

# 5

# I comunicatori 1: il segnale primario

---

## CONTENUTO DEL CAPITOLO

- 5.1 Le cellule eccitabili
  - 5.2 Il potenziale d'azione
  - 5.3 Le correnti ioniche di membrana sono voltaggio dipendenti
  - 5.4 Le correnti ioniche di membrana sono tempo dipendenti
  - 5.5 Le registrazioni sperimentali e la natura ionica del potenziale d'azione
  - 5.6 Le basi ioniche della genesi del potenziale d'azione
  - 5.7 La natura ionica delle correnti di membrana
  - 5.8 La voltaggio dipendenza delle correnti ioniche di membrana
  - 5.9 La tempo dipendenza delle correnti ioniche di membrana
  - 5.10 L'equazione di Hodgkin e Huxley per le correnti di sodio e potassio
  - 5.11 L'inattivazione della corrente di sodio
  - 5.12 Dalle macromolecole di membrana alla dinamica di popolazione dei canali ionici
  - 5.13 Le equazioni aggiornate per le correnti voltaggio dipendenti e tempo dipendenti
  - 5.14 Le correnti del potenziale d'azione
- 

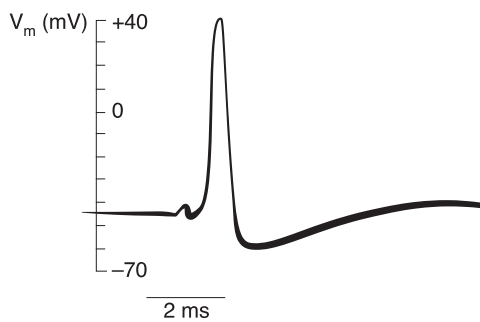
Gli organismi biologici nella loro evoluzione hanno sviluppato, in parallelo a un aumento delle dimensioni e della complessità, una rete molto raffinata di comunicazione sia nell'ambito della stessa cellula che tra cellule diverse e, in quest'ultimo caso, non solo tra cellule limitrofe ma anche e soprattutto tra distretti molto lontani tra loro. La

costruzione di un sistema di scambio di informazioni è stata una scelta obbligata per potere operare un controllo puntuale sulle varie parti di cui l'organismo è composto. Vi sono informazioni sull'ambiente circostante e stimoli di vario genere che vengono acquisiti e per i quali viene elaborata una risposta che si trasforma in un'azione dell'organismo verso l'esterno. Le modalità con cui avviene la comunicazione tra le varie parti, o tra l'interno e l'esterno, dell'organismo biologico si sono evolute con le sue dimensioni e con la specializzazione dei suoi differenti distretti. In generale il trasferimento dell'informazione all'interno delle cellule e tra le diverse cellule avviene essenzialmente con modalità di tipo chimico, di tipo elettrico o con entrambe, opportunamente combinate tra loro. Tuttavia le trasmissioni chimica ed elettrica non sono intercambiabili, avendo delle caratteristiche peculiari nelle diverse espressioni in cui la comunicazione avviene nell'ambito biologico. Se, ad esempio, è essenziale la velocità di trasferimento dell'informazione, è fuori dubbio che la modalità elettrica sia la più adatta, operando con dei tempi che sono dell'ordine dei millesimi di secondo. Se viceversa sono essenziali la precisione e la selettività del messaggio è chiaro che le potenzialità delle modalità di tipo chimico sono illimitate. Queste considerazioni iniziali verranno approfondite ogni qualvolta la trattazione lo richiederà.

Nel sistema di comunicazione tra cellule generalmente il **segnale primario**, alla base del trasferimento delle informazioni sia in entrata che in uscita dall'organismo biologico e caratterizzato principalmente dal generarsi in pochi millesimi di secondo, è l'evento definito **potenziale d'azione**, un fenomeno di tipo elettrochimico con coinvolgimento di cariche portate da ioni, che essenzialmente interessa le membrane cellulari.

Il potenziale d'azione è un fenomeno passivo, in quanto la sua generazione non richiede la produzione contemporanea di energia, ma sfrutta l'**energia potenziale** che serve per mantenere la differenza di potenziale a cavallo delle membrane delle cellule eccitabili (paragrafo 3.5), che usualmente ha valori compresi tra i  $-60$  e i  $-90$  mV (capitolo 3), potenziale prossimo al potenziale di equilibrio dello ione potassio (**scheda 3.2**). La differenza di potenziale è mantenuta per la presenza nella membrana plasmatica di vincoli al movimento di cariche, che vengono momentaneamente rimossi in presenza di uno stimolo adeguato e consentono al sistema biologico di portarsi spontaneamente e rapidamente verso condizioni stabili di equilibrio. L'effetto generalmente consiste in una depolarizzazione della membrana della durata di 0,5-1,0 millisecondi dal potenziale di riposo fino a un valore positivo attorno a  $+30$  mV, prossimo al potenziale d'equilibrio dello ione sodio (**scheda 3.2**); la depolarizzazione, a sua volta, attiva con un ritardo opportuno i meccanismi che alla fine dell'onda di eccitazione riporteranno il potenziale di membrana al valore iniziale. Il risultato di questo processo è la generazione di un segnale di tipo transitorio, ampio circa 100 mV e di durata che varia, a seconda del tipo di cellula considerato, da pochi millisecondi ad alcune decine di millisecondi.

È opportuno sottolineare quattro caratteristiche peculiari del potenziale d'azione: la **transitorietà** lo rende un sistema di comunicazione che non produce cambiamenti permanenti nella fisiologia della cellula che lo genera, in quanto i flussi ionici sono di breve durata, come detto da pochi ad alcune decine di millisecondi; il **consumo di energia** è praticamente prossimo a zero, in quanto sfrutta solo in piccolissima parte l'energia potenziale accumulata sotto forma di potenziale elettrochimico, al punto che un nervo sciatico dissezionato e posto in una vaschetta sperimentale priva di nutrienti è in grado di produrre potenziali d'azione per numerose ore senza apparenti segni di affaticamento; l'**ampiezza** del segnale, come detto di circa 100 mV, è talmente grande, rispetto alle dimensioni cellulari, da essere perfettamente riconoscibile dai sistemi biologici; infine può definirsi un **segnale di tipo digitale**, che pertanto può assumere solo due valori, in quanto è un evento del tipo **tutto o nulla** che necessita di un'energia di attivazione, ma che



**Figura 5.1** Registrazione di un potenziale d'azione in assone gigante di calamaro. Modificato da Hodgkin e Huxley, 1945.

una volta innescato si sviluppa completamente, ogni volta che si verifica, sempre uguale a se stesso, sia dal punto di vista dell'ampiezza che dell'andamento temporale, e senza possibilità di essere modificato. La proprietà di segnale digitale fa sì che il potenziale d'azione sia immediatamente e necessariamente riconosciuto dalla cellula bersaglio del messaggio.

Quanto appena descritto rappresenta una generica onda di eccitazione delle cellule nervose (**figura 5.1**): si vedrà che la sua durata può variare, a seconda del tipo di cellula nervosa, da uno a poche decine di millisecondi mentre l'ampiezza è rigorosamente compresa tra il potenziale di equilibrio del potassio e quello del sodio e quindi immutabile per ogni tipo cellulare.

Il singolo potenziale d'azione, proprio per la sua natura digitale che consiste, come detto, nel poter assumere esclusivamente il valore 0, prossimo al potenziale d'equilibrio del potassio, o il valore 1, prossimo al potenziale d'equilibrio del sodio, non riveste di per sé un significato funzionale: non è raro infatti che le cellule nervose abbiano un'attività spontanea irregolare in cui vengono prodotti casualmente singoli potenziali d'azione che non costituiscono di fatto un messaggio per altre cellule. Un segnale di tipo digitale, inoltre, non può essere **modulato in ampiezza**, ma il segnale per la comunicazione tra le diverse cellule può solo essere **modulato in frequenza** con la generazione di treni di potenziali d'azione o **fring neuronali** (paragrafo 6.4), formati da un numero anche molto elevato di singoli eventi che vengono generati a intervalli di tempo regolari e in modo che le diverse frequenze possano codificare per le diverse funzioni.

Per completezza sul fenomeno della comunicazione tra cellule è necessario precisare che il fenomeno dell'eccitabilità non riguarda solo le cellule nervose, ma anche le cellule muscolari, gli oociti e alcune cellule ghiandolari, tutte in grado di sviluppare fenomeni di eccitabilità. In questi casi la generazione del potenziale d'azione è strettamente legata a una specifica funzione, come nel caso del potenziale d'azione cardiaco. In questo specifico esempio modificando le caratteristiche cinetiche del singolo potenziale d'azione è possibile modificare la funzionalità dell'organo adattandola alle esigenze dell'organismo.

Per studiare i principi dell'eccitabilità cellulare si prenderà in considerazione un modello di cellula che, per le sue caratteristiche, sia il più possibile simile a una cellula del sistema nervoso di mammifero. Il neurone è il tipo preponderante tra le cellule implicate nell'eccitabilità cellulare. Il suo funzionamento consente di generalizzare, ma contemporaneamente di approfondire, gli aspetti specifici di eccitabilità in diversi tessuti e cellule specializzate. Ad esempio un fenomeno elettrico può durare pochi millisecondi, come il singolo evento eccitatorio in un neurone, o anche 30-40 minuti, come durante la fecondazione dell'oocita.

## 5.1 Le cellule eccitabili

---

Il modello di cellula eccitabile che verrà preso in considerazione dovrà avere alcune precise caratteristiche tra quelle descritte nei capitoli precedenti:

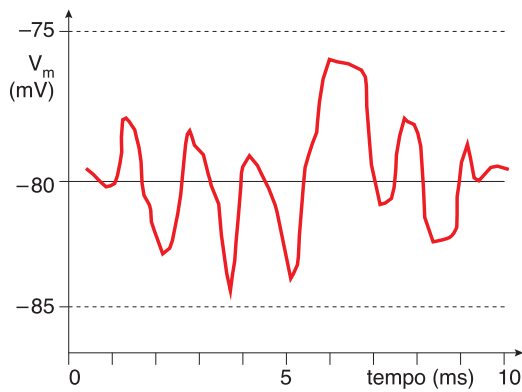
1. **la forma della cellula è sferica per consentire in ogni istante di mantenere una distribuzione omogenea tanto del potenziale di membrana quanto delle sue variazioni.** Ciò non è sempre vero dato che in un organismo ci sono cellule eccitabili con diverse forme che hanno sicuramente transitorie differenze di potenziale tra un punto e l'altro del citoplasma;
2. **la composizione lipidica della membrana è omogenea.** Anche in questo caso vi sono molte eccezioni: una membrana ricca in colesterolo, per esempio, influenza anche il funzionamento dei canali ionici in quanto rende meno fluida la membrana stessa in cui i canali sono inseriti;
3. **gli ioni rispondono alle leggi della diffusione libera nel passaggio da un ambiente all'altro attraverso le membrane plasmatiche con meccanismi di diffusione passiva.** In realtà in quasi tutti i tessuti la vicinanza delle cellule impedisce il rimescolamento negli spazi interstiziali, che possono quindi dare luogo ad accumulo di ioni. Inoltre, all'interno della cellula gli organelli citoplasmatici, come i mitocondri e in particolare il reticolo endoplasmico, sono spesso collocati a ridosso della membrana plasmatica creando, con la membrana stessa, dei microambienti dove il movimento di ioni e molecole potrebbe non seguire le leggi della diffusione libera che si verifica invece in soluzioni sufficientemente diluite. Inoltre, le permeabilità ioniche passive non presentano sempre lo stesso coefficiente di diffusione che si può calcolare in una soluzione in quanto l'ambiente ristretto del poro e la struttura stessa della proteina, che forma le pareti del canale, possono essere tortuose e disseminate di cariche elettriche che interagiscono con il passaggio degli ioni stessi;
4. **la cellula deve avere in membrana almeno due tipi di canali per il potassio, almeno un tipo di canale per il sodio, un tipo di ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dipendente, un sistema di trasporto per il glucosio e avere energia potenziale sotto forma di potenziale di membrana.**

Il modello preso in considerazione sarà quindi quello di una **cellula eccitabile**, vale a dire una cellula che riesca a generare e che sia in grado di condurre attraverso la membrana correnti di potassio e di sodio funzionalmente efficaci, utilizzando canali opportunamente selezionati nel corso dell'evoluzione con proprietà biofisiche peculiari. L'efficacia consiste nella possibilità di produrre una risposta di gran lunga superiore, dal punto di vista energetico, rispetto allo stimolo ricevuto, con la produzione di un'onda transitoria depolarizzante della durata di pochi millisecondi che prende il nome di potenziale d'azione, evento basilare in tutti i fenomeni di eccitabilità cellulare.

## 5.2 Il potenziale d'azione

---

Con potenziale d'azione si definisce il fenomeno di modifica transitoria del potenziale di membrana in senso depolarizzante, della durata che varia da alcune centinaia di microsecondi a qualche millisecondo a seconda del tipo di cellula e durante il quale la differenza di potenziale a cavallo della membrana subisce un'inversione di polarità momentanea, arrivando a +40 mV/+50 mV, per poi recuperare le condizioni iniziali e tornare, nel giro di alcuni millisecondi o alcune decine di millisecondi, ai valori di riposo (**figura 5.1**). La somma delle correnti entranti e uscenti, che generano queste variazioni del potenziale di membrana e che modificano il meno possibile le concentrazioni degli ioni che costituiscono le correnti implicate nel processo, risulta uguale a zero. Inoltre l'energia necessaria



**Figura 5.2** In una cellula il potenziale registrato oscilla casualmente attorno al valore del potenziale di riposo.

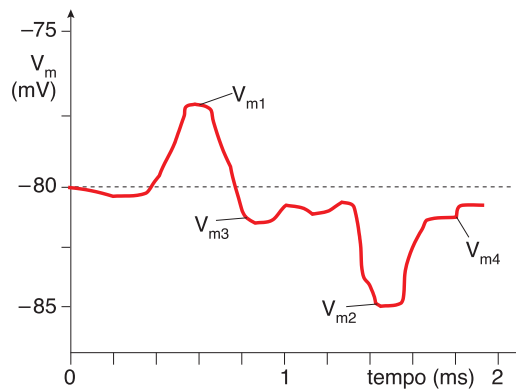
per compiere questo lavoro è data dall'energia potenziale accumulata come potenziale di riposo. Il sistema delle ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dipendenti, che fanno un lavoro lento e costante per mantenere nelle cellule eccitabili un elevato livello di energia potenziale, non interviene direttamente nella generazione del potenziale d'azione.

Il potenziale d'azione viene usualmente originato da una cellula eccitabile se uno stimolo di natura meccanica, chimica, elettrica, luminosa o termica è uno stimolo adeguato, vale a dire uno stimolo che riesce a dare un apporto di energia tale per cui il potenziale di membrana supera un **valore soglia**. Lo stimolo adeguato non è necessario nei fenomeni dove il potenziale d'azione viene prodotto spontaneamente con un andamento ritmico. Il *pacemaker* cardiaco e la peristalsi intestinale, ad esempio, hanno meccanismi automatici che, sfruttando specifiche conduttanze ioniche di membrana, riescono a generare potenziali d'azione spontanei ma rigidamente regolati in frequenza (**schede 6.2 e 7.3**).

In realtà il **potenziale di riposo** in una generica cellula nervosa non è stabile nel tempo (**figura 5.2**), ma è più corretto definirlo **dinamicamente stabile** sia per l'azione di meccanismi intrinseci della cellula, come transitorie variazioni di permeabilità di membrana, che per l'intervento di fattori esterni, come una transitoria variazione di temperatura, che può modificare le cinetiche delle proteine di membrana e degli ioni, o come una transitoria variazione delle concentrazioni ioniche, che può modificare gli equilibri degli ioni e tra gli ioni. La risposta della cellula consiste nell'attivazione automatica di permeabilità che tendono a riportare il valore di potenziale verso quello di riposo per mezzo di correnti positive o negative per compensare iperpolarizzazioni o depolarizzazioni spontanee. Per convenzione propria dei sistemi biologici sono definite **negative** le correnti dovute a cariche positive che entrano nella cellula o a cariche negative che escono dalla cellula attraverso i pori di membrana e che provocano una depolarizzazione, sono invece definite **positive** le correnti generate da cariche positive che escono dalla cellula o generate da cariche negative che entrano in cellula e iperpolarizzano la membrana. Sarà pertanto da considerarsi potenziale di riposo il potenziale di membrana medio misurato in un certo intervallo di tempo durante il quale il numero di cariche che generano una corrente negativa dovrà essere uguale al numero di cariche che generano una corrente positiva. Pertanto, se  $\bar{I}_m$  è la corrente media di membrana,  $I_e$  e  $I_u$  sono rispettivamente la corrente entrante e la corrente uscente generate dai flussi ionici attivi e passivi presenti sulla membrana plasmatica all'equilibrio, vale la relazione:

$$\bar{I}_m = I_e + I_u = 0 \quad (5.1)$$

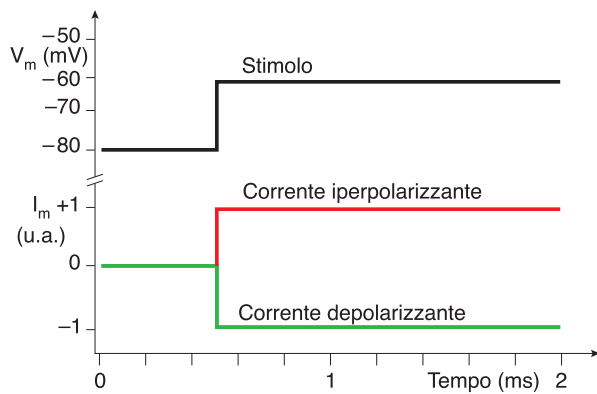
**Figura 5.3** La cellula dispone di strutture di membrana, spesso costituite da canali per il potassio voltaggio dipendenti, in grado di compensare le oscillazioni di potenziale. La linea tratteggiata indica il potenziale di equilibrio.



Il modello di cellula sferica eccitabile preso in considerazione è un sistema molto semplice dal punto di vista dinamico, costituito da una componente attiva con consumo di ATP che crea e ripristina nel tempo il gradiente elettrochimico sfruttato da componenti passive costituite prevalentemente dalle conduttanze per il sodio e per il potassio. A potenziali negativi come il potenziale di riposo, per il sodio si ha una permeabilità prossima a zero e non si misura una significativa corrente mentre per il potassio si ha una permeabilità alta, ma anche la corrente di potassio è prossima a zero in quanto il potenziale di membrana è prossimo al potenziale di equilibrio per questo ione (**scheda 3.2**). Se però il potenziale, a causa di correnti spontanee di membrana, si allontana dal potenziale di equilibrio dello ione potassio e diventa più positivo ( $V_{m1}$  di **figura 5.3**) si genera una corrente uscente iperpolarizzante di potassio, mentre se il potenziale diventa più negativo ( $V_{m2}$  di **figura 5.3**) la corrente di potassio è entrante depolarizzante: in entrambi i casi la corrente è tanto maggiore quanto più grande è lo spostamento del potenziale da quello di equilibrio e riporta nel giro di pochi microsecondi il potenziale di membrana verso questo valore ( $V_{m3}$  e  $V_{m4}$  di **figura 5.3**).

In presenza della sola corrente di potassio, che per le sue caratteristiche riesce a compensare in modo sufficientemente veloce le variazioni del potenziale di membrana, la cellula non è in grado di generare un potenziale d'azione. Per quanto grande sia lo stimolo, la corrente di potassio sarà sempre prevalente. È quindi necessaria l'attivazione di una **corrente depolarizzante**, che nel modello di cellula proposto sarà necessariamente di sodio, con caratteristiche tali per cui al potenziale di  $-80$  mV non è apprezzabile, ma che si attiva in modo massimale quando lo stimolo depolarizza la membrana fino a  $-55/-60$  mV. A questo potenziale se le correnti di membrana seguono la legge di Ohm (paragrafo 3.5.2), se cioè variano linearmente con la variazione di potenziale, saranno formate, nell'istante della variazione del potenziale di membrana, da una corrente depolarizzante entrante di sodio e da una corrente iperpolarizzante uscente di potassio (**figura 5.4**), con il risultato di annullarsi a vicenda e quindi di non provocare ulteriori variazioni nel potenziale di membrana. Anche se la corrente depolarizzante di sodio fosse maggiore di quella di potassio, si avrebbe un adeguamento automatico di quest'ultima e l'instaurarsi di un nuovo equilibrio del potenziale di membrana a un valore medio tra il potenziale di equilibrio per il sodio e quello per il potassio.

Affinché la cellula possa generare un potenziale d'azione, come quello di **figura 5.1**, è necessario che le correnti di membrana non seguano la legge di Ohm e che abbiano caratteristiche specifiche che dovranno tenere conto dei parametri **voltaggio** e **tempo** che cambiano a ogni istante.



**Figura 5.4** Uno stimolo che porta il potenziale di membrana  $V_m$  da  $-80$  mV a  $-60$  mV attiva una corrente entrante depolarizzante di sodio e una corrente uscente iperpolarizzante di potassio. Le correnti di membrana  $I_m$  sono espresse in unità arbitrarie (u.a.).

Nei paragrafi seguenti si prenderanno in considerazione prima la **dipendenza dal voltaggio** e successivamente la **dipendenza dal tempo** delle correnti di membrana. Verrà costruito, pertanto, un modello di cellula in grado di produrre un potenziale d'azione in seguito a uno stimolo adeguato, tenendo conto di queste due caratteristiche essenziali delle correnti di membrana, per produrre il fenomeno dell'eccitabilità.

Alla fine il modello dimostrerà che in una generica cellula eccitabile:

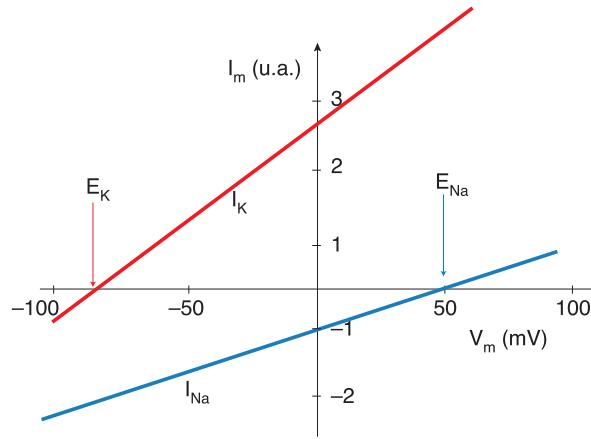
1. lo stimolo riesce a incrementare la corrente depolarizzante di sodio, tanto da fare allontanare il potenziale di membrana dal potenziale di equilibrio del potassio e da farlo avvicinare al potenziale di equilibrio del sodio;
2. la corrente di potassio non contrasta con la depolarizzazione operata dalla corrente di sodio e il potenziale di membrana può successivamente ritornare al valore di partenza per mezzo di una corrente di potassio con caratteristiche necessariamente diverse da quella che controlla il potenziale di riposo;
3. le correnti di membrana si attivano in presenza di una depolarizzazione della membrana (voltaggio dipendenza);
4. le stesse correnti possiedono una cinetica (tempo dipendenza) in modo da potere attivare le correnti entranti depolarizzanti e uscenti iperpolarizzanti allo stesso istante ma con effetti quantitativamente diversi.

Si vedrà, nei paragrafi successivi, che il comportamento delle correnti di membrana direttamente registrate da una cellula eccitabile potranno essere confrontate con successo con quelle ipotizzate nel modello proposto.

### 5.3 Le correnti ioniche di membrana sono voltaggio dipendenti

In un grafico corrente/voltaggio le correnti descritte dalla legge di Ohm (equazione 3.5) per il potassio e per il sodio sono lineari (**figura 5.5**) e la pendenza delle rette è la conduttanza o il reciproco della resistenza, costante a ogni valore di voltaggio. Nel caso della **figura 5.5** la conduttanza per il potassio è maggiore di quella per il sodio. Un sistema del genere, se viene lasciato libero, stabilizzerà il potenziale di membrana a un valore intermedio tra il potenziale di equilibrio del potassio ( $E_K$ ) e il potenziale di equilibrio del sodio ( $E_{Na}$ ) a circa  $-20$  mV.

**Figura 5.5** Andamento lineare delle correnti di sodio ( $I_{Na}$ ) e delle correnti di potassio ( $I_K$ ), espresse in unità arbitrarie (u.a.), descritte dalle equazioni 5.2 e 5.3.



Per descrivere le correnti di sodio e potassio nel modello di cellula in esame non è valida la legge di Ohm in quanto bisogna anche tenere conto del potenziale di equilibrio degli ioni presi in considerazione. Quindi bisogna usare la **legge di Ohm generalizzata**, derivata dalla legge di Ohm (equazione 3.6), applicata al sodio

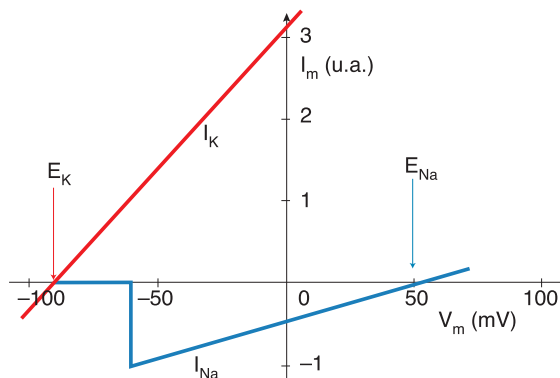
$$I_{Na} = g_{Na} \cdot (V_m - E_{Na}) \tag{5.2}$$

e al potassio

$$I_K = g_K \cdot (V_m - E_K) \tag{5.3}$$

in cui  $V_m$  è il potenziale di membrana e  $I_{Na}$ ,  $E_{Na}$ ,  $g_{Na}$  e  $I_K$ ,  $E_K$ ,  $g_K$  sono corrente, potenziale di equilibrio e conduttanza rispettivamente per il sodio e per il potassio. Nel modello di cellula in esame  $E_{Na}$  è uguale a +50 mV e  $E_K$  è uguale a -90 mV (**scheda 3.2**). Perché il potenziale di membrana si stabilizzi a un potenziale prossimo al potenziale di equilibrio del potassio occorre che la corrente di sodio non abbia la possibilità di essere attiva a questi potenziali. Questo fenomeno, mostrato in **figura 5.6** nel caso della corrente di sodio, introduce una caratteristica che appartiene a tutte le correnti ioniche presenti nelle cellule eccitabili: la **voltaggio dipendenza**. Per mantenere il potenziale di membrana a un valore negativo, la corrente prevalente deve essere quella iperpolarizzante dello ione potassio. A

**Figura 5.6** Andamento lineare delle correnti di sodio ( $I_{Na}$ ) e potassio ( $I_K$ ), espresse in unità arbitrarie (u.a.), descritte dalle equazioni 5.2 e 5.3.

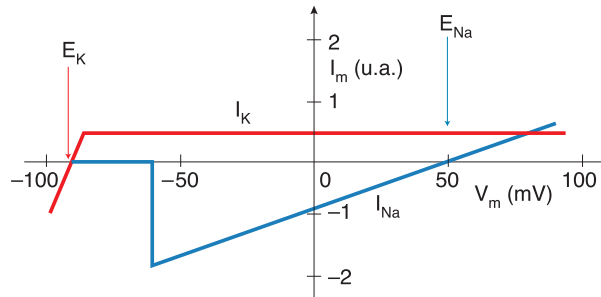




potenziali compresi tra il potenziale di equilibrio del potassio e  $-55$  mV, la corrente di sodio è praticamente assente, se non per una minima quantità. In questo modo il potenziale di membrana si stabilizza a un valore poco più positivo di  $E_K$ .

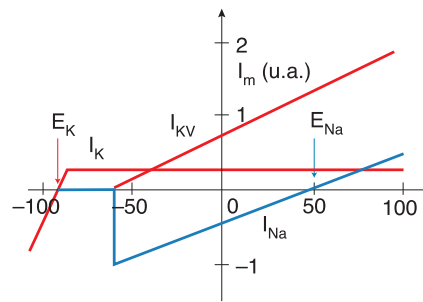
Se al sistema descritto da **figura 5.6** si applica uno stimolo depolarizzante, da  $-70$  mV a  $-55$  mV, il risultato sarà di attivare istantaneamente la corrente di sodio. In queste condizioni la corrente entrante di sodio trova una corrente di potassio iperpolarizzante già funzionante. Anche in questo caso il potenziale della membrana si stabilizzerà a un valore intermedio tra il potenziale di equilibrio del potassio e il potenziale di equilibrio del sodio, a circa  $-20$  mV.

**Figura 5.7** La corrente di potassio è attiva per qualunque valore di potenziale di membrana, ma al di sopra di un certo valore di potenziale è costante e piccola.



Affinché si abbia la possibilità di una depolarizzazione della membrana fino a potenziali positivi, occorre che anche la corrente di potassio, decisiva nel mantenimento del potenziale negativo, sia voltaggio dipendente. In pratica, come mostrato dalla **figura 5.7**, questa particolare corrente è attiva nell'intorno di  $E_K$ , ma superato un certo potenziale durante la depolarizzazione indotta dallo stimolo adeguato, si riduce a un flusso minimo. Questa configurazione di correnti di membrana consente una depolarizzazione fino a valori positivi, promossa dall'entrata di ioni sodio, che sposta il potenziale di membrana verso il valore di  $E_{Na}$ . In questo caso avviene la stabilizzazione del potenziale di membrana governato dal potenziale di equilibrio del sodio e quindi a potenziali positivi. Per riportare il potenziale di membrana alla condizione di riposo occorre che si attivi un meccanismo per la ripolarizzazione della membrana. Essenzialmente occorre sfruttare ancora una corrente di potassio che dovrà essere necessariamente diversa da quella descritta precedentemente, ma comunque anch'essa voltaggio dipendente. La sua funzione deve essere di contrasto alla corrente di sodio e quindi la sua attivazione deve avvenire durante la depolarizzazione quando il potenziale è maggiore di  $-55$  mV. Il suo compito è quello di ripolarizzare la cellula dopo che si è raggiunto, per effetto della corrente di sodio, un potenziale positivo (**figura 5.8**). Nonostante l'intervento e la modulazione delle correnti che abbiamo ipotizzato nel modello di cellula eccitabile, la sola caratteristica della voltaggio dipendenza è necessaria, ma non sufficiente per determinare il potenziale d'azione della cellula nervosa. La seconda corrente di potassio, aggiunta al sistema in seguito allo stimolo adeguato, non riesce a concludere il ciclo di depolarizzazione/ripolarizzazione e a ristabilire il potenziale negativo dopo la transitoria modificazione del potenziale di membrana. Infatti, per effetto della sola voltaggio dipendenza delle correnti, riportata in **figura 5.8**, dopo una prima depolarizzazione, il potenziale di membrana si stabilizzerebbe a un valore intermedio tra  $E_K$  ed  $E_{Na}$ , in quanto a valori di potenziale più positivi di  $-55$  mV si avrà una depolarizzazione dovuta alla maggiore conduttanza dello ione sodio. Tuttavia, la corrente di sodio diminuisce mano a mano che il potenziale di membrana si avvicina a  $E_{Na}$  e a sua volta fa diminuire la forza trainante per gli ioni sodio.

**Figura 5.8** È necessaria una corrente di potassio voltaggio dipendente  $I_{KV}$  che riporti il potenziale verso valori negativi.



Parallelamente, la corrente di potassio aumenta mano a mano che il potenziale di membrana si allontana da  $E_K$  e aumenta la forza trainante che spinge gli ioni potassio a uscire dalla cella. Ancora una volta alla fine del processo il potenziale di membrana si stabilizzerà ad un valore intermedio tra  $E_{Na}$  e  $E_K$  a circa  $-20$  mV.

In conclusione, possiamo dire che la voltaggio dipendenza delle correnti di membrana è una condizione necessaria ma non sufficiente a garantire la corretta generazione del potenziale d'azione nelle cellule eccitabili. Per un corretto svolgimento dell'onda eccitatoria del potenziale di membrana occorre che le stesse correnti, oltre che voltaggio dipendenti, siano anche **tempo dipendenti**.

## 5.4 Le correnti ioniche di membrana sono tempo dipendenti

Lo stimolo adeguato depolarizzante attiva le correnti capacitive ( $I_C$ , equazione S2.2) che, accumulando cariche sulle armature del condensatore di membrana con un andamento temporale dipendente dalle caratteristiche biofisiche della membrana stessa, operano una prima depolarizzazione fino a  $-55$  mV (tra 0,5 e 0,8 ms di **figura 5.9**). La depolarizzazione capacitiva aumenta le correnti sia di sodio che di potassio. Se l'incremento risultasse sincrono, cioè le correnti fossero solo voltaggio dipendenti, il potenziale di membrana si comporterebbe come descritto nel paragrafo 5.3. Ciò che rende possibile una variazione di potenziale verso valori positivi è la differenza tra le cinetiche delle correnti di membrana, definita come **tempo dipendenza** delle conduttanze ioniche. Nella descrizione delle correnti di membrana utilizzando la legge di Ohm (equazioni 5.2 e 5.3) non si tiene conto del tempo. Le correnti fluiscono entrambe immediatamente in seguito a uno stimolo, ma solo con l'intervento di correnti sia voltaggio che tempo dipendenti si ha la possibilità di avere un'onda di eccitazione efficace.

La corrente di sodio si attiva a un potenziale di  $-55$  mV con una cinetica veloce. La corrente di potassio si attiva anch'essa allo stesso potenziale, ma la sua cinetica è molto più lenta (**figura 5.9**). In questo modo il potenziale di membrana raggiunge molto velocemente valori positivi. La corrente del sodio aumenta con un meccanismo di *feedback* positivo, generalmente chiamato **ciclo di Hodgkin** (**figura 5.10**), secondo il quale la stessa corrente di sodio, depolarizzando la membrana, fa aumentare in modo esponenziale la permeabilità stessa.

Se la tempo dipendenza fosse solo una caratteristica dell'attivazione delle correnti di membrana, dopo un primo picco del potenziale fino a valori positivi, il potenziale di membrana si stabilizzerebbe a un valore intermedio tra  $E_K$  e  $E_{Na}$ . Per consentire alla corrente di potassio di ristabilire il potenziale negativo della membrana, la corrente di sodio deve esaurirsi. Dato che la depolarizzazione attiva la corrente di sodio, non può contemporanea-