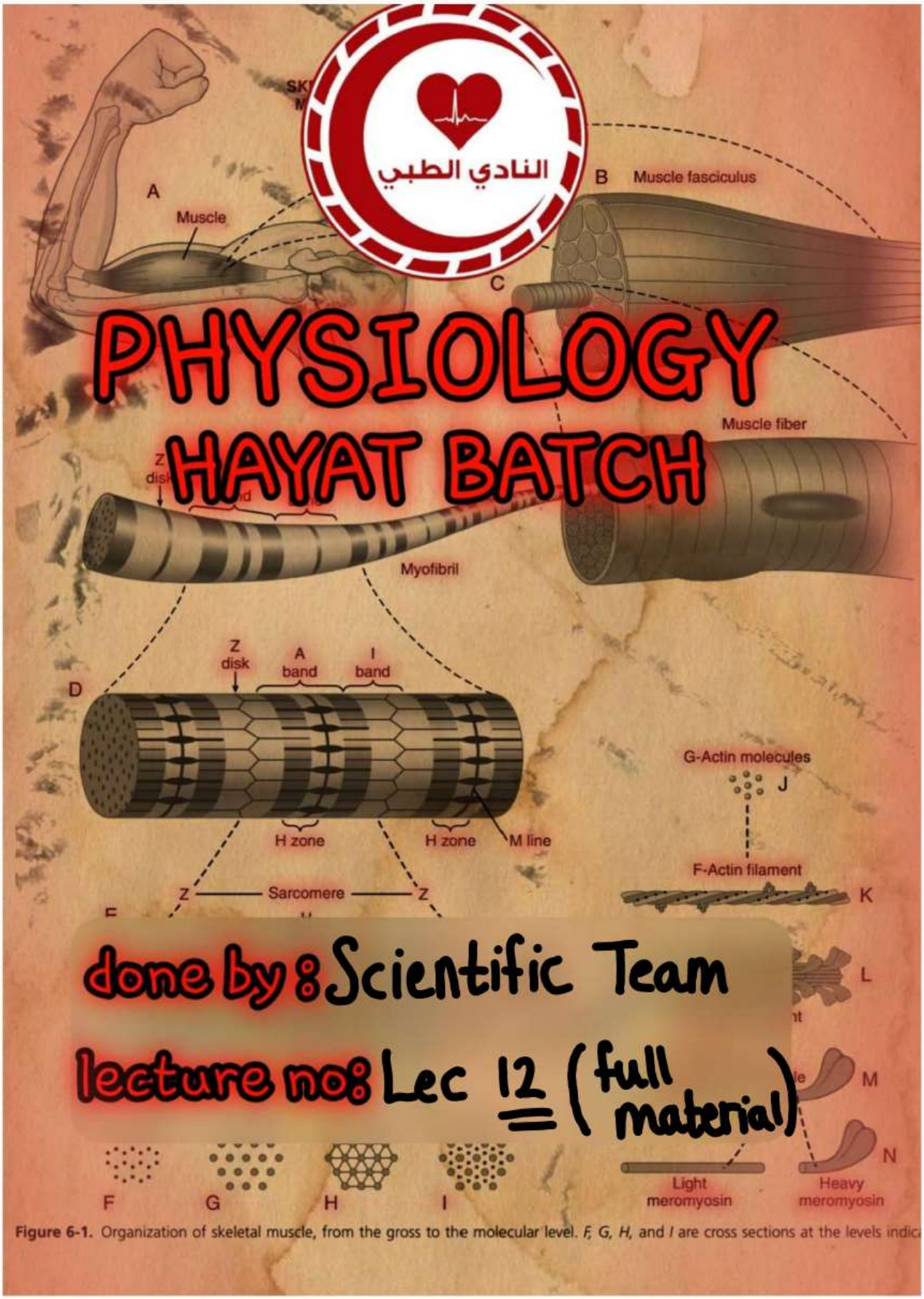


PHYSIOLOGY
HAYAT BATCH

done by : Scientific Team

lecture no: Lec 12 = (full material)

Figure 6-1. Organization of skeletal muscle, from the gross to the molecular level. *F, G, H,* and *I* are cross sections at the levels indic

في بداية المحاضرة الدكتور حكى عن شغلة و هي ال nerve axons (المحاور العصبية) و هو مهم كثير في نقل الإشارات العصبية يعني لما بيجيك وجع في قدمك كيف بتحس فيه ؟
لازم تنتقل الإشارات العصبية إلى ال brain عن طريق ال nerve axons ، حتى هون مو شرط بس في حالة الوجع ممكن ، سمع ، نظر ، الخ... و كل هذا يسبب action potential يعني جهد فعل يسببه محفز

تعقيبا على الكلام الي فوق ذكر الدكتور انه من دون action potential في ناس يخرب السمع عندهم السمع / المشي ، طيب ليش بصير الخلل؟؟ حكينا بمحاضرة ١١ انه في عنا myelin: phospholipid material يحيط بال axon إذا صار فيه خلل بصير عند الشخص حالة مرضية و هي demylination و هذا disease المرض يمنع انتقال ال signals عبر axons و تسبب أمراض كثيرة

General Physiology
Second Semester , 20222023
Lecture 12
Action potential of neurons

Zuhier A Hasan
Dep of anatomy , physiology and biochemistry
Faculty of Medicine
HU

Membrane Potentials and Action Potentials III

Unit II
Chapter 5

Lectures Objectives

- Define the nerve action potential and properties
- Describe the activation of action potentials and describe the ionic basis of action potential .
- Describe the membrane currents underlying action potentials.
- Describe the activity of channels producing action potentials.
- Explain the membrane basis of the action potential threshold , depolarization repolarization and refractory period.
- Explain the propagation of nerve impulse along axons membranes in myelinated and non myelinated nerve fibers
- Explain the t consequences of myeline loss on nerve function and give example of demyelinated diseases
- Describe and explain actions of calcium, local anesthetics, and neurotoxins on action potentials.

في مجموعة مصطلحات لازم
نكون عارفينها قبل ما نبلش

Action potentials : Terminology

- ***There are some terms that need to be understood & remembered:***
  - **Depolarization** Membrane potential become more negative
  - **Hyperpolarization** Membrane potential become less negative or moving to zero
  - **Overshoot**
    - means positive to 0 mV

When the membrane potential depolarized from 90- to zero and go farther than zero , that is called over shoot

- **Repolarization**
  - towards resting potential

. After depolarization / during activation of k+ gate and inactivation of Na+ gate
. The membrane potential goes to resting potential

- **Excitability**

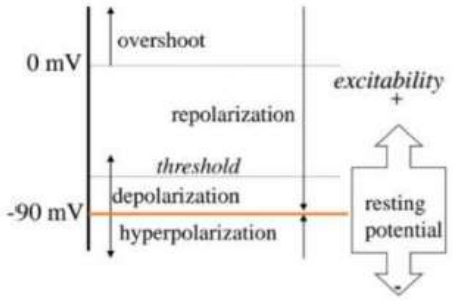
When the cell is excitable , it means that cells generate action potential ➡ يعني من هون انه عندها resting potential

- **Threshold** *(for action potential generation)*

لازم الخلية يصير فيها action potential، لازم ال stimulus الي جايها يكون كافي ليقدر يعمل الها depolarization بحيث انه القنوات الحساسة لفرق الجهد تاعت الصوديوم يفتحوا و تقريبا يكون depolarization يساوي = -70 و اطلع عشان يصير activation of Na+gates

Action potentials : Terminology

- ***There are some terms that need to be understood & remembered:***
  - Depolarization
  - Hyperpolarization
  - Overshoot
    - means positive to 0 mV
  - Repolarization
    - towards resting potential
  - Excitability
  - Threshold *(for action potential generation)*



Action Potential : Terminology

- Depolarization is the process of making the membrane potential less negative
- Hyperpolarization is the process of making the membrane potential more negative
- Inward current is the flow of positive charge into the cell. Thus, inward currents depolarize the membrane potential. An example of an inward current is the flow of Na+ into the cell during the upstroke of the action potential
- Outward current is the flow of positive charge out of the cell. Outward currents hyperpolarize the membrane potential. An example of an outward current is the flow of K+ out of the cell during the repolarization phase of the action potential.

What is an action potential

- The action potential is a phenomenon of excitable cells such as nerve and muscle and consists of a rapid depolarization (upstroke) followed by repolarization of the membrane potential.
- Action potentials are the basic mechanism for transmission of information in the nervous system and in all types of muscle
- Triggered by stimulated by application of an appropriate stimulus
- For example: application of an electrical current to the nerve cells axons

Intracellular recording of action in the axon of a nerve cell via microelectrodes

Action potential occurs in :

1. Nerve cells
2. Muscle cells
3. Neurons

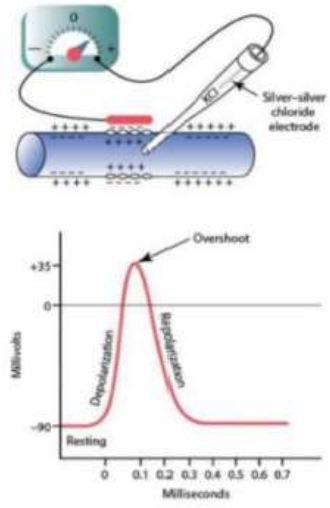


Figure 5-6

تفريغ يوم الخميس يبدأ من هون

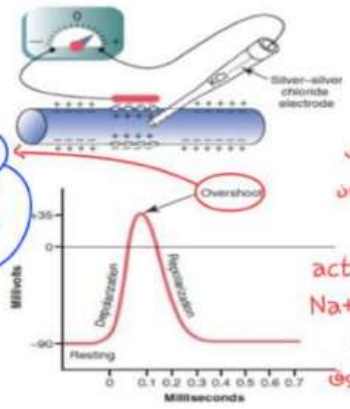
Schematic Diagram of action potential and membrane potential changes during the successive stages of action potential

Stages of action potential

Resting Stage::
Membrane is polarized

Depolarization Stage

Repolarization Stage



إغلاق قنوات ال Na+ و
في ذات الوقت تفتح
قنوات ال K+
بصير يطلع من داخل الخلية إلى
الخارج حتى يصير إعادة
استقطاب repolarization

بالنسبة لهذا ال
diagram هون
بحكي عن
activation of
Na+/k+ pumps
و حكيناهم في
السلايد الي فوق

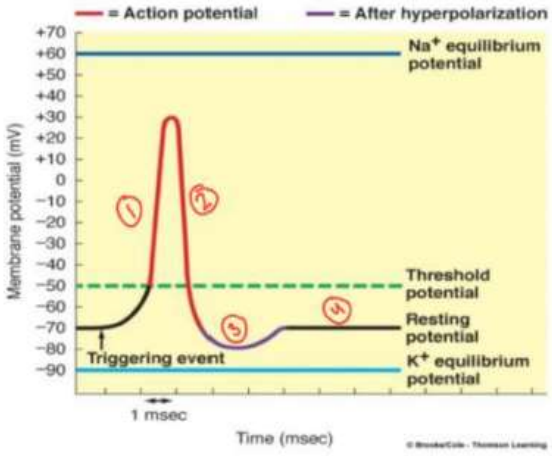
3/20/2023

نتيجة ال resting stage يحدث زيادة ال
permeability of Na+ فبينتقل من الخارج للداخل و
depolarization يسبب إزالة الإستقطاب

معلومة إضافية: الأسماء من ١ إلى ٤ هي من مادة التوجيهي فممكن ترجعوا للكتاب لتسهيل الفهم

Initiation of Action Potential

1. Depolarization phase
2. Repolarization phase
3. هاي العتبة كتير مهمة لانه خلص تتذكر قنوات ال k و ال Na و اسمها فترة الجروح
4. خلص بيرجع لمستوى الراحة



NEURON ACTION POTENTIAL
Successive stages of the action potential

- **Resting Stage.** The resting stage is the resting membrane potential before the action potential begins. The membrane is said to be "polarized" during this stage because of the −90 millivolts negative membrane potential that is present.
- **Depolarization Stage**. At this time, the membrane suddenly becomes permeable to sodium ions, allowing positively charged sodium ions to diffuse to the interior of the axon. The normal "polarized" state of −90 millivolts is immediately neutralized by the inflowing positively charged sodium ions, with the potential rising rapidly in the positive direction
- **Repolarization Stage**. Within a few 10,000ths of a second after the membrane becomes highly permeable to sodium ions, the sodium channels begin to close and the potassium channels open to a greater degree than normal. Then, rapid diffusion of potassium ions to the exterior re-establishes the normal negative resting membrane potential,

Changes in sodium and potassium conductance during the course of the action potential. Sodium conductance increases several thousand–fold during the early stages of the action potential, whereas potassium conductance increases only about 30-fold during the latter stages of the action potential and for a short period there after.

في بعض الكتب بتلاقوا
حاطين action و potential
بدل ما conductance و permeability يحط
الفرق بينهم كما يلي :
Permeability: biological term
Conductance : refer to electrical term

في اللون الأخضر بنشوف
conductance phase and this perfectly reflect the permeability

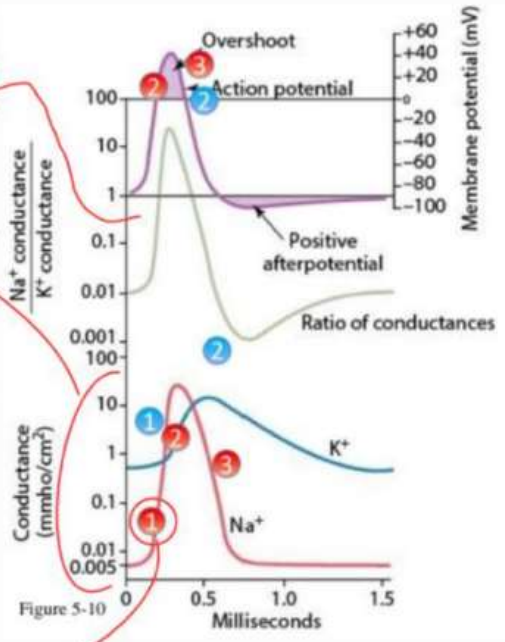


Figure 5-10

اذا ذودنا ال permeability رح تزيد ال conductance و current يزداد ال flow of ion

اذا بنطلع هون في phase 1 يحدث activation of Na+ gate و صار زيادة في كمية ال Na+
Activation of Na+ channels will lead to decrease the conductance

يكون في small عنا activation of K+ gates

Phase 3 : Activation of k+ channels Inactivation of Na+ channels

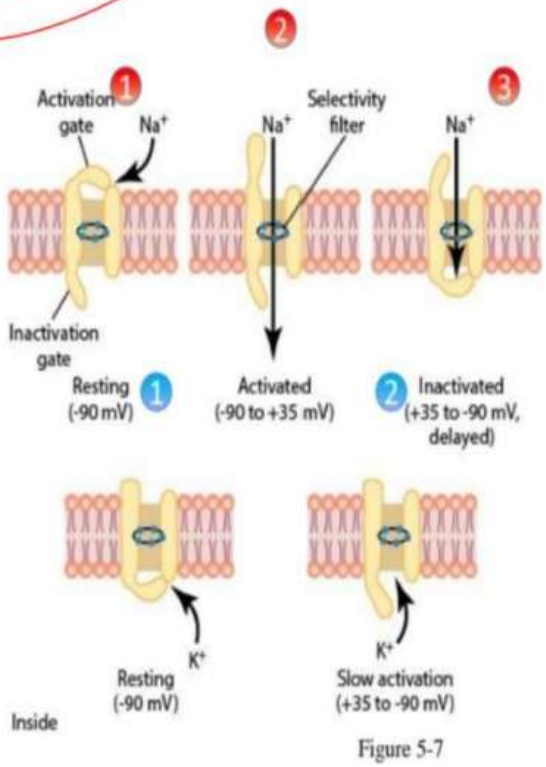
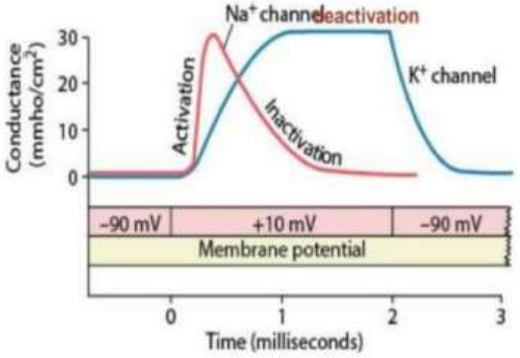


Figure 5-7

اغلب الطلاب الآن وضحت فكرة ال conductance الهم بس مو مية بالمية لذلك ذكر الدكتور علاقة و هي :
لما يكون عندنا مقاومة كبيرة التيار رح يكون مروره اقل و بصعوبة
ال conductance تفوت flow of ions بشكل عالي اذا كان عندك conductance عالي
Conductance ↑/flow of ions ↑

Typical changes in conductance of sodium and potassium ion channels when the membrane potential is suddenly increased from the normal resting value of −90 millivolts to a positive value of +10 millivolts for 2 milliseconds. This figure shows that the sodium channels open (activate) and then close (inactivate) before the end of the 2 milliseconds, whereas the potassium channels only open (activate), and the rate of opening is much slower than that of the sodium channels.

time of action هسا في عنا ملحوظة عن ال
skeletal muscles الي بتصير في ال potential
very short بتكون / neurons
يعني بتكون تقريبا 3millisecond يعني 1/1000 من الثانية
a ambitute العم electrical signals هلأ ال
duration يعني ارتفاع في الموجة هاي
duration of action potential هسا ال بتكون
milli second



بالنسبة للرسمة الي فوق يعود سبب دراستها هي :
لانه في كل static electro physiology اشي بسموه refractor يعني تعطي
واحد دماء و ما يستجيب معه بنقول انه : patient has response refractory
this means that the patient didn't response to the drug

هس لو اجينا على مادتنا الحالية : بعد ما عملنا cellulation لخلية عصبية او عضلية و بسرعة
قبل ينفذ ال action potential و جينا كمان مؤثر عليها ما رح يصير اي استجابه ، لذلك اي زمن
لا تستجيب فيه اي خلية عصبية او عضلية للمؤثر بدنا نسميه relate refractory

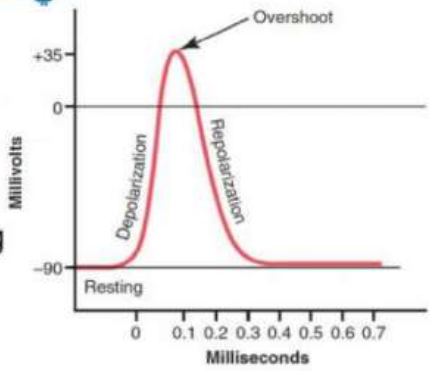
The thing that in muscle cells
(refracted) يعني ما صار استجابة الها

Neuron action potential

هو تغيير في Membrane potential نتيجة تحفيز أو Stimulus

هي لغة التواصل بين الأعصاب والأعصاب أو العضلات أو غدد أو حواس

- Nerve signals are transmitted by AP
- AP= rapid changes in MP that spread rapidly along the nerve fiber membrane. We taking about neuron



Each AP: depolarization

- **begins with:** sudden change from the normal resting **negative** membrane potential to → **positive** potential by transfer of **positive charges to the interior of fiber**
- **ends with:** equally rapid change back to **negative** potential by return of **positive charges to the exterior**.

لازم نكمل Cycle مجرد بدايتها

Dr Iman Aolymat 2

يعني بصير في عنا تغيرات في Membrane potential من الوضع الطبيعي، الوضع الطبيعي انه Cell resting
-90 mv Resting membrane potential

الان الأعصاب رح تتواصل مع بعضها توصل مسج بدها تتخذ action مثلًا neuron مع Neuron تواصلو كيف بدها توصل المسج أو الإشارة عن طريق هذا action potential أو Neuron بدها تؤمر خلية عضلية بالانقباض بدها توصل المسج عن طريق action potential أو Neuron بدها تخليلي خلية معينة تفرز هرمون معين وهكذا

AP هو سريع جدا في اجراء من الملي سكند ms ومتتابعة وهذا التغيير ينتقل على طول ال Nerve fibers لحتى يوصل نهاية ال Nerve

Resting membrane potential هاي بال

Neuron action potential

هما يلي يلعبولي في عملية voltage gated Na channel and voltage gated K channel

- The necessary actor in causing both **depolarization and repolarization** of the nerve membrane during AP is the **voltage-gated Na channel**.
- A **voltage-gated K channel** also plays an important role in increasing the rapidity of **repolarization** of the membrane.

Potential of the cell membrane تلخيص هي الخرابيط بيحكيلك ان في عنا حالتين بكون فيها

عنا depolarization وهي تعتمد بشكل أساسي على Na channel

عنا repolarization تعتمد بشكل أساسي على K channel

وكلهم بينتج عنهم تغير في تركيز الشحنات حول Cell membrane

Dr.Iman Aolymat

Repolarization and depolarization بتلعب على Na channel

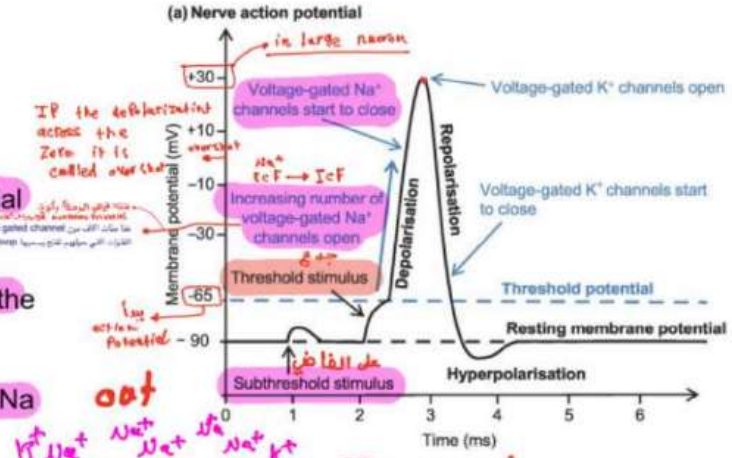
Repolarization مهمة في عملية ال K channel

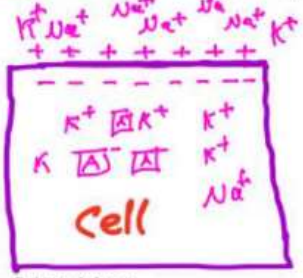
نحكي عن المراحل

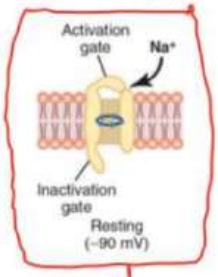
Neuron action potential

The successive stages of the action potential are:

1-Resting Stage = RMP (− 90 mV) before the AP begins.
The membrane is said to be **"polarized"**
Na activation gate is closed → prevents Na entry to the interior







Dr Iman Aolymat

4

It is all about
Na^+ voltage channel
+
K^+ voltage channel
we dont talking about
Na^+ leakge channel
+
K^+ leakge chamel
هُنهم دائما مفتوحات

normal resting Potential = -90 mv

الان نقسم ال action potential إلى مراحل في عندنا ال Resting membrane potential الي هو -90 ملي فولت

بهي الحالة ال membrane هو Polarized يعني جوا البوتاسيوم أعلى وبرا الصوديوم أعلى يعني جوا سالب وبرا موجب

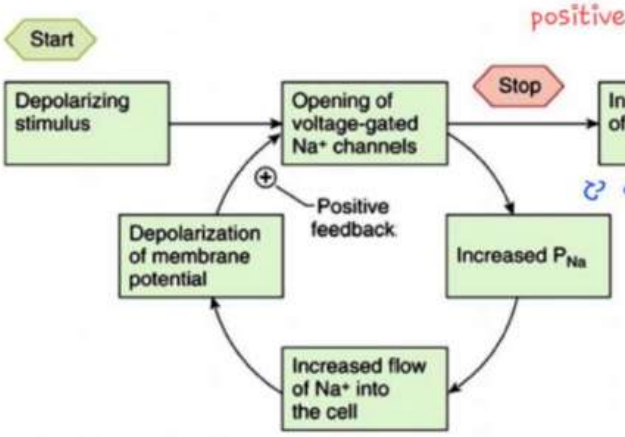
Na activation closed مافي أي دخول لأيونات الصوديوم

الان انا بدي stimulus لهذا Neuron في عندي اشي نسميه Threshold هاي انه stimulus الي انا بقدمها لهذا Neuron لازم تكون كافية لحتى تعملي هذا التغيير ال Repolarization and depolarization

الان في اشي نسميه subthreshold stimulus يعني هي ال stimulus بتعمل Depolarization بسيط بس ما يوصل عندي لل threshold مشان هيك ليست كافية انه يعمل عندي action potential مشان هيك Membrane potential لل Resting الطبيعي في تغيير شوي بتقلل السالبية في حالة ال Depolarization بصير عنا نقصان السالبية أو زيادة في ال Membrane potential لأنه 90- الان هاي نسميه Subthreshold ما بتعمل اي action potential

INITIATION OF THE ACTION POTENTIAL

Positive-Feedback Cycle Opens the Sodium Channels.

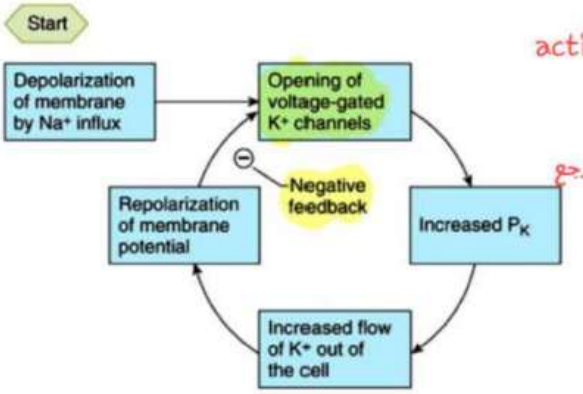


positive هيس تفعيل قنوات ال Na+ هو feedback

مجرد ما يصير depolarization بـ تخلي قنوات الصوديوم فاتحة مع voltage gate
-increase Na+ ions
-increase Na+ flow
-depolarization

عشان نوقف ال action potential لازم يصير ما يلي :
1. Inactivation of Na+ channels
2. We need negative feedback to disturb positive feedback

K channels exert negative feed back and cause repolarization

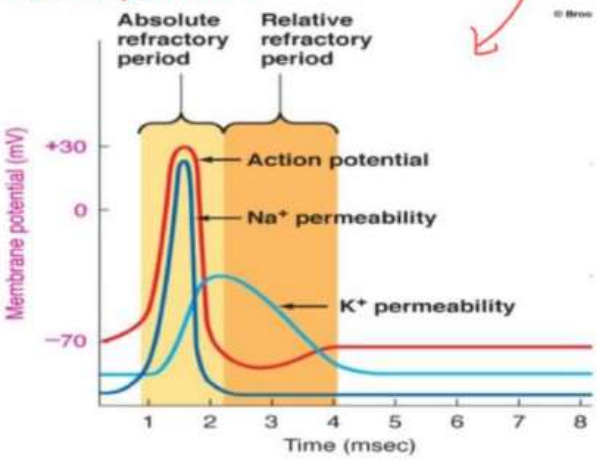


لما نعمل activation of k+
بـ channels يزيد عندي
بـ conductance يزيد
outflow للبوتاسيوم و بنرجع الخلية للوضع الطبيعي

استنتجنا من الرسم هاي انه Na permeability أعلى بكثير من ال K+ permeability و ال action potential أعلى بمراحل منهم الثنين

Refractory period reflex the duration of action potential which is about million seconds

The absolute and relative refractory periods during an action potential



During the absolute refractory period no stimulus, however large, can elicit a second action potential.

During the relative refractory period a second action potential can be elicited but it requires a larger stimulus than that in the resting state

Relatively refractory can split into absolute (مطلق) nerve

اذا كان شدة التيار الي يعمل depolarization هو ١٠ ملي امبير، بجوز لو تجيب ١٠٠٠ ملي امبير ما رح تستجيب

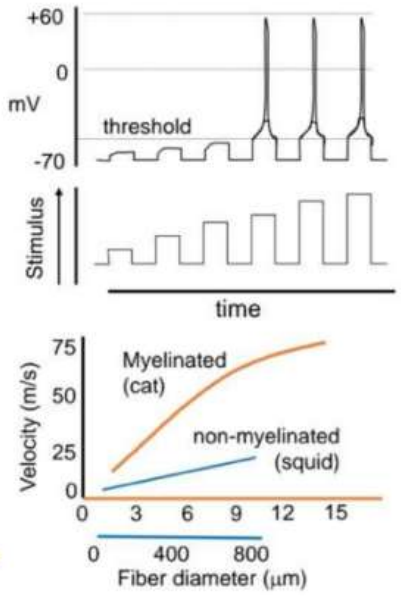
اول شغلة هي لازم نعمل depolarization للخلية حتى تصل إلى ال threshold
يعني احنا لما نمرق تيار كهربائي رح نعمل slide depolarization و تفتح ال Na+ channels، يعني لو مررنا تيار كهربائي و ما وصل depolarization لل threshold الخلية ماةرح تستجيب

depolarization stimulate will reach the threshold مجرد ما تم تطبيق

بالفارما نعتمد على ال- Na+ / k + / Cl
ال stimulate يحدث عندي on action potential

Properties of action potentials

- **Action potentials:**
  - are all-or-none events
    - threshold voltage (usually 15 mV positive to resting potential)
  - **Self propagation**
  - are initiated by depolarization
    - action potentials can be induced in nerve and muscle by extrinsic (percutaneous) stimulation
  - have constant amplitude
    - APs do not summate - information is coded by frequency not amplitude.
  - have constant conduction velocity
    - True for given fiber.
    - Fibers with large diameter conduct faster than small fibers. As a general rule:
    - *myelinated* fiber diameter (in mm) x 4.5 = velocity in m/s.
    - Square root of *unmyelinated* fiber diameter = velocity in m/s



3/20/2023 15

Related fiber have conduction velocity

شو المقصود هنا ؟؟
لو عنا خلية عصبية تمام ، اذا انت بدأت في action potential رح تضلها تزيد حتى تصل لذروتها (أعلى نقطة الها ، و رح يعمل depolarization لكل المناطق اللي يمشي عليها و سرعته تبقى كما هي

معلومات مكررة فصاد يقدأ فيها
الدكتور

Threshold for Initiation of the Action Potential.

كيف يحدث positive feedback

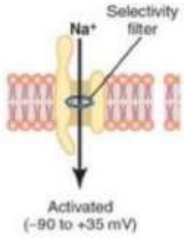
- An action potential will not occur until the initial rise in membrane potential is great enough to create the positive feedback described in the preceding paragraph.
- This occurs when the number of sodium ions entering the fiber (inward Na+ current) becomes greater than the number of potassium ions (K outward current) leaving the fiber.
- A sudden rise in membrane potential of 15 to 30 millivolts is usually required.
- For example , a sudden increase in the membrane potential in a large nerve fiber from −90 millivolts up to about −65 millivolts usually causes the explosive development of an action potential. This level of −65 millivolts is said to be the *threshold* for stimulation.
- If net inward current is less than net outward current, the membrane will not be depolarized to threshold and no action potential will occur (All-or-none response)

اذا لازم يعمل المنبه فرق جهد يقلل السالبية للغشاء يعني لازم يعمل Depolarization أو يزيد Membrane potential
ترند العتبة اذا ما رفعتstimulus جهد الغشاء الthreshold هون ما بصير عنا تنبيه يسميهSubthreshold stimulus

Re-establishing sodium and potassium ionic gradients after action potentials are completed—importance of energy metabolism

- Very small amount of Na enters the cells and very small amount of K leaves the cell during an action potential
- Indeed, 100,000 to 50 million impulses can be transmitted by large nerve fibers before the concentration differences reach the point that action potential conduction ceases.
- Even so, with time, it becomes necessary to re-establish the sodium and potassium membrane concentration differences, which is achieved by action of the Na+-K+ pump in the same way as described previously for the original establishment of the resting potential

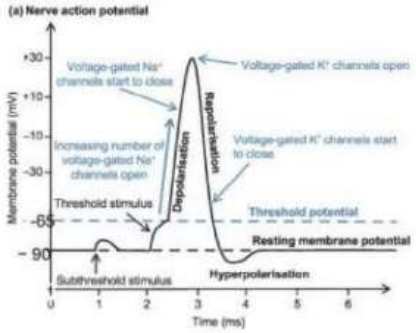
Na voltage channel after threshold حالة



Neuron action potential

2- Depolarization Stage= When MP becomes **less -ve** than during the resting state, rising from −90 millivolts → zero

sudden conformational change in Na channels→ activation→ allowing tremendous numbers of positively charged **Na to diffuse to the interior of the axon**→ MP approaches E_{Na}



رح يصير في activation لل Voltage Na channel رح تفتح ال Outer gated بدخل عندي شحنة موجبة بالوضع الطبيعي جوا كثير سالب فأنا بخفف السالبية بزيد ال potential ممكن نوصل zero ، النفاذية لأيونات الصوديوم أعلى هون

بزيدو تدريجيًا عدد Voltage Na channels لحتى نوصل انو كل Na voltage فاتحات عشان بصير عنا ارتفاع تقريبا بهاي المرحلة تبلش تسكر لكن الشبكة الفاتحة اكثر من الي بلشو يسكرو لحتى يسكرو كلهم ونصل لل Repolarization

Repolarization state وهو Equal نفس المقدار ونفس السرعة برجع عنا وضع Repolarization هون تبلش تسكر قنوات الصوديوم مافي دخول للصوديوم وتبلش تفتح قنوات البوتاسيوم... لما قنوات البوتاسيوم تفتح البوتاسيوم رح يبلش يطلع من الخلية... البوتاسيوم شحنته موجبة وهو قاعد بزيد بالسالبية داخل الخلية وبرجع لان Membrane potential وصل 35+ فهون الصوديوم سكرت مافي دخول والبوتاسيوم فتحت فعنا خروج للبوتاسيوم من الخلية بمرحلة Repolarization

خلية الها نفاذية للبوتاسيوم بهاي المرحلة فبرجع عندي Membrane potential قريب لل Rest

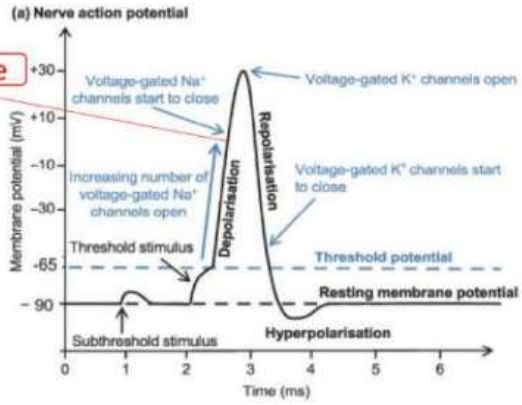
Neuron action potential

Depolarization→ The normal "polarized" state of − 90 mV is immediately **neutralized** by the inflowing positively charged Na, with the potential rising rapidly in the **positive direction**

Over sheet state

In **large nerve fibers**, the great excess of Na moving to the inside causes the membrane potential to actually **"overshoot"** beyond the **zero level** and to become somewhat **positive**.

In some smaller fibers, as well as in many CNS neurons→ the potential **merely approaches the zero level** and does **not overshoot** to the positive state.



أو أقرب ما Resting membrane potential مارح ترجع تفتح إلا لما يرجع unactivation gated

Dr Iman Aolymat

يمكن للوضع الطبيعي

INITIATION OF THE ACTION POTENTIAL

A Positive-Feedback Cycle Opens the Na Channels.

- Threshold stimulus→ opening of **voltage-gated Na** channels → inflow of Na > K leak → further rise in MP→ opening more voltage-gated Na channels
- This process is a **positive-feedback cycle** → continues until **all** voltage-gated Na channels **opened**.

زيادة تسبب زيادة

So it is positive feedback

In repolarization stat the cell membrane became penetrating to K mainly because the Na voltage channel have closed or inactivation

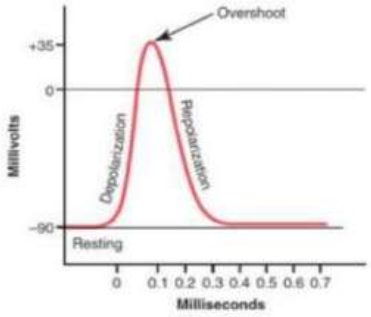
So , the cell membrane potential became near to K equilibrium potential

Neuron action potential

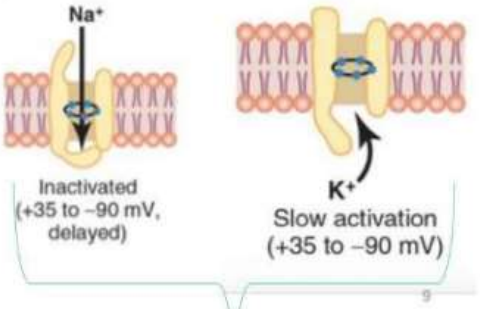
Repolarization Stage.

1- inactivation of Na channels

2- K channels openning → rapid K efflux →MP approaches E_K → re-establishes the normal **negative resting membrane potential**



inactivation gate will not reopen until the membrane potential returns to or near the RMP.



Dr Iman Aolymat 9

Same time

Pharmacological Inhibition of Na+ and K+ Channels

حفظ أدوية تؤثر في قنوات الصوديوم والبوتاسيوم

Na+ Channels inhibitors

- Tetrodotoxin (TTX) -is a naturally-found poison.
- Local anesthetics -lidocaine and procane

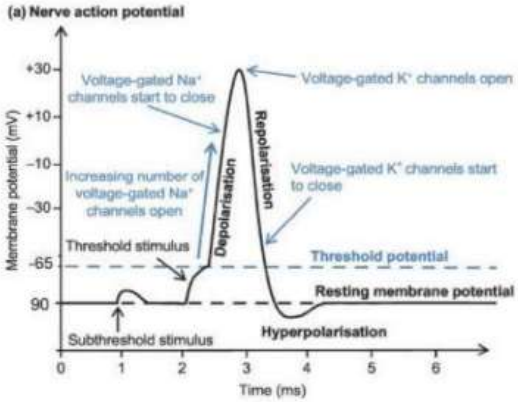
K+ Channels inhibitors

- Tetraethyl ammonium (TEA)

Neuron action potential

Hyperpolarization
Delay in K channel closure

زيادة السالبية من Resting
لانه هي قنوات البوتاسيوم بطيئة ما بتلحق تسكر كامل بتضل شوي متأخرة فبضل عندي زيادة بوتايوم خارج الخلية وبعمل زيادة السالبية داخل الخلية بعد هيك بيرجع



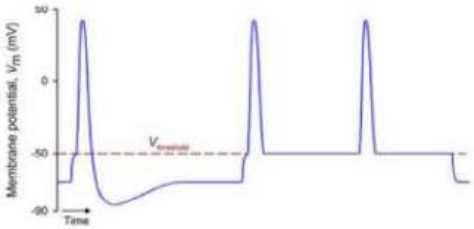
Explosive onset of AP and almost equally rapid recovery-changes in MP over a few 10,000ths of a second.

سبب Hyper polarization هو انو قنوات البوتاسيوم بطيئة نوعًا ما ف رح تضل تزيد السالبية أكثر وأكثر
كل هي التغيرات على الأيونات من دخول وخروج لحتى يرجع عنا وضع الRepolarization ما بأثر على تركيز هي الأيونات بشكل كبير
لو رجعنا قسمنا EC رح نلاقيه نفس الطبيعي وال IC للبوتاسيوم رح يكون نفس الطبيعي... وكل هاد بصير بأجزاء من الملى سكند

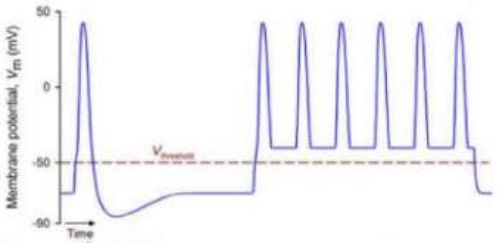
Action potential basics:

- All-or-none event (need to reach threshold)
- Constant amplitude (do not summate)- information is coded by **frequency** not amplitude
- Initiated by depolarization
- Involve changes in permeability
- Rely on voltage-gated ion channels
- In non-nervous tissues, APs initiate various cellular responses:
  - ✓muscle contraction
  - ✓secretion (eg. Epinephrine from chromaffin cells of medulla)

نفس الارتفاع



Weaker stimulus



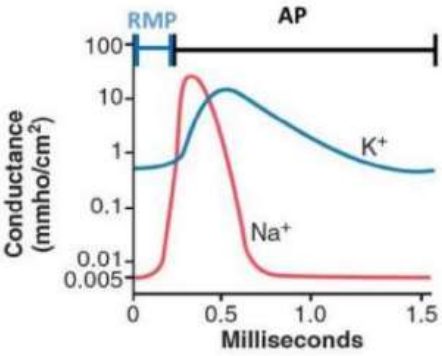
Stronger stimulus =6 اذا 6 أقوى 3<6

عنا قوة المنبه يميزها nervous system عن طريق Frequency عدد الاشارات الي عملها كلهم رح يكونوا نفس الطول الاتفاع بس عددهم حسب القوة زي كف ابوك أو كف اخوك انو اقوى اكيد كف ابوك و nervous system بميزها مو Frequency

نفس permeability للأيونات

changes in conductance of voltage-gated Na & K channels

Resting state→ conductance for K is > conductance for Na.
caused by much greater leakage of K than Na ions through the **leak channels**.



onset of AP

1- Na channels activated → up to a 5000-fold increase in Na conductance. Then→ inactivation → Na channel closed

2- K channels opening slowly after Na channels opening.

K ضعيفة عشان هيك بطيئة وتدريجية

Open and close أثناء

end of AP
K channels → slowly closed

Delay in K closed → hyperpolarization

طرق انتقال الإشارة

Signal Transmission

يكون الانتقال على طول محور العصبون

Myelination

- Schwann cells surround the nerve axon forming a myelin sheath
- Sphingomyelin decreases membrane capacitance and ion flow 5,000-fold
- Sheath is interrupted every 1-3 mm by a node of Ranvier

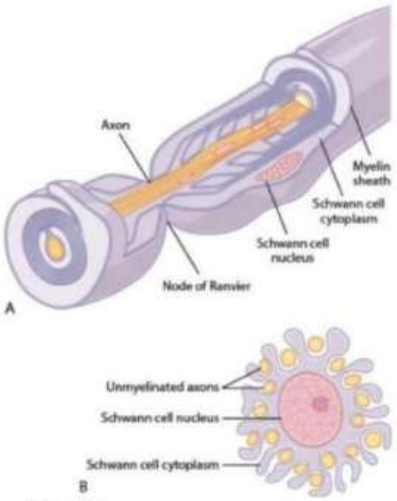


Figure 5-16

3/20/2023 20

signal هون يقفز قفز حد من عقدة رانفييد إلى عقدة اخرى Seek action potential في العقد اذا صار damage بمنطقة معينة سلملي على ال signal

Saltatory Conduction

- AP's only occur at the nodes *(Na channels are concentrated here!)*
- Increased velocity
- Energy conservation

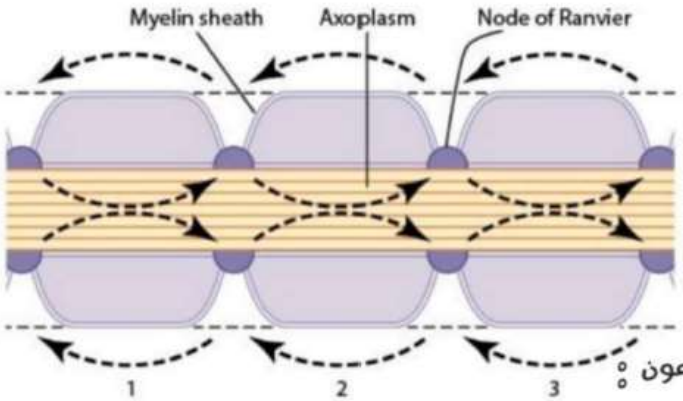


Figure 5-17

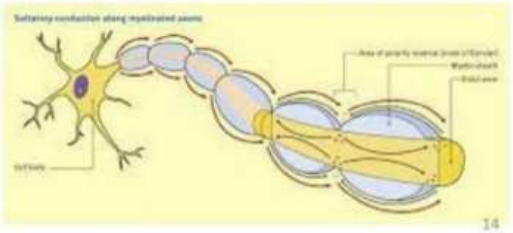
شوفوا هون ؟ الأسدع هو ال saltatry conduction

و الي تأثيره أطول هو ال signal transmission

Neuron action potential

- axon hillock/initial segment→ the region where the plasma membrane generates nerve impulses
- To conduct a nerve signal, AP moves along nerve fiber until it comes to the fiber's end.
- Have constant conduction velocity-AP Velocity ~ 60 m/s constant
- Fibers with large diameter conduct faster than small fibers.

شو الأشياء الي بتأثر بسرعة الانتقال:
1)thickness(كلما زاد زادت السرعة)
2)وجود غمد مليني حول العصبون (رح ناخدها بالتفصيل_ في حال وجود غمد مليني بتكون أسرع ب200 مرة_)



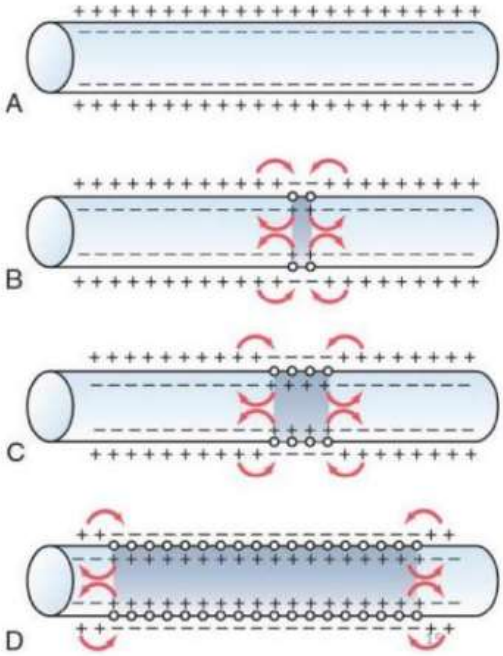
اقرأهم رح أحطلك تلخيص لكل هاد الحكي بصفحتين

Nerve fibbers يعني انتقاله على طول ال

PROPAGATION OF AP (action potential)

- AP at one point on membrane usually excites adjacent portions of the membrane→ propagation of AP along the membrane.

- A → normal resting nerve fiber
- B-D →
- Excitation in midportion→ Na diffuses for 1-3 mm in both directions→ current flow from depolarized areas to adjacent resting membrane areas→ **increase voltage above the threshold**→ depolarization & AP نتيجة تجارب



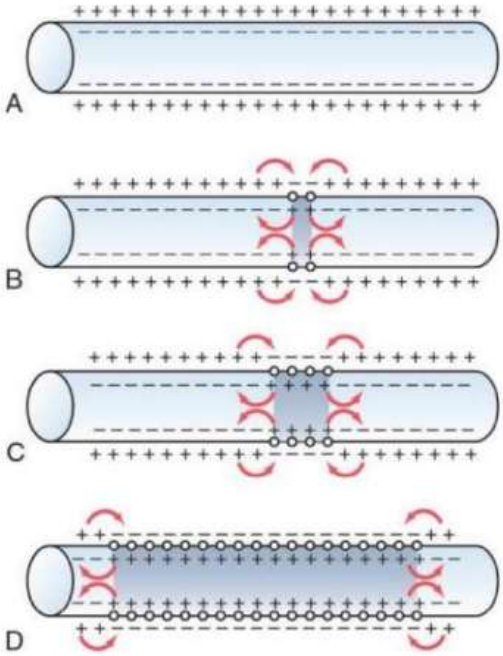
بالوضع الطبيعي يكون باتجاه واحد

Dr Iman Aolymat

عن تجربة بالمختبر احضرنا عصبون ونبهناه من المحور بالنص شفنا انو بينتقل بالجهتين in two direction

PROPAGATION OF AP

- This transmission of the depolarization process along a nerve or muscle fiber is called **a nerve or muscle impulse**.
- AP travels in all directions away from the stimulus until the entire membrane has become depolarized.



Dr Iman Aolymat

تكرار هي السلايد... إعادة شوفوها

Roles of Other Ions During the Action Potential

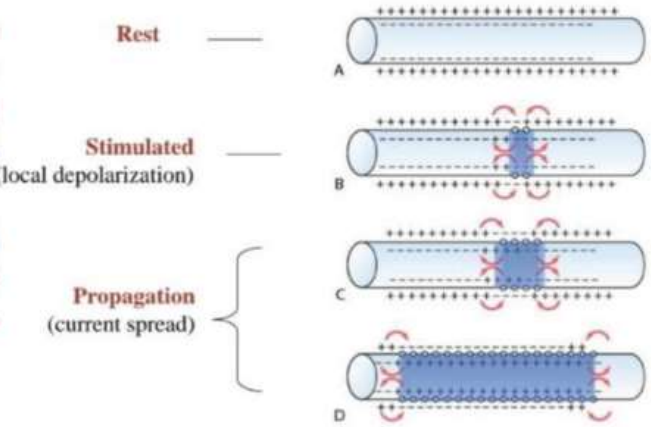
Impermeant Anions Inside the Nerve Axon

- anions of protein molecules and of organic phosphate compounds, sulfate compounds..etc
- these impermeant negative ions are responsible for -ve charge inside fiber when there is loss of +ve charged K ions.

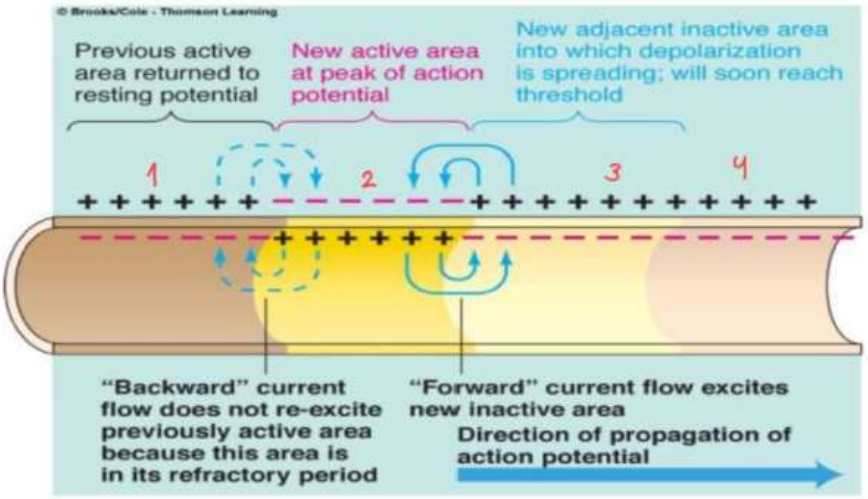
Propagation of Action Potential

Opening of Na^+ channels generates local current that depolarizes adjacent membrane, opening more Na^+ channels…

utilizing ال
بعمل depolarization
difference in
potential
بصير التيار يمشي من
repolarization to
depolarization
عادة الخلايا الي عنا بتنتقل
cell body to lower من



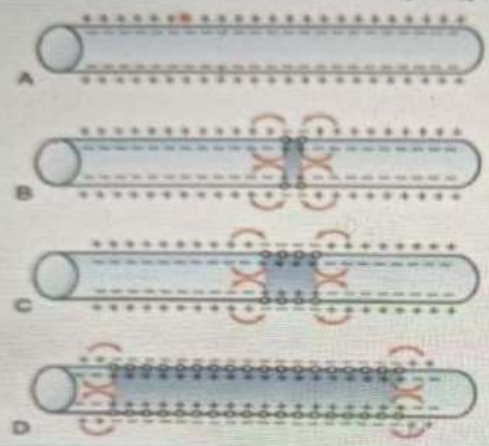
Action potential propagation in none myelinated nerves



3/20/2023 19

الفكرة شو هي ؟
انه action potential ينتقل من منطقة إلى أخرى، يعني 1، كان عندها action potential و
انتهى 2، صار عندها action potential بعد انتقاله من 1 و هكذا على 3 و 4

Propagation of AP



- AP at one point on membrane usually excites adjacent portions of the membrane → propagation of AP along the membrane.
- A; normal resting nerve fiber
- B-D: Excitation in midportion → Na diffuses for 1-3 mm in both directions → current flow from depolarized areas to adjacent resting membrane areas → canceling negative charges and increasing positive charges → neutralization → increase voltage above the threshold → depolarization and new AP in adjacent areas.
- This transmission of the depolarization process along a nerve or muscle fiber is called a nerve or muscle impulse.
- AP travels in all directions away from the stimulus until the entire membrane has become depolarized.

Roles of other ions during AP

Impermeant Anions Inside the Nerve Axon :

- anions of protein molecules and of organic phosphate compounds, sulfate compounds..etc
- these impermeant negative ions are responsible for negative charge inside fiber when there is loss of positive charged K & other positive ions.

Calcium ions

- Almost all cells of the body have Ca pump → transports Ca from the interior to exterior /ER (endoplasmic reticulum) → Concentration difference 10^{-7} molar vs 10^{-3} molar.
- Ca serves along with (or instead of) Na in some cells to cause most of AP.
- voltage-gated Ca channels.
- cardiac muscle and smooth muscle.
- slightly permeable to Na ions-but 1000-fold greater permeability for Ca.
- Depolarization in some cells → Ca flows into the interior of the cell.
- gating of Ca channels is slow → called slow channels → more sustained depolarization. Forms a plateau not rather than a peak.
- in some types of smooth muscle, fast Na channels are hardly present → APs are caused almost entirely by activation of slow Ca channels.
- Deficit of Calcium Ions (by 50% or more), hypocalcemia → nerve fiber becomes highly excitable → discharging repetitively → muscle "tetany"-lethal because of tetanic (continuous) contraction of respiratory muscles, could result in paralysis which is fatal.

Mechanism of tetany in hypocalcemia

- Normally, Ca binds & inhibits Na channels. It only increases permeability when there is a threshold stimulus.
- ↓Ca, Increased Permeability of Na Channels.
- RMP = Charge difference across the membrane ↓Ca (less Na inhibition), less positive charges outside (modulation of RMP), RMP is less negative (towards threshold), easily excited.

Roles of Other Ions During the Action Potential

Very important in lecture (19) and cardiac

Calcium Ions

- Almost all cells of the body have **Ca pump**→ transports Ca from the **interior to exterior** /ER→ Concentration difference 10^{-7} molar vs 10^{-3} molar.
- Ca serves along with (or instead of) Na in some cells to cause most of AP.

مهم تعرف انو depolarisation كل من na voltage channels و k voltage channels

الشتين بشاركوا رح تحكيلي كيف انا رح احكيلك كيف
اول خطوة ب repolarization هي غلق na voltage channels اذا هي بتشارك بأول خطوة ركز معي مستحيل يزبط
وينتقل السيال العصبي في حال ضلت فاتحة فإذا اغلاقها خطوة مهمة جدا جدا للانتقال

رح تحكي عن ايون ثاني بشارك بالانتقال اللي هو الكالسيوم خصوصا بلقلب

Roles of Other Ions During the Action Potential

Very important in carrier and smooth muscles

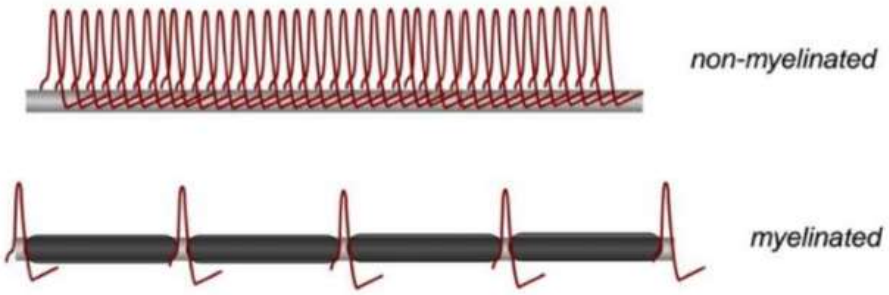
Calcium Ions

- **voltage-gated Ca channels** بطيئة
- cardiac muscle and smooth muscle. In flex
- slightly permeable to Na ions-but 1000-fold greater permeability for Ca

As K large channel

Conduction velocity

- non-myelinated vs myelinated -



Multiple Sclerosis

- MS is an immune-mediated inflammatory demyelinating disease of the CNS -

- About 1 person per 1000 in US is thought to have the disease - The female-to-male ratio is 2:1 - whites of northern European descent have the highest incidence

Patients have a difficult time describing their symptoms. Patients may present with paresthesias of a hand that resolves, followed in a couple of months by weakness in a leg or visual disturbances. Patients frequently do not bring these complaints to their doctors because they resolve. Eventually, the resolution of the neurologic deficits is incomplete or their occurrence is too frequent, and the diagnostic dilemma begins.

3/20/2023 http://www.emedicine.com/pmr/topic82.htm 23

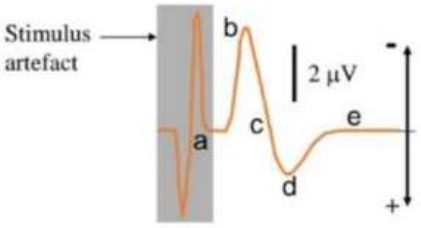
Effects of Drugs and Toxin on Action Potential

- **Tetrodotoxin** (TTX), a poison found in the internal organs of puffer fish, selectively blocks nerve Na channels at nanomolar concentrations.
- **Local anesthetics such as *lidocaine*** or ***benzocaine*** also block NaV channels.
- **Tetraethyl ammonium (TEA) ions** and 4-aminopyridine are among the KV channel blockers.
- There are also compounds that activate NaV channels, such as veratridine, pyrethroid insecticides.

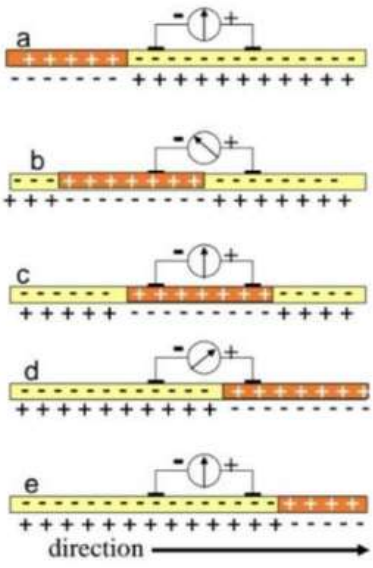
هذول الأدوية تعمل effects على ال action potential و لا
تسمح لحدوثه
و البطلة/ة الي بتذكر ال digitalis و هو احد أدوية القلب تعمل على ال
Na/k pump

Extracellularly recorded APs

- Most text books show intracellularly recorded action potentials
  - Such recordings are usually not made in clinical practice. Extracellular recordings are made in clinical practice.
  - A so-called '*bi-polar*' action potential is shown



- *Why does the bi-polar action potential look like this?*

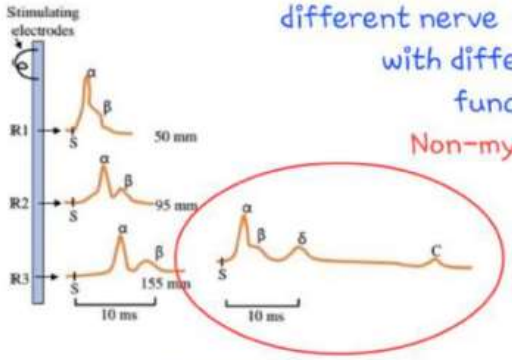


Conduction velocity of AP

يقسموها إلى ألفا و بيتا

هاذ Classification صاد
لانه في different nerve
with different functions
Non-mylinated

- Compound action potentials are recorded from ***nerve trunks***
  - measured percutaneously from nerves that are close to surface (e.g., ulnar nerve)
  - passage of action potentials in all axons of nerves is seen as a small (mV) voltage signal on body surface
  - as recordings are made further from the site of stimulation the waveform develops into several discrete peaks



- ***The first signal to arrive at a distant recording site has travelled the fastest!***
  - Thus, each peak represents a set of axons with similar conduction velocity
    - velocity is calculated from the distance between R1 and R3 and the time taken to traverse that distance - distance/time = velocity (ranges from 0.5 to ~100 m/s)

3/20/2023 26

Functions of action potentials

- **Deliver sensory information to CNS**
  - APs in sensory nerves are blocked by local anesthetics. This usually produces analgesia without paralysis. **WHY?** LAs are more effective against small diameter neurons with a large surface area to volume ratio. Hence, small C-fibers that conduct pain sensations are affected more than a-motorneurons.
- **Information encoding**
  - The frequency of APs encodes information (amplitude of AP is constant).
- **Rapid transmission over distance (nerve cell APs)**
  - The speed of transmission depends on fiber size and whether it is myelinated. Information of lesser importance is carried by slowly conducting unmyelinated fibers.
- **In non-nervous tissues, APs initiate various cellular responses**
  - muscle contraction
  - secretion (eg. Epinephrine from chromaffin cells of medulla)

Roles of Other Ions During the Action Potential

Calcium Ions

- Depolarization in some cells→ Ca flows into the interior of the cell.
- gating of Ca channels is slow→ called slow channels→ more sustained **depolarization**
- in some types of **smooth muscle**, fast Na channels are hardly present→ APs are caused almost entirely by activation of slow Ca channels.
- Deficit of Calcium Ions (by 50%)→ nerve fiber becomes highly excitable→ discharging repetitively→ muscle **"tetany"**-lethal because of tetanic contraction of respiratory muscles.

انقباض مستمر تخيل يصير بالقلب أو هيك لذلك يسبب الموت continuous contraction

Roles of Other Ions During the Action Potential

Calcium Ions

Mechanism of tetany in hypoCa+2

Normally, Ca binds & inhibits Na channels
↓ Ca→ Increased Permeability of Na Channels → progressive depolarization

Another Questions

1) If the cell was activated due to a suitable stimulus, and then another suitable stimulus comes to the cell, which of the following statements is correct?

1- the cell will start depolarisation again

2-The cell will not respond to nerve stimulation

3-the cell will deal with two stimuluses at same time

4-the cell will increase its action potential to equal all stimulus's action potential

---

2) In which of the following case is the transmission of action potentials faster in a neuron?

1- a myelinated cell has few nodes of Ranvier

2- a non-myelinated cell has few nodes of Ranvier

3- a myelinated cell has many nodes of Ranvier

4- a non-myelinated cell has many nodes of Ranvier

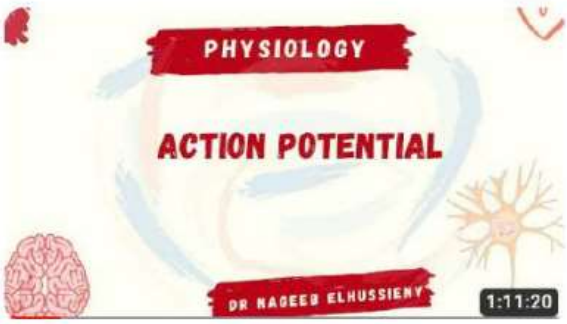
(7) The hyperpolarization phase of the action potential is due to:

- **(A)** the opening of voltage-gated Cl^- channels
- **(B)** the prolonged opening of voltage-gated K^+ channels ✓
- **(C)** the closure of resting Na^+ channels
- **(D)** due to the closure of Cl^- channels
- **(E)** None of the above

(10) In the nervous system, the strength of the stimulus is coded into:

- **(A)** The frequency of action potentials generated ✓
- **(B)** The amplitude of action potentials generated
- **(C)** Both the frequency and amplitude of action potentials generated

Another Notes from Videos



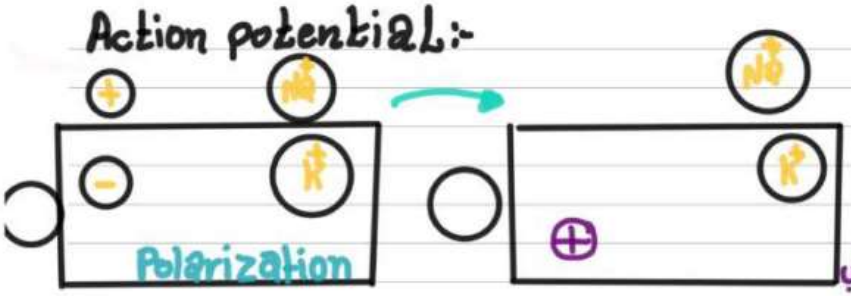
action potential | Dr Nageeb

42K views • 1 year ago

د. نجيب الحسيني

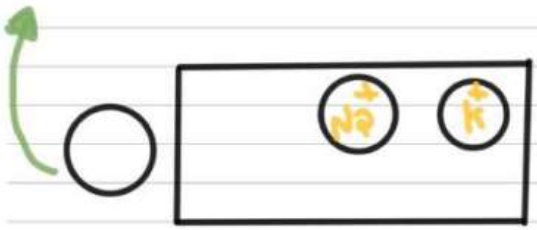
12:44 Action Membrane Potential Transient change in the RMP as a result of application of Threshold Etimulus ...

Action potential:-



عندي خلية بـ 3 أحوال
فتكلمة :-

:. polarization ①
هو عبارة عن دفع الاستقطاب



اللي بنسميه resting membrane potential.

وكان يتميز بشحنتين :-

- تمركز الأيونات فكان يصير توزيع غير متساوي للشحنات بحيث انه جوا كان المسيطر هو البوتاسيوم وبرا الخلية المسيطر هو الصوديوم .
- كان جوا الخلية لشكل اساسي شحنات سالبة وخارج الخلية لشكل اساسي شحنات موجبة فلو جبنا جهاز ⓥ يقيس فرق الجهد و طلعنا one electron جوا الخلية رح يقيس فرق جهد لا فرق الجهد اللي هيقيسو حيكون سالب » وجهاز اسمه الـ polarization أو دفع الـ Rest يعني دفع الراحة

← لكن خلايا الجسم بحالها وقت لازم تشتغل يعني لازم تأدي وظيفة واخطر خلايا تنقل هيك هي الخلايا العصبية فالخلايا العضلية فلازم يجي دفع الاثارة حتى تشتغل هاي الخلايا وهاد الدفع بيجي لما يصير تحفيز على الخلية وهاد التحفيز اسمه stimulus وهاد الـ stimulus اله شرط انه لازم يكون اسمه Threshold يعني الفيزيولوجي عشان تصير حتى كافي للاثارة يعني يوصل لخلية الخلية تستجيب فأول ما اعمل جهاز الـ stimulus رح تبدأ الخلية تغير من دفع الراحة انه يصير جوا الخلية شحنات موجبة وبرا الخلية تكون الشحنات السالبة يعني الشحنات الموجبة لما تدخل جوا الخلية رح تخلي الخلية تستجيب فحتى ان اخلي جوا الخلية موجب بدخل الـ Na^+ لحتى تزيح لصح الشحنات الموجبة جوا الخلية لا المسؤول الأساسي عن الشحنات الموجبة جوا الخلية انه ايون الصوديوم بس بتيجة إلى داخل الخلية » وبالحالة هاي صيصير عندي K^+ + Na^+ جوا الخلية وهما بكونوا كافين انهم يقلبوا اشارة الخلية جوا شحنة موجبة وبرا شحنة سالبة فالاختلاف الشحنات جهاز عكس دفع الراحة لدرجة لو دفع الراحة كان جوا سالب وبرا موجب وهاد كنا نسميه polarization فلما تتغير الشحنة تصير جوا موجب وبرا سالب بسميها depolarization يعني حالة ازالة

و فج الاستقطاب يعني أول مراحل الـ « action potential » هي مرحلة الـ depolarization فلو جبت الجهاز وحسبت فرق الجهد و طلع سالب جوا وموجب برا وحطيت سلك برا فرح يقيس فهيقله فرق الجهد ولكن حقيقتها موجب فهاي الحالة المؤشر للجهاز حينحرف ناحية الموجب لكن لازم ارجع لـ « normal » يعني جهد الراحة لذلك لازم ادخل بمرحلة ثانية اسمها الـ Repolarization Re تعني اعادة يعني لازم ارجع لوضع الـ polarization طيب كيف رح ارجع الى وضع الـ polarization ؟!

لازم اخلي الخلية هوا سالب وبرا موجب يعني لازم أخلص من الشحنات الموجبة حتى اتخلص منهم الـ K^+ بخرج الى خارج الخلية فلذلك الـ K^+ هون هو المسؤول عن رجوع داخل الخلية الى الشحنة السالبة .

note لحتى ارجع الخلية الى الشحنة السالبة من الداخل بخرج السوديوم وليس البوتاسيوم لان السوديوم هو الأسرع في الحركة الـ permeability الـ أعلى بـ ٢٥ مرة من البوتاسيوم .

بعد ما صار داخل الخلية سالب رح بنفسه بـ ⑦ وحيكون سالب ولكن ما بيكون رجع جهد الراحة بيكون رجع لوضع الـ Rest كهربائيا يعني جوا سالب وبرا موجب ولكن ما رجع كايونات لان البوتاسيوم المفروض يكون جوا الخلية والصوديوم برا الخلية

فحتى أرجع لوضع الراحة برجعله على مرحلتين
- المرحلة الاولى :- كهربائيا
- المرحلة الثانية :- أيونيا .

وحق المرحلة ايونيا لان بتشغل المضخة الا لهيه وبتا تشغل دا يسمى بالـ $Na^+ - K^+$ pump فهاي الـ pump بترتيب الأيونات مرة ثانية فتمسك البوتاسيوم اللي كان برا وتشغله هوا وتطلع الصوديوم اللي الخارج وهاي الحالة بتكون استعدت استقطاب بنسبة ٨٠٪ اما ايونيا واما كهربائيا فبالتالي انا بحي اوصل الى ٣ معلومات :-

- العودة الى وضع الـ Rest — الـ $Na^+ - K^+$ pump بتشتغل
- Repolarization — خروج البوتاسيوم
- depolarization — سببه دخول الصوديوم

Action Membrane potential:-

Transient change in the RMP as a result of application of Threshold Stimulus يعني تغير مؤقت لانه لازم ارجع لـ result مرة ثانية وهذا التغير Threshold طيب لما resulting membran potential الـ الفولت اللي في الـ يعني حطيت قد كافي لاحداث الاستجابة

فرح بمر بثلاث مراحل
- De polarization
- Re polarization
- polarization

عشان نقل الـ action potential فهاد الـ action potential يتم جوا العصب وبرا العصب

action potential
- خارج العصب :- في Lab
- داخل العصب :- يتم تشكل اساسي في الجهاز العصبي في بصلاح.

وهون سنشرح على أساس انه خارج العصب.

بنعب خلية عصبية وبنجيب larg nerve يعني عصب كبير وأشهر عصب بنشتغل عليه هو عرق السنا وعاباي حكيت larg nerve يعني كهربة العصب اللي بنشتغل عليه بتكون (-90mv) لانه larg وهاد اللي خلقه جسم العصب فلوكان فيه medium بتكون (-70) عشان نقل الموضوع هاد بنجيب جهازين الجهاز الأول اسمه Stimulateg electron هاد بتكون عباره عن بطارية والبطارية بتكون نازل فيها سلك والسلك هاد مطوط على الخلية والجهاز الثاني حطه على العصب وهاد الجهاز بسجل الجهد بحيث انه الجهاز الأول بطبق الـ threshold stimulat تاعة الـ action potential فالخلية بتبدأ تستجيب والخلية لما تستجيب بتكون جواها action potential داخل فالتكون الـ action potential بيدأ الجهاز على طول يسجله.

« Action Potential »

voltage بتكون channel يعني كل الـ Active

Ionic Basis

Voltage Gated Na^+ channel

outer Activation

Inner In-Activation

Voltage Gated K^+ channel

Inner slowly

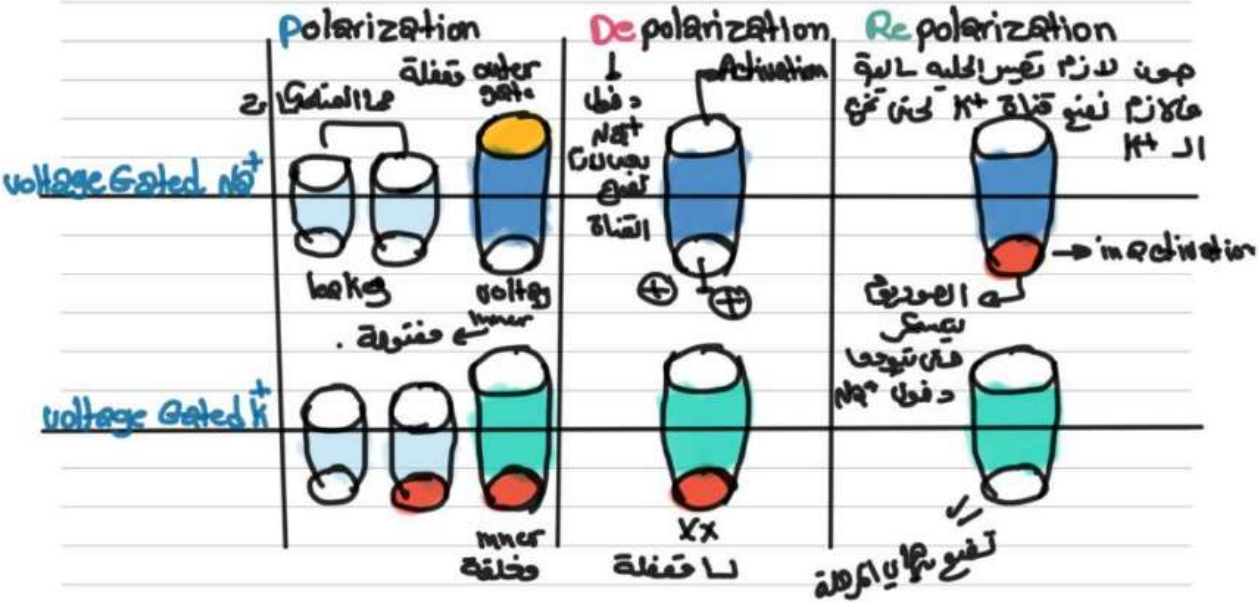
يعني بتطول لحتى تفتح وتطول لحتى تسكر

Electric

- polarization
- De polarization
- Re polarization

هنجيب التغيرات اللي حارت على الحجاز وتفتلها برسم باني

- اي رسمة بترسم على المحور لفوق يعني برسمها تجاه الموجب (يعني الشحنات الموجبة تتزيد هوا الخلية)
- لو كان لما كنت بيعي الخلية بتجمع شحنات سالبة هواها .
- ولو نزلت لـ 95- يعني الخلية جمعت شحنات سالبة اكتر

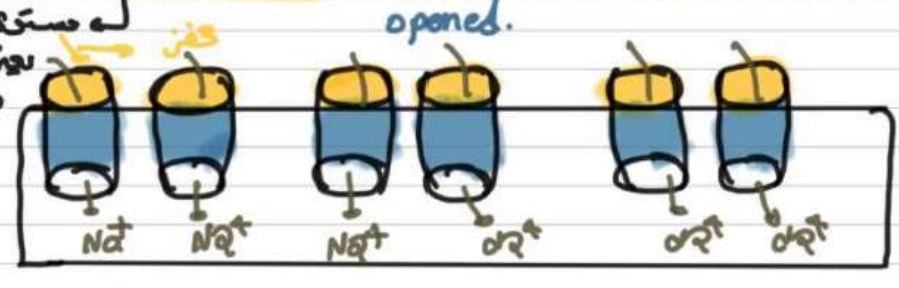


note لو عملت stimulus للخلية في وقت الـ polarization متتحرك لـ Depolarization قنوات الصوديوم تفتح لكن لو كانت الخلية في وقت الـ Repolarization واتعملت stimulus مستحيل تفتح يعني الـ inner gate ممكن تفتح استجابة لمحفز لكن الـ outer gate لأ ؛ للنع الخلية

ترجع لوضع الـ polarization مرة ثانية لحتى تعرف تستجيب بعدين لو أعطيت الخلية Depolarization فخلال اثناء الـ outer gate هتفتح polarization وتقفل في الـ inner gate ولكن لو كانت الخلية في Depolarization بعدين الـ outer gate هتفتح والـ inner gate هتقفل وبعدين ترجع للوضع الأصل Depolarization مرة ثانية لازم ترجع الى الـ Resting potential وبعدين ترجع تفتح القناة.

Firing Level Threshold Level Level at which All Na^+ channel are opened.

لـ مستوى العتبة . يعني اقل حاجة الي ممكن تعطي response



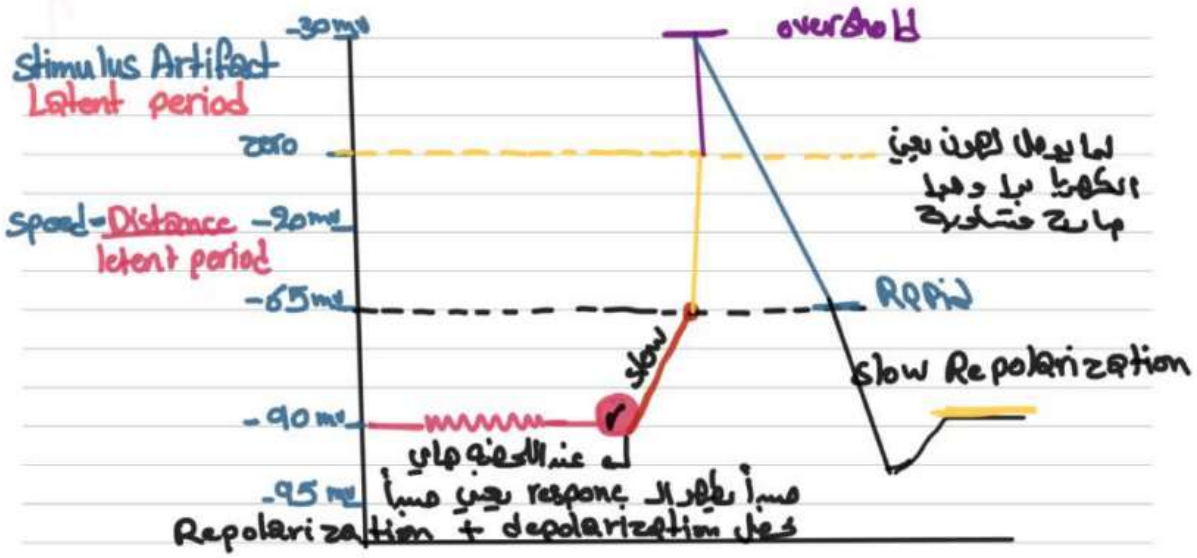
فكينا عشان الخلية تعرف تستجيب لازم الـ Na^+ يدخلها

لما اعطي خارج تفتح الـ outer gated والـ inner gated وتفترق عن الاصل

وكمان فل الـ Na^+ بعمل Positive feedback يعني رد فعل ايجابي

يعني الصوديوم لما دخل كمان قناة الصوديوم اتعبرة ايضا تفتح فرح بيدخل Na^+ مرة ثانية فضلوا positive feed back ويقتحوا بعض القناة المجاورة وهكذا لحد ما يفتح آخر قناة Na^+ على الخلية في الحالة هاي كل قنوات الصوديوم جوا مفتوحة يعني ايضا الصوديوم اللي برا بيدخل وتزيد الشحنة الموجبة.

* لوما خلت قنوات الصوديوم كلها يعني ما وصلتش الى الـ firing level



بكون اول شي عند -90mv (RMP) ومن بيدأ بتكون البطارية الـ stimulig electron هينزل الكهرباء تلعب على الحص وقتو بتكون فيها بسجل تغير فرقة الجهد واذ ما الرقم اول ما اشتغل البطارية هيرعش الـ nerve ويقول خلص بتكون اسمها الـ stimulus artifact يعني رعشة المحفز لانه اول ما هتشتغل البطارية وتكهرب الحص شوية تيار كهربي هيتسرب ويوصل الى الجهاز اللي بسجل فيلقط الجهاز اللي بسجل تغير كهربي البطارية وتيار كهربية البطارية فيجعل الموجة اللي هو موجودة عند -90mv

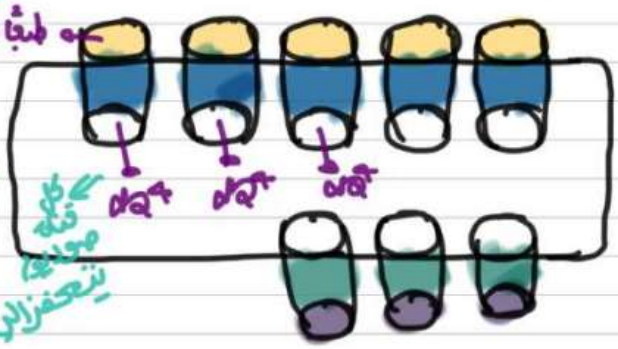
سؤال!! هل الموجة هاي سببها دخول صوديوم جوا الخلية ؟!
ما الها علاقة بدخول الصوديوم ابدًا لان الحص بتحاول بكهربية الايونات واللي تربط من البطارية اسمها كهربية الايونات (شحنات فارغة) تفرغت بالحص ولقطة الحص وعمل الاهتزاز هاد

latent period :- المرحلة الهادئة .... ايش يعني ؟!

يعني انت لما تكهربي الجزء من الحص بدك يصير Action potential وبدأ هاد الـ AP بتشرف المكان اللي هنية وبعمل برضو AP وهيك لحد ما يصل للجهاز اللي بدك بسجل الـ Action potential (V) يعني في فترة الجهاز هتن بدك يزبط فيه اي هاضوظ ما الكهرباء توصلة فهاي تسمى << latent period >>

يعني احنا عندنا مرحلة
- stimulus Artifact ← سببة الـ electron تعت البطارية
- latent period ← سببة انتقال كهربية الـ Action potential

Depolarization:- (Na^+)
Slow depolarization
Rapid depolarization
Reversal of polarity (overshoot)



Threshold stimulus
Slow depolarization
Rapid depolarization
Reversal of polarity

Spike :- depolarization هون بتكون انتهيانين الـ
وتسكر قنوات البوتاسيوم + بطلع الى فارج الخلية

in activation for Na^+ channel
oppining for K^+ channel
} depolarization في نهاية الـ

Repolarization :- K^+

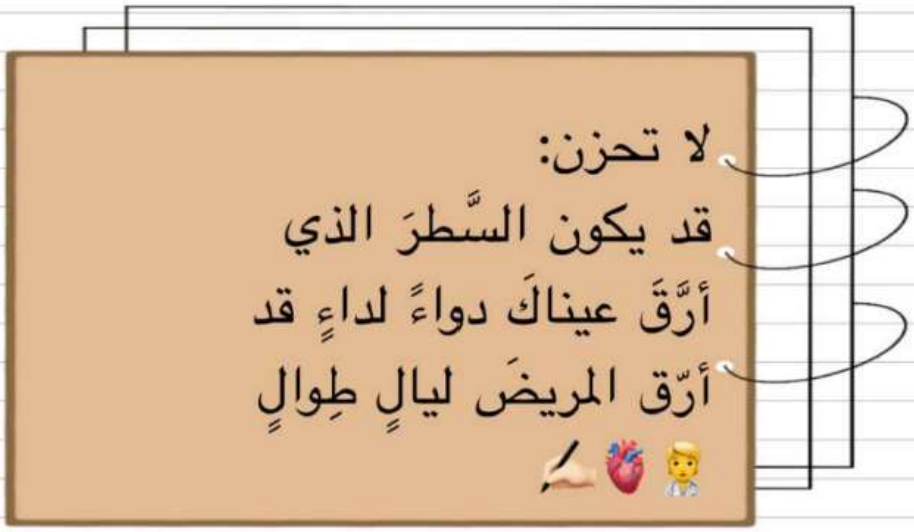
- Rapid repolarization
- After depolarization
- After hyperpolarization

} تتكون قنوات الـ K^+ مفتوحة فبدأ الـ K^+ يطلع لبرا وهون رح نمر بـ 3 مراحل

① Rapid polarization ← يعني رح يخرج البوتاسيوم بسرعة لدرجة تتكون الـ permeability عالية

(After depolarization.) بعدين بصير حندخل في المرحلة اللي بحبها اسمها

المرحلة اللي بحبها اسمها Afterhyperpolarization ← لانه ارجحت بعند الـ resting وبتكون المنطقة رح ينزل لتحت شوي لانه الـ inner gate للبوتاسيوم بيرجع يعني بطيشة كد فاتيجيا آخر قناة تكر هيكمن في بعض البوتاسيوم تشرب لبرا



DONE BY:ROA'A AL-SHLOUL
GOOD LUCK

بالتوفيق

#النادي_الطبي

#معكم_خطوة_بخطوة