

FONDAMENTI I° MODULO

- Membrana parzialmente permeabile; i movimenti delle specie ioniche sono dovuti a:

- **GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE**

- **GRADIENTE ELETTRICO**

La situazione di equilibrio tra questi due gradienti è calcolabile con l'equazione di Nerst, ovvero quando non vi è flusso netto di cariche.

- Dentro la cellula si hanno ioni: Potassio K^+ ; Cloro Cl^- ; Sodio: Na^+ -> capaci di attraversare la membrana
A- -> incapaci di attraversare la membrana
- Nei liquidi extracellulari si hanno ioni: Sodio: Na^+ ; Cloro: Cl^-

Potenziali di equilibrio: K: -75 mV; Na: +55 mV; Cl: -65 mV

Il potenziale di membrana delle cellule gliali è prevedibile con l'equazione di Nerst, il potenziale di riposo non poiché è necessario conoscere anche la **permeabilità della membrana -> Equazione di Goldman**

- Il potenziale di membrana a riposo risulterà più vicino al potenziale di equilibrio del Potassio (conduttanza alta) che a quello del Sodio (conduttanza bassa)

- **Pompa Sodio/Potassio ATPasi:** Enzima che permette di togliere dalla cellula 3 ioni Na^+ in cambio di 2 ioni K^+ in entrata. Questo per evitare la continua entrata di sodio e la continua uscita del potassio che porterebbe ad annullare le differenze di concentrazione e quindi il potenziale di membrana.

- Trasferisce, contro natura, gli ioni dal compartimento a concentrazione minore a quello a concentrazione maggiore.

- **Potenziale di Riposo:** situazione di equilibrio "attivo", mantenuto stabile a spese del metabolismo cellulare (consumo ATP), in cui il flusso di sodio in entrata e quello di potassio in uscita sono determinati dal rapporto fra le correnti Na e K della pompa Sodio/Potassio.

Segnali nervosi: variazioni di V_m rispetto al potenziale di riposo.

Iperpolarizzazione: rimozione di cariche positive dal citoplasma; risposta passiva

Depolarizzazione: fornisco cariche positive al citoplasma; risposta passiva

Potenziale di Azione: stimolo, sufficiente a superare la soglia, ad innescare risposte attive.

- Fase Ascendente: veloce variazione di V_m (fino a +40 mV) che dai valori negativi di riposo si porta rapidamente a valori positivi. *In questa fase, la corrente Na^+ fluisce attraverso conduttanze di membrana selettive per il Sodio che hanno proprietà di aprirsi solo se il potenziale di membrana varia in senso depolarizzante. Corrente di rapida attivazione e di rapida inattivazione -> **Voltaggio Dipendenti***
- Fase di Ripolarizzazione: segue la fase ascendente; rapida ripolarizzazione della membrana che porta V_m ai suoi valori di riposo. *In questa fase, la corrente K^+ del potenziale di azione fluisce attraverso conduttanze di membrana selettive per il potassio che hanno la proprietà di aprirsi solo se il potenziale di membrana varia in senso depolarizzante. Questa corrente è tardiva e di più lenta attivazione e la cui inattivazione si ha solo con il ritorno del potenziale di membrana a valori di riposo. -> **Voltaggio Dipendenti***
- Periodo Refrattario:

- Assoluto: la membrana è totalmente incapace di generare PdA perché i canali sodio V_{dip} si chiudono ed entrano in stato di inattivabilità fino al raggiungimento del V_m a riposo.

- Relativo: dipende dal fatto che la conduttanza al potassio è temporaneamente maggiore che a riposo e quindi per innescare un altro ciclo autorigenereativo di deve aprire un numero maggiore di canali sodio V_{dip} (maggiore depolarizzazione).

- Il potenziale di azione termina perché la corrente sodio si inattiva e si attiva la corrente potassio tardiva di segno opposto.
- **Ciclo autorigenereativo della corrente Sodio:** è alla base del ciclo del potenziale di azione; aumentare la permeabilità al sodio, sposta V_m verso potenziali positivi depolarizzanti. La depolarizzazione, a sua volta, aumenta la conduttanza per il sodio e quindi la corrente.
- Se la depolarizzazione non raggiunge la soglia, la corrente Sodio V_{dip} viene controbilanciata dall'aumento della corrente potassio passiva della membrana -> no ciclo

rigenerativo -> no potenziale d'azione.

- Al contrario, la corrente potassio passiva non riesce a controbilanciare l'entrata del sodio e quindi si innesca il ciclo rigenerativo. La soglia di innesco al monticolo assonico è tra -50 e -35 mV.

CANALI IONICI

Canali Ionici: sono alla base della capacità degli ioni di attraversare la membrana.

- Sono proteine integrali di membrana con strutture molecolari e funzioni diverse; formate da uno o più subunità.
- Formano un poro acquoso transmembrana a ioni carichi positivamente o negativamente.
- Sono selettivi (Na⁺; Ca²⁺; K⁺; Cl⁻; H₂O)
- Hanno meccanismi di apertura (voltage; agonisti; 2i messaggeri)
- Cinetiche di attivazione (inattivazione e deattivazione)
- Blocco da ioni, farmaci e tossine.
- Per attraversare il punto più stretto del poro (**filtro di selettività**) uno ione deve essere liberato dal guiscio di idratazione. Questo filtro è controllato da uno o più gruppo carichi di segno opposto al tipo di ione permeabile, allineati all'interno del poro. Lo ione permea quando è deidratato e "salta" da un sito all'altro per movimento diffusivo (**gradiente ionico**) e sotto l'influenza del potenziale elettrico applicato. Quindi gli ioni non passano spontaneamente attraverso la membrana. Un meccanismo è la pompa sodio/potassio che richiede energia perché lavoro controgradiente e la forza elettromotrice.
- **Canali Passivi:** "sempre" aperti; sono alla base dell'esistenza del potenziale di riposo.
- **Canali Attivi:** sono regolati dal voltage; tipi di canali attivi:
 - a controllo meccanico; controllati da ligando (trasmissione sinaptica); canali controllati dal voltage (PdA); canali a controllo di fosforilazione.
 - Il valore tipico del potenziale di riposo neuronale è dovuto alla presenza di numerosi canali passivi permeabili al potassio, mentre di canali passivi per il sodio ce ne sono pochi. I canali passivi per il cloro sono abbastanza numerosi e il cloro si dispone praticamente all'equilibrio.
 - **Canali Inattivi:** stato refrattario, non apribile, non passa corrente. Ritorna canale chiuso quando arriva al potenziale di riposo.

Potenziale di Inversione: potenziale di membrana per cui la corrente ionica è 0.

- Se la corrente ionica è trasportata da una sola specie ionica, questo vuol dire che il flusso netto degli ioni è 0, quindi il potenziale di inversione corrisponde al potenziale di equilibrio dello ione. Se la corrente è trasportata da più specie ioniche, questo vuol dire che la somma di tutte le correnti ioniche è 0.
- Una corrente può essere 0 se la conduttanza è 0 (canale chiuso) o se la spinta è 0 (forza elettromotrice), cioè quando raggiunge il potenziale di riposo dello ione.
 - Sopra il potenziale di riposo la corrente è positiva e inibitoria poiché si oppone ai potenziali d'azione del neurone. Al contrario, depolarizzerebbe la cellula fino al raggiungimento del potenziale di riposo.
 - Più lontano dal potenziale di riposo la corrente diventa positiva (esce dal neurone) iperpolarizzando la cellula.
- Esempio: Canale Sodio durante PdA
 1. Riposo, -60 mV, non c'è corrente che attraversa la membrana -> canale chiuso
 2. La membrana si depolarizza
 3. Il canale Na⁺ V_{dip} si apre brevemente
 4. Passa la corrente Sodio V_{dip}
 5. Si innesca l'inattivazione e il canale si chiude
 6. La corrente smette di passare
 7. Il canale a questo punto ha la porzione V_{dip} aperta, ma il canale non fa passare corrente perché è chiuso nella parte non V_{dip} -> periodo refrattario (chiuso e inattivabile)
 8. Il V_m torna a riposo grazie alla corrente potassio
 9. Il cancello di inattivazione si apre e la porta V_{dip} si chiude -> canale chiuso e attivabile

La membrana ha diverse proprietà, tra cui il numero ed il tipo di canali ionici inseriti in quel tratto. Alcuni canali sono ubiquitari in tutti i neuroni e in tutti i compartimenti (canali potassio passivi), altri sono presenti in quasi tutti i

neuroni ma non in tutti i compartimenti (canali del ciclo del PdA, canali calcio Vdip) ed altri sono presenti solo in alcuni neuroni (canali a controllo meccanico, canali potassio/calcio dipendenti, canali calcio a bassa soglia).

- **Canali Potassio/Calcio dipendenti:** caratteristica di adattamento consentendo al neurone di non rispondere a stimoli prolungati. Se blocco l'ingresso del calcio non si aprono ed il neurone risponderà per tutto il tempo che lo stimolo è presente.
- **Canali Calcio Voltaggio Dipendenti:** Canali a bassa soglia (< -50 mV del potenziale di membrana); Canali ad alta soglia (> -40 mV del potenziale di membrana) comprendono i canali L (lunga durata) e i canali Canali N (neuronal).
- **Canali a controllo Meccanico:** espressi dai meccanocettori; trasformano un segnale meccanico in segnale elettrico.
- **Canali Calcio a bassa soglia:** possono creare delle oscillazioni del potenziale di membrana e si aprono con una minima depolarizzazione; caratterizzano i neuroni che devono poter transitare da uno stato come quello di sonno/veglia.

PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE

La propagazione di un segnale avviene in via unidirezionale dal monticolo assonico al terminale assonico, attraverso l'assone.

Per comprendere i meccanismi alla base della propagazione del PdA occorre considerare cosa succede se si verifica una depolarizzazione in un punto lungo l'assone. In quel punto il potenziale intracellulare è più positivo rispetto ai tratti di membrana adiacenti. Le cariche positive intracellulari, quindi, diffondono all'interno dell'assone dal punto in cui è avvenuta la depolarizzazione, verso i punti vicini dove prevale la carica negativa. -> Propagazione Elettrotonica

- **Propagazione Elettrotonica:** diffusione intra-assonale che porterà il potenziale intracellulare a valori più positivi anche in tratti dell'assone che non erano originariamente interessati dalla depolarizzazione iniziale. Essa si attenua mano a mano che ci si allontana dal punto iniziale, in quanto parti delle cariche che fluiscono intracellularmente si disperdono nel mezzo extracellulare attraverso i canali passivi (la variazione di V_m indotta nel punto iniziale si attenuerà con la distanza, fino a scomparire).

- **Costanza di spazio (o Lambda):** distanza a cui la depolarizzazione si è attenuata al 37% del valore iniziale. E' determinata dalle dimensioni dell'assone e dalla resistenza di membrana.

- Maggiore è la costante di spazio, maggiore sarà la lunghezza del tratto di assone depolarizzato dalla propagazione elettrotonica.

- Tale propagazione non è sufficiente per trasmettere il segnale lungo tutto l'assone, tuttavia nei punti dell'assone raggiunti dalla propagazione elettrotonica, V_m può superare la soglia per la generazione di un nuovo PdA. Quindi la presenza del PdA in un punto, determina la comparsa di un nuovo PdA nei punti vicini. Ripetendo questo ciclo molte volte, il PdA attraverserà tutto l'assone senza attenuazione.

- L'unidirezionalità della propagazione è spiegabile se si considera che le zone dell'assone che sono già state attraversate dal PdA si trovano nel periodo refrattario e quindi non possono generare nuovi PdA.

- Diversi sono i fattori che regolano la velocità e la sicurezza della propagazione:

- **Il diametro assonale:** se la costante di spazio è grande, il segnale si propagherà a distanza con minor decremento, determinando l'insorgenza di un secondo PdA a maggior distanza dal primo e riducendo il tempo necessario per percorrere una certa distanza. -> diametro assonale grande -> costante di spazio grande -> velocità di conduzione maggiore.

- **La guaina mielinica:** strati di membrana (formati essenzialmente da lipidi) che avvolgono l'assone in determinati punti. Questa permette sia una maggior velocità di propagazione del PdA (abbassando la capacità della membrana) sia una maggior sicurezza di propagazione (sigillando la membrana) che un risparmio energetico (generando i PdA solo nei Nodi di Ranvier (ricchi di canali sodio Vdip) -> **conduzione saltatoria**).

- In questo procedimento, non c'è movimento di ioni attraverso la membrana ma è un puro discorso elettrostatico. Il tempo che ci vuole a far cambiare V_m dipende dalla capacità della membrana (se è grande, tante cariche accumulate e molto tempo per spostarle, viceversa sarà più veloce). Grazie alla mielina si riduce la capacità di membrana e di conseguenza l'onda di depolarizzazione sarà più veloce.

- **Costante di Tempo (o TAU):** tempo necessario perché il PdA arrivi al 63% del valore finale.

LA TRASMISSIONE SINAPTICA

Trasmissione Sinaptica (Sinapsi Chimica): comunicazione tra neuroni; avviene grazie alle sinapsi ovvero strutture specializzate in cui un terminale presinaptico si giustappone ad uno postsinaptico, separati da uno spazio (vallo

sinaptico).

- **Sinapsi Eccitatorie:** depolarizzazione denominata potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) che, se di ampiezza grande da superare la soglia del PdA a livello della zona di innesco, causerà nel neurone postsinaptico l'insorgenza di nuovi PdA. In questo modo è stata completata la trasmissione del segnale. Nel SNC viene utilizzato il glutammato, mentre per le sinapsi neuromuscolari si utilizza l'acetilcolina.

- Le principali differenze tra EPSP e PdA sono:

- gli EPSP non portano ad inversione della polarità di membrana e sono mediati da canali ionici ligando dipendenti. Il PdA è un'inversione della polarità di membrana mediata dall'apertura di canali Vdip selettivi per Na e K.
- Gli EPSP sono graduabili in ampiezza (maggiore quantità NT rilasciato, maggiore ampiezza). Il PdA è un fenomeno "tutto o nulla".
- Gli EPSP si propagano con decremento. Il PdA si propaga senza decremento, perchè continuamente rigenerato.

- **Sinapsi Inibitorie:** inibiscono la generazione di nuovi PdA. Il GABA è il principale NT inibitorio del cervello. La corrente inibitoria postsinaptica che media gli IPSP inverte a -70 mV (potenziale di riposo del Cl).

- **Sinapsi Elettriche:** continuità citoplasmatica tra cellula pre e post sinaptica (vallo sinaptico stretto); no ritardo sinaptico; trasmissione uni e bi direzionale; attivazione simultanea di popolazione di neuroni.
- **Sinapsi Chimica:** vallo sinaptico grande; ritardo sinaptico; unidirezionali; amplificazione segnali; inversione di segno (da depolarizzante a iperpolarizzante).

1. *Depolarizzazione presinaptica:* caustata dall'arrivo di un PdA. Si aprono i canali Calcio Vdip. Il calcio è presente più all'esterno, ed essendo positivo, ha una FEM che lo spinge ad entrare. Al suo ingresso causa la fusione delle vescicole sinaptiche (V-Snare) con la membrana (T-Snare) ed il rilascio del neurotrasmettitore. Successivamente o viene sequestrato in organelli intracellulari (reticolo endoplasmatico) o viene pompato fuori dalle pompe.

2. *Liberazione Neurotrasmettitore:* fase cruciale della trasmissione; può avvenire in 3 modi:

- Diffusione: allontanamento del NT dal sito di rilascio.
- Degradazione: solo per alcuni NT (es. Acetilcolina); eseguita da enzimi specifici posti extracellularmente tra il versante pre e post sinaptico.
- Riassunzione: avviene tramite proteine trasportatrici poste sulla membrana del neurone o delle cellule gliali che internalizzano i NT rilasciati.

3. *Interazione con recettori postsinaptici specifici della membrana postsinaptica.*

- Recettori Ionotropici: associati a canali ionici; risposte rapide; possono essere neuromodulatori.
- Recettori Metabotropici: accoppiati indirettamente a canali ionici per mezzo di secondi messaggeri; risposte lente
- Canali Ligando Dipendenti: oltre a legare il NT formano anche un canale. Per esempio i recettori nicotinici che legano l'acetilcolina. Studi effettuati su questi recettori nicotinici hanno mostrato che la corrente sinaptica che gli attraversa diventa nulla se si impone un potenziale di membrana di 0 mV. Questo è il potenziale di inversione della corrente sinaptica che attraversa i recettori nicotinici. Non corrisponde, però, né al potenziale di equilibrio del potassio né a quello del sodio, poiché questi recettori hanno permeabilità mista sodio/potassio. Sapere che 0 mV forma la corrente sinaptica ci indica anche la natura eccitatoria della sinapsi neuromuscolare (se potenziale di membrana minore di 0 mV, la FEM spingerebbe le cariche positive dei canali aperti dall'acetilcolina ad entrare fino a che V_m non raggiunge il valore del potenziale di inversione, annullando la FEM e di conseguenza la corrente sinaptica).

4. *Modificazione del potenziale di membrana*

- L'effetto postsinaptico (depolarizzante o iperpolarizzante) non dipende dal NT, ma dal tipo di recettore con cui il NT interagisce ed in particolare dal potenziale di inversione della corrente sinaptica che da esso è determinata.

Trasmissione Sinaptica Indiretta (o a secondo messaggero detta anche tramite recettori metabotropici o tramite recettori accoppiati a proteine G): Con secondo messaggero si intende una piccola molecola, prodotta da

una cascata biochimica attivata a sua volta dal legame tra NT e recettore postinaptico, diffusibile all'interno del neurone postsinaptico. Il primo messaggero è il NT che rimane fuori dalla cellula. Sono recettori metabotropici.

1. NT si lega al recettore
 2. Il recettore si attiva e va ad interagire con una proteina intracellulare (proteina G). Tale proteina è specifica del tipo di recettore.
 3. La proteina G, attraverso l'attivazione di un altro enzima intracellulare produce un secondo messaggero che diffonde nella cellula e va ad interagire con i canali ionici di membrana (altre volte attiva un altro enzima che va a modificare i canali ionici (effettore secondario)), determinandone l'apertura, passaggio corrente, cambio Vm.
- Procedimento più lento; più tempo per tornare al potenziale di riposo (Vr).

Trasmissione Sinaptica Glutammatergica: La trasmissione sinaptica eccitatoria nel SNC ha come principale trasmettitore il Glutammato. I recettori ionotropici (recettori-canali) postsinaptici di tale trasmettitore sono due:

- NMDA e Non-NMDA: entrambi legano il glutammato ma sono distinguibili sulla capacità di legarsi o meno al composto NMDA.

- NMDA: l'apertura avviene solo se l'azione del glutammato coincide con la depolarizzazione del neurone postsinaptico. Questo recettore canale è quindi un esempio di canale sia ligando dipendente che voltaggio dipendente. In sintesi, il canale si apre ma non passa corrente. Nel canale infatti vi è un tappo (molecola di magnesio) che blocca il passaggio. Questa viene rimossa se la membrana dell'elemento postsinaptico è depolarizzata. La corrente che passa è una corrente ionica mista Sodio/Calcio/Potassio con potenziale di inversione -10 mV, depolarizzante e quindi eccitatoria. Il calcio contenuto in questa corrente mista può fungere da secondo messaggero, trasformando il canale NMDA in ligando dipendente, voltaggio dipendente e a secondo messaggero.

- Non-NMDA: permeabilità ionica e potenziale di inversione analoghi a quelli dell'acetilcolina.

LA NEUROMODULAZIONE

Neuromodulazione: Azione in grado di cambiare sia in positivo che in negativo come il potenziale di membrana risponde agli altri stimoli. In altre parole, attività di facilitazione o depressione delle risposte del neurone postsinaptico ad altri ingressi, causata dai NT che possiedono recettori a secondo messaggero.

I canali potassio sono i più soggetti alla trasmissione sinaptica a secondo messaggero. Se sono passivi cambia il potenziale di riposo. Se sono Vdip non si ha effetto sul potenziale di riposo ma si hanno effetti sull'eccitabilità in quanto la cellula ha più facilità a generare PdA. Se Calcio dipendenti non si ha alcun effetto sul potenziale di riposo ma si ha una modulazione sul rilascio del trasmettitore.

- Encefalina: apre i canali potassio, rendendo il presinaptico ed il postinaptico più inibiti, depolarizzando di meno il canale. E' un modulatore della trasmissione di segnali ma non è lei che trasmette il segnale.

- Sistemi a proiezione diffusa: non sono numerosi, hanno assoni ramificati in quasi tutto il cervello (agiscono in maniera diffusa).

Sistema Noradrenergico: modula livelli di allerta, ritmi sonno-veglia, vari stadi del sonno, processi di attenzione, apprendimento, memoria, controllo del tono dell'umore, modulazione del movimento.

Sistema Serotoninergico: I neuroni che producono Serotonina sono raggruppati in piccole popolazioni situate in strutture sotto corticali. Modula il ritmo sonno-veglia, la motivazione, controllo del tono dell'umore (bersaglio-> corteccia) e controllo dell'ingestione di cibo (bersaglio-> ipotalamo e corteccia).

Sistema Colinergico

Sistema Dopaminergico

- Questi ultimi due sistemi sono i principali "bersagli" dei farmaci che agiscono sul SNC.

Plasticità Neuronoale: modificazione dei circuiti nervosi in risposta all'esperienza. Essa è presente in tutto il SNC, ma in particolar modo a livello della corteccia cerebrale. Senza plasticità il nostro cervello non si sarebbe sviluppato in maniera normale, il nostro comportamento sarebbe stereotipato ed imm modificabile dall'esperienza, saremmo esseri umani senza memoria del passato.

- L'esperienza modifica i circuiti nervosi cambiando l'efficacia delle connessioni sinaptiche che si modifica in risposta ai cambiamenti nell'attività elettrica che l'esperienza induce al circuito.