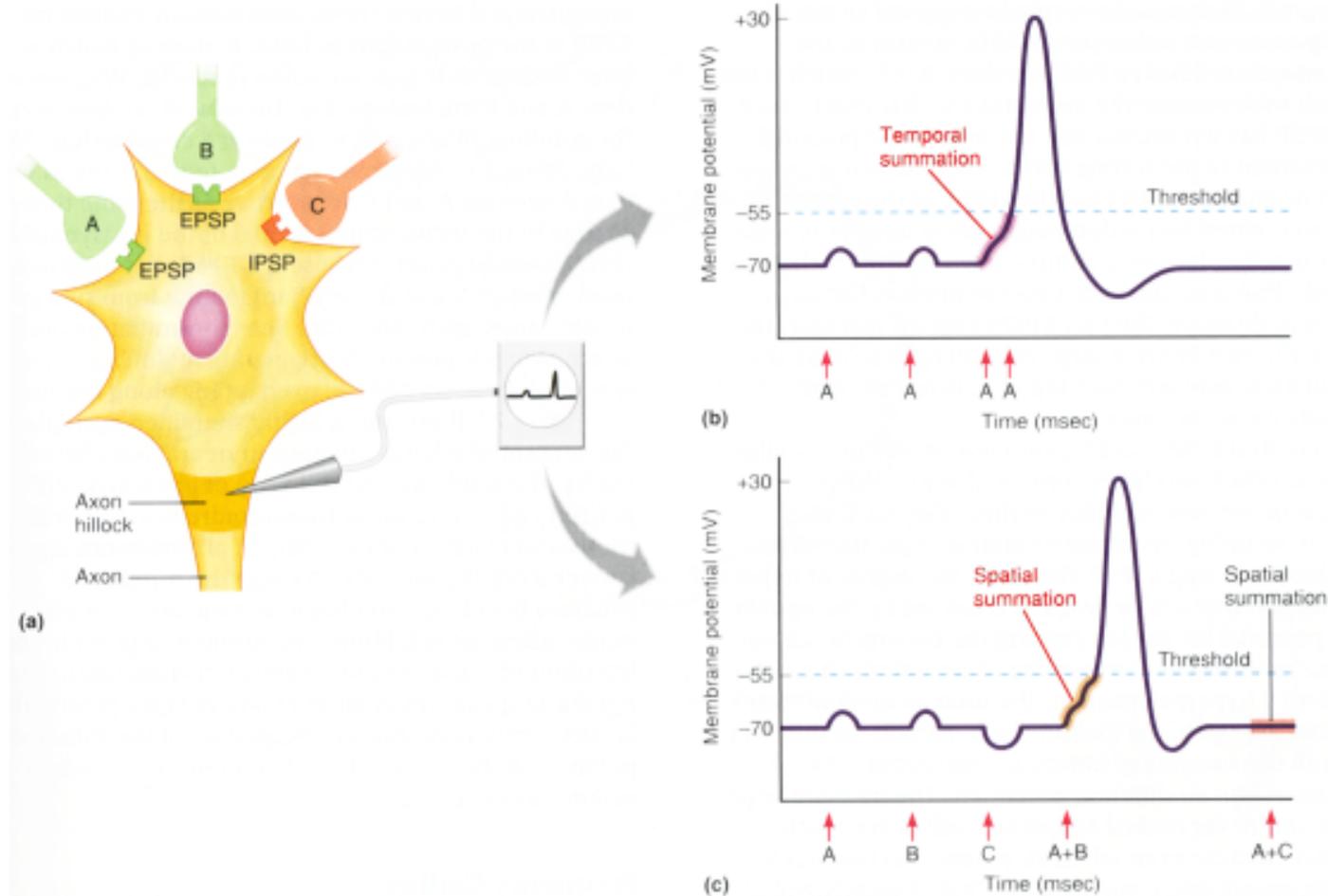
FIGURA 7-7

La costante di spazio (λ) modifica l'efficienza della propagazione elettrotonica dei potenziali sinaptici. Il potenziale d'azione di una cellula a evoca potenziali sinaptici nelle cellule b e c. Nel punto d'origine, i due potenziali sinaptici sono di uguale ampiezza e percorrono la stessa distanza sia nella cellula b che in quella c. L'ampiezza del potenziale sinaptico, che arriva nella zona d'innescamento della cellula b, è tuttavia molto maggiore di quella del potenziale che arriva nella cellula c perché la costante di spazio dei dendriti di b è molto maggiore (1 mm) che non quella dei dendriti di c (0,1 mm).

Integrazione del segnale sinaptico



La sommazione temporale e spaziale



- **Potenziale di membrana a riposo:** potenziale che si registra ai lati della membrana di una cellula a riposo. Ha valori sempre negativi (range: - 15 a - 90 mV).

- **Potenziale sinaptico (locale):** si trasmette con decadimento, è graduale (l' ampiezza varia in modo proporzionale all'intensità dello stimolo che lo ha generato), ha una durata simile a quello dello stimolo, è sommabile temporalmente e spazialmente, non presenta refrattarietà.

“I potenziali locali seguono abbastanza fedelmente l'andamento dello stimolo, possono comunicare in modo diretto l'informazione sulla sua durata e sulla sua intensità”

- **Potenziale d'azione:** ha un ampiezza invariabile che non dipende dall' ampiezza dello stimolo purché superi la soglia, possiede una fase di *depolarizzazione* e una di *ripolarizzazione*, segue la legge del “tutto o nulla” quindi è transitorio e non è sommabile in ampiezza, presenta la refrattarietà (mentre si sta generando un potenziale d'azione la membrana diviene transitoriamente ineccitabile).

“ Un singolo potenziale d'azione è un evento di ampiezza e durata invariabile, può rilevare solo l'esistenza dello stimolo che lo ha evocato. La frequenza con la quale i potenziali d'azione si ripetono (scarica di potenziali d'azione) è l'unico parametro variabile che cresce in funzione dell'intensità dello stimolo (modulazione in frequenza delle scariche di potenziali d'azione)”