

COMPORTAMENTO ATTIVO DELLA MEMBRANA

(CAP 4
LIBRO)

Lezione 15/3/19

Studio sopra la soglia \rightarrow POTENZIALE AZIONE

\rightarrow si genera e si propaga

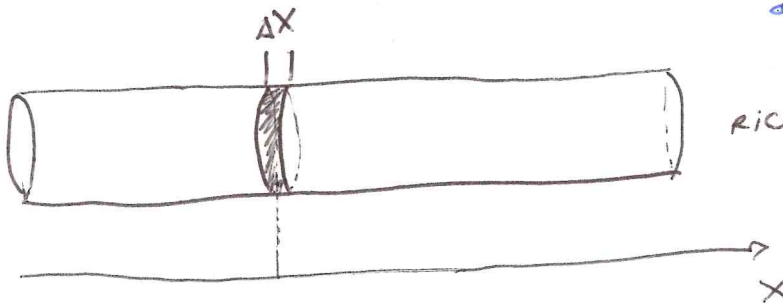
Modello di

FONDAMENTALE PER LA COMPRESIONE DELLA FISIOLOGIA DEI TESSUTI ECCITABILI

HODGKIN E HUXLEY

SI BASA SU OSSERVAZIONI SPERIMENTALI E DESCRIVE LA GENERAZIONE E PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE DI AZIONE

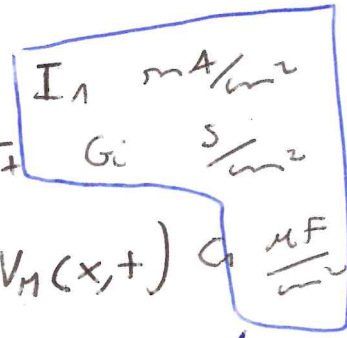
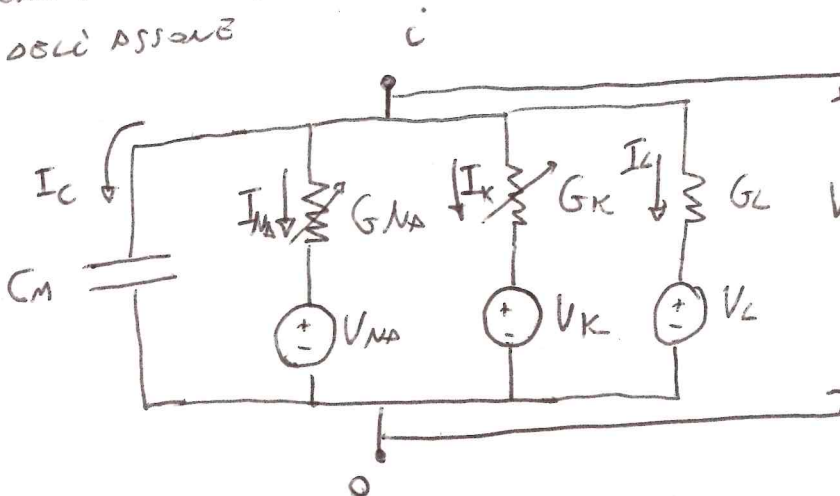
* SU ASSONE GIGANTE DI CALARAO



RICAVIAMO $\rightarrow V_M(x, t)$

POTENZIALE DI MEMBRANA IN FUNZIONE DELLO SPAZIO E DEL TEMPO

IL MODELLO DI PARTENZA È IL SOLITO ELEMENTO Δx CHE RAPPRESENTA UNA PICCOLA SEZIONE DELLA MEMBRANA DELL'ASSONE



NBC MODELLO H.H. RICAVIAMO I_N/w with SUP.

IN CONDIZIONI DI "SOPRASODDIA" \rightarrow G_{NA} E G_K VARIANO IN FUNZIONE DEL TEMPO E IN FUNZIONE DI V_N (NOTO: $G_C = \text{cost}$)

LA DIPENDENZA DA V_N E t DI G_{NA} E G_K \rightarrow DESCRIVE LA GENERAZIONE DEL POTENZIALE DI AZIONE

\Rightarrow

$$\left. \begin{aligned} G_{NA} &= G_{NA}(V_N, t) \\ G_K &= G_K(V_N, t) \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{IL MODELLO DI H.H} \\ \text{DESCRIVE PROPRIO} \\ \text{QUESTE RELAZIONI} \end{array}$$

DATE G_{NA} E G_K E' INFATTI POSSIBILE RICAVARE LA CORRENTE DI MEMBRANA I_N E, SFRUTTANDO LA LEGGE

$$I_N(x, t) = I_C(x, t) + I_I(x, t)$$

$$I_C(x, t) = C_n \frac{dV_N(x, t)}{dt}$$

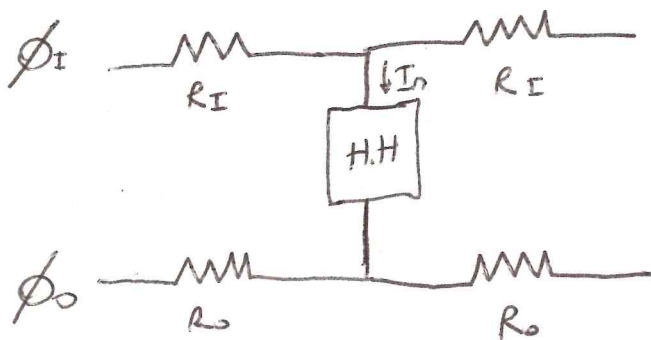
$$I_I(x, t) = G_K(V_N(x, t) - V_K) + G_{NA}(V_N(x, t) - V_{NA}) + G_C(V_N(x, t) - V_C)$$

$$\boxed{G_K(V_N, t)} \rightarrow \text{H.H} + \boxed{G_{NA}(V_N, t)}$$

IL MODELLO DI H.H PERMETTE DI DESCRIVERE I_N IN FUNZIONE DI V_N TRAMITE G_K E G_{NA}

DA QUESTO POSSIAMO STUDIARE LA PROPAGAZIONE DELL'IMPULSO NERVOSO (POA)

Considerando le resistenze longitudinali R_I e R_o ; l'elemento elementare Δx può essere rappresentato:



STESSO CIRCUITO
 PRECIZZATO QUANDO
 ARRIVANO RICORDATO
 LA CORRE EQUATION
 NEL SOTTO SOGLIA
 NOTA CONGRUO
LUNGOZZA

POSSIAMO RICHIAMARCI
 LA RESOLUZIONE
 GENERALE

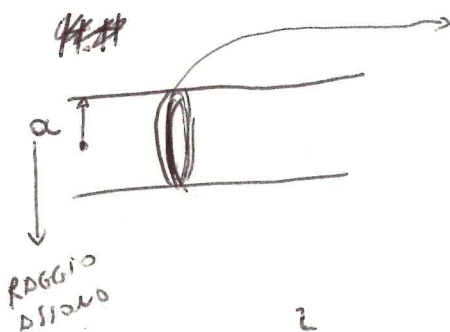
$$\frac{\partial^2 V_n(x,t)}{\partial x^2} = (R_I + R_o) \cdot I_n(x,t)$$

↳ VALIDO ANCHE
 SOPRA SOGLIA

Hip: $R_o \ll R_I \rightarrow$

LA TRASCURIAMO

(SPAZIO EXTRA
 ESTESO RISPETTO
 ALLO SPAZIO INTA)



$$I_{TOT} = \dot{C}_n \cdot \Delta x = I_M 2\pi a \Delta x$$

$$\Rightarrow \dot{C}_n = I_M 2\pi a$$

$$\Rightarrow \frac{\partial^2 V_n(x,t)}{\partial x^2} = R_I I_n 2\pi a$$

$$I_n(x,t) = \frac{1}{2\pi a R_I} \frac{\partial^2 V_n(x,t)}{\partial x^2}$$

IL MODELLO DI H.H SI BASA SU OSSERVAZIONI
 SPERIMENTALI IL CUI RISULTATO FINISCE SONO
 LE ESPRESSIONI DI $d_n, \beta_n, d_m, \beta_m, d_h, \beta_h$
 IN FUNZIONE DI V_1

ESPRESSIONE
 DI d_n E β_n → CIPINO → PAG. 136

NOTI α, β , TRARTE * E' POSSIBILE RICAVARE

$V_1(x, t)$

HANNO RICAVATO L'ANDAMENTO

OSSERVAZIONI SPERIMENTALI → H.H → MODELLO I_K E I_{NA}
 IN FUNZIONE DEL POTENZIALE
 E DEL TEMPO

COSE?

ANDAMENTO SPERIMENTALE
 MODELLO CON OUTTOW L ρ

$$G_K = \frac{I_K}{(V_1 - V_K)}$$

$$G_{NA} = \frac{I_{NA}}{(V_1 - V_{NA})}$$

UNA VOLTA DETERMINATO
 L'ANDAMENTO
 SPERIMENTALE HANNO
 FORMULATO IL MODELLO
 CHE DESCRIVE IL MODELLO
 ADDO PIU' ~~SPERIMENTALE~~
 POSSIBILE I DATI
 SPERIMENTALI

OBIETTIVO SPERIMENTALE → CURVE → I_K, V_1
 I_{NA}, V_1

ESPERIMENTO SPACE CLAMP/VOLTAGE CLAMP

OBIETTIVO di H.H → OTTENERE IN MODO INDIPENDENTE

$$I_K(V_A) \text{ E } I_{Na}(V_A)$$

$$\text{DA } I_K(V_A) \text{ E } I_{Na}(V_A) \Rightarrow G_K, G_{Na}$$

PROBLEMATICO

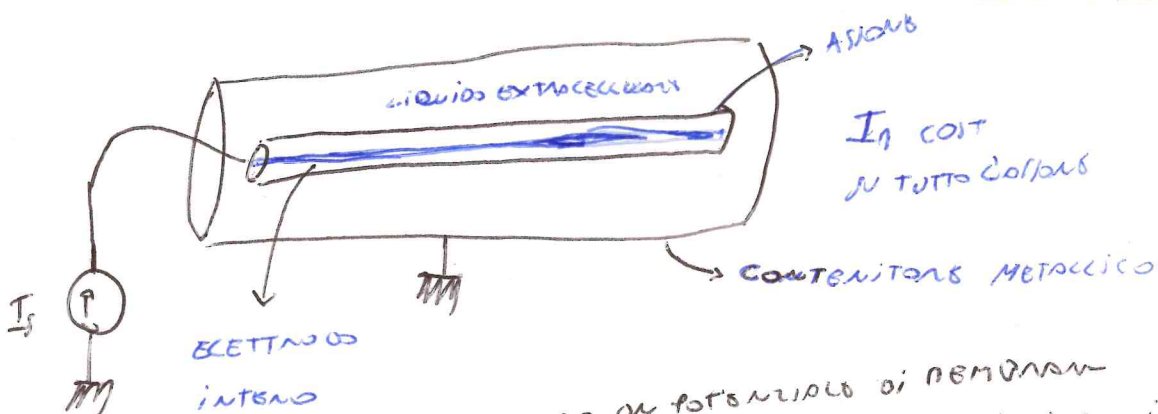
- ISOLARE CORRENTE SODIO DA CORRENTE POTASSIO
- ELIMINARE LA CORRENTE CAPACITIVA
- ELIMINARE LA DIPENDENZA DALLA SPAZIO (X)

(P.D si GENERO E si PROPOBO)

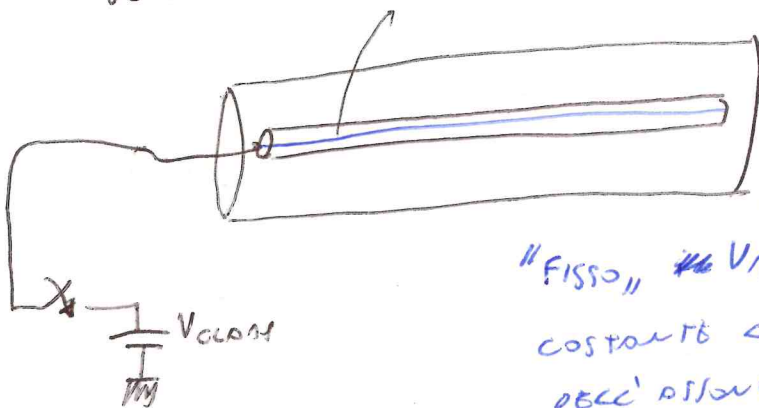
⇒ ~~TECNICHE~~

SPACE CLAMP → CORRENTE OMOGENEA LUNGO X

ECETTANDO INTORNO CUNO RETTE IN "CONTI" LA PARTE INTRACELL.



VOLTAGE CLAMP → FISSARE UN POTENZIALE DI MEMBRANA COSTANTE NEL TEMPO → ELIMINANDO IL DISTURBO DOVUTA A I_C



"FISSE" V_A A UN POTENZIALE COSTANTE LUNGO TUTTO LA LUNGHEZZA DELL'ASSIALE

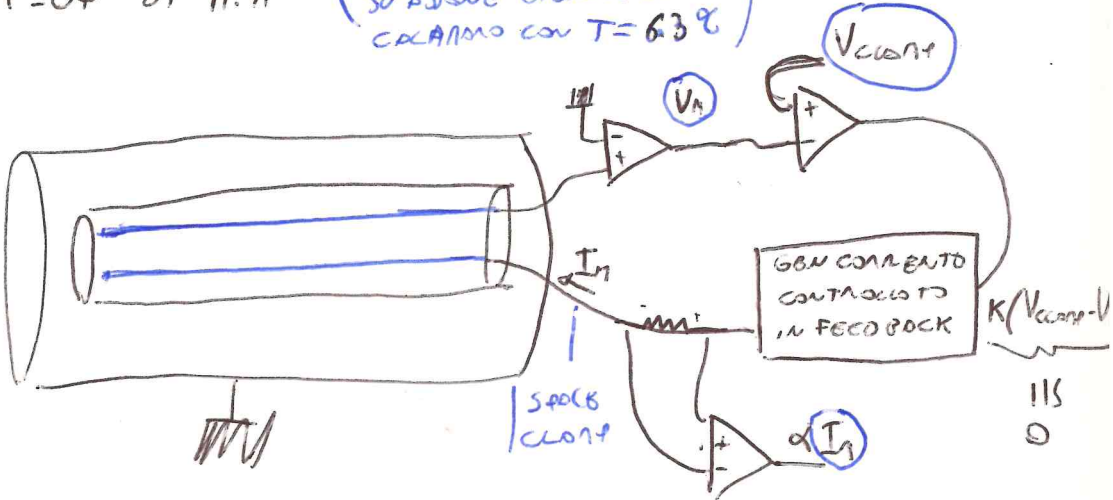
UNENDO VOLTAGE CLAMP E SPACE CLAMP!

⇒ CORRENTE OTTOGENERA IN X È UGUALE ALLO SPAZIO CORRENTE IONICA

I_n non dip. da x
 I_{c0}
 perché $V_n = C_{cl}$

SET-UP di H.H

(ESPERIMENTO FATTO SU ASSINE GIGANTE DI CALAMMO CON $T = 63\%$)

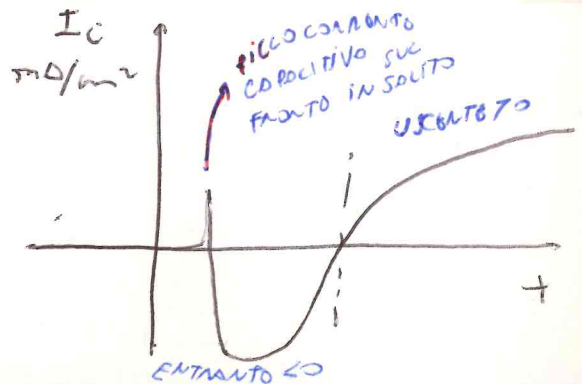
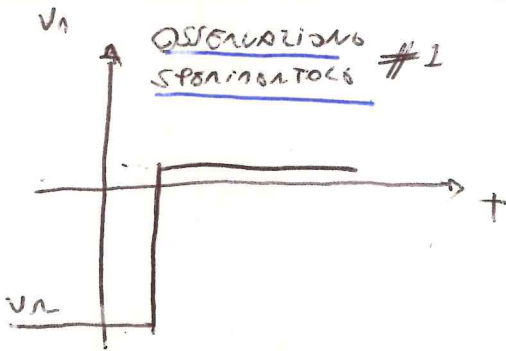


TRONITE IL SET-UP
 ↳ IMPONGO V_{clamp}
 ↳ NISUNO V_n, I_n

ESPERIMENTO H.H ↳ IMPONGO V_{clamp}

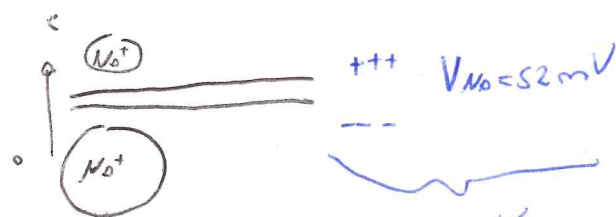
↳ NISUNO I_n (INDIPENDENTE DA $I_c \times$)
 ↳ CORRENTE IONICA

↳ PARTENDO DA V_n ↳ SI APPLICANO DIVERSI VALORI COSTANTI DI V_{clamp}



CORRENTE INIZIALE
ENTRANTE

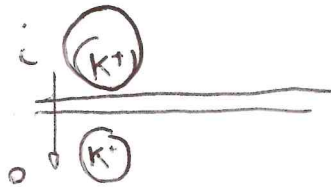
$\Rightarrow Na^+$



CORRENTE FINALE
USCENTE

$(V_{Na} = 52 mV)$
 $(V_K = -88 mV)$

$\Rightarrow K^+$



$V_{Na} < 52 mV$
 \Rightarrow solo in fase
solo entrante

--- $V_K = -88 mV$
+++

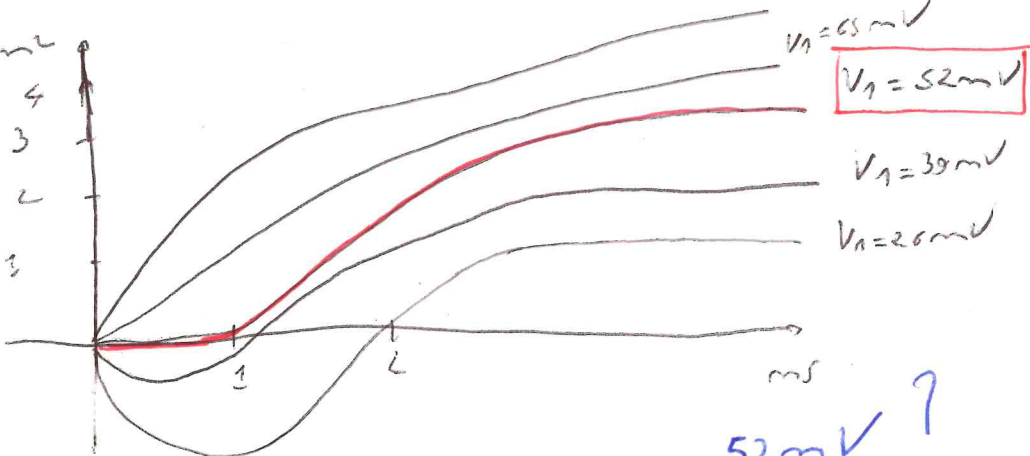
V_{Na} sempre $> 88 mV$

\Rightarrow K più solo
uscendo

OSSERVAZIONI
S PONTANEO #2

Cosa succede
al variare di V_A

mA/cm²



$V_A = 29 mV$

$V_A = 39 mV$

$V_A = 52 mV$

$V_A = 39 mV$

$V_A = 29 mV$

52 mV ?

HO CORRENTE ENTRANTE SOLO FINO A 52 mV

POTENZIALE
MANT. DEL SOGLIO!
(SOGLIO ALL'EQUILIBRIO)

- PER $V_A > 52 mV \rightarrow$ SOLO CORRENTE
USCENTE

\hookrightarrow FORZA ELETTRICA $>$ FORZA DIFFUSIVA

- CORRENTE FINALE CRESCE CON V_A ED È USCENTE
PER OGNI POTENZIALE (CRESCE \rightarrow AUMENTO FORZA ELETTRICA
CANGIANDO ALLO FASIS DIFFUSIVA)

\Rightarrow I INIZIALE \rightarrow SOGLIO (Na^+)

Cl^- AL SOGLIO NON
LO CONSIDERIAMO

I FINALE \rightarrow POTASSIO (K^+)

SEPARARE I_{Na} E I_K (NOTA: $I_S = I_{Na} + I_K$)

SI OTTIENE I_K LAUDANDO AL POTENZIALE DI NERNST DEL SODIO (Na EQUILIBRATO $\Rightarrow I_{Na} = 0$)

CAMBIO CONCENTRAZIONE EXTRACELLULARE Na^+
 \downarrow
 CAMBIA V_{Na} (POT. NERNST SODIO)
 \downarrow
 PONGO $V_{CLAMP} = V_A = V_{Na}$

RIESCO A LAUDARE A DIVERSI POTENZIALI DI MEMBRANA CON Na^+ ALL'EQUILIBRIO

OTTENIAMO I_K INDIPENDENZA TRA LE SPECIE IONICHE

C_i, C_o COSTANTI \rightarrow NON VARIANO CON V_A

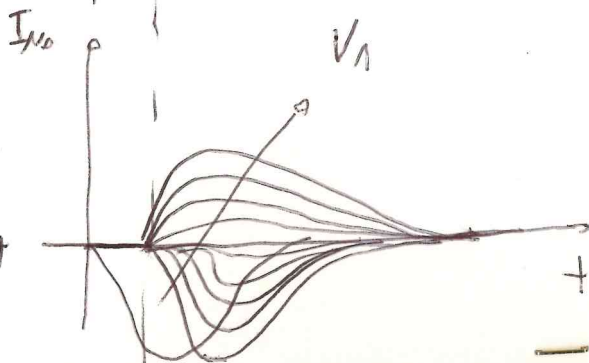
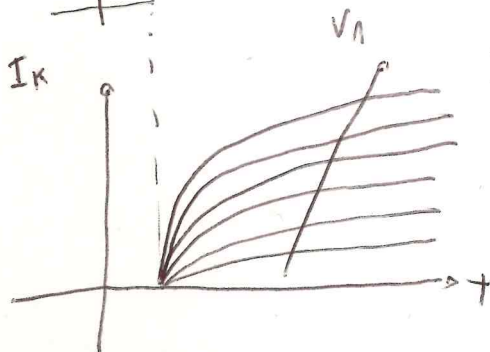
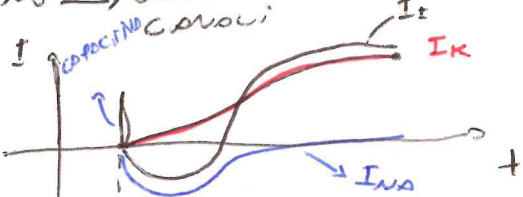
OTTENIAMO $\rightarrow I_K(V_A, t)$
 PUEVAMO $\rightarrow I_S(V_A, t) \Rightarrow$ RIAVIAMO $I_{Na}(V_A, t)$
 $I_S - I_K$
 I_{Na}

TECNICA POTENZIALE

NEUROTONING

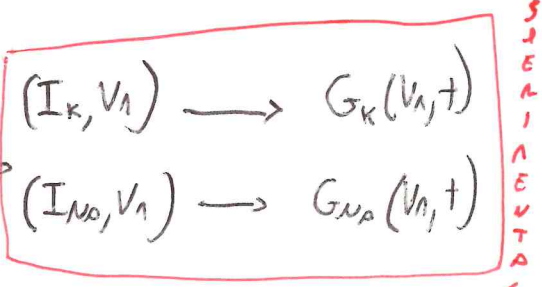
PROCESSO

Na o K



MODELLO H.H

TUTTO BASATO SULLE
OSSERVAZIONI SPERIMENTALI



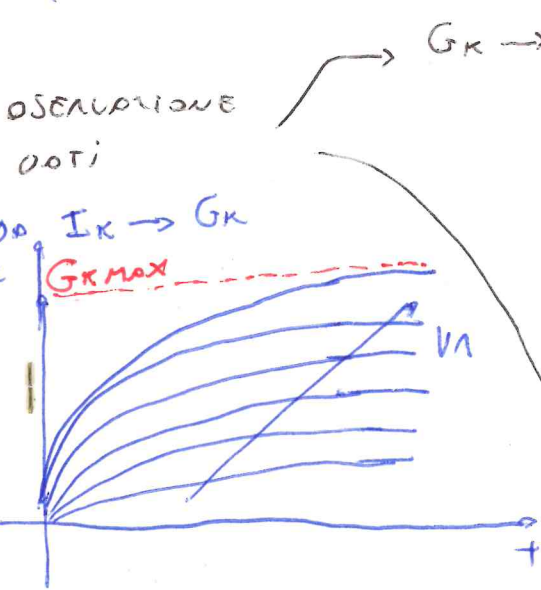
S E N A I A E V T A E

DAI VALORI SPERIMENTALI
OTTENUTI

CALCOLANO UN MODELLO
MATEMATICO CHE APPROSSIMA
IN MODO SODDISFACENTE
I VALORI SPERIMENTALI
DI G_k E G_M

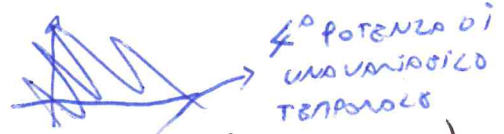
Lezione 29/3

CONDUTTORIA POTASSIO $G_k(V_M, t)$



OSSERVAZIONE
DOTI

$G_k \rightarrow V_M \nearrow$ ARRIVA AD UN VALORE
MOLTO ALTO IL
QUALE NON SALE
VALORE DI SATURAZIONE $G_k MAX$



$G_k \propto \pi^4 (0 \leq \pi \leq 1)$

IPOTIZZANO $G_k = G_k MAX \pi(t)^4$

(NON DANNO NESSUNA
INTERPRETAZIONE
FISICA E/O FISIOLOGICA)

CERCANO POI DI DARE
UNA INTERPRETAZIONE
"FISICA" ALLA
TEORIA

① $G_k \rightarrow$ PERMEABILITA' K^+
 \rightarrow NUMERO CANALI K^+
ATTIVI

IPOTIZZANO CHE I CANALI K^+ SIANO
CONTROLLATI DA PARTICELLE π
(N-PART); LE N-PART SONO
PARTICELLE "CONICHE", QUANDO
IL CANO EFFETTO DI PENNIE DA
 V_M

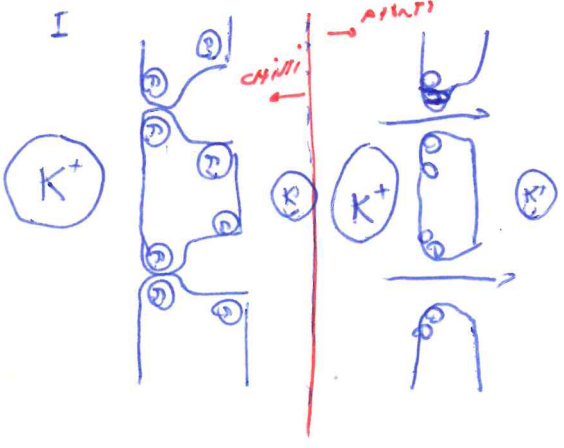
② N-PART 2 STATI

- PERMISSIVO P (COTO 6)
- NON-PERMISSIVO (COTO 0) NP

REGOLANDO L'APERTURA DEI CANALI K⁺

SE 4 SONO IN STATO PERMISSIVO
 ↓
 CANALE APERTO

LIBRO → FIG 4.13 → PP 130



③ PARTICELLO CARICATO → SI MUOVONO SOTTO EFFETTO di V_A → CINETICA DEL PRIMO ORDINE *

DEFINIAMO $n(t)$ → $\frac{N_o \text{ N-PART PERMISSIVO}}{N_o \text{ N-PART TOTALI}}$ (PROV. di AVERE N-PART IN STATO PERMISSIVO)

* $n \xrightleftharpoons[\beta n]{\alpha n} 1-n$

αn → VELOCITA' TRANSIZIONE DA NP A P
 βn → VELOCITA' TRANSIZIONE DA P A NP

$$\frac{dn}{dt} = \alpha n (1-n) - \beta n (n) \quad \alpha n, \beta n [\text{SEC}^{-1}]$$


↳ VELOCITA' N-PART PERMISSIVE

NOTA: DAI GRAFICI SPERIMENTALI $V_A \uparrow \Rightarrow I_{K^+} \Rightarrow G_{K^+}$

⇒ PERMEABILITA' AUMENTA CON V_A ⇒ SE CRESCO V_A EQUILIBRIO SPOSTATO A SX ⇒ $\frac{dn}{dt} = \alpha n - \beta n$

cinetico ←

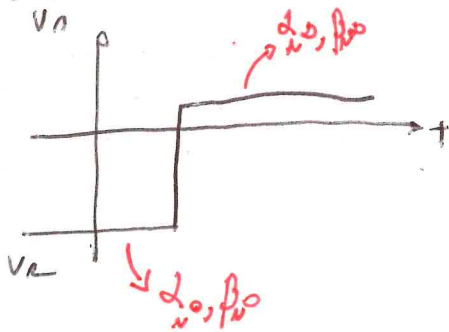
DIPENDENZA
 DEL TEMPO \rightarrow EQUAZIONE
 DIFFERENZIALE \rightarrow (NOTI α_N E β_N E
 LE CONDIZIONI INIZIALI
 LA POSSIAMO RISOLVERE)


 DIPENDENZA
 DA V_A \rightarrow α_N, β_N \rightarrow DIPENDENZA ESCLUSIVAMENTE
 DA V_A
 (PARTICOLARE CARATTERE)

NOTO: $\pi \neq 1$ \rightarrow PROPORZIONALITÀ DI AVERE
 UN CANALE APERTO (PROBABILITÀ DI
 AVERE N-PART IN P
 È INDIPENDENTE DA
 AVERE DETTO IN
 STATO)

$G_K = G_{K_{max}} \pi \neq 1$ $V_A \uparrow \rightarrow \pi \cong 1$ \rightarrow VALORE
 MASSIMO
 CONDUTTANZA

RICHIAMANDO L'ESPERIMENTO di H.H; COSA SUCCEDE
 APPLICANDO UN GRADINO DI VOLTAGE CUMP?



α_N, β_N VARIANO
 ISTANTANEAMENTE
 DA UN VALORE
 INIZIALE A UN
 VALORE CHE DIPENDE
DA V_A APPLICATA

\rightarrow PAIHO
 GRADINO $\Rightarrow \pi(t) = \pi_0 - (\pi_0 - \pi_N) e^{-\frac{t}{T_N}}$

$\pi_0 = \frac{\alpha_0}{\alpha_0 + \beta_0}$

$T_N = \frac{1}{\alpha_N + \beta_N}$ $\left. \begin{matrix} \pi_0 \\ T_N \end{matrix} \right\}$ CARATTERI
 CON V_A

$\pi_0 = \frac{\alpha_0}{\alpha_0 + \beta_0}$

NOTO: GRANDI $V_A \Rightarrow \alpha_N \uparrow \beta_N \downarrow$
 $\Rightarrow \pi_0 \cong 1 \rightarrow OK! G_K \cong G_{K_{max}}$

TORNANDO ALL'ESPERIMENTO

AC VARIABILE DECCA
~~PER DECCA~~

V_{η} APPLICATA



NEGLI ESPERIMENTI

di VOLTAGE / SPACE CLAMP, H.H HAND CALCOLO

α_n E β_n (FUNZIONE di V_n) CHE DEGLIO APPROSSIMAZ
 I DATI SPERIMENTALI

ALLO FINE OTTENENDO

$V = V_n - V_T$

$$\alpha_n(V_n) = \frac{0.1 - 0.01 V'}{e^{(2 - 0.1 V')} - 1}$$

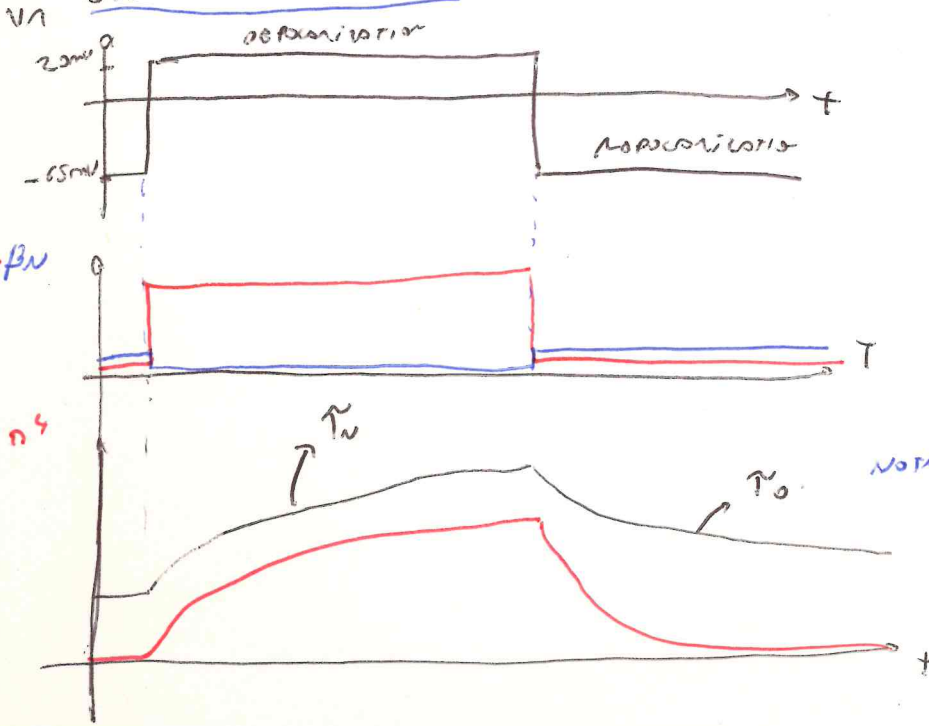
$V' = V_n - V_n$

$$\beta_n(V_n) = \frac{0.125}{e^{0.0125 V'}}$$

PAG 136

GRAFICI
 $\alpha_n, \beta_n \rightarrow 4.12$
 PP 129

GRADO di VCLAMP



NOTA: COEFF. di TEMPO di VOLTAGE

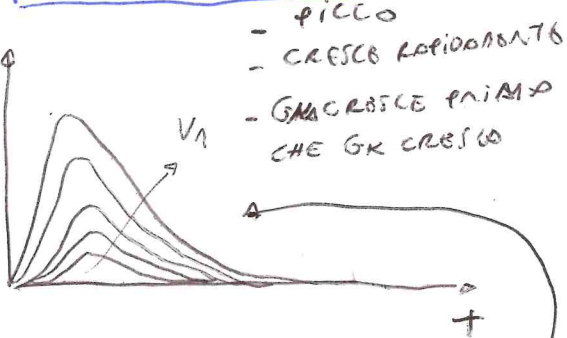
CONDUITTANZA SODIO

TEORIA BASATA SU
OSSERVAZIONI

OSSEVAZIONI
SPERIMENTALE

$$G_{NA} = G_{NA\text{MAX}} m^3 h$$

G_{NA}
[ms/m²]



MODELLO "PARADIGMATICO", i cui parametri sono
STATI IDENTIFICATI IN FOND DA APPROSSIMARE
FEDERMENTS $G_{NA}(V_M, t)$ → OTTENUTA
SPERIMENTAZIONE

CRESCITA
 G_{NA} →

PARTICELLE CARICHE
di TIPO M

DECRESCITA
 G_{NA} →

PARTICELLE CARICHE
di TIPO H

LEGATE ALL
APERTURA/CHIUSURA
DEI CANALI

CANICHE
(EFFETTO di V_M)

2 STATI

PERMISSIVO (LATO C)

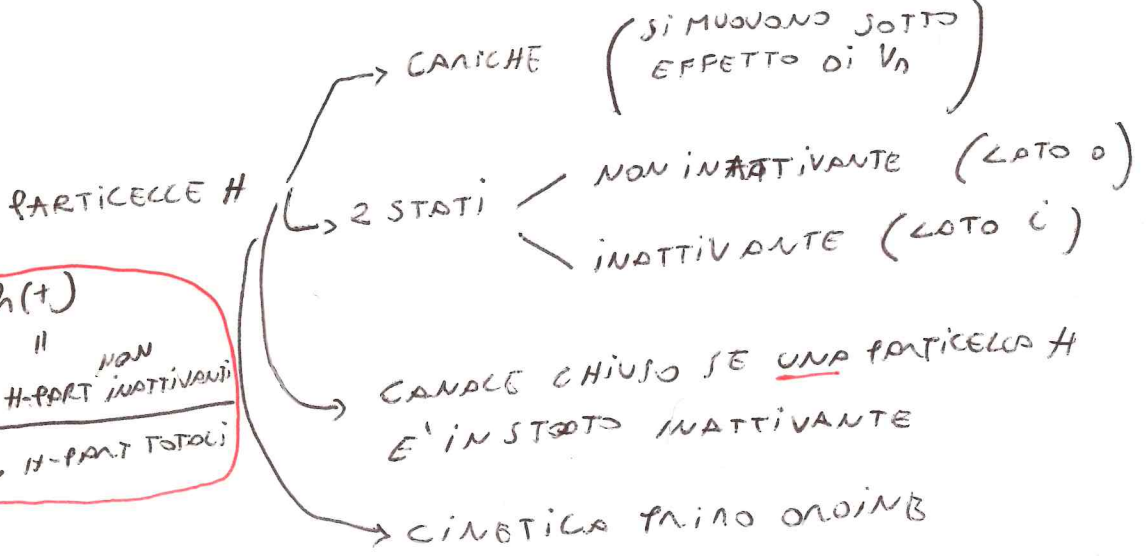
NON PERMISSIVO (LATO O)

PARTICELLE M

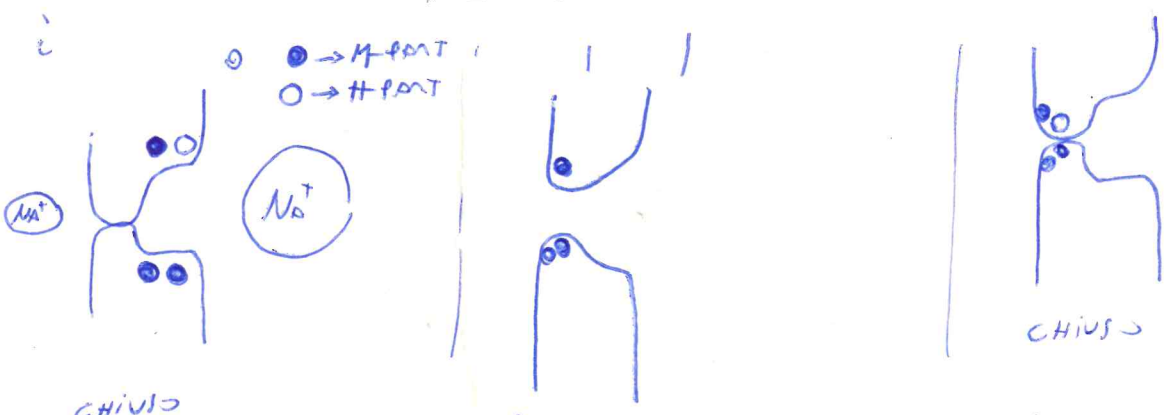
$$\frac{m(t)}{N. \text{ M-PART PERMISSIVO}} \\ \frac{N. \text{ M-PART TOTALI}}$$

CANALE APERTO SE HO
3 M PART. IN STATO
PERMISSIVO

→ CINETICA PRIMO ORDINE

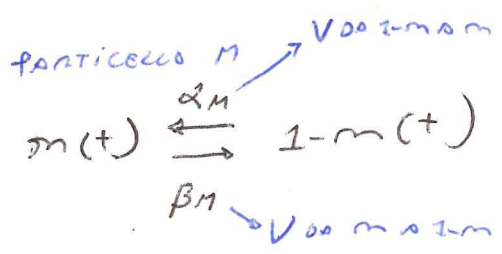


$$h(t) = \frac{N_{\text{H-PART INATTIVANTI}}}{N_{\text{H-PART TOTALI}}}$$



NOTA: BASTA UNA H-TUM. INATTIVANTE PER CHIUDELI

IL CANALE $\Rightarrow m^3 h \rightarrow$ PROBABILITA' CANALE APERTO



$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$m(t)$ $\left\{ \begin{array}{l} \text{TEMPO} \rightarrow \text{EQUAZIONE DIFFERENZIALE} \\ V_n \rightarrow \alpha_m, \beta_m \text{ (DIPENDONO SOTTO } V_n) \end{array} \right.$

~~CONDIZIONI~~ \rightarrow INIZIALI $\frac{GK}{V_n}$ con V_n

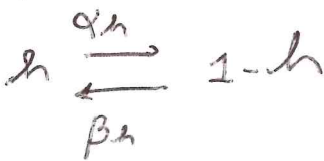
$$\Rightarrow \alpha_n \uparrow \beta_n \text{ quando } V_n \uparrow$$

APPLICANDO IL SOLITO G_{MAX} v_n

$$m(t) = m_{\infty} - (m_{\infty} - m_0) e^{-\frac{t}{T_m}}$$

$$m_{\infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \quad T_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

PARTICECLO H



$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h$$

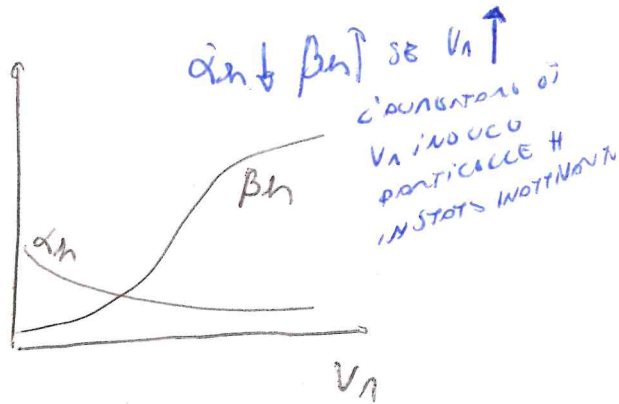
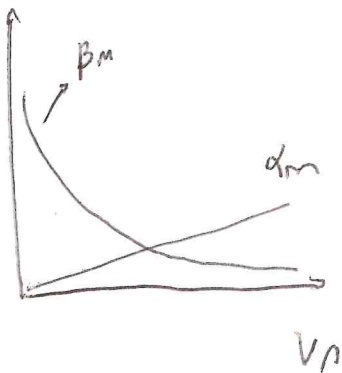
GROSSINO
di v_n

$$h_{\infty} = h_0 - (h_{\infty} - h_0) e^{-\frac{t}{T_h}}$$

$$h_{\infty} = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h} \quad T_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$G_{NO} = G_{NO,MAX} m^3 h$$

H.H HANNO CALCOLATO ~~MA~~ $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h$ CHE
~~PER~~ PERMETTANO LA MIGLIORE APPROSSIMAZIONE
DEI DATI SPERIMENTALI



$\alpha_m + \beta_m$ SE $v_n \uparrow$
C'è UN AUMENTO DI
 v_n INDUCE
PARTICELLE H
IN STATO INATTIVO

