

LEZIONE 3

POTENZIALE D'AZIONE

Quand'è che un individuo viene definito clinicamente *morto*? Quando non si registrano PdA a livello cardiaco. Quand'è che un qualcuno non ha attività celebrale? Quando non si registra PdA a livello celebrale, e così via.

Senza PdA non c'è vita, non c'è comunicazione, non c'è amore. Ma, senza il PdM, non ci sarebbe PdA.

Il potenziale di azione è una *risposta attiva*, rapida variazione del PdM in cui da valori negativi si passa a valori superiori allo zero, per poi tornare al valore di riposo.

Il **potenziale di azione** è una *rapida depolarizzazione della membrana che permette comunicazione tra cellule*. Si ha nelle *cellule eccitabili*, che sono cellule nervose, muscolari e ghiandolari.

È indispensabile per la trasmissione dei messaggi, infatti permette:

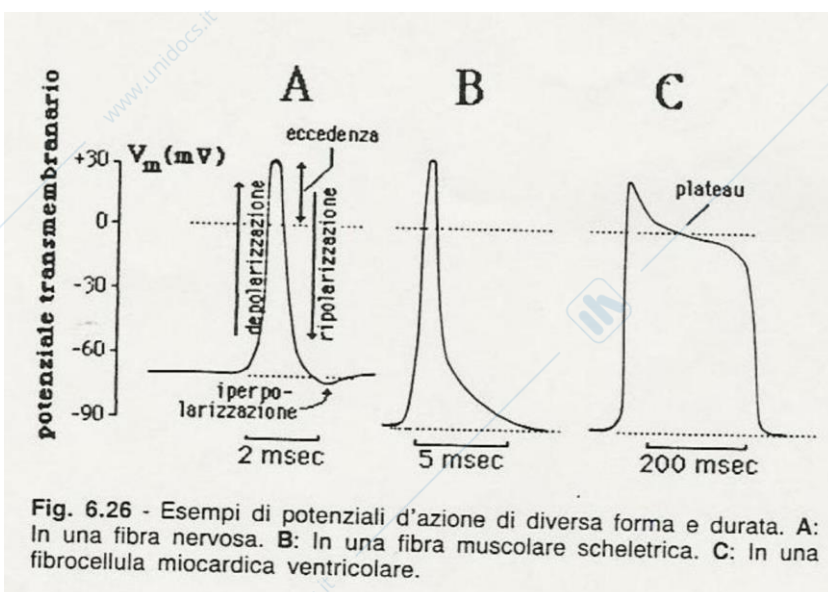
- La trasmissione rapida di informazioni su lunghe distanze nelle fibre nervose e muscolari.
- Il controllo delle risposte di effettori come la contrazione muscolare e il rilascio di neurotrasmettitori e ormoni.

I PdA non si sommano.

Potenziale di azione: rapida variazione del potenziale di membrana che segue cronologicamente lo stimolo ma evolve indipendentemente da esso.

Potenziale di azione: rapida depolarizzazione seguita dal ritorno al potenziale di membrana.

Una cellula è capace di generare potenziale di azione grazie alla presenza di canali ionici voltaggio-dipendenti della sua membrana: è infatti ad una sequenza di attivazione, chiusura ed eventuale inattivazione di questi canali ed alle conseguenti variazioni di permeabilità ionica sono dovute le successive fasi di un PdA.

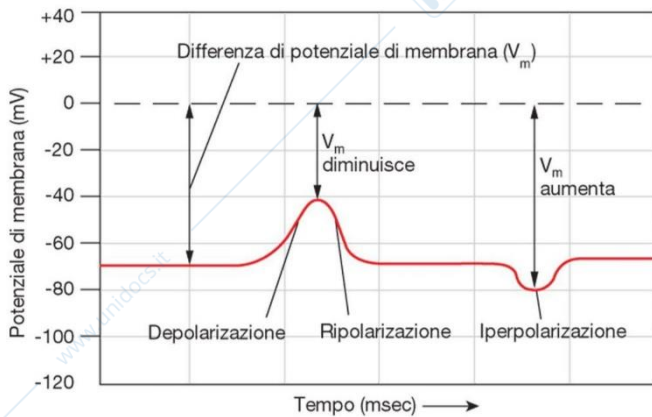


➔ Quindi ce ne sono diversi tipi, variazione del PdM capaci di propagarsi come PdA oppure capaci di essere autoriproducibili, o essere variazioni del PdM più localizzati, variazione di potenziale su grafici dove in ascisse c'è il tempo in ms e variazioni di voltaggio in millivolt in ordinata.

È importante guardare con attenzione un grafico, per interpretarne i valori, per capire se si parla di PdM o PdA.

Il PdA ripeto è rapida variazione di PdM che segue lo stimolo ma che è totalmente indipendente da esso.

Il PdM dipende dai gradienti di concentrazione dei diversi ioni e dalla permeabilità della membrana a quegli ioni, quindi il PdM può variare in seguito a eventi elettrici, meccanici o chimici, si parla di uno *stimolo*. Per variare il PdM basta il movimento di pochissimi ioni, non c'è praticamente variazione della concentrazione. Poiché gli ioni sono particelle dotate di carica elettrica è evidente che un flusso ionico è in realtà una corrente ionica che attraversa la membrana e quindi variazioni del PdA sono segnali elettrici.



Se il potenziale di membrana diventa meno negativo la cellula di depolarizza, se il potenziale di membrana diventa più negativo la cellula di iperpolarizza.

La figura mostra una registrazione del potenziale di membrana in funzione del tempo.

L'elettrodo extracellulare è posto a 0mV e l'elettrodo intracellulare registra la differenza del potenziale di membrana. Il potenziale di membrana (V_m) parte con un valore stazionario a riposo di -70 mV. Quando la traccia si muove verso l'alto (diventa

meno negativa), la differenza di potenziale tra l'interno della cellula e l'esterno (0mV) diminuisce, e si dice che la cellula è **depolarizzata**.

Un ritorno al potenziale di membrana a riposo è chiamato **ripolarizzazione**. Se il potenziale a riposo si allontana da 0mV, il potenziale di membrana diventa più negativo, la differenza di potenziale è aumentata e la cellula si è **iperpolarizzata**.

Attraverso la membrana delle cellule si genera un potenziale elettrico, a causa della differente concentrazione di ioni all'interno e all'esterno della cellula e dalla differente permeabilità della membrana ai vari ioni. Una depolarizzazione, in biologia, è la diminuzione del valore assoluto del potenziale di membrana di una cellula. Così, quando il potenziale di membrana di una cellula si avvicina allo zero, si ha una depolarizzazione. Quando, al contrario, il potenziale di membrana viene modificato in direzione contraria, aumentando il suo valore assoluto, avviene una iperpolarizzazione.

POTENZIALI ELETTRICI

➤ **Potenziali d'azione**

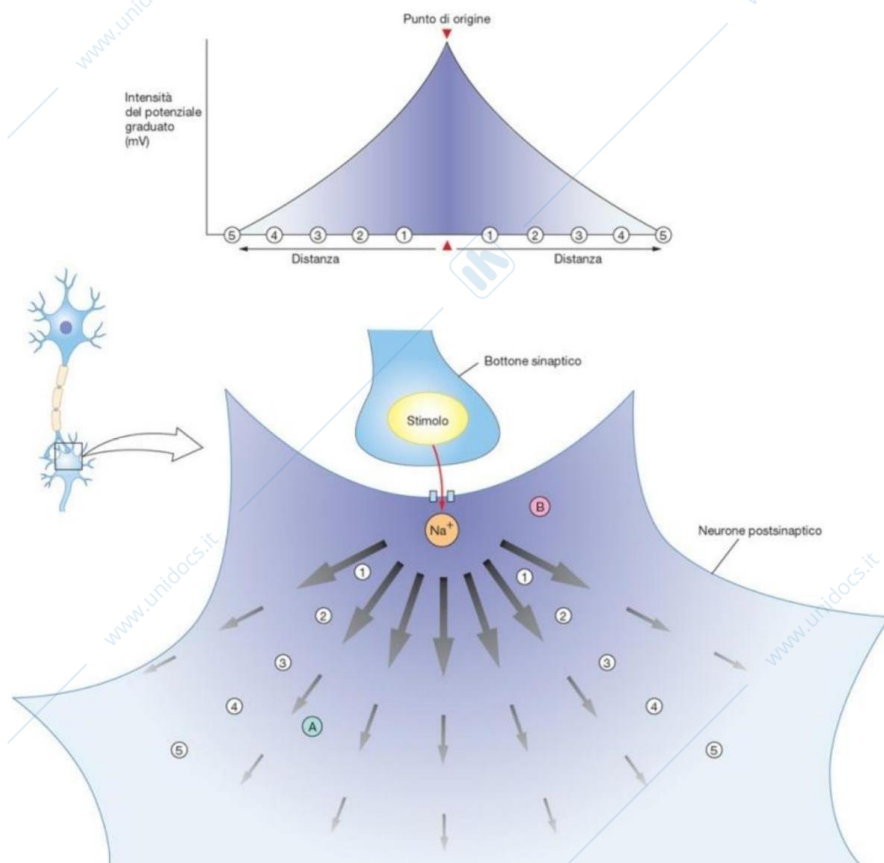
Ampie depolarizzazioni di ampiezza costante che possono viaggiare su lunghe distanze sempre con la stessa ampiezza. Sono il mezzo d'azione delle cellule nervose ed eccitabili.

➤ **Potenziali graduati, elettrotonici o locali**

Hanno intensità variabile, si estendono per piccole distanze e si smorzano viaggiando lungo la cellula. Servono per le comunicazioni a breve distanza.

Il termine *graduato* sta ad indicare che possono avere diversi valori della loro entità di depolarizzazione e iperpolarizzazione.

Il termine *locali* indica che si risentono nel punto in cui hanno interagito con lo stimolo o c'è stato il passaggio di cariche elettriche, cioè si risentono in aree piccole e specifiche della membrana. Quindi servono a comunicare se la distanza è breve.



Il potenziale graduato o elettrotonico o locale si risente in un punto e poi col tempo, passando il punto dove si è generato, diminuisce nella sua azione.

I potenziali graduati riflettono l'intensità e la forma dello stimolo (corrente) che li ha generati: maggiore è l'intensità dello stimolo e maggiore sarà l'ampiezza della variazione del potenziale di membrana.

Flusso locale di corrente: onda di depolarizzazione che si diffonde nella cellula diminuendo via via che si allontana dal punto di stimolazione.

Nei sistemi biologici il flusso di corrente è il movimento netto di cariche elettriche positive.

L'intensità dei potenziali graduati diminuisce perché:

I motivi per cui abbiamo la diminuzione della corrente nello spazio e nel tempo sono collegati alle caratteristiche di membrana e cellulari.

- C'è dispersione di corrente, la membrana non è un buon isolante e alcune cariche positive fuoriescono.
- Il citoplasma oppone resistenza al flusso di elettricità.

Un esempio è che dove abbiamo questo passaggio di corrente si risente di più, dove nell'immagine il colore si sfuma diminuisce. Si parla di potenziali graduati perché li ritroviamo nella neurofisiologia e perché sono la variazione del potenziale di membrana su cui si instaurerà il potenziale d'azione, sono quindi collegati.

Prima si genera un potenziale graduato e su questo, se si supera il valore soglia, si genera il potenziale d'azione.

Quindi se i potenziali graduati depolarizzano la membrana ad un livello minimo, detto *valore soglia*, si ha il potenziale d'azione.

Il potenziale d'azione:

- Ha una soglia (ca 15 mV) di depolarizzazione
- Segue la legge del tutto o nulla
- Ha refrattarietà, durante un PdA per un certo tempo non se ne genera un altro.

Eccedenza o overshoot: porzione del PdA che supera gli 0mV.

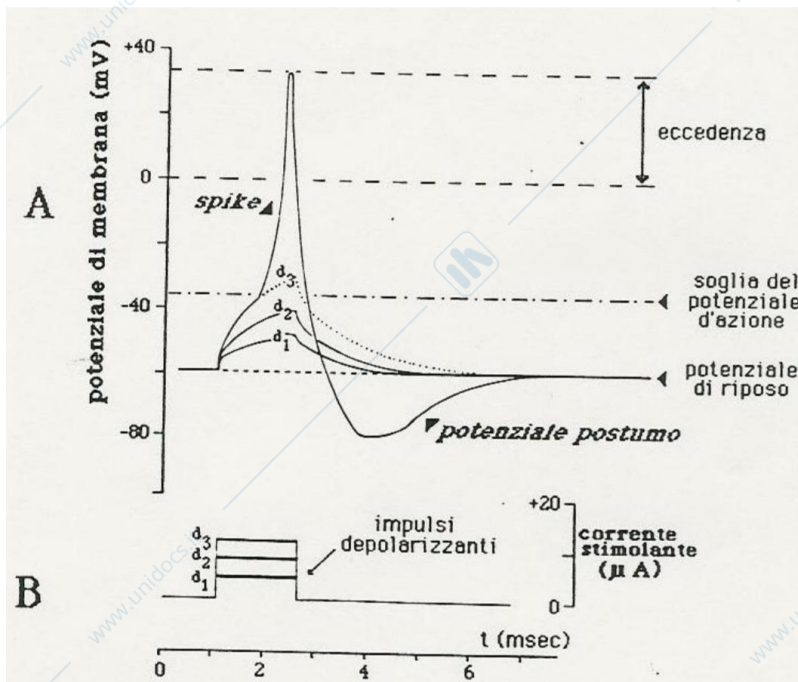


Fig. 6.27 - Rappresentazione semi-schematica dei potenziali sottiliminari e del potenziale d'azione in una fibra nervosa (A), evocati da impulsi di corrente depolarizzante (B) di intensità crescente (d1, d2, d3). Il potenziale d'azione insorge in corrispondenza dello stimolo d3 che supera la soglia (che è cioè sopraliminare), mentre gli altri stimoli sono inefficaci perché sottiliminari.

1. Rappresentazione semi-schematica dei potenziali sottiliminari e del potenziale di azione in una fibra nervosa.

Il segnale di corrente lo misuriamo in ampere, in questo caso nano ampere. Basta una piccola variazione della corrente per generare un potenziale di membrana; qui è mostrato un neurone in cui ho un elettrodo attraverso il quale faccio passare la corrente e mi permette di registrare le variazioni del potenziale di membrana. C'è un grafico in cui in ascissa abbiamo il tempo di solito sono millisecondi e in ordinata (figura costituita da due grafici) variazioni del potenziale di membrana che vanno da valori di -100mV a circa +40mV. E poi c'è il passaggio di corrente sempre indicato da un onda quadra.

Noi abbiamo un potenziale di riposo, di circa -65mV; se vado a valori positivi ho una depolarizzazione, a valori negativi ho una

iperpolarizzazione. A seconda del tipo di corrente posso avere iper o depolarizzazione. Se faccio entrare cariche negative ho iperpolarizzazione (segnale di corrente in uscita). Nel caso in cui io ho un ingresso di corrente positiva, che porta una risposta passiva, la variazione elettrotonica ha una forma passiva, segue l'andamento dello stimolo attraverso quale ho la variazione di corrente.

Un ingresso di corrente può portare a una variazione del potenziale per un certo periodo poi si torna a un valore iniziale senza superare la soglia. Se aumento l'intensità di corrente in ingresso e arrivo ad un valore soglia la risposta cambia completamente, non segue più la forma dello stimolo, ma si dice che segue un andamento nel tempo che ha caratteristiche proprie, si parla di potenziale d'azione, si supera lo zero fino a +30/+40 mV.

2. 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).

Aumentando l'intensità della corrente (importante), non cambia il potenziale d'azione, ma abbiamo un numero maggiore di potenziali d'azione. C'è una relazione tra intensità di passaggio di corrente con l'intensità di arrivo a

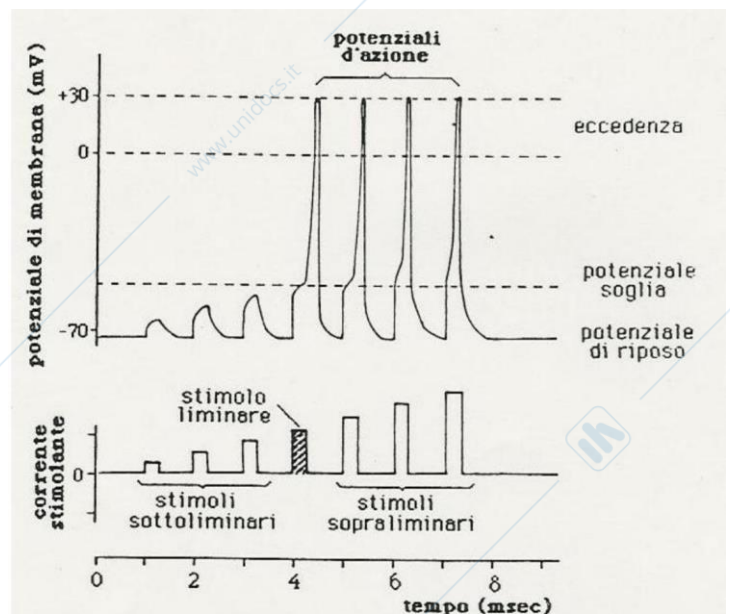


Fig. 6.28 - Rappresentazione schematica della relazione tra l'intensità degli impulsi di corrente che agiscono da stimoli su una fibra nervosa (in basso) e le risposte che essi evocano (in alto). La legge del "tutto o nulla" è dimostrata dal fatto che l'ampiezza del potenziale d'azione evocata dallo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

uno stimolo e frequenza. È una risposta **tutto o nulla**; quando c'è ha sempre la stessa ampiezza.

Aumentando il valore che supera la soglia non aumenta l'ampiezza del potenziale d'azione, ma il numero nell'unità di tempo caratteristica che permette di avere sensazioni di intensità diversa o movimenti che si prolungano per più tempo.

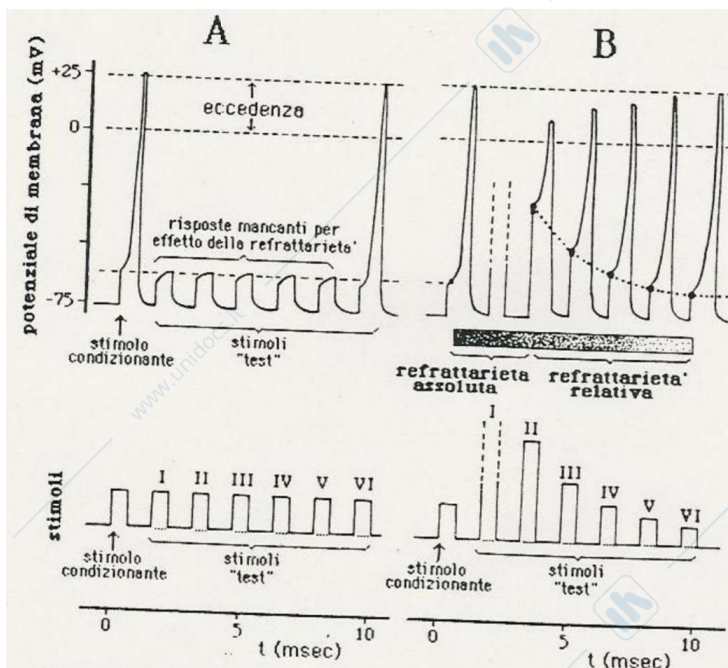
Il potenziale d'azione è la risposta attiva che abbiamo nelle fibre nervose e muscolari e permette il passaggio di informazioni.

Bisogna saper descrivere cosa avviene quando il passaggio di corrente è sotto soglia e quando è sopra soglia. Quindi un flusso passivo di corrente lungo un assone porta ad una intensità di corrente che non supera la soglia, può aumentare lo stimolo e quindi questo può avere un valore maggiore, ho una depolarizzazione maggiore nel punto in cui ho introdotto la corrente, e minore lungo l'assone o la fibra muscolare.

Se invece si genera il potenziale d'azione, la depolarizzazione supera la soglia. Io ottengo la stessa risposta lungo tutto l'assone. Il potenziale elettrotonico è una risposta locale passiva che non si propaga e tende a diminuire nello spazio e nel tempo. Se invece si supera la soglia ho la generazione del potenziale d'azione. Noi abbiamo sempre la stessa risposta lungo la cellula o l'assone che noi consideriamo.

Quindi aumentando il punto depolarizzante si cambia la forma e poi si genera il potenziale d'azione, una volta superata la soglia non cambia il tipo di potenziale, ma aumenta la frequenza.

Bisogna avere un'entità di circa **15mV** per il potenziale d'azione, quindi da -70mV si dovrà andare intorno ai -50mV perché si superi la soglia. Segue la legge del tutto o nulla: o non c'è o c'è ed ha caratteristiche indipendenti dallo stimolo.



Inoltre ha **refrattarietà** durante il potenziale mentre uno si sta generando non se ne può generare un altro, questa è la caratteristica per cui ha sempre la stessa forma, non si può sommare. I potenziali locali invece si possono sommare quindi se faccio passare una corrente e poi un'altra l'entità di corrente aumenta. Nel potenziale d'azione finché non si esaurisce non se ne può generare un altro. Non è una risposta sommabile per questo ha sempre la stessa ampiezza e la stessa forma (in caso aumento frequenza).

Si parla di **refrattarietà assoluta** in cui non si può generare un secondo potenziale d'azione, o **refrattarietà relativa** in cui nella parte finale si ha la possibilità di generarlo.

Il potenziale d'azione è una risposta attiva, mentre quello elettrotonico passiva.

Dovete saper descrivere tutte le fasi che abbiamo in un potenziale d'azione. Poi abbineremo queste fasi ai comportamenti dei canali ionici. Il potenziale d'azione è la descrizione del potenziale d'azione della cellula nervosa e cardiaca.

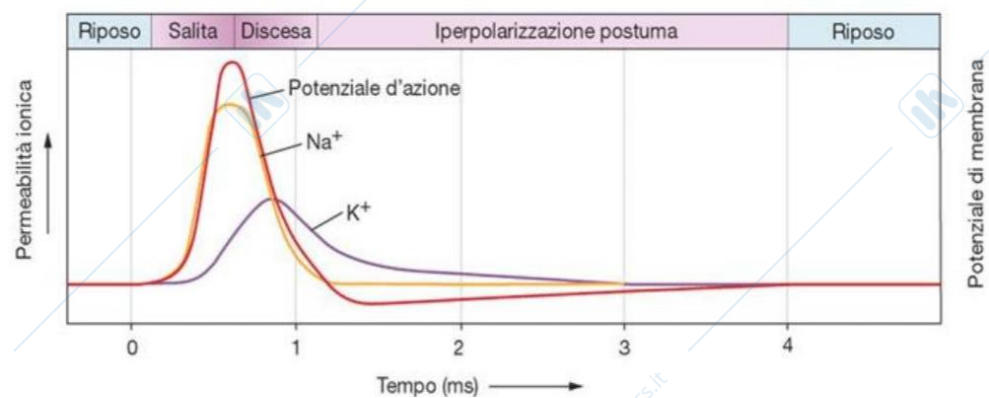
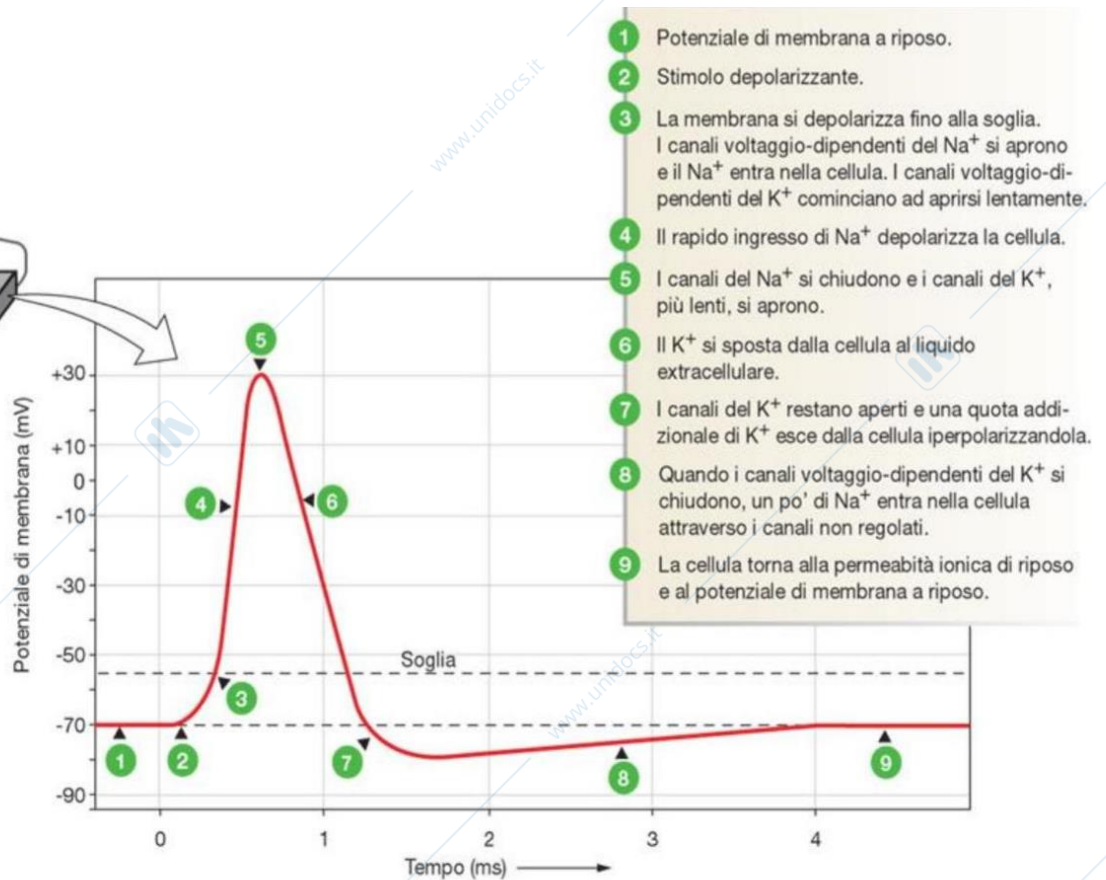
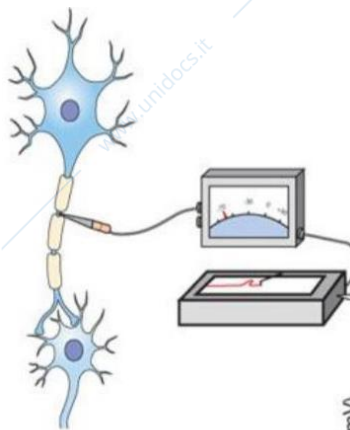
Fig. 6.29 - Il diagramma illustra il fenomeno della *refrattarietà*. A: Dopo un potenziale d'azione evocato dallo stimolo "condizionante" liminare, devono trascorrere circa 10 millisecondi prima che uno degli stimoli "test" di uguale intensità (I,II,III,IV,V,VI) ripetuti a brevi intervalli riesca ad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

Il potenziale d'azione è una variazione del potenziale di membrana dovuto all'apertura di canali voltaggio dipendenti.

Bisogna studiare le varie fasi del potenziale d'azione e le variazioni degli ioni sodio e potassio e, in questo modo, si capirà perché è tutto o nulla, perché ha refrattarietà, perché si può rigenerare.

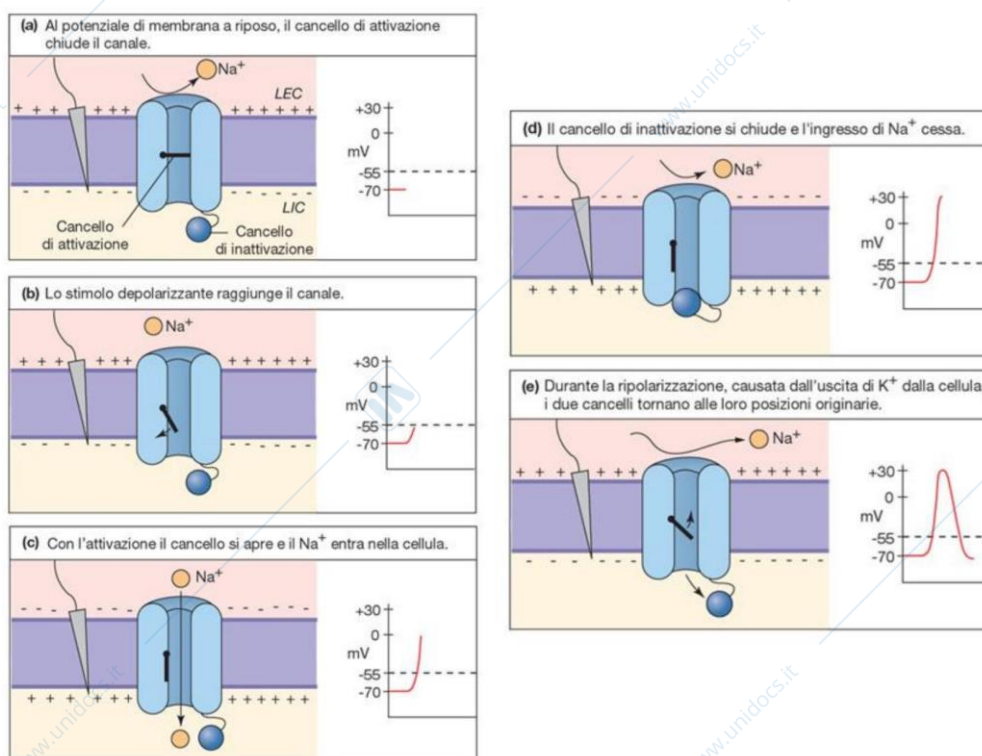
Ricordiamoci che quando abbiamo parlato di potenziale di membrana abbiamo detto che è più spostato per il potenziale di equilibrio per il potassio perché, nonostante ci sia una grossa differenza di concentrazione tra esterno ed interno per gli ioni sodio, la permeabilità per gli ioni sodio è bassa, mentre quella per il potassio è elevata.

Come si descrive un potenziale d'azione di una cellula nervosa?



- Ha un potenziale costante che è intorno ai -70 mV.
- Abbiamo il passaggio di una corrente, uno stimolo depolarizzante.
- In questo caso lo stimolo porta una depolarizzazione di circa -15-20mV, per cui nel grafico si arriva intorno ai -50mV, che è il valore soglia. La soglia è il valore del potenziale di membrana che mi apre dei canali voltaggio dipendenti per il sodio. Il sodio è principalmente concentrato all'esterno, ma con un potenziale di membrana di -70mV non riesce ad andare al suo potenziale di equilibrio, se arriva a -50mV si aprono i canali voltaggio dipendenti per il sodio, ciò sta a significare che aumenta la permeabilità al sodio. Il sodio entra. Maggiore è la differenza di concentrazione maggiore è la spinta ad entrare. Intanto i canali voltaggio-dipendenti del potassio iniziano ad aprirsi lentamente.
- L'entrata del sodio porta ad una prima una rapida depolarizzazione che addirittura supera lo zero e va verso i 30mV poiché abbiamo una grande differenza di concentrazione all'esterno e all'interno tale che il sodio tende ad andare al suo equilibrio dal punto di vista chimico, quindi si aprono questi canali per il sodio, vuol dire che è aumentata la permeabilità al sodio.
- Quando si raggiungono i valori positivi finisce la permeabilità al sodio, si chiudono i canali e si aprono quelli per il potassio che era maggiormente concentrato all'interno.
- Il potassio tende ad uscire. Quindi abbiamo una fase di ascesa al potenziale d'azione, che è dato dall'aumento della permeabilità al sodio e il suo ingresso, e una fase di ripolarizzazione dovuta al fatto che il sodio non entra più ma esce potassio.
- Si ritorna verso un valore più negativo. Questa maggior permeabilità al potassio è per un tempo lungo quindi si ha una iperpolarizzazione e poi si torna ai valori normali.

- Fase di riposo
- Fase di risalita o depolarizzazione rapida
- Fase di discesa
- Iperpolarizzazione
- E si torna ai valori di riposo



Tutto questo avviene in due tre millisecondi. Quindi è molto rapido.

I canali voltaggio dipendenti per il sodio e per il potassio non sono gli stessi: il sodio ha dei canali particolari che si aprono se il potenziale di membrana passa da -100 a -50 , se il canale da chiuso diventa inattivato, mentre i canali per il potassio durante la depolarizzazione sono chiusi, poi se questa depolarizzazione permane tendono ad aprirsi, ma con un passaggio di ioni in senso opposto.

Quindi i canali per il sodio hanno un comportamento più complicato. Se la depolarizzazione permane prima si apre e poi resta inattivato, mentre il canale per il potassio è solo aperto o chiuso.

Durante la generazione del potenziale d'azione cambiano le permeabilità, quindi cambia la possibilità del sodio di entrare o uscire; il cambio di permeabilità dipende dall'apertura di canali voltaggio dipendenti, canali che si aprono se ho una variazione del voltaggio del potenziale di membrana.

Importante è la permeabilità il cui valore può cambiare perché dipende dalle situazioni della membrana nei rapporti di un determinato ione, le concentrazioni sono sempre le stesse, ma, se lo ione possa passare o meno, dipende dalle permeabilità.

Quindi possiamo seguire le variazioni dei potenziali d'azione seguendo l'andamento dei canali voltaggio dipendenti per il sodio.

A riposo il potenziale è -70 i canali sono chiusi, quando si supera la soglia il canale si apre, se la depolarizzazione continua il canale si inattiva, poi si chiude e si apre quello per il potassio.

Noi possiamo seguire l'andamento del potenziale d'azione che è alla base della vita dell'organismo.

Circuiti a feedback responsabili delle modificazioni del potenziale di membrana durante un potenziale d'azione.

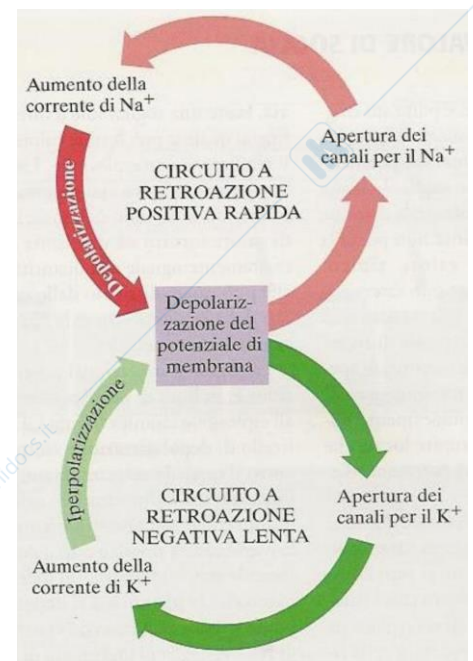
La depolarizzazione della membrana attiva rapidamente un circuito a feedback positivo alimentato dall'attivazione voltaggio-dipendente della conduttanza per il sodio.

Questo fenomeno è seguito dalla più lenta attivazione di un circuito a feedback negativo quando la depolarizzazione attiva la conduttanza per il potassio, che contribuisce a ripolarizzare il potenziale di membrana e concludere il potenziale d'azione.

Circuito a retroazione positiva rapida

L'ingresso di sodio e la sua dipendenza da voltaggio è un esempio di feedback positivo in cui l'ingresso di sodio sposta il valore di potenziale e fa aprire ulteriori canali, il potenziale d'azione in inglese viene definito spike, sparo, qualcosa di molto rapido che non posso modificare mentre sta avvenendo perché l'ingresso di sodio potenzia l'ingresso di sodio, è un circuito a **feedback positivo** o a retroazione positiva. Mentre il canale del sodio è uno dei canali che va più lentamente e che, pian piano che ritorna, la ripolarizzazione ritorna ai valori iniziali.

Vi ho detto perché la soglia, perché tutto o nulla, perché una volta che è iniziato, essendoci alla base dell'ingresso di sodio un meccanismo a feedback positivo, non si può fermare e quindi il meccanismo va avanti e abbiamo la risposta rapida ed esplosiva. Meccanismo molto forte e attivo.



Circuito a retroazione negativa lenta

Nel periodo refrattario il potenziale d'azione non si somma perché i canali per il sodio si aprono e durante la depolarizzazione va avanti con un **meccanismo autorigenerativo** alla massima velocità. Quindi, se vado già alla massima velocità più di quelli che entrano non ne possono entrare, quindi io non posso riattivare. Durante quella fase poi, la fase refrattaria dura praticamente quasi tutta la durata del potenziale d'azione, perché questi eventi sono talmente veloci, che non posso aumentarne la velocità, tutti i canali sono già occupati. Quando i canali sono inattivi è come se avessero non una semplice porta chiusa con lo scatto, ma con tutte le mandate, quindi non riesco ad aprirla in nessun modo.

LE FASI DEL POTENZIALE D'AZIONE

Tutte le fasi del potenziale d'azione si spiegano con l'apertura dei canali sodio-potassio con il loro comportamento nel tempo, perché le correnti sono dovute ai canali.

❖ **Soglia**

Si supera il valore soglia di depolarizzazione quando a causa della depolarizzazione si arriva ad un valore di potenziale per cui la corrente in ingresso di sodio supera quella in uscita di potassio e parte il processo auto-rigenerativo.

❖ **Legge del tutto o nulla**

Una volta che lo stimolo ha innescato i diversi eventi ionici il PdA si genera e dipende esclusivamente dalle cinetiche di attivazione e disattivazione dei canali ionici sodio e potassio. Anche se aumento l'ampiezza dello stimolo non aumenta la velocità delle reazioni.

❖ **Periodo refrattario**

Dipende dal doppio cancello dei canali per il sodio.

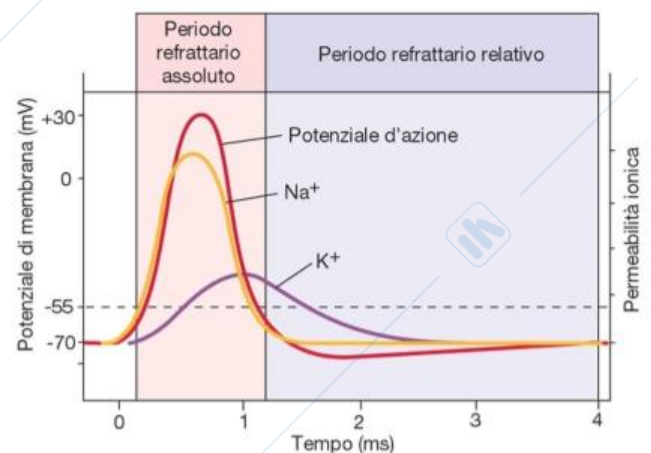
○ Periodo refrattario assoluto

Durante la depolarizzazione: la velocità di attivazione dei canali ionici del sodio va avanti con un meccanismo autorigenerativo alla massima velocità e quindi un ulteriore stimolo non può modificare la risposta.

Durante la fase di ripolarizzazione: i canali sono inattivati (autoinattivazione dovuta alla differenza di potenziale) e uno stimolo non li riattiva, si deve tornare verso valori simili al PdM.

○ Periodo refrattario relativo

Alcuni canali del sodio sono di nuovo nella situazione di poter essere attivati, ma serve uno stimolo di ampiezza molto grande per attivarli e essendo alta la permeabilità al potassio si riesce a depolarizzare la membrana soltanto con grande intensità di stimolazione (aprendo molti canali del sodio). I PdA a causa del periodo refrattario non possono sovrapporsi o tornare indietro



Quindi nel periodo refrattario relativo stiamo ritornando verso un valore di ripolarizzazione minore, i canali del sodio da chiusi ad aperti, a inattivati ritornano chiusi. Una forza maggiore riesce ad aprire i canali. È la fase finale in cui siamo tornati a valori molto bassi per il sodio, quindi la conseguenza è che non si possono sovrapporre e non può nemmeno tornare indietro il potenziale d'azione, se ho un ingresso di corrente si ferma in un punto può rigenerarsi anche per lunghezze elevate, per metri, però non può tornare indietro. Quindi se si genera in un punto può andare sia a destra che a sinistra, ma non si rigenera nello stesso punto. Si rigenera un altro potenziale dove si è formato il primo solo se reintroduco una corrente.

La generazione del potenziale d'azione si può bloccare andando a bloccare i canali voltaggio dipendenti per il sodio e questo viene fatto ad esempio se parliamo di *anestesia*, che è la mancanza di sensazioni o di dolore perché vengono introdotte delle sostanze che bloccano i canali voltaggio dipendenti per il sodio. Tutte le sostanze che bloccano questi canali fanno sì che non si abbia l'attività cellulare.

Anche il veleno è qualcosa che blocca il potenziale d'azione e va a bloccare o la contrazione muscolare, in maniera particolare la respirazione, o blocca l'attività nervosa e l'attività del cuore per cui abbiamo la morte.

In un singolo PdA gli ioni che attraversano la membrana sono pochissimi, quindi le concentrazioni Restano praticamente invariate. Dopo una serie di PdA c'è una variazione delle concentrazioni, anche se minima, ed è compito della pompa sodio potassio riportare le concentrazioni ai valori iniziali. Ma la spesa energetica è molto bassa,

❖ **Conduzione**

Una caratteristica del PdA è la capacità di auto-propagarsi o auto-rigenerarsi e si parla di conduzione del PdA lungo la cellula eccitabile.

Il PdA ha carattere propagato, cioè tende naturalmente a spostarsi dalla zona di membrana dove viene generato alle aree vicine dove si trasmette in forma del tutto identica a se stesso, come un'onda di ampiezza costante lungo tutta la membrana.

Per avere PdA c'è una zona di membrana negativa all'esterno rispetto all'interno e a ciò corrispondono gradienti di potenziale in senso longitudinale che generano delle correnti elettriche nei mezzi intra ed extra cellulari e queste sono correnti elettrotoniche o locali.

Le correnti elettrotoniche depolarizzanti vanno dalle regioni attive verso quelle inattive portandole verso il valore soglia per un nuovo PdA. Il PdA si propaga grazie al ripetersi del processo sequenziale di depolarizzazione e ripolarizzazione.

Nel PdA la depolarizzazione è 5 volte superiore al valore soglia e quindi la zona eccitata è capace di depolarizzare le zone vicine

Quindi questo concetto è importante, il potenziale d'azione è capace di auto propagarsi.

Considerando il potenziale d'azione (variazione rapida del potenziale di membrana) una volta che si è generato, possiamo notare due caratteristiche: la prima che la variazione di cariche è sempre molto piccola come abbiamo visto anche nel potenziale di membrana, la seconda che per tornare esattamente nella situazione di riposo del potenziale di membrana noi abbiamo bisogno della pompa sodio potassio. Quindi il potenziale d'azione viene definito una risposta attiva, è un qualcosa

che consuma tanta energia nell'organismo proprio perché utilizza la pompa sodio potassio, cioè richiede l'utilizzo di un trasporto attivo che consuma energia.

Consideriamo che il potenziale d'azione si genera nelle cellule nervose, nelle fibre muscolari, che sono cellule di grandi dimensioni. Quando io parlo di propagazione intendo che il potenziale d'azione si è generato in un punto, una zona in cui ci sono delle correnti, c'è un movimento di cariche, questo movimento di cariche si propaga, si dice che c'è un fronte d'onda, e va sia a destra che a sinistra dal punto di formazione.

Si propaga perché l'ingresso di cariche è tale che si diffonde e fa da autostimolo. Quindi in questa che io posso considerare una fibra mielinica il potenziale d'azione si genera in un punto e poi si propaga sia a destra che a sinistra. La retroattività significa che nel punto in cui io ho inserito le cariche non si può rigenerare fino a che non è finito tutto il potenziale d'azione.

Autopropagarsi: lo spostamento di cariche che genera il primo crea un fronte d'onda che porta il potenziale d'azione lungo tutta la fibra muscolare, ecco perché è un sistema di comunicazione. L'importante è superare la soglia ed ha sempre le stesse caratteristiche.

La disposizione dei canali voltaggio dipendenti lungo la cellula o fibra è uniforme. Ha un suo tempo di propagazione perché deve avere le cariche che si spostano, aprono i canali, abbiamo tutti i passaggi che abbiamo detto, e quindi c'è un tempo di propagazione. Tempo che dipende principalmente dal diametro della fibra. Però, se parlo di fibre muscolari va bene questo, e anche di quelle nervose perché ho una disposizione regolare di canali, la corrente si genera in un punto, e si diffonde tale da generare il potenziale d'azione in un altro punto e così via.

Propagazione di un potenziale di azione

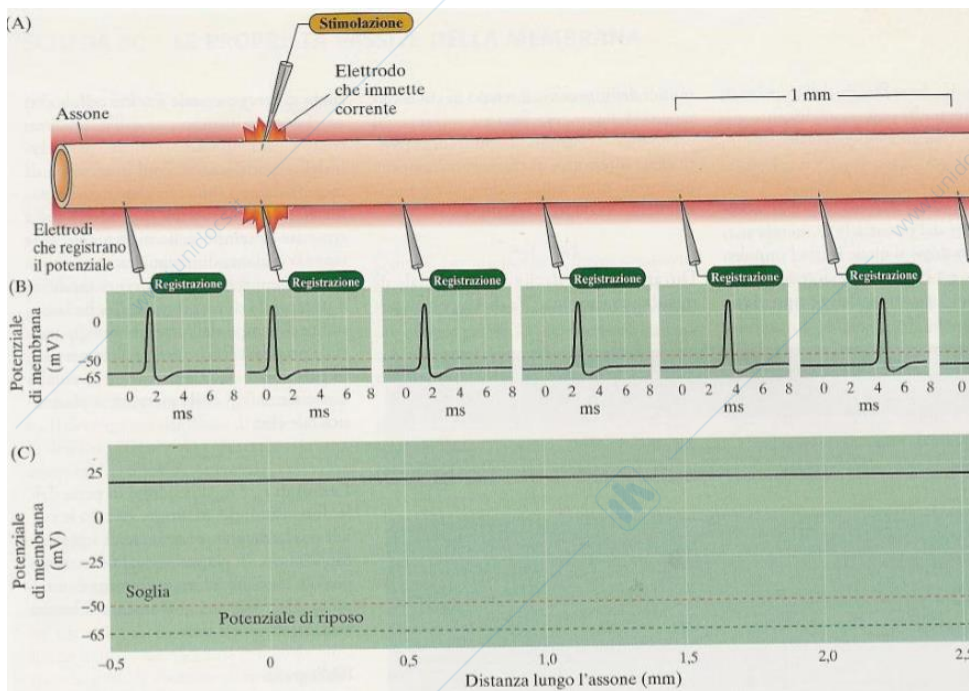


Figura A: in questo apparato sperimentale, un elettrodo evoca un PdA iniettando un flusso di corrente soprasoglia.

Figura B: risposte dei potenziali registrate nei punti indicati dai microelettrodi.

L'ampiezza del PdA è costante per tutta la lunghezza dell'assone, anche se il tempo di comparsa del PdA è ritardato all'aumentare della distanza.

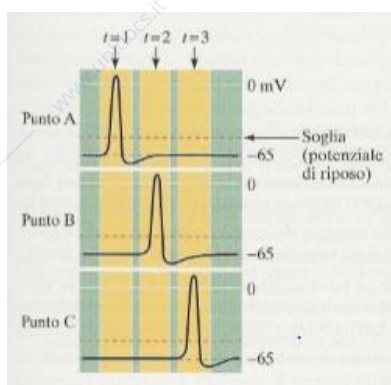
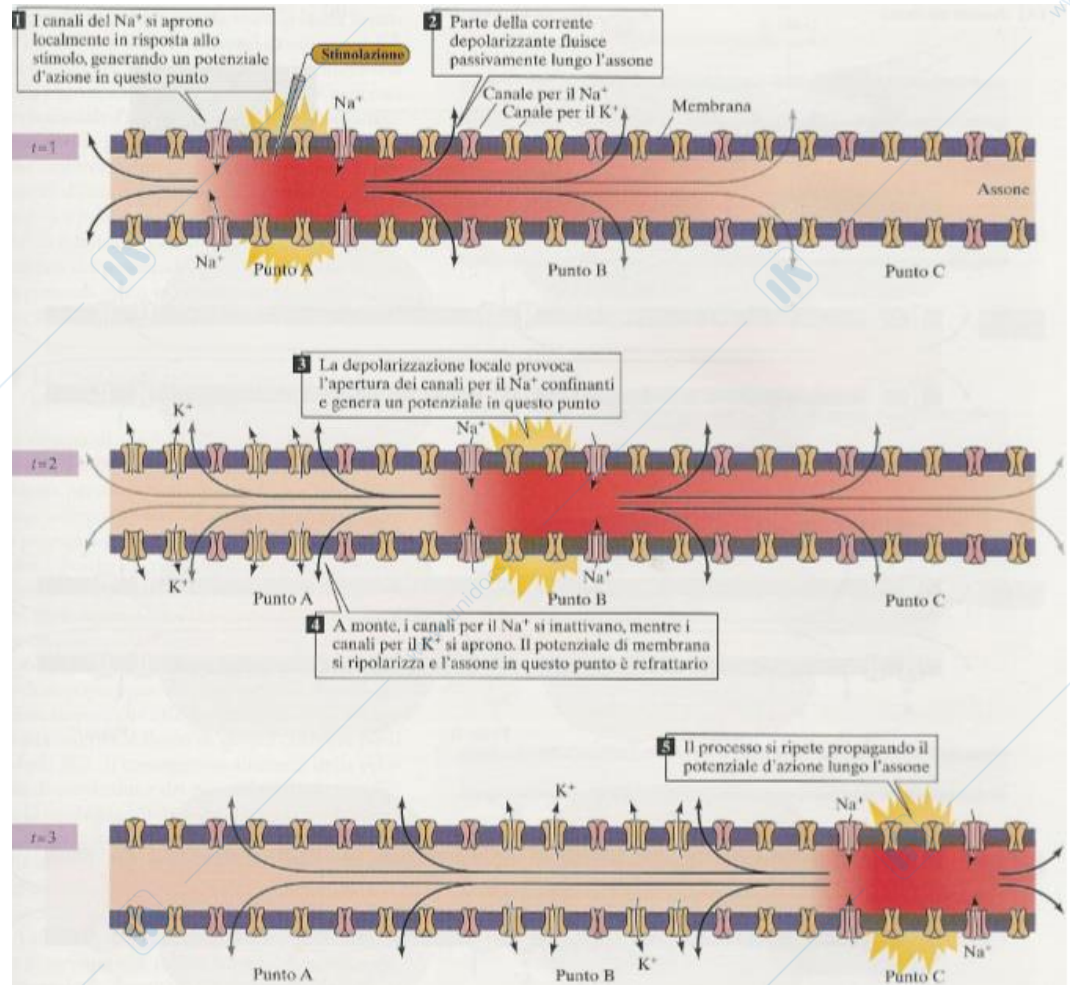
Figura C: L'ampiezza costante di un PdA (linea nera continua) misurata a diverse distanze.

Immagine: Per la conduzione dei PdA sono necessari sia un flusso di corrente attivo sia un flusso di corrente passivo. La depolarizzazione in un punto lungo l'assone determina localmente l'apertura dei canali del sodio e innesca in quel punto (A) un PdA (tempo $t=1$).

La risultante corrente diretta verso l'interno fluisce passivamente lungo l'assone, depolarizzando la regione adiacente (B). In un momento successivo ($t=2$) la depolarizzazione della membrana adiacente determina l'apertura

dei canali del sodio nel punto B, dove insorge un PdA che provoca una ulteriore corrente diretta verso l'interno che di nuovo si propaga passivamente a una zona adiacente (C) più distante nell'assone.

In un momento ancora successivo ($t=3$), il PdA arriva a propagarsi ancora più lontano. Questo ciclo continua per l'intera lunghezza dell'assone.



Cambiamento del potenziale di membrana in funzione del tempo nei punti indicati.

È da notare che, man mano che il PdA si propaga, il PdM si ripolarizza per l'apertura dei canali del potassio e l'inattivazione dei canali del sodio, lasciando un'onda di refrattarietà dietro al PdA che impedisce la sua propagazione a ritroso (pannello 4).

Conduzione saltatoria: se invece ho una situazione come quella della mielinizzazione (nella fibra mielinica non ho la stessa struttura lungo tutta la fibre, ma ho dei punti maggiormente ricoperti di mielina, c'è un'alternanza di zone nodali e internodali, cioè di zone isolate dall'ambiente esterno, perché la mielina è anche isolamento, e zone in cui ho semplicemente l'assone. I canali ionici a voltaggio dipendenti per il sodio sono presenti nei punti in cui non c'è la mielina. In questo caso il potenziale d'azione si riproduce ugualmente, ma mentre prima noi avevamo che si generava in un

punto e poi si diffondeva ai lati, qui si parla di **conduzione saltatoria**, che si ha solo nelle fibre con la mielina, e diventa molto più veloce. Il principio è sempre lo stesso, ma la guaina mielinica non fa disperdere le cariche elettriche e quindi abbiamo questa conduzione, sempre con le stesse caratteristiche, ma molto più veloce.

Mentre nell'altro tutte le volte che trova dei canali che si possono aprire si genera il potenziale d'azione e questo rallenta il passaggio. Nell'evoluzione la mielinizzazione è considerata appunto positiva in quanto velocizza il meccanismo.

Ora uno si potrebbe anche chiedere, dato che poi si parla di velocità in m/s, e noi non siamo alti tanti metri, perché è considerato positivo, perché un segnale che viaggia a 100m/s può essere, diciamo, che per noi è importante, e che tutte le volte che le velocità di conduzione delle nostre fibre sia muscolari che scheletriche vengono modificate sono situazioni patologiche?

Perché, anche se noi ragioniamo con quello che riusciamo a percepire, in realtà i meccanismi che regolano le nostre informazioni sensoriali, e soprattutto quello che è un comportamento di tipo motorio, spesso hanno bisogno di avere dei tempi in millisecondi, o anche meno, che noi non ci accorgiamo ma che sono importanti per rispondere alle perturbazioni.

Quindi la mielina ha avuto il compito di velocizzare tutti quelli che sono i passaggi di informazione quindi anche i nostri tipi di risposte.

Gli organismi più semplici come appunto il calamaro non hanno assoni mielinizzati, nell'evoluzione si arriva alla mielina perché siccome vi ho detto la velocità dipende dal diametro, con la mielinizzazione si arrivano ad avere questi passaggi molto veloci con delle dimensioni molto più piccole.

Se uno dovesse raggiungere le velocità delle nostre fibre principali, con fibre amieliniche, avrebbe diametri in centimetri, sarebbe quindi un problema di dimensioni del nostro sistema nervoso.

Il famoso assone di calamaro, che di neuroni ne ha veramente pochi, si può permettere di avere assoni con diametro maggiore, noi dovremmo avere tante cellule nervose funzionanti, più evolute.

Figura A:
rappresentazione schematica di un assone mielinico.

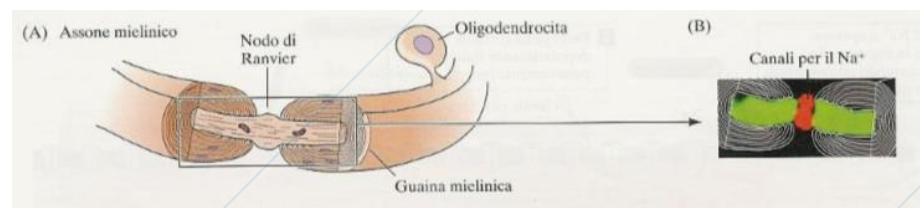
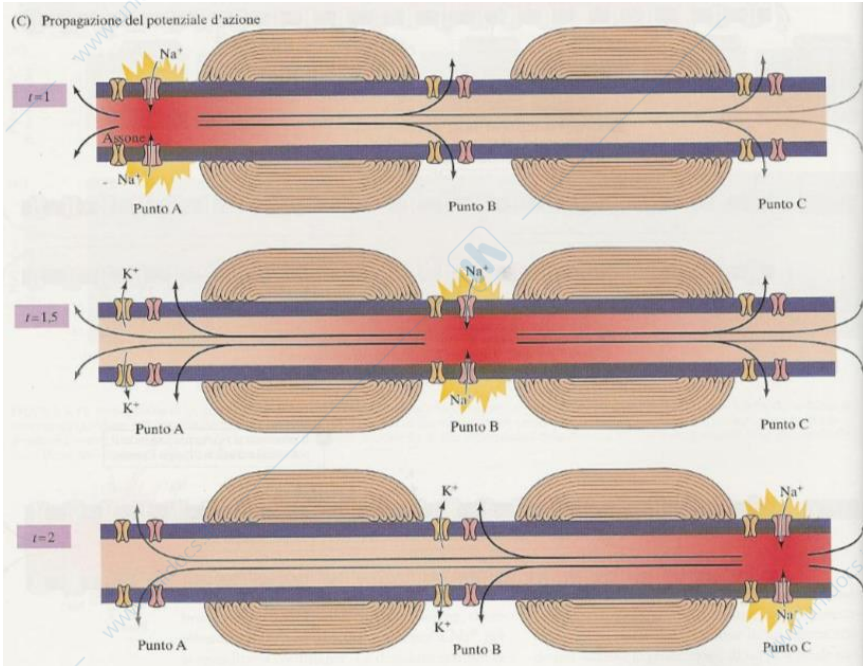
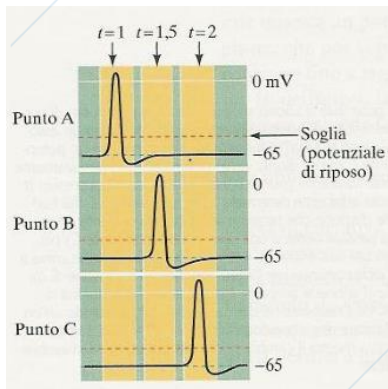


Figura B:
localizzazione dei canali per il sodio voltaggio-dipendenti (più scuro al centro, sarebbe rosso) in un nodo di Ranvier di un assone mielinico del nervo ottico. Il colore verde (più chiaro ai due lati di quello che sarebbe rosso) indica una proteina chiamata Caspr, localizzata nelle adiacenze del nodo di Ranvier.



Propagazione del PdA

La corrente locale che si sviluppa in risposta all'insorgenza di un PdA in un punto particolare fluisce localmente. Tuttavia la presenza di mielina impedisce alla corrente locale di fuoriuscire attraverso la membrana intermodale; tale corrente, di conseguenza, fluisce in un punto lungo l'assone più distante di quanto accadrebbe in assenza di mielina. Inoltre, i canali del sodio voltaggio-dipendenti sono presenti solo in corrispondenza dei nodi di Ranvier (i canali per il potassio sono presenti nei nodi di alcuni neuroni, ma non in altri).



Questa disposizione significa che la formazione di correnti attive voltaggio-dipendenti può avvenire soltanto in queste regioni prive di rivestimento mielinico. Il risultato è un notevole aumento della velocità di conduzione del potenziale di azione.

Cambiamento del potenziale di membrana in funzione del tempo nei punti indicati.

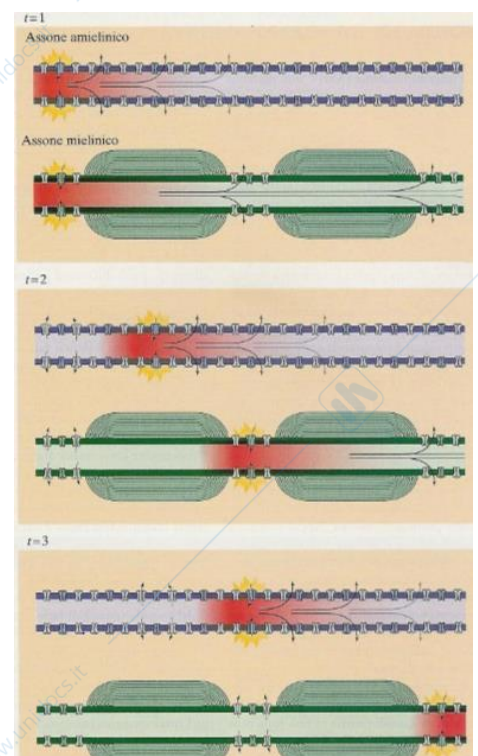
La propagazione del PdA dipende dalla velocità di conduzione che a sua volta è influenzata da:

- Diametro della fibra eccitabile. La velocità di conduzione nelle fibre nervose è maggiore se il diametro è maggiore
- Resistenza della membrana alla dispersione di corrente verso l'esterno della cellula e che è molto più alta nelle fibre mieliniche rispetto alle amieliniche perché la resistenza di membrana è maggiore.

Immagine

Nell'immagine viene fatto un confronto della velocità di conduzione di un potenziale d'azione di un assone amielinico (sopra) e un assone mielinico (sotto).

Per un maggiore chiarezza, il flusso di corrente passivo è mostrato solo nella direzione di propagazione del potenziale di azione.



Velocità di conduzione di assoni mielinici e amielinici, in funzione del loro diametro.

I dati relativi alle fibre mieliniche sono stati ottenuti dal nervo safeno di gatto a 38°C.

I dati relativi agli assoni amielinici sono stati ottenuti dalla seppia a 20-22°C.

Si noti che gli assoni mielinici hanno velocità di conduzione superiore a quella degli assoni amielinici con diametro 100 volte maggiore.

→ Consideriamo il grafico in cui ci sono due ascisse in cui è mostrato il diametro degli assoni amielinici in micron.

Ci vogliono 1000 micron per avere 1 mm.

800 micron=0,8 mm. 0,8mm è qualcosa di grande.

La velocità nell'assone gigante di calamaro è di circa

25m/s perché in ordinata c'è la velocità di

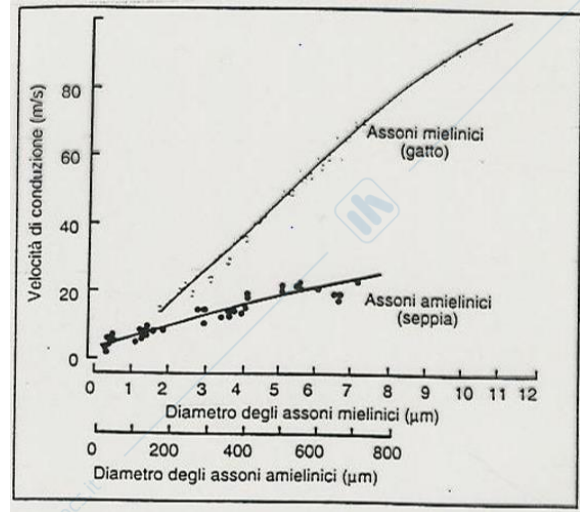
conduzione. Con gli assoni mielinici di gatto abbiamo un'ascissa che va da zero a 12 micron, quindi 12 micron sono

0,012mm. Tra 800 micron e 12 micron c'è una bella differenza.

La mielinizzazione fa sì che 10 micron (semplificando) hanno una velocità di 100m/s.

Capite che per raggiungere quelle velocità dovremmo avere assoni molto grandi.

Negli aggiustamenti posturali un demielinizzazione porta a patologie gravi, porta all'incapacità di svolgere le proprie funzioni, quindi non è un qualcosa di poco importante la velocità di conduzione e le caratteristiche delle fibre.



Il potenziale d'azione è la base del funzionamento del nostro organismo. È la variazione del potenziale di membrana che permette la comunicazione. Adesso andiamo a vedere come avviene la comunicazione.