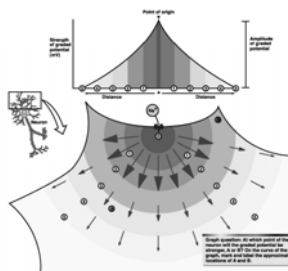
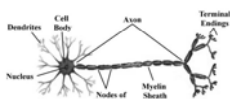


### POTENZIALI GRADUATI

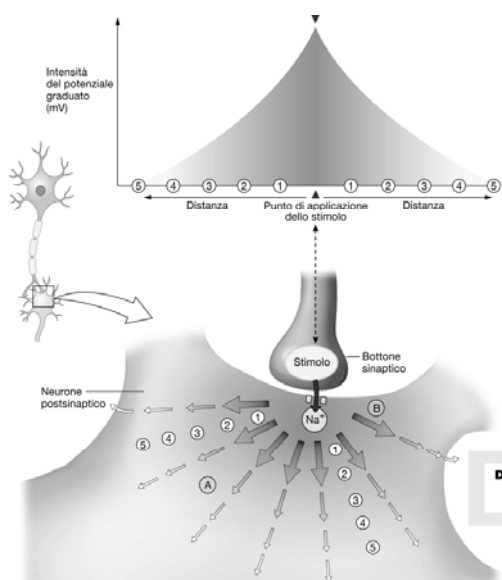
Sono depolarizzazioni o iperpolarizzazioni che si verificano nei dendriti, nel soma o, meno di frequente, vicino al terminale assonale.  
Sono definiti graduati perché la loro ampiezza (forza) è direttamente proporzionale alla forza dell'evento che li ha scatenati.

Cominciano nel punto in cui gli ioni entrano dal LEC. Per es. supponiamo che un neurotrasmettitore si combini con recettori situati su dendriti, aprendo i canali per  $\text{Na}^+$ . Gli ioni entrano e le cariche elettriche portate dagli ioni sodio si diffondono come un'onda di depolarizzazione che diminuisce di intensità allontanandosi dal punto di origine.

Se si aprono più canali  $\text{Na}^+$ , entrano più ioni e il potenziale graduato avrà un'ampiezza iniziale maggiore e diffonderà più lontano prima di estinguersi.



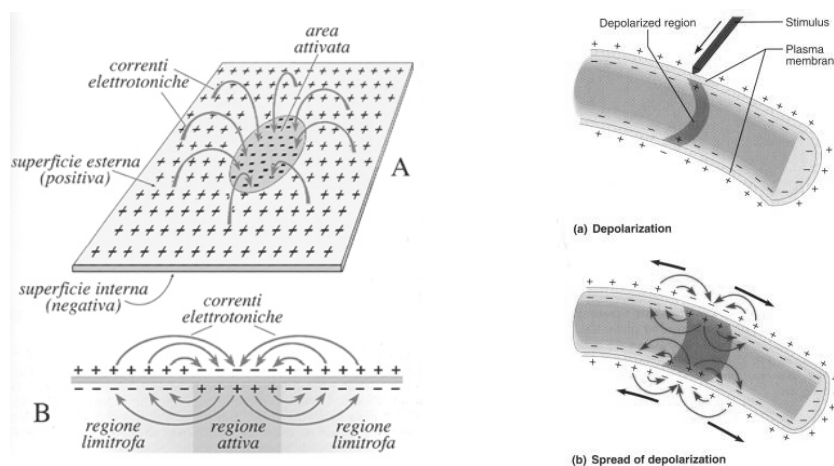
I potenziali graduati si verificano tipicamente nel soma e nei dendriti e viaggiano lungo i neuroni fino alla zona trigger che si trova presso la cresta assonale. Qui, se depolarizzano la membrana ad un valore minimo, **valore soglia**, si innesca il potenziale d'azione.



**DOMANDA SULLA FIGURA**  
Il potenziale graduato sarà più intenso nel punto A o nel punto B? Sulla curva del grafico indicate approssimativamente la posizione dei punti A e B.

### Propagazione dei segnali elettrici

Se si introducono cariche positive il Em diventa meno negativo e quindi si depolarizza. Tuttavia le cariche positive iniettate vengono attratte dalle cariche negative immediatamente vicine situate all'interno della membrana, creando flussi di corrente che propagano la depolarizzazione. Per contro, all'esterno della membrana si avrà un fenomeno opposto: cariche positive adiacenti al punto stimolato saranno attratte dalle cariche negative. Tutte queste correnti sono di natura elettrotonica.



### Resistenza della membrana

Le variazioni di potenziale di membrana determinate dall'iniezione di correnti seguono abbastanza fedelmente le previsioni derivate dalla Legge di Ohm:

$$\Delta V = i \times R$$

**R<sub>m</sub>** = resistenza specifica di membrana dipende dal numero di canali passivi (aperti a riposo) per unità di superficie.

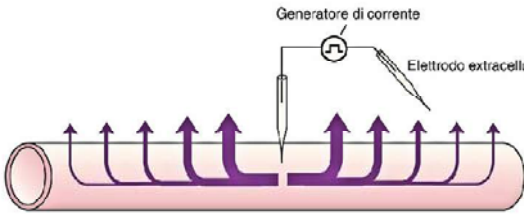
- I dendriti e l'assone hanno un diametro molto piccolo rispetto alla lunghezza e quindi presentano una resistenza estremamente elevata al flusso di corrente. Il diametro influenza la resistenza assiale (r<sub>a</sub>).

La depolarizzazione non si propaga indefinitamente: la membrana presenta infatti dei canali sempre aperti e non è quindi un isolante elettrico perfetto, per cui alcune delle cariche iniettate e in spostamento sfuggono. Ciò spiega perché il potenziale impartito nel punto depolarizzato, man mano che si allontana da quest'ultimo, diminuisca e il Em si porti verso quello di riposo.

Tale processo rappresenta il decadimento spaziale di una variazione di potenziale e ha un andamento esponenziale:

$$\Delta V_{(x)} = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}$$

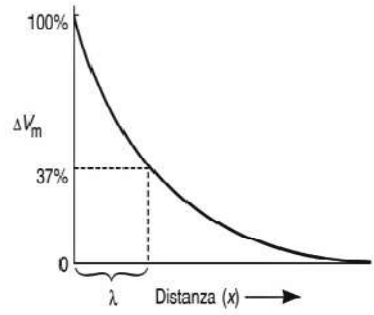
La membrana non è un isolante perfetto:  
La perdita di corrente attraverso la rm contribuisce all'attenuazione del segnale.



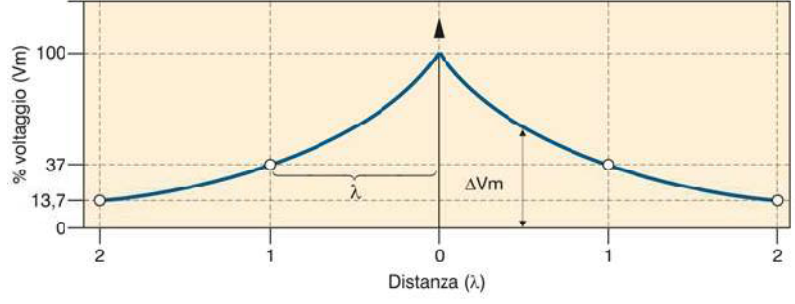
$$\Delta V_{(x)} = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}$$

$\lambda$ , costante di lunghezza

$$\lambda = (R_m r / 2\rho_a)^{1/2}$$

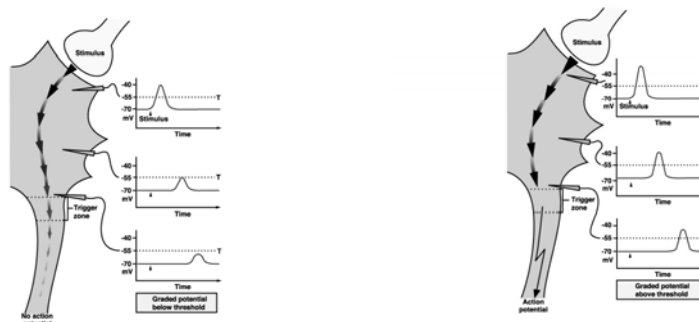


$\lambda$ , rappresenta la distanza  $x$  a cui l'ampiezza del potenziale  $\Delta V_0$  ha raggiunto il 37% di quella iniziale, e dipende dalle caratteristiche della membrana stessa. Nei neuroni  $\lambda$  assume tipicamente valori compresi tra 0,1 e 1 mm.



$\lambda$ , costante di lunghezza è la distanza a cui  $V_m$  cade al 63% del valore iniziale. Maggiore è  $\lambda$ , migliori saranno le proprietà del cavo conduttore.

Poiché la depolarizzazione è necessaria per eccitare la cellula e avviare un potenziale d'azione, un potenziale graduato depolarizzante si dice **potenziale postsinaptico eccitatorio, EPSP**. Un potenziale graduato iperpolarizzante allontana il potenziale dal valore soglia rendendo meno probabile l'avvio del potenziale d'azione, si parla di **potenziale postsinaptico inibitorio, IPSP**.



Un potenziale graduato è sopra soglia nel punto di origine ma diminuisce di intensità viaggiando lungo il corpo cellulare. Nella zona trigger è sottosoglia pertanto non innesca potenziali d'azione.

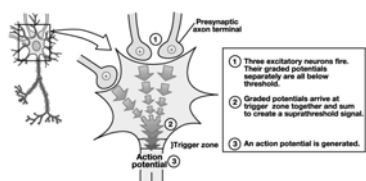
Uno stimolo più forte nello stesso punto del corpo cellulare provoca un potenziale graduato che è ancora sopra la soglia quando raggiunge la zona trigger, pertanto attiva un potenziale d'azione

### I potenziali graduati vengono integrati nella zona trigger:

-se molti stimoli arrivano simultaneamente, i loro potenziali graduati si sommano. Per esempio, diversi potenziali graduati eccitatori sottosoglia possono sommarsi per dare un potenziale sopra soglia e innescare un potenziale d'azione (**sommazione spaziale**).

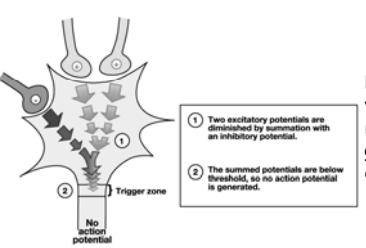
-viceversa, stimoli che sommati potrebbero essere sopra soglia, possono essere diminuiti da un potenziale graduato inibitorio iperpolarizzante e non essere più in grado di innescare un potenziale d'azione.

-potenziali graduati che non arrivano simultaneamente nella zona trigger possono essere comunque sommati se arrivano vicini nel tempo (**sommazione temporale**).



① Three excitatory neurons fire. Their graded potentials sequentially are all below threshold.  
 ② Graded potentials arrive at trigger zone together and sum to create a suprathreshold signal.  
 ③ An action potential is generated.

Tre potenziali graduati originano contemporaneamente. Ognuno di essi sarebbe sotto soglia, ma poiché arrivano simultaneamente si sommano, dando origine ad un potenziale graduato sopra soglia e innescando un potenziale d'azione.

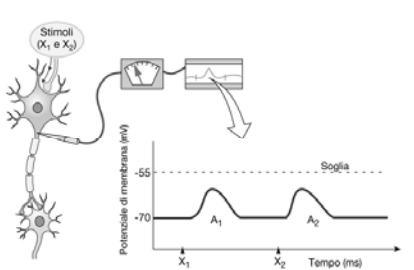
  


① Two excitatory potentials are diminished by summation with an inhibitory potential.  
 ② The summed potentials are below threshold, so no action potential is generated.

Due stimoli che, sommati, potrebbero essere sopra soglia vengono diminuiti da un potenziale graduato inibitorio iperpolarizzante. Di conseguenza, la somma dei tre potenziali graduati è sotto soglia e non viene generato nessun potenziale d'azione.

Un potenziale graduato sottosoglia inizia sul soma al punto X nel tempo A1. Il potenziale graduato raggiunge la zona trigger e la depolarizza. Un secondo stimolo arriva al tempo A2 e il suo potenziale graduato sottosoglia raggiunge la zona trigger qualche tempo dopo il primo. L'intervallo tra i due stimoli è troppo lungo, e i due potenziali non si sovrappongono. Nessuno dei due potenziali preso singolarmente è sopra soglia, perciò il potenziale d'azione non viene avviato.

I due stimoli sono più ravvicinati. I due potenziali sottosoglia arrivano alla zona trigger quasi nello stesso momento. Il secondo potenziale graduato aggiunge la propria depolarizzazione a quella del primo, permettendo alla zona trigger di depolarizzarsi fino al valore soglia.



Potenziale di membrana (mV)

Tempo (ms)

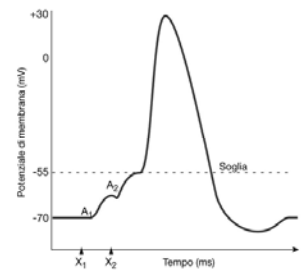
Stimoli (X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub>)

Soglia

A<sub>1</sub> A<sub>2</sub>

X<sub>1</sub> X<sub>2</sub>

(a) Nessuna somministrazione. Due EPSP graduati sottosoglia non provocheranno un potenziale d'azione se sono distanziati nel tempo.



Potenziale di membrana (mV)

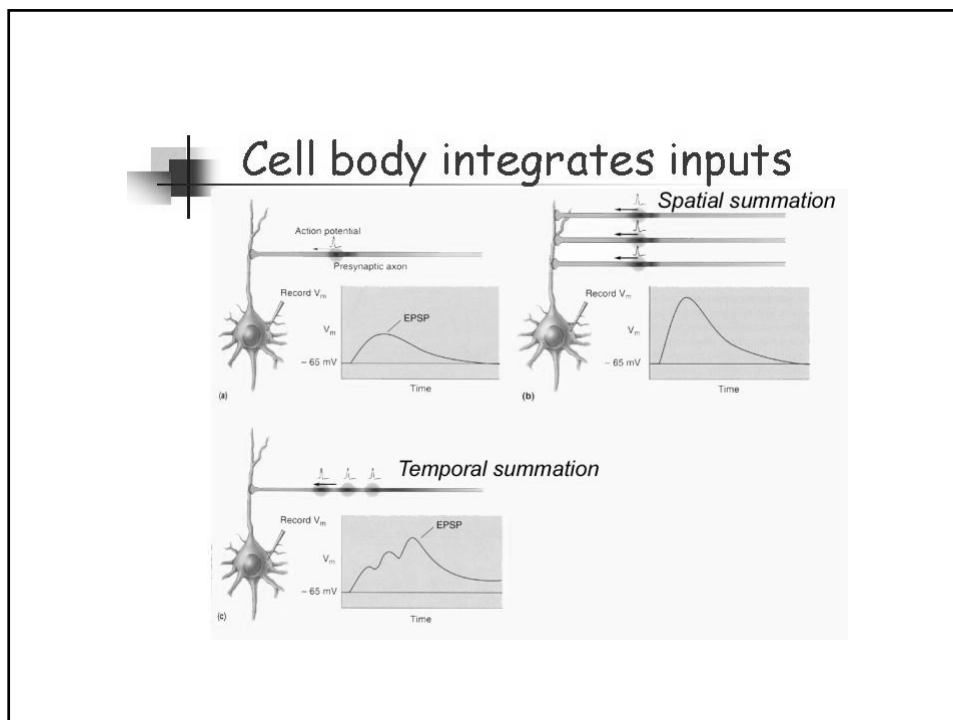
Tempo (ms)

Soglia

A<sub>1</sub> A<sub>2</sub>

X<sub>1</sub> X<sub>2</sub>

(b) Somministrazione temporale che provoca un potenziale d'azione. Se due EPSP sottosoglia giungono alla zona trigger in tempi ravvicinati, possono sommarsi e provocare a un potenziale d'azione.



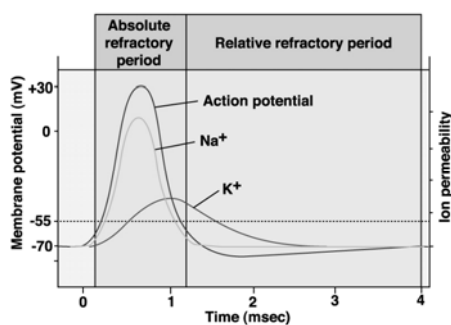
#### CONFRONTO TRA I POTENZIALI GRADUATI E I POTENZIALI D'AZIONE

	Potenziale graduato	Potenziale d'azione
Tipo di segnale	segnale di entrata	segnale di conduzione
Dove si verifica	dendriti e corpo cellulare	dalla zona trigger lungo l'assone
Tipi di canali ionici coinvolti	canali regolati chimicamente e meccanicamente	canali voltaggio-dipendenti
Ioni coinvolti	$\text{Na}^+$ o $\text{Cl}^-$	$\text{Na}^+$ e $\text{K}^+$
Tipo di segnale	depolarizzazione ( $\text{Na}^+$ ) o iperpolarizzazione ( $\text{Cl}^-$ )	depolarizzazione
Intensità del segnale	dipende dallo stimolo iniziale, può essere sommato	è sempre lo stesso (tutto o nulla) non può essere sommato
Cosa innesca il segnale	l'ingresso di ioni attraverso i canali ionici regolati chimicamente o meccanicamente	il potenziale sovrasoglia che raggiunge la zona trigger
Caratteristiche peculiari	- non è richiesto nessun livello minimo per innescare il potenziale graduato - due segnali contemporanei si sommano	- è richiesto uno stimolo soglia per innescare il potenziale di azione - periodo refrattario: due segnali vicini nel tempo non possono sommarsi - l'intensità dello stimolo iniziale si traduce nella frequenza dei pot d'azione

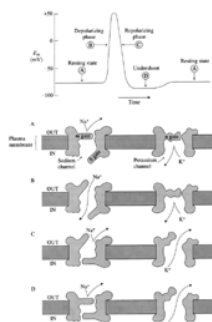
## Action Potential



Local Currents depolarize adjacent channels causing depolarization and opening of adjacent Na channels  
 Question: Why doesn't the action potential travel backward?



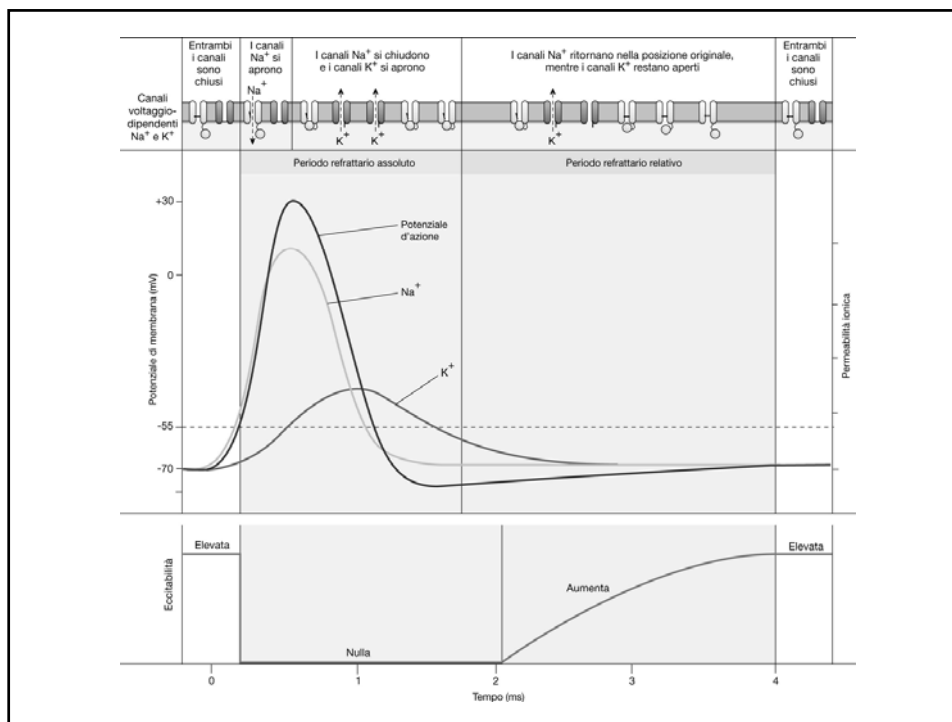
Il doppio cancello dei canali per l' $\text{Na}^+$  ha un ruolo importante nel fenomeno del **periodo refrattario**.



Durante il periodo refrattario assoluto, nessuno stimolo depolarizzante può innescare un altro potenziale d'azione.

Durante il periodo refrattario relativo, uno stimolo più ampio della norma può innescare un nuovo potenziale d'azione. Durante questo periodo, i cancelli del canale dell' $\text{Na}^+$  sono nella loro posizione di riposo e i canali del  $\text{K}^+$  sono ancora aperti. L'uscita dello ione potassio iperpolarizza il neurone e blocca lo stimolo depolarizzante.

**Il periodo refrattario limita la frequenza di trasmissione dei segnali lungo un neurone. Inoltre, assicura l'unidirezionalità di un potenziale d'azione dal soma al terminale assonale.**

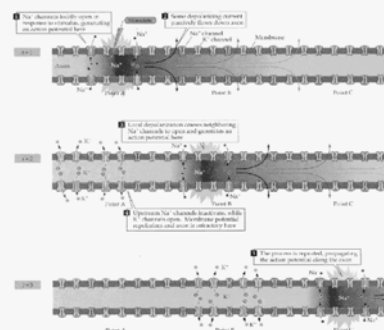


### PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE LUNGO L'ASSONE



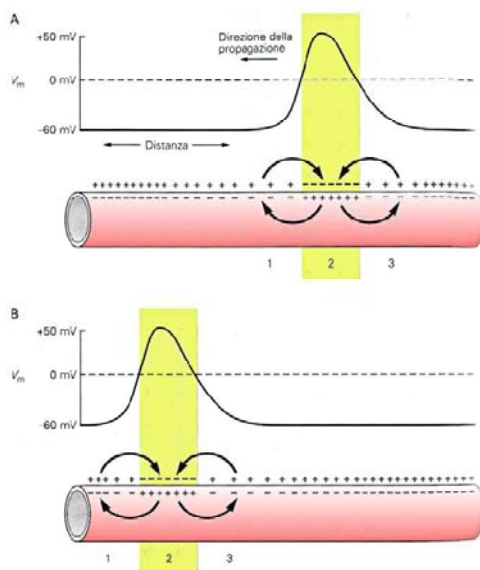
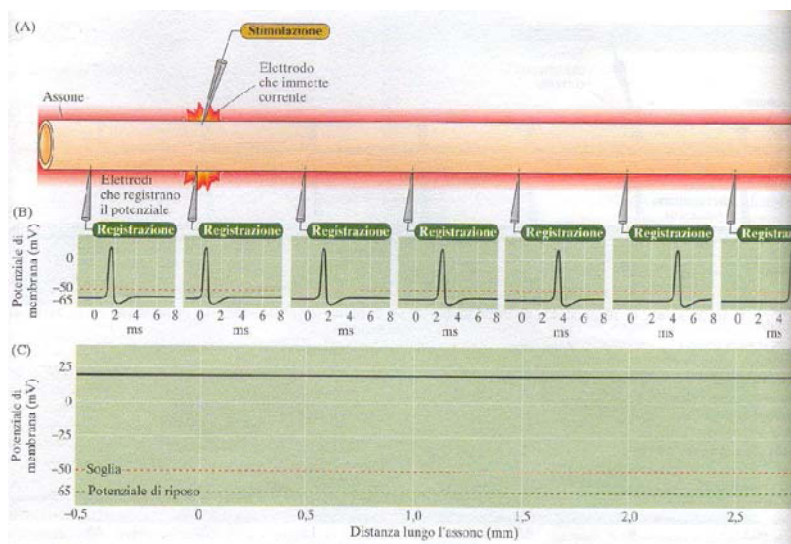
Quando un potenziale d'azione si propaga lungo l'assone, parte della corrente di sodio diretta verso l'interno, fluisce lungo l'interno dell'assone e produce una depolarizzazione locale "davanti" alla sede del potenziale d'azione. La depolarizzazione locale supera il valore soglia e il potenziale d'azione si genera nel segmento successivo dell'assone, la velocità con cui il potenziale d'azione si sposta dipende dalla distanza alla quale la membrana si depolarizza e questo dipende dalle caratteristiche elettriche passive dell'assone.

### Propagation of an action potential



La corrente sodica nell'assone non fluisce solo nella direzione a valle del neurone ma anche in direzione opposta dove, però, si è già avuto un potenziale d'azione e quindi la membrana si trova in stato refrattario, per questo motivo il potenziale d'azione si propaga in una sola direzione.

Il potenziale d'azione si propaga a grandi distanze senza decremento permettendo la **conduzione dell'informazione nervosa**.



La conduzione del **potenziale d'azione** si basa sulla generazione di nuovi potenziali d'azione nei punti successivi della fibra nervosa.

L'insorgenza di un **potenziale d'azione** in un punto, crea una differenza di potenziale tra quel punto e le zone vicine, a riposo.

Tra la zona attiva e quella inattiva, si crea una corrente ionica (elettrotonica) che depolarizza la zona inattiva fino alla soglia per la nascita di un nuovo potenziale d'azione.

Un potenziale graduato soprasoglia raggiunge la zona trigger. La depolarizzazione mediata dal potenziale graduato apre i canali voltaggio-dipendenti dell' $\text{Na}^+$  e il sodio entra nell'assone, muovendosi lungo il proprio gradiente elettrochimico.

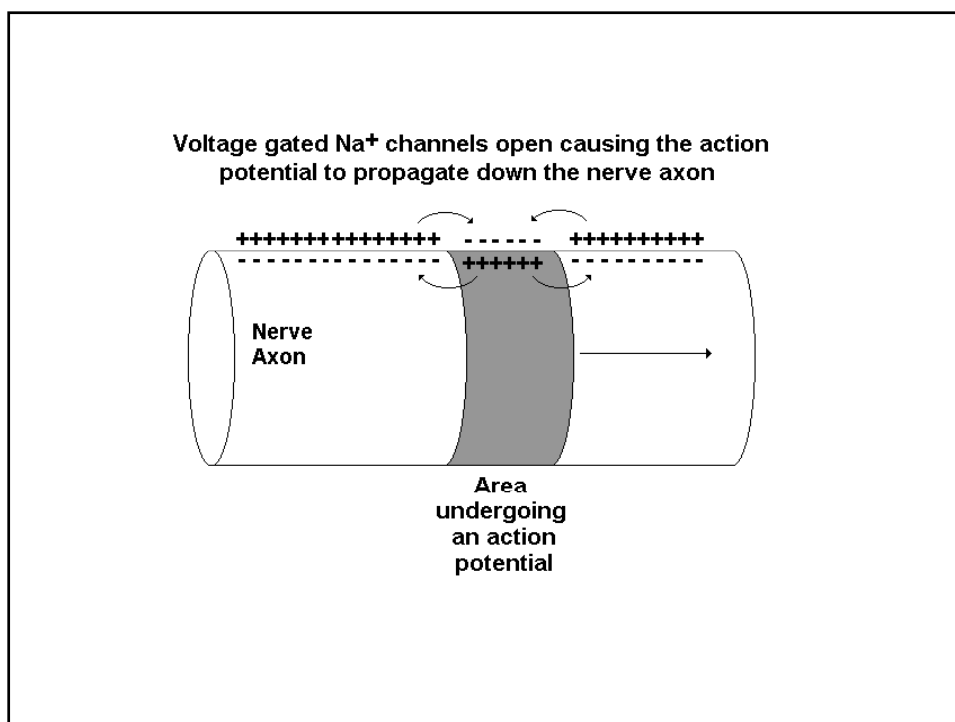
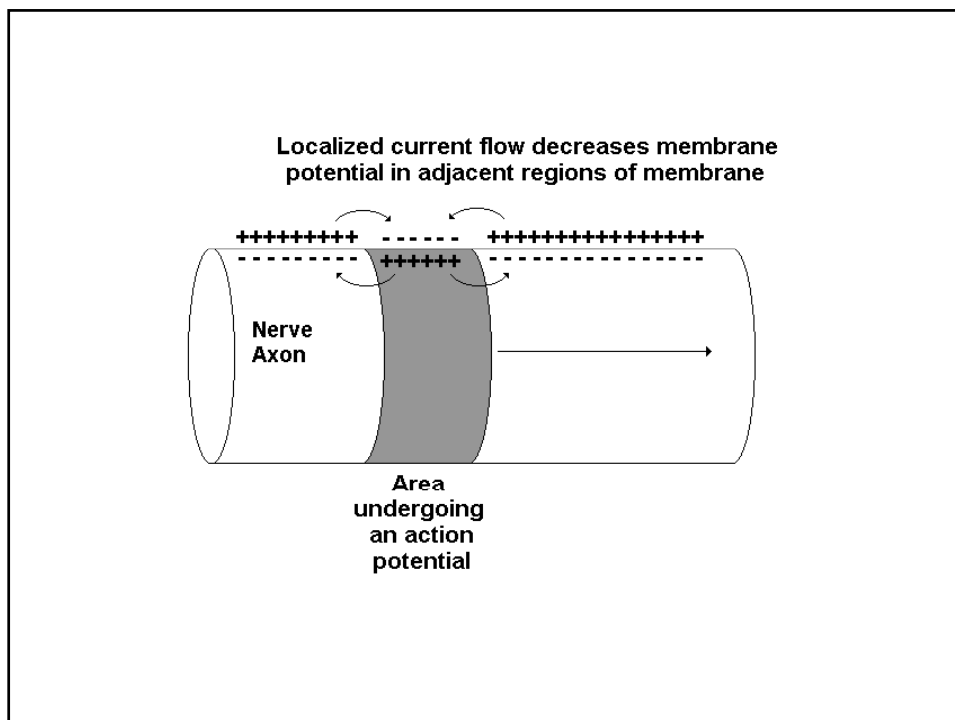
L'ingresso di sodio depolarizza ulteriormente la membrana, aprendo altri canali dell' $\text{Na}^+$ . Il potenziale di membrana diventa più positivo all'interno. Le cariche positive dalla zona trigger si spostano verso le sezioni adiacenti dell'assone per flusso di corrente locale. La sezione successiva della membrana diventa depolarizzata, e si aprono i canali del sodio in questa regione dell'assone. Una parte del flusso di corrente torna verso il corpo cellulare, ma non ha effetti in quanto il corpo cellulare non ha canali voltaggio dipendenti.

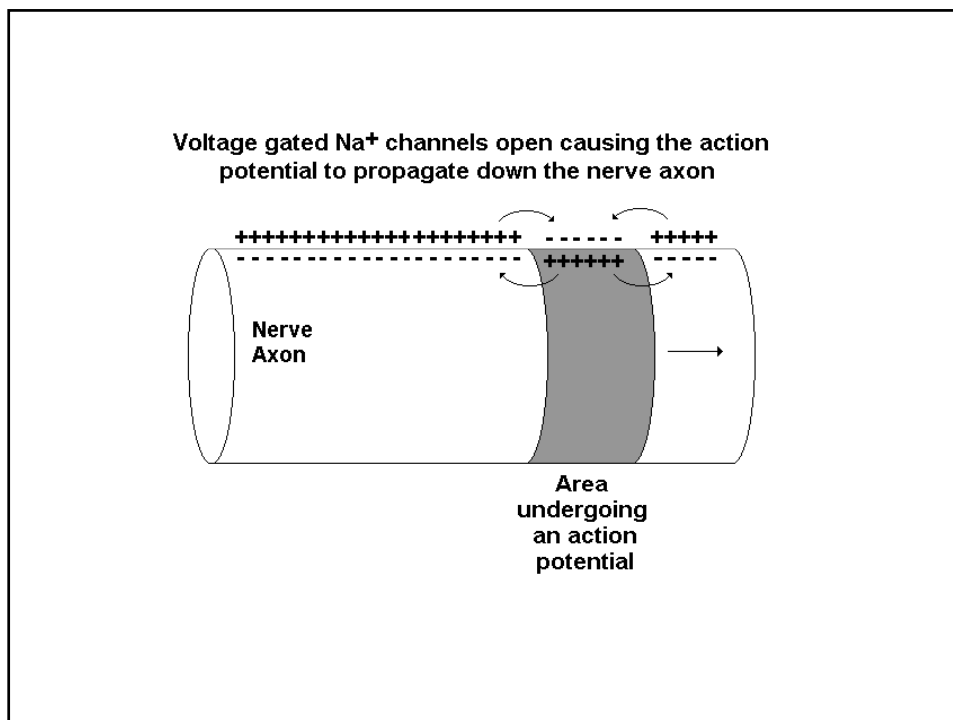
Nella zona trigger, i canali del  $\text{K}^+$  sono aperti e quelli dell' $\text{Na}^+$  chiusi inattivi. Gli ioni potassio escono dall'assone seguendo il proprio gradiente elettrochimico. La perdita di ioni positivi ripolarizza la membrana. La sezione successiva dell'assone è nella fase di aumento del potenziale d'azione, con l' $\text{Na}^+$  che entra nella cellula. Di nuovo, le cariche positive si spostano verso le sezioni adiacenti dell'assone per flusso di corrente locale. Il movimento retrogrado delle cariche positive verso il corpo cellulare non ha effetto poiché i canali dell' $\text{Na}^+$  nella zona trigger sono inattivati. Più a distanza dal corpo cellulare, invece, la depolarizzazione apre i canali dell' $\text{Na}^+$ , e il potenziale di azione inizia ora in questa sezione.

La conduzione dell'impulso nervoso lungo la fibra nervosa può essere visto come un'onda di depolarizzazione che si autopropaga.

La propagazione del potenziale d'azione richiede l'azione coordinata di due tipi di flussi di corrente, sia flussi di corrente passivi sia flussi di corrente attivi che attraversano i canali ionici voltaggio-dipendenti.

I cambiamenti di potenziale elettrico attraverso la membrana del neurone rappresentano una rapida e pronunciata inversione di voltaggio che si propaga lungo l'assone. Questo fenomeno viene chiamato potenziale d'azione. Dopo il suo passaggio il potenziale elettrico torna rapidamente alle condizioni normali. Il senso dell'informazione trasmessa con il potenziale d'azione non è dato dalla sua intensità, ovvero da quanto viene depolarizzata la membrana, ma dalla frequenza con la quale si susseguono i segnali elettrici.



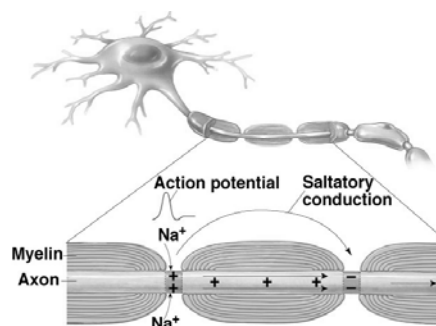
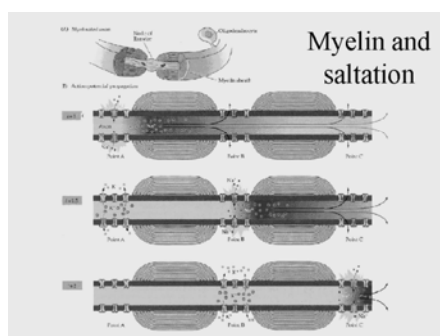


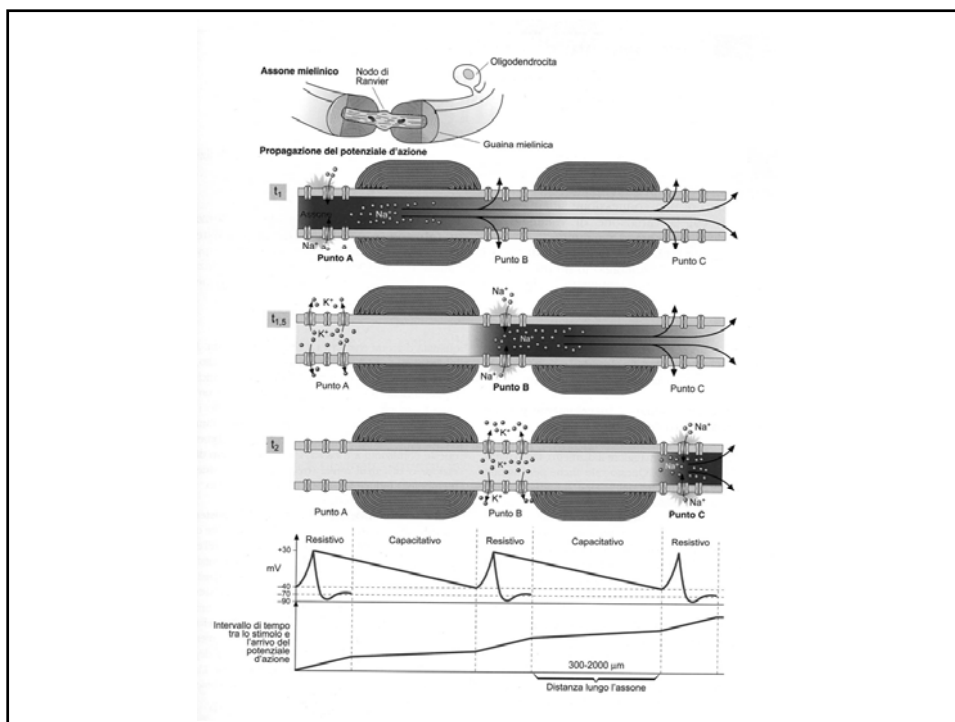
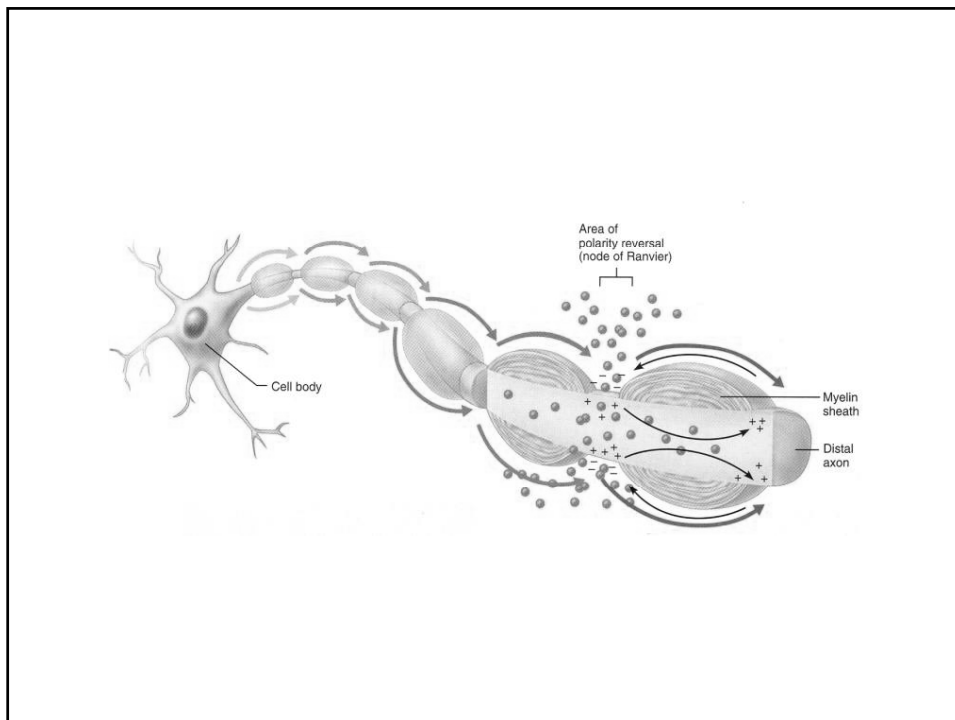
La velocità di conduzione è determinata dalla resistenza e dalla capacità della membrana dell'assone: minore è la capacità della membrana, più velocemente essa raggiungerà la soglia. Quindi la propagazione sarà più veloce in un assone con elevata resistenza di membrana ( $r_m$ ), bassa resistenza interna ( $r_i$ ) e bassa capacità di membrana ( $C_m$ ).

Il flusso di corrente in un assone riceve attrito dalla membrana; più ampio è il diametro dell'assone, minore sarà la resistenza al flusso. Quindi, una possibile strategia per aumentare la velocità di conduzione è di aumentare il diametro dell'assone riducendo così  $r_i$ .

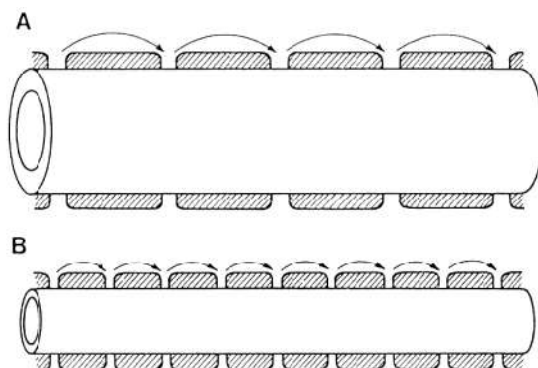
Alcuni animali hanno sviluppato assoni molto grandi (es: calamaro, assone gigante di calamaro) ma evolutivamente un'altra strategia ha avuto maggiore successo.

Gli assoni di molti neuroni sono avvolti in manicotti di mielina della lunghezza di circa 1 mm interrotti da un segmento di circa  $10 \mu\text{m}$  in cui l'assone non è mielinizzato (nodi di Ranvier).

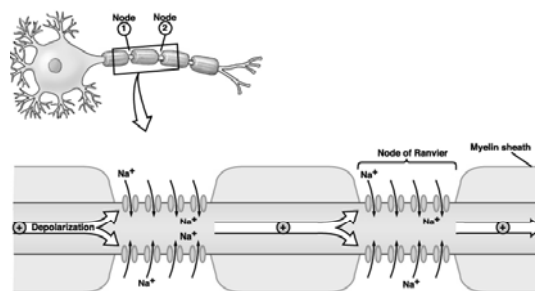




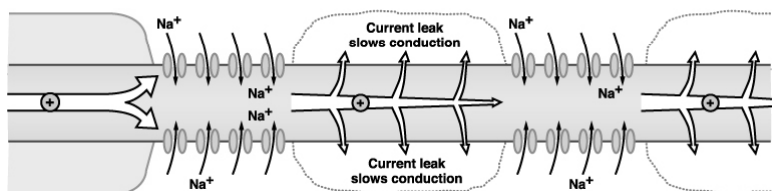
La velocità di propagazione dipende dal numero di nodi che il p. a. deve saltare

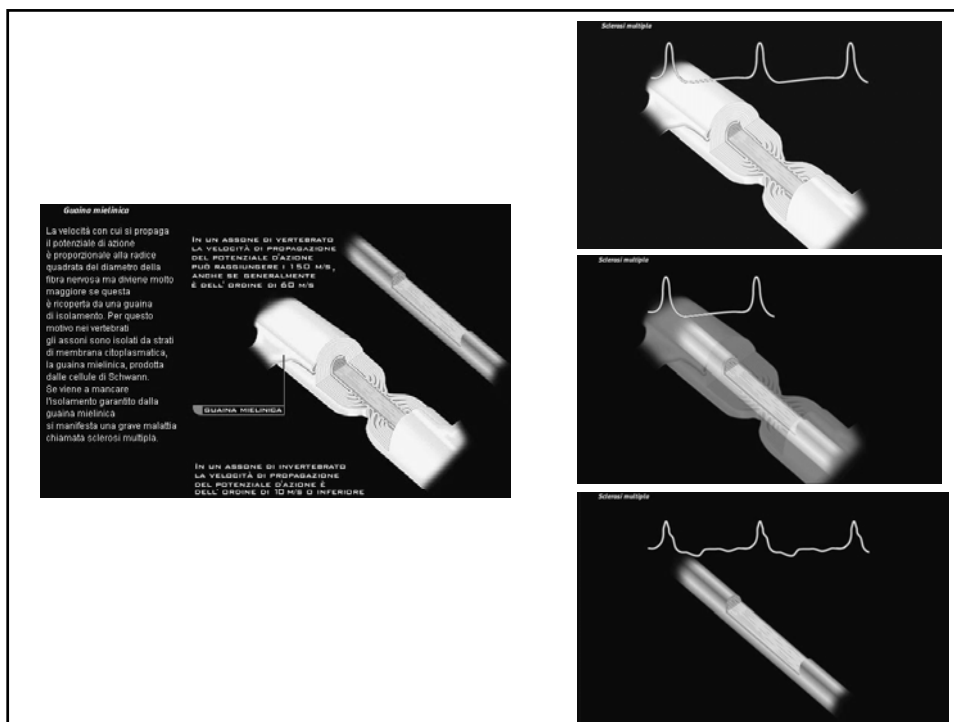


Le fibre con diametro maggiore presentano un numero minore di nodi. Conducono perciò più rapidamente.



Nelle patologie demielizzanti la conduzione rallenta a causa della dispersione della corrente a livello delle regioni tra i nodi che precedentemente erano mielinizzate





La Conduzione del potenziale d'azione può essere alterata da vari fattori chimici.

-neurotossine e anestetici locali, agiscono legandosi ai canali del Na<sup>+</sup> bloccandoli. Se Na<sup>+</sup> non può entrare nell'assone, una depolarizzazione che inizia nella zona trigger si riduce di intensità muovendosi lungo l'assone, come succede al potenziale graduato. Se l'onda di depolarizzazione riesce a raggiungere il terminale assonale, può essere troppo debole per rilasciare neurotrasmettitore e quindi il messaggio non passa al neurone postsinaptico.

-anche variazioni di concentrazioni di Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> nel liquido extracellulare causano anomalie dell'attività elettrica del sistema nervoso.

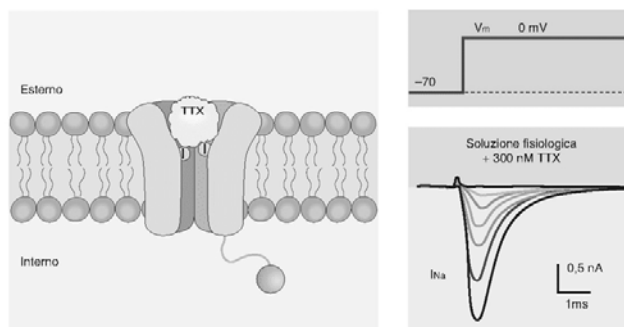


Figura 3.18 Blocco dei canali del Na<sup>+</sup> con il TTX. A sinistra è illustrato un modello schematico dell'interazione canale-tossina. La tossina si lega all'apertura del canale e impedisce l'ingresso di Na<sup>+</sup> attraverso il poro aperto. A destra in basso è riportata la sequenza di correnti del Na<sup>+</sup> a 0 mV misurate a tempi diversi dopo l'aggiunta di 300 nM di TTX. Si noti la continua diminuzione dell'ampiezza della corrente fino ad estinguersi (blocco di tutti i canali).

