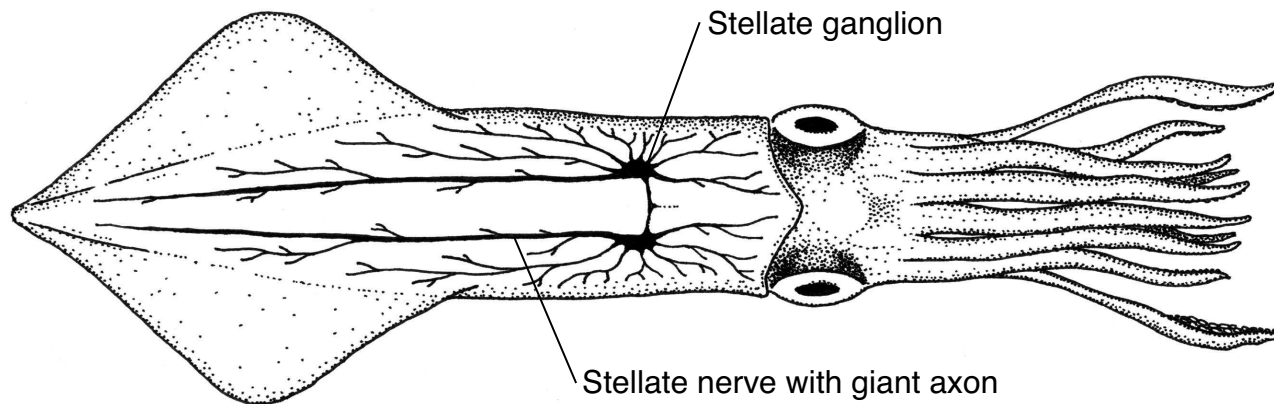


# Modelli semplici di neuroni

A. Torcini

Istituto dei Sistemi Complessi - CNR - Firenze - Italy



# Introduzione ai neuroni

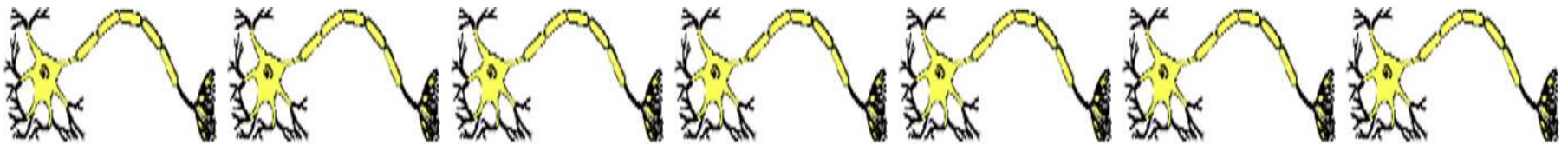
- I neuroni in breve (visti da un fisico)
- Morfologia dei neuroni
- Le sinapsi
- La membrana cellulare
- Il potenziale di riposo
- Il potenziale di azione
- Il modello di Hodgkin-Huxley

# I neuroni . . .

Le cellule del sistema nervoso, chiamate neuroni, sono specializzate per trasportare, immagazzinare ed elaborare "messaggi" (informazioni).

Queste funzioni vengono espletate tramite segnali elettrici associati a correnti ioniche che attraversano la membrana del neurone.

- Il cervello umano é costituito da circa 100 miliardi di neuroni.
- Un  $\text{mm}^3$  di corteccia cerebrale contiene in media 100.000 neuroni .
- I neuroni hanno diverse forme e dimensioni. I neuroni piú piccoli sono grandi solo 4  $\mu\text{m}$ , mentre quelli piú grandi possono avere assoni di 1 o 2 metri.
- Si osservano sino a 10.000 differenti classi morfologiche diverse di neuroni nel cervello dei vertebrati.
- Il numero di classi funzionali nel cervello puó essere ben piú alto, poiché neuroni di morfologia identica (es. neuroni piramidali ) possono avere funzioni diverse.



# I neuroni così uguali, così diversi

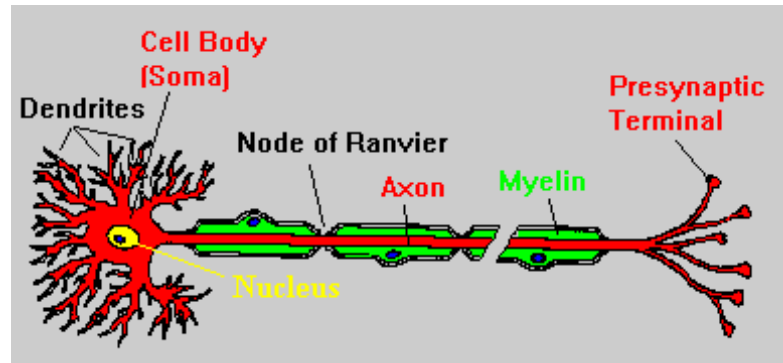
Per certi aspetti, i neuroni sono simili alle altre cellule dell'organismo, in quanto:

- I neuroni sono dotati di una membrana cellulare.
- I neuroni hanno un nucleo che contiene i geni.
- I neuroni hanno citoplasma, mitocondri ed altri "organelli".
- I neuroni attuano processi metabolici elementari, quali la sintesi proteica e la produzione di energia.

I neuroni differiscono, però, dalle altre cellule dell'organismo in quanto:

- I neuroni hanno estensioni specializzate che si chiamano **dendriti** e **assoni**
- I **dendriti** portano informazioni al corpo cellulare, mentre gli **assoni** le portano via dal corpo cellulare (**soma** )
- I neuroni comunicano fra loro tramite **processi elettrochimici**
- I neuroni sono dotati di alcune strutture specializzate per comunicare (come le **sinapsi** ) e contengono speciali sostanze chimiche (come i **neurotrasmettitori** ).

# Morfologia dei neuroni



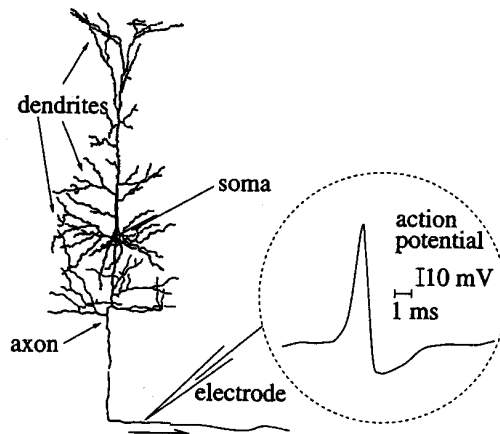
Tipicamente, pur nella varietà dei neuroni possiamo riconoscere tre parti morfologicamente e funzionalmente distinte:

- **Il soma** ha una struttura compatta che risulta circa sferica ( $\simeq 70 \mu\text{m}$  di diametro) ed è l'unità deputata all'elaborazione dell'informazione (**CPU**)
- **I dendriti**
  - Portano le informazioni al soma (raccolgono i segnali degli altri neuroni) (**Input**);
  - La loro superficie è ruvida (spine dendritiche)
  - Ce ne sono generalmente molti per ogni cellula
  - Si ramificano vicino al corpo cellulare (lunghezza anche fino al mm)
- **Gli assoni**
  - Portano le informazioni generate dal soma ai dendriti di un altro neurone (**Output**)
  - Generalmente ce n'è uno solo per cellula
  - Si ramificano lontano dal corpo cellulare (lunghezza sino al m)

# Segnali neuronali

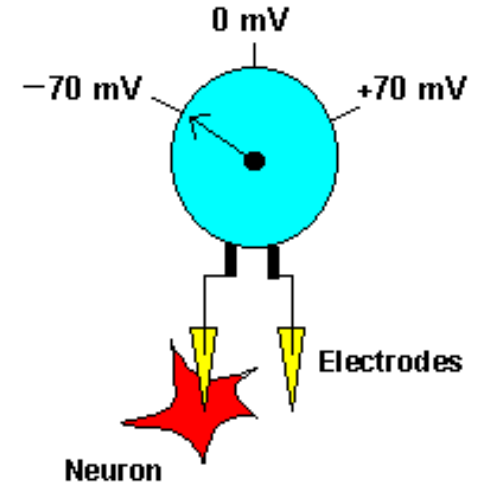
Il **potenziale di membrana**  $V_m$  misura la differenza di potenziale fra interno ed esterno della cellula neuronale, nel neurone a riposo (non stimolato)  $V_m \simeq -60\text{mV} / -75\text{mV}$

Il neurone é in equilibrio dinamico.



Il **segnale neuronale** indica la variazione temporale e spaziale di  $V_m$ . I **potenziali di azione (PA)** sono **impulsi** di tensione tipici generati durante la dinamica neuronale; essi hanno una forma pressoché **stereotipata**.

- Il PA é generato quando uno **stimolo** (una corrente depolarizzante) porta  $V_m$  al di sopra di una **soglia**  $\Theta \sim -55\text{mV}$  ;
- L'impulso ha durata di circa **1-2 ms** ed una ampiezza di circa **100-120 mV** ; nella fase di discesa l'impulso prima di ritornare al valore di riposo passa attraverso una fase di **iperpolarizzazione**, della durata di circa **10 ms** . (**fase di refrattarietà** )
- Il PA, viaggia lungo l'assone ed è trasmesso (**inalterato**) agli altri neuroni, costituisce l'unità elementare associata alla trasmissione dei segnali neuronali.



# Le sinapsi



La **sinapsi** costituisce la giunzione tra due neuroni ossia la struttura attraverso la quale le informazioni sono trasferite da una cellula nervosa all'altra.

Si distinguono 2 tipi di sinapsi la **sinapsi chimica** e la **sinapsi elettrica**. Quella chimica é la piú comune nel cervello dei vertebrati.

## ● Sinapsi chimica

- Il PA generato dal neurone presinaptico, giunto all'estremità dell'assone depolarizza la membrana cellulare causando il rilascio all'interno della **fessura sinaptica** di **vescicole** contenenti **neurotrasmettitori**.
- Il neurotrasmettitore, raggiunto l'altro neurone, é rivelato da speciali molecole (**chemorecettori**) che provocano l'apertura di **canali** attraverso cui una corrente ionica fluisce dal liquido extracellulare alla cellula, causando una variazione di  $V_m$ .
- In una sinapsi chimica si ha prima la trasformazione di un segnale elettrico in uno chimico e poi la successiva trasformazione di un segnale chimico in uno elettrico.

## ● Sinapsi elettrica

- La sinapsi elettrica realizza invece un accoppiamento elettrico tra due neuroni attraverso canali ionici altamente specializzati (**gap-junctions**) che collegano la membrana presinaptica e postsinaptica. La sinapsi elettrica permette un flusso di corrente diretto tra neuroni adiacenti.

# La membrana cellulare

## Membrana come Capacitá Passiva

La membrana cellulare del neurone è composta da molecole di lipidi e proteine.

Lo scheletro della membrana è fatto di un **doppio strato di fosfolipidi**, con le loro teste idrofiliche affacciate verso il citoplasma intracellulare e lo spazio extracellulare, costituiscono uno **strato isolante** di spessore **30-50 Å**, che separa le soluzioni conduttrici.

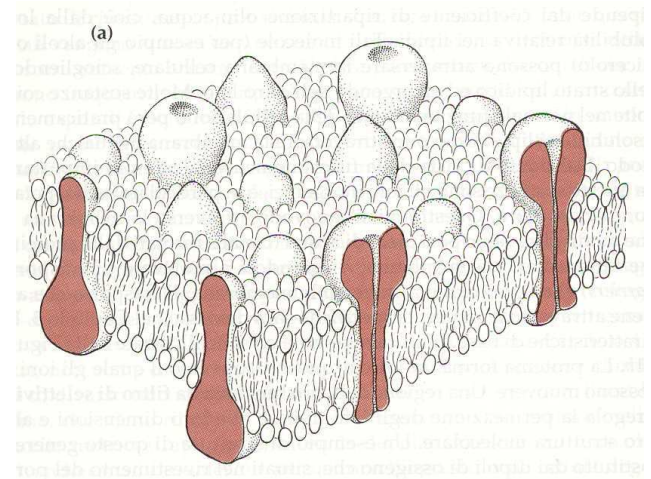
La membrana separa delle cariche, svolge quindi passivamente una azione di capacitá, il suo valore tipico per unitá di superficie è

$$C_m = 1\mu F/cm^2$$

La separazione delle cariche è alla origine della differenza di potenziale a riposo fra interno ed esterno della cellula  $V_m \sim -65$  mV, quindi la carica accumulata per  $cm^2$  è

$$Q_m = C \times V_m = 6.5 \cdot 10^{-8} C/cm^2$$

corrispondenti a circa  $4 \times 10^{11}$  ioni monovalenti per  $cm^2$





# La membrana cellulare

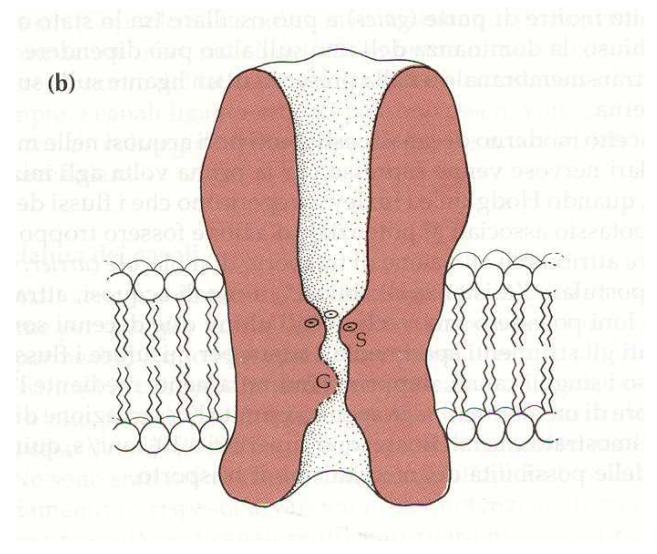
## Canali Ionici

Nella matrice lipidica sono inserite molecole proteiche che attraversano tutto lo spessore della membrana cellulare entrando quindi in contatto sia con l'interno della cellula che con il liquido extracellulare. Tali particolari proteine prendono il nome di **canali proteici**. Gli ioni inorganici ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Cl}^-$ ) che costituiscono le correnti ioniche alla base dell'attività elettrica neuronale, si muovono attraverso la membrana in modo

- **attivo** : legandosi a particolare molecole dette **molecole di trasporto** (**pompe ioniche**)
- **passivo** : attraverso i **canali ionici** o (**pori**) - prevale durante il PA

I **canali ionici** son fatti di:

- un poro centrale pieno d'acqua;
- una regione del poro che agisce da **filtro di selettività** regolando il transito degli ioni in base alle dimensioni ed alle caratteristiche chimico-fisiche;
- un **sistema di porte** che si aprono e chiudono in modo stocastico, di norma lo stato di chiusura predomina quando il potenziale di membrana é al valore di riposo.



# La membrana cellulare

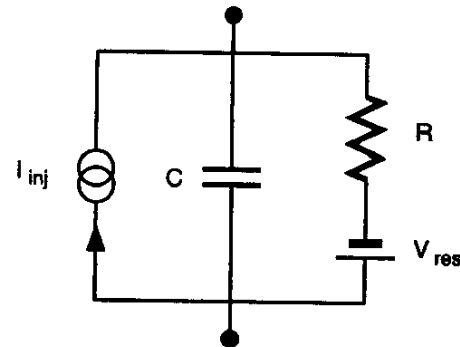
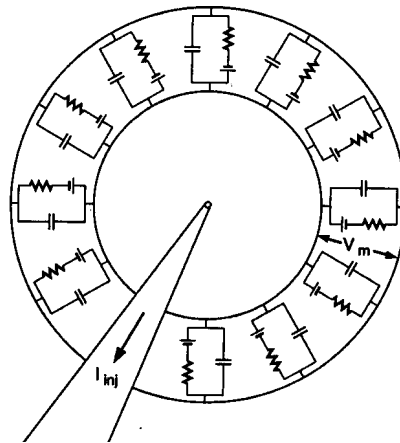
## Membrana come Resistenza Passiva

Limitandoci alle proprietà passive alla membrana si può associare una resistenza elettrica per  $\text{cm}^2$  pari a

$$R_m = 1K\Omega/\text{cm}^2 - 50K\Omega/\text{cm}^2$$

Di solito viene riportata la **Conduttanza** in particolare per queste proprietà passive la

**Specific leak conductance**  $G_m = 1/R_m$ ,  $[G_m]=\text{Siemens}/\text{cm}^2$



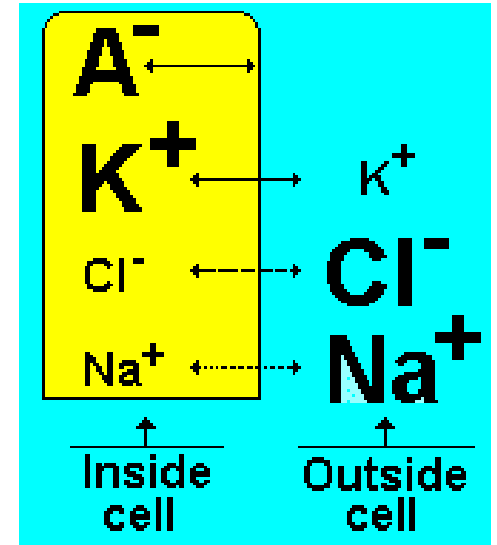
In realtà la membrana ha anche comportamenti **attivi** ed **altamente non lineari**, ad esempio vi sono conduttanze che dipendono da  $V_m$ .

# Origine del potenziale di riposo

## Un modello cellulare semplificato

La cellula contiene in media ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$  a cui la membrana é permeabile ed anioni vari  $\text{A}^-$  acui non é assolutamente permeabile.

All'esterno della cellula si trovano in prevalenza ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$  in concentrazione **molto maggiore** che dentro la cellula, per il  $\text{K}^+$  avviene il **contrario**.



Gli ioni tendono a muoversi attraverso la membrana sottoposti

- ad un **gradiente di concentrazione** che tende a farli muovere dalle zone piú dense a quelle meno dense;
- alla **differenza di potenziale elettrico** attraverso la membrana.

Il  $\text{K}^+$  tende a fuoriuscire dalla cellula secondo il gradiente di concentrazione, ma a questo moto si oppone la differenza di potenziale; si ha l'opposto per il  $\text{Cl}^-$ .

In una cellula a riposo il gradiente di concentrazione e quello elettrico sono in equilibrio, si definisce **potenziale di equilibrio di uno ione** il valore di  $V_m$  a cui non si ha una corrente netta nulla di tale ione.

# Origine del potenziale di riposo

## L'equazione di Nernst (1888)

Il potenziale di equilibrio di ogni specie ionica è legato alle concentrazioni intracellulari ed extracellulari ( $[n]_e$  e  $[n]_i$ ) attraverso la cosiddetta **equazione di Nerst** :

$$E_{ione} = \frac{kT}{q} \ln \frac{[n]_e}{[n]_i}$$

$k \simeq 1.38 \cdot 10^{-23} J/K$  è la costante di Boltzmann;  $T$  la temperatura in Kelvin e  $q$  la carica (in Coulomb) della specie ionica.

Dalla meccanica statistica di Boltzmann per sistemi in equilibrio termico si ha che la probabilità  $p(U)$  che una molecola si trovi in uno stato di energia  $U$  risulta:

$$p(U) \propto \exp(-U/kT) .$$

Consideriamo adesso degli ioni con carica positiva  $q$  in un campo elettrico statico, la loro energia nel punto  $x$  risulta  $U(x) = qV(x)$ , dove  $V(x)$  è il potenziale nel punto  $x$ .

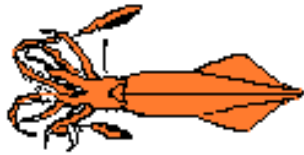
La densità di probabilità sarà proporzionale alla densità ionica  $[n(x)]$  quindi:

$$\frac{p(U(x_1))}{p(U(x_2))} = \frac{[n(x_1)]}{[n(x_2)]} = \exp(-q(V(x_1) - V(x_2))/kT)$$

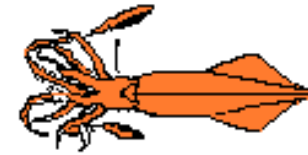
e dunque posto  $\Delta V = (V(x_1) - V(x_2))$  la differenza di potenziale fra esterno ed interno della cellula si ritrova l'equazione di Nernst.



# Origine del potenziale di riposo



## Potenziali di equilibrio



Alcuni dei primi studi sui potenziali di equilibrio per le varie specie ioniche furono fatti per l'assone gigante del calamaro, che ha diametro dell'ordine di 1mm molto grande rispetto al soma del neurone di un mammifero ( $70 \mu\text{m}$ ), quindi é piú facile infilarci un elettrodo per le misure di differenze di potenziale. (Huxley, 1964)

$$K^+ \quad [n]_i = 400mM \quad [n]_e = 20mM \quad E_{K^+} = -75mV$$

$$Na^+ \quad [n]_i = 50mM \quad [n]_e = 440mM \quad E_{Na^+} = +55mV$$

$$Cl^- \quad [n]_i = 40mM \quad [n]_e = 560mM \quad E_{Cl^-} = -66mV$$

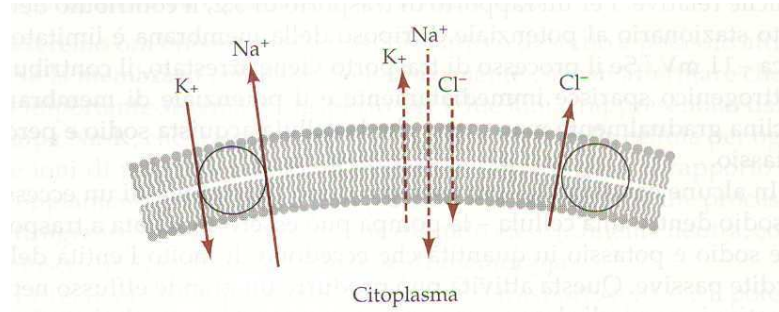
$$Ca^{++} \quad [n]_i = 10^{-4}mM \quad [n]_e = 10mM \quad E_{Ca^{++}} = +145mV$$

Da chi é determinato il potenziale di equilibrio, da quale specie ionica é dominato il flusso attraverso la membrana ?

É tutto cosí semplice ?

# Origine del potenziale di riposo

## La pompa sodio-potassio



Lo **ione sodio ( $Na^+$ )** è molto più **concentrato** all'esterno che all'interno della cellula, inoltre in un neurone ove il potenziale di riposo é negativo l'entrata del  $Na^+$  **non é ostacolata** .

La membrana cellulare è **scarsamente permeabile al sodio** ma il sia pur limitato ingresso di questo ione depolarizza leggermente la membrana rispetto al potenziale di equilibrio del  $K^+$  con la conseguenza che il  $K^+$  , fuori dall'equilibrio, **fluisce verso l'esterno** .

Per mantenere lo stato di equilibrio a fronte di queste perdite continue esistono meccanismi **attivi** della cellula, che quindi **costano energia** , per reintegrare le perdite: **le pompe ioniche**.

La piú famosa é la **pompa Na-K** che scambia per ogni 3 ioni  $Na^+$  pompati fuori dalla cellula ne pompa 1 di  $K^+$  dentro.

Esistono molte altre pompe che coinvolgono tutti gli ioni menzionati, quindi la cellula é sempre in un **equilibrio dinamico** .

# Origine del potenziale di riposo

## La permeabilità ionica

I complicati meccanismi alla base della mobilità di ogni specie ionica possono essere empiricamente tenuti in conto in termini di una **permeabilità**  $p$  specifica della membrana ad una data specie ionica. La definizione di  $p$  si basa sulla seguente relazione

$$J = -p\Delta[C]$$

ove  $J$  è il **flusso molare** (misurato in  $\text{mol}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ ) e  $\Delta[C]$  rappresenta la differenza di concentrazione ionica ai due lati della membrana (misurata in  $\text{mol}/\text{cm}^3$ ).

$p$  ha le dimensioni di una velocità ed è solitamente misurata in  $\text{cm}/\text{s}$ .

- assumendo che  $[C]$  decada linearmente entro la membrana di spessore  $l$ , cioè  $d[C]/dx = \Delta[C]\beta/l$
- descrivendo il flusso molare in termini della **legge di Fick** per la diffusione  $J = -Dd[C]/dx$ ,  $D$  è **coefficiente di diffusione** dello ione nella membrana

Si arriva alla seguente relazione

$$p = D\beta/l$$

ove  $\beta$  è la solubilità relativa dello ione in acqua e nella membrana.



# Origine del potenziale di riposo

## La equazione di campo costante

Il potenziale di riposo della membrana si può calcolare, tenendo in conto della permeabilità, nelle seguenti tre ipotesi

- il moto degli ioni dentro la membrana è descrivibile in termini efficaci da un moto diffusivo (**Legge di Fick**) ed da uno di deriva (**Legge di Ohm**);
- gli ioni attraversano la membrana senza interagire fra loro;
- il campo elettrico è costante entro la membrana, cioè il potenziale elettrico decade linearmente.

Sulla scorta di queste ipotesi D.E. Goldman (1943), A.L. Hodgkin e B. Katz (1949), derivarono l'espressione per il potenziale di equilibrio:

$$V_{rest} = \frac{kT}{q} \ln \frac{p_k [K^+]_q + p_{Na} [Na^+]_e + p_{Cl} [Cl^-]_i}{p_k [K^+]_i + p_{Na} [Na^+]_i + p_{Cl} [Cl^-]_e};$$

dove  $q$  indica la carica dello ione; il simbolo  $[I]_j$ , dove  $I = K^+, Na^+, Cl^-$  e  $j = i, e$ , indicano la concentrazione interna ed esterna delle specie ioniche;  $p_k, p_{Na}, p_{Cl}$  rappresentano le permeabilità ioniche di ogni ione.

Per l'assone gigante del calamaro  $p_k : p_{Na} : p_{Cl} = 1 : 0.03 : 0.1$  si trova  $V_{rest} = -70mV$  in buon accordo coi dati sperimentali e non lontano da  $E_{K^+} = -75mV$ .





# INTERVALLO

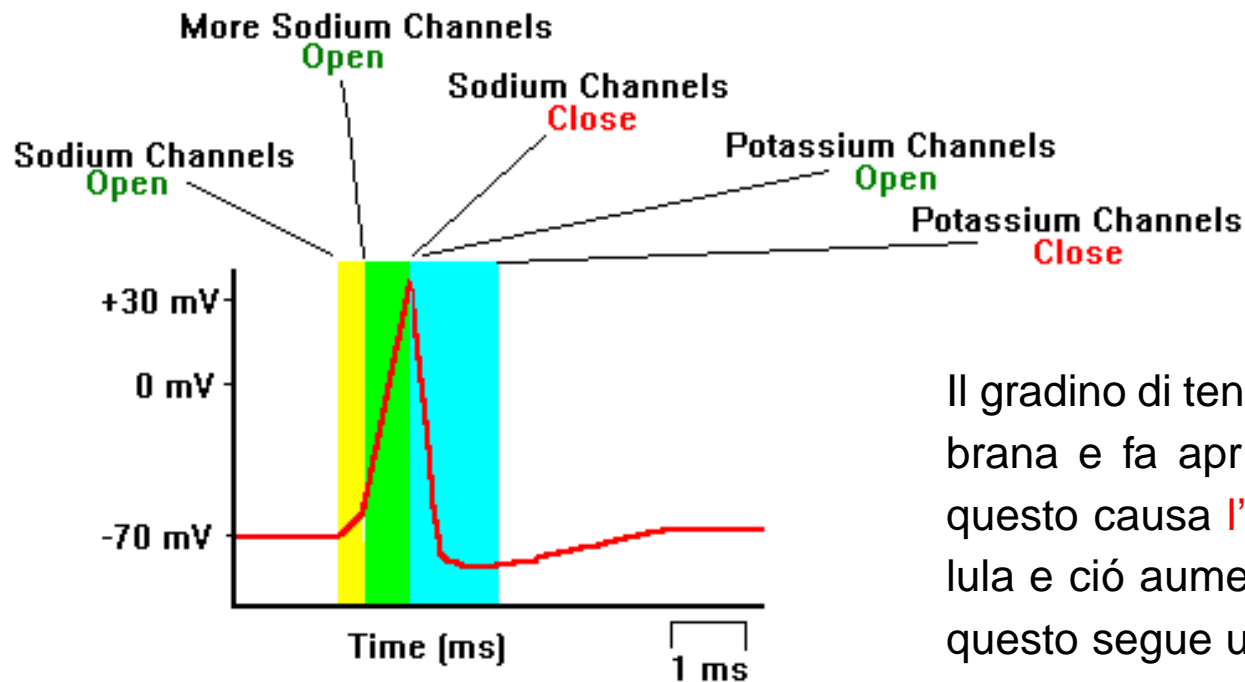


# Origine del potenziale d'azione

## Inattivazione ed Attivazione dei Canali

Uno stimolo esterno fa alzare il potenziale di membrana dal suo valore di riposo

$V_{rest} = -70\text{mV}$  (DEPOLARIZZAZIONE) verso una soglia  $\Theta = -55\text{mV}$ , allora si ha una escursione molto ampia del potenziale di membrana: un PA o uno SPIKE



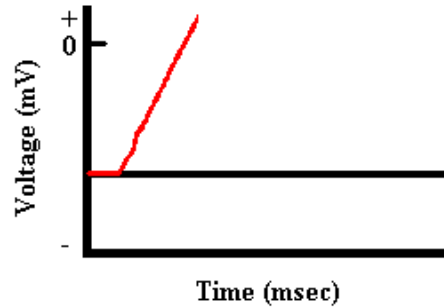
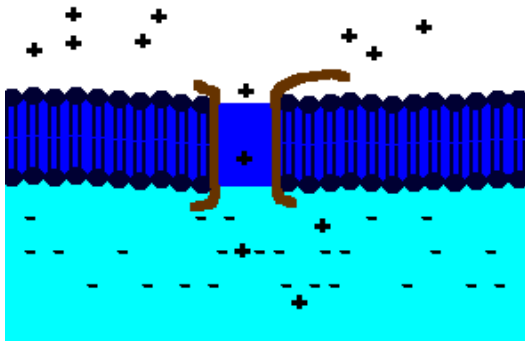
$$[Na^+]_e \gg [Na^+]_i \quad [K^+]_e \ll [K^+]_i$$

Il gradino di tensione depolarizza la membrana e fa aprire i canali Na (li attiva), questo causa l'entrata del  $Na^+$  nella cellula e ciò aumenta la depolarizzazione, a questo segue una inattivazione dei canali Na. I canali K sono attivati con un certo ritardo e questo causa la fuoriuscita del  $K^+$  e la ripolarizzazione della membrana.

# Origine del potenziale d'azione

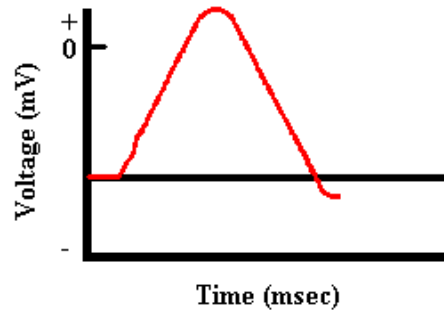
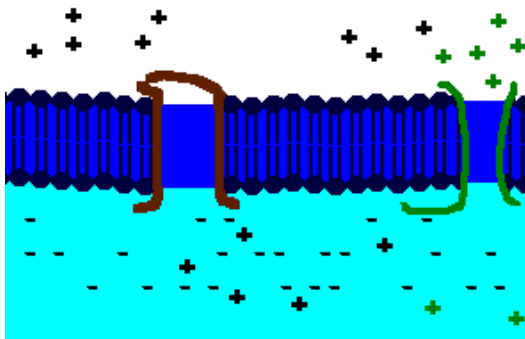
## Depolarizzazione e ripolarizzazione della membrana

### Depolarizzazione della membrana



$Na^+$  entra nella cellula  
 $V_m \rightarrow E_{Na^+} = +55 \text{ mV}$

### Ripolarizzazione della membrana



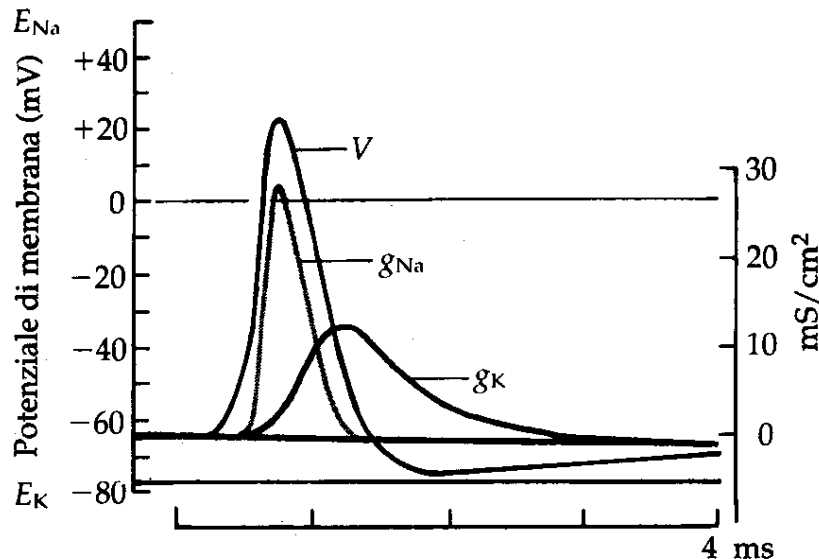
$K^+$  lascia la cellula  
 $V_m \rightarrow E_{K^+} = -75 \text{ mV}$

# Origine del potenziale d'azione

## Correnti in gioco e conduttanze

Le correnti in gioco nella generazione del potenziale di azione sono per l'assone gigante del Calamaro solamente tre:

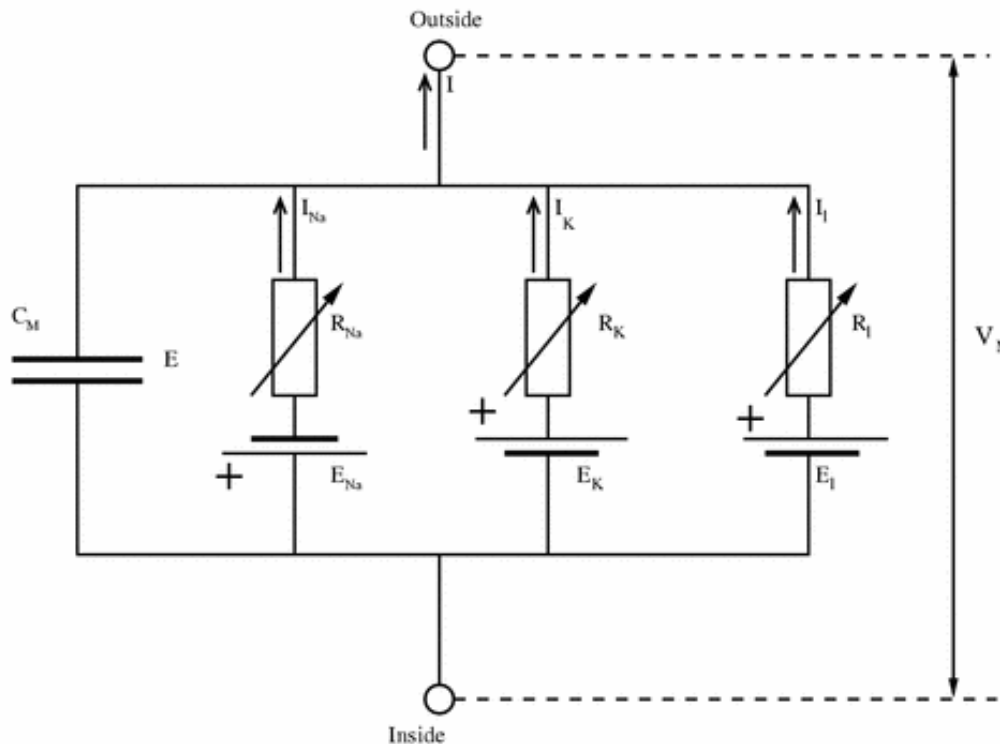
- la corrente del sodio  $I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na})$  —  $g_{Na} = \frac{1}{R_{Na}} = g_{Na}(V)$
- la corrente del potassio  $I_K = g_K(V - E_K)$  —  $g_K = \frac{1}{R_K} = g_K(V)$
- la corrente di perdita (leakage)  $I_L = g_L(V - E_L)$  é dovuta principalmente allo ione  $Cl^-$ , ma riassume l'effetto anche di altre correnti ioniche minori



L'apertura (chiusura) dei canali Na e K dipende dal valore del potenziale di membrana, le **conduttanze** del Na e K **dipendono da V**, le correnti del Na e K dipendono **nonlinearmente** da V.

# Origine del potenziale d'azione

## Schema circuitale della membrana



- Schema per un pezzetto di membrana
- Legge dei Nodi  
 $I(t) = I_C + I_{Na} + I_K + I_L$
- corrente capacitiva  
 $I_C = dQ/dt = CdV/dt$
- correnti ioniche  $I_{Na}$  e  $I_K$  (**nonlineari**)
- corrente di perdita (**lineare**)

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L * I(t)$$

Il problema é calcolare sperimentalmente come variano le conduttanze  $g_{Na}$  e  $g_K$  al variare del potenziale di membrana.

# Il modello di Hodgkin-Huxley



Hodgkin

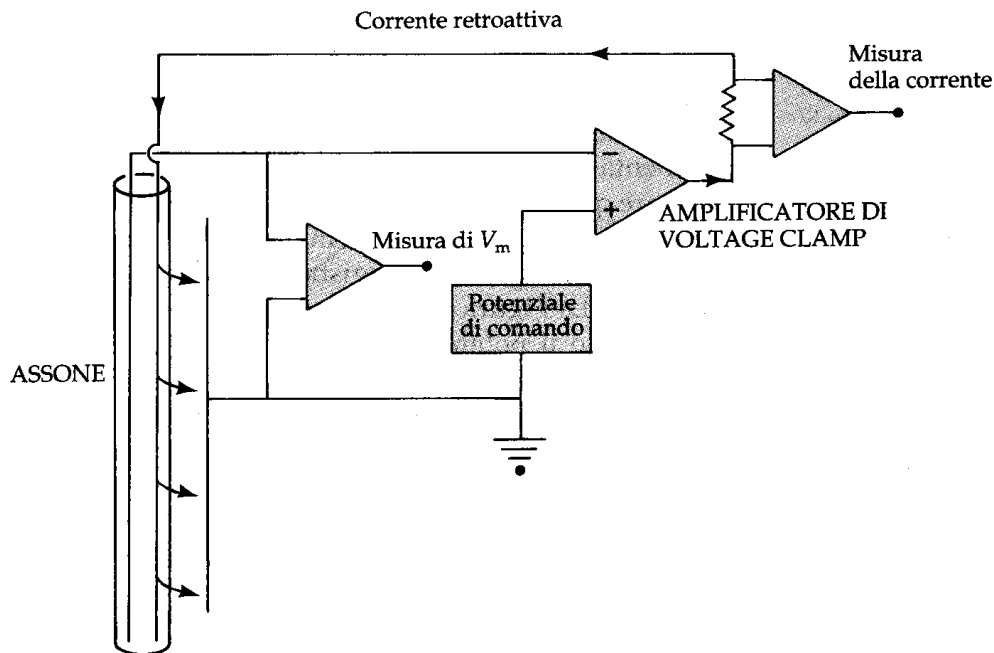
Il modello HH riproduce la dinamica della membrana di potenziale e delle correnti ioniche misurate sperimentalmente per l'assone gigante del calamaro.



Huxley

## L'esperimento di Voltage-Clamp

L'esperimento di blocco del voltaggio (**voltage clamp**) consiste nell'inserire nell'assone del calamaro due elettrodi (filì di argento), uno che serve a misurare  $V_m$  e l'altro per tramettere corrente dentro l'assone cosí da mantenere (retroattivamente)  $V_m$  costante.



Effetti positivi del voltage clamp:

- elimina la corrente capacitiva  $I_C \equiv 0$  ;
- si possono misurare le **dipendenze temporali** delle varie correnti (conduttanze) a  $V_m$  costante;
- inserendo gli elettrodi si ha anche uno **space-clamp** cioè tutta la lunghezza dello assone ha lo stesso  $V_m$

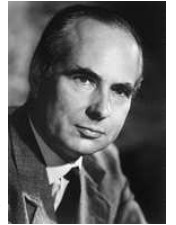


# Il modello di Hodgkin-Huxley



Hodgkin

Il modello HH riproduce la dinamica della membrana di potenziale e delle correnti ioniche misurate sperimentalmente per l'assone gigante del calamaro.



Huxley

## Le correnti ioniche

HH poterono misurare le **single correnti ioniche** grazie ad agenti farmacologici che bloccavano le altre ed arrivarono alla seguente modellizzazione:

- ogni corrente ionica segue la legge di Ohm  $I_i = g_i(V(t), T)(V(t) - E_i)$
- Il **potenziale di inversione**  $E_i$  è dato dalla **equazione di Nernst**
- Le conduttanze  $g_i(V(t), T)$  dipendono da **variabili fittizie di gating** che dicono quanto i vari canali risultano **attivati o inattivati** ad un certo istante
- $g_K = G_K n^4(V, t)$  dove  $n(V, T)$  è la variabile di gating **d'attivazione del K**
- $g_{Na} = G_{Na} m^3(V, t) h(V, T)$  dove  $m(V, T)$  e  $h(V, T)$  sono le variabili di gating **d'attivazione ed inattivazione del Na**

# Il modello di Hodgkin-Huxley



Hodgkin

Il modello HH riproduce la dinamica della membrana di potenziale e delle correnti ioniche misurate sperimentalmente per l'assone gigante del calamaro.



Huxley

La corrente del potassio

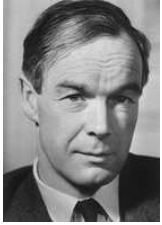
$$I_K = G_K n^4 (V, t) (V - E_K)$$

Questo modello si può interpretare come segue:

- vi sono molti canali che consentono il passaggio di ioni  $K^+$ ;
- l'apertura di ognuno di questi canali é regolata da **4 particelle** ;
- ogni particella può assumere **2 stati** **aperto** (con probabilità  $n$  ) o **chiuso** (con probabilità  $1 - n$  )
- il canale é aperto quando tutte e 4 le particelle sono nello stato aperto ( $g_k \propto n^4$  )
- Le transizioni fra stati aperti e chiusi é regolata da una cinetica del primo ordine con tassi (rate) diversi  $n \xrightarrow{\beta_n} (1 - n)$  e  $(1 - n) \xrightarrow{\alpha_n} n$



# Il modello di Hodgkin-Huxley



Hodgkin

Il modello HH riproduce la dinamica della membrana di potenziale e delle correnti ioniche misurate sperimentalmente per l'assone gigante del calamaro.



Huxley

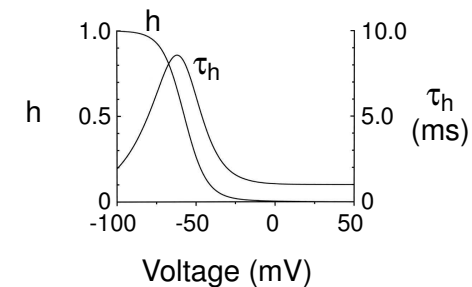
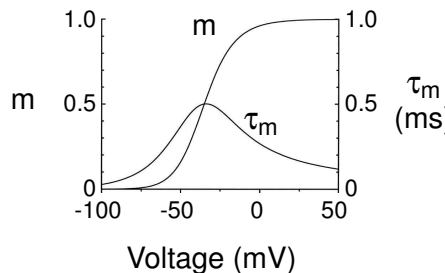
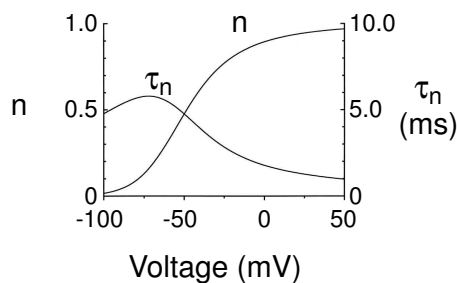
## La dinamica delle variabili di gating

In altri termini la dinamica di  $n(t)$  si scrive come

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)}$$

- il parametro  $\tau_n(V) = 1/(\alpha_n + \beta_n)$  rappresenta la costante di decadimento di  $n(t)$
- $n_\infty(V) = \alpha_n/(\alpha_n + \beta_n)$  il valore di equilibrio di  $n(t)$

e sono state ottenute sperimentalmente da HH per  $n$ ,  $h$ ,  $m$ .



A  $V \sim V_{rest}$  si ha che  $\tau_m \sim 0.4ms \ll \tau_n, \tau_h$ , l'attivazione del Na é assai piú rapida.

# Struttura molecolare dei canali

HH derivarono il loro modello con le particelle di gating in modo fenomenologico, così da poterci **fittare** gli andamenti sperimentali nonlineari delle conduttanze.

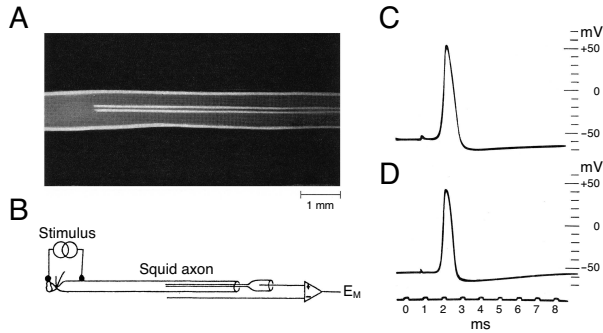
Ma non é che ci avevano azzeccato ?

L'azione di apertura chiusura del canale (fatto di una grande proteina) dipendente da  $V_m$  é legata a modificazioni della **conformazione della proteina stessa** .

- Il meccanismo di inattivazione dei canali Na
  - Il modello **ball-and-chain** (Hoshi, Zagotta, & Aldrich, 1977)
  - Una parte della molecola che forma il canale funziona come un cancello attaccato ad una catena
  - Quando le condizioni fisiologiche lo richiedono si chiude e blocca il transito del Na
- Il meccanismo di **attivazione dei canali Na e K** (Catterall, 1992) e (Larsson et al., 1996)
  - Il **canale Na** presenta **4 segmenti omologhi (regioni S4)** che hanno forma di  **$\alpha$ -eliche** ;
  - Se la membrana é depolarizzata i 4 segmenti S4 ruotano di  $60^\circ$  e un segmento di S4 fuoriesce dalla membrana:
  - I 4 segmenti S4 muovendosi assieme causano la modifica strutturale della proteina che porta alla apertura del canale



# Il modello HH completo



$C = 1\mu F/cm^2$  - Capacità di membrana

$V$  - Potenziale di Membrana (mV)

$I_j$  - Correnti Ioniche ( $\mu A/cm^2$ )

$g_x$  - Conduttanze ioniche massime ( $mS/cm^2$ )

$$C\dot{V} = \sum_j I_j + I_{syn} = -g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{syn}$$

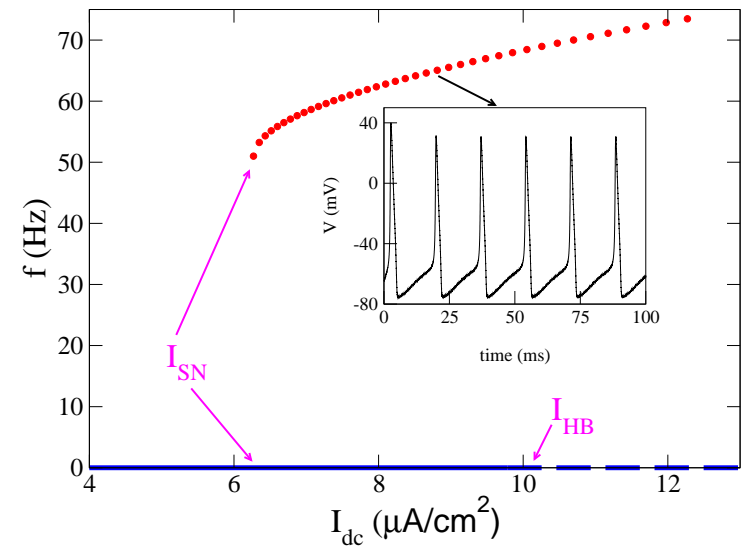
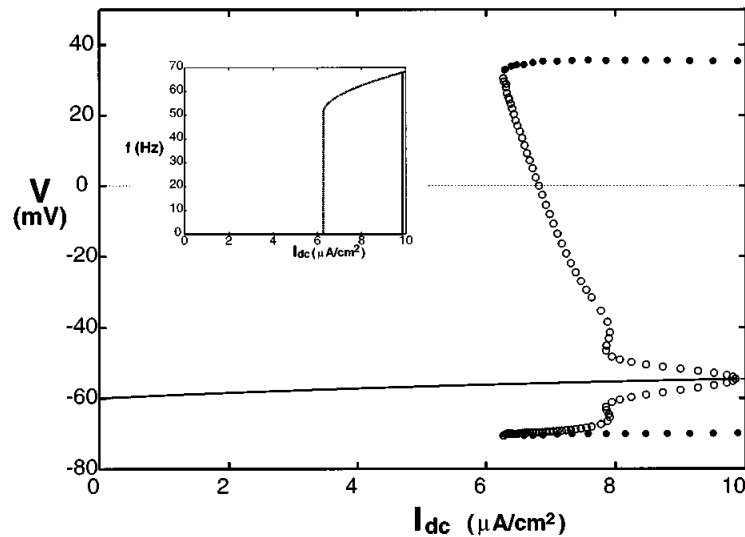
$$\dot{x} = \alpha_x - x(\alpha_x + \beta_x) \quad x = n, m, h \quad \text{gating variables}$$

$\alpha_x = \alpha_x(V)$  e  $\beta_x = \beta_x(V)$  sono funzioni altamente nonlineari.

X	$\alpha_X(V) (s^{-1})$	$\beta_X(V) (s^{-1})$
m	$0.1(V+40)/(1-\exp(-(V+40)/10))$	$4\exp(-(V+65)/18)$
n	$0.01(V+55)/(1-\exp(-(V+55)/10))$	$0.125\exp(-(V+65)/80)$
h	$0.07\exp(-(V+65)/20)$	$1/(\exp(-(V+35)/10)+1)$

# Il diagramma di fase del modello HH

Corrente sinaptica costante  $I_{syn} = I_{dc}$



Il **modello di Hodgkin-Huxley (1952)** per la generazione e propagazione dei potenziali di azione é considerato il modello quantitativo che ha avuto il **maggior successo nelle neuroscienze** .

Le idee di HH sono state applicate in centinaia di modelli per la dinamica di specifici neuroni diversi dallo assone gigante del calamaro, ma la loro schematizzazione é tuttora applicata



# Testi consigliati

- **Introduction to theoretical neurobiology** H. C. Tuckwell (Cambridge University Press, New York, 1988)
- **Biophysics of computation** C. Koch, (Oxford University Press, New York, 1999)
- **Spiking Neuron Models** W. Gerstner and W. Kistler, (Cambridge University Press, Cambridge, 2002)
- **Foundation of Cellular Neurophysiology** D. Johnston and S. Miao-Sin Wu (The MIT Press, Cambridge, 1995) (**Contiene Errori** )

# Il calamaro gigante

Ventimila leghe sotto i mari - J. Verne



Il **calamaro gigante** , il cui nome scientifico é **Architeuthis princeps** , arriva a misurare circa **18 metri** di lunghezza totale e vive a grandi profondità nell'Oceano Atlantico e nel Pacifico.

Ma quanto é grosso il suo assonone ?