

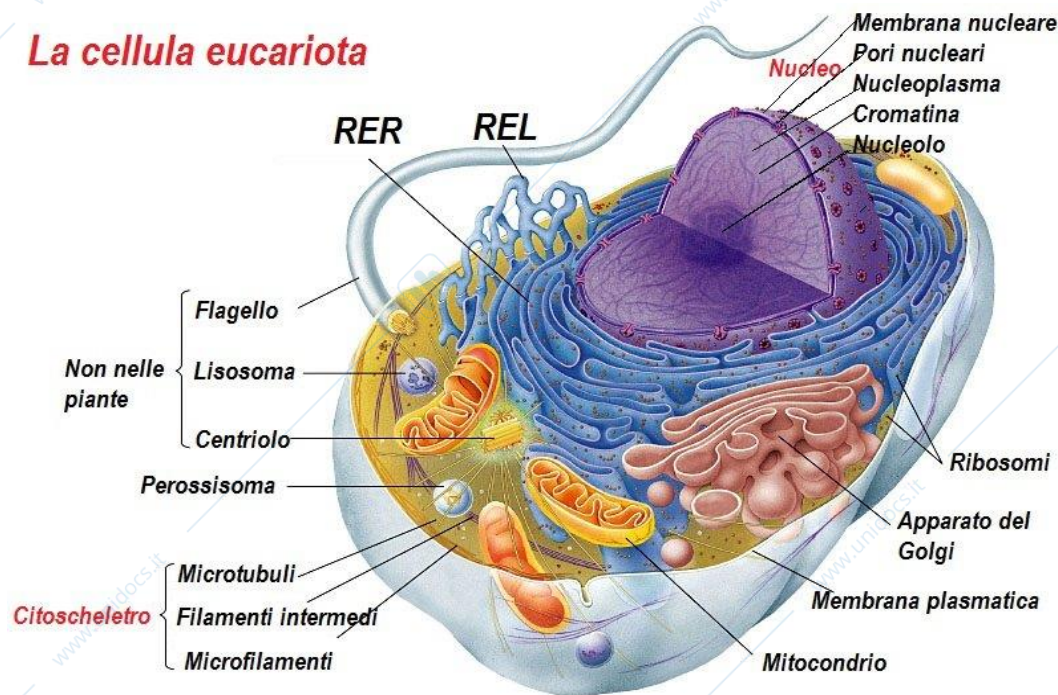
FONDAMENTI

INTRODUZIONE: le cellule

La parola «cellula» è stata data dallo scienziato Robert Hugg, il quale dopo l'osservazione di un tappo di sughero al microscopio decise che la loro struttura era molto simile a delle celle, per questo diede loro il nome di cellula.

TEORIA CELLULARE: tutti gli organismi viventi sono fatti di cellule, essa quindi è vita.

STRUTTURA DELLA CELLULA



MEMBRANA CELLULARE: è presente sia nelle cellule dei procarioti che degli eucarioti, è formata da un doppio strato di fosfolipidi, i quali sono costituiti da una testa polare (idrofila, quindi all'esterno della cellula) e da due code apolari (idrofobe, disposte all'interno della cellula) per questo motivo i fosfolipidi sono molecole **anfipatiche**. Ma nella membrana sono presenti anche altri tipi di molecole, tra queste vi è il **colesterolo** che partecipa alla **plasticità** della membrana (si muove come un mosaico fluido). La maggior parte delle proteine presenti nella membrana sono sotto forma di glicoproteine e lipoproteine e si suddividono in **proteine integrali** (dette anche proteine "transmembrana" in quanto entrano tra il doppio strato di fosfolipidi ed aiutano alla loro struttura) e le **proteine periferiche** (si trovano su un solo lato della membrana e si legano ai fosfolipidi con legami covalenti).

CITOPLASMA: è una sostanza acquosa formata da acqua e da citosol, è all'interno della

cellula e contiene gli organuli della cellula.

NUCLEO: il nucleo è uno degli organuli più importanti della cellula, esso contiene il materiale genetico (DNA) ed è ricoperto da due membrane (la più esterna è porosa). All'interno dell'nucleo sono anche presenti il **nucleosol**, **la cromatina** ed il **nucleolo**.

RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO: anche detto REL, svolge la funzione di metabolizzazione dei lipidi

RETICOLO ENDOPLASMATICO RUGOSO: detto anche RER, è chiamato così perché sulla sua superficie sono presenti i ribosomi i quali contribuiscono alla sintesi proteica.

APPARATO DEL GOLGI: utile alla maturazione delle proteine ed alla loro glicosidazione post traduzionale ed alla formazione di polisaccaridi complessi.

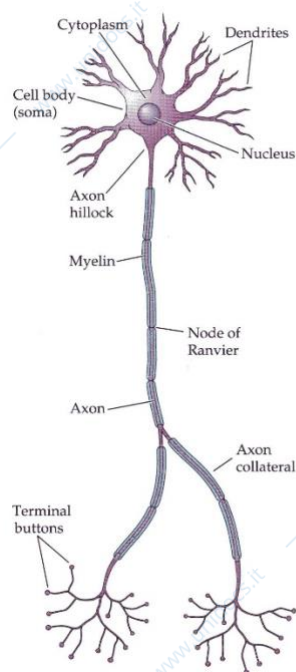
MITOCONDRI: responsabili della formazione di energia della cellula con la sintesi dell'ADP tramite l'ATP. Sono utili anche all'ossidazione dei lipidi e sono ricoperti da due membrane.

PEROSIZOMI E LISOZOMI: utili all'eliminazione di sostanze di scarto dalla cellula.

CITOSCHELETRO: serve a sostenere strutturalmente la cellula.

I CAPITOLO: i neuroni e le cellule gliali

I neuroni sono le cellule principali del sistema nervoso, sono detti cellule **osmotiche** in quanto sono altamente specifiche e non sono in grado di riprodursi, infatti nascono dalle cellule staminali neuronali.



STRUTTURA DI UN NEURONE:

è presente un **corpo cellulare (soma)**, contenente il **nucleo**, da cui si diramano i neuriti: l'**assone** il quale è collegato al soma dal **cono di emergenza** (chiamato anche monticolo assonico) e si dirama in uno o più **terminali assonici** (detti anche bulbi assonali) ed i **dendriti**, i quali si diramano in **terminali dendritici basali** e **terminali dendritici apicali**.

CHE COSA ACCADE QUANDO VIENE INVIATA UN'INFORMAZIONE AD UN NEURONE?

Vi sono vari tipi di neuroni con diverse funzioni, tuttavia, tutti loro sono accomunati dalla medesima divisione in compartimenti: **compartimento di ingresso** (esso riceve informazioni in input e vi sono il ramo dendritico ed il corpo cellulare) **compartimento d'integrazione** (elabora le informazioni e fornisce una risposta di output e vi sono il corpo cellulare ed il cono di emergenza)

compartimento di conduzione (trasporta la risposta di output al compartimento di uscita del neurone e vi è l'assone)

compartimento d'uscita (invia la risposta in output ad altre cellule e vi sono i terminali assonici)

CELLULE GLIALI: le cellule gliali sono le cellule più abbondanti nel neurone si suddividono in: microgliali, oligodendrociti e astrociti

MICROGLIA: è una cellula fagocitaria che fa parte del sistema immunitario, essa è dormiente e si attiva soltanto nel momento in cui è necessario eliminare l'agente pericoloso all'interno della cellula.

Inoltre, elimina anche i detriti dei neuroni morti

OLIGODENDROCITI: fanno parte del sistema nervoso centrale, contattano più assoni creando delle estroflessioni che li ricoprono a spirale (formano la guaina mielinica)

CELLULE DI SCHWAN: fanno parte del sistema nervoso periferico ed a differenza dei precedenti ricoprono un solo assone.

ASTROCITI: hanno una forma a stella e sono di supporto meccanico al neurone in quanto lo sostengono strutturalmente, inoltre li nutrono tramite la secrezione di sostanze nutritive oppure grazie al **coupling neurovascolare**

coupling neurovascolare= quando, a causa dell'intenso lavoro dei neuroni, gli astrociti mettono in contatto il neurone con i capillari nervosi del sangue inducendolo a produrre più sangue (maggiore flusso sanguigno) e più sostanze nutritive ed O_2 .

Sifonaggio: sifonaggio degli ioni e dei neurotrasmettitori avviene in quanto c'è il rischio essi possano fuoriuscire dalla cellula.

SEGNALI ELETTRICI:

I neuroni generano e ricevono segnali elettrochimici, è possibile rilevare e studiare la parte elettrica di questi segnali mediante l'uso dei microelettrodi e del voltmetro

DIFFERENZA DI VOLTAGGIO (V)= anche detta differenza di potenziale elettrico, è la forza con cui gli elettroni vengono spinti attraverso un circuito.

[vedere sul quaderno/sbobine l'esperimento in particolare]

TIPI DI POTENZIALE:

potenziale di membrana: differenza potenziale elettrico misurabile in una cellula tra il citosol (fluido intracellulare) che ha cariche negative e lo spazio extracellulare che ha cariche positive. Esso è dovuto al principio di **isopotenzialità**.

Secondo questo principio il numero di cariche negative all'interno della cellula deve essere uguale al numero di cariche positive esterne alla membrana cellulare (rispetto alle facce esterne ed interne della membrana cellulare) **QUINDI IL FLUSSO NETTO è NULLO.**

potenziale a riposo: è il potenziale di membrana che la cellula si trova ad avere nel momento in cui non è eccitata, l'interno della membrana è negativo rispetto all'esterno. Nei neuroni si aggira tra i -60 ed i -65 mV.

Potenziale soglia: è il valore soglia che deve essere superato affinché si generi il potenziale d'azione, spesso è presente nel monticolo assonico ed ha valore di -55mV (per il neurone ma in realtà cambia da cellula a cellula)

Potenziale d'azione: è un potenziale elettrico capace di produrre un'inversione di polarità elettrica della membrana delle cellule nervose.

Potenziale di inversione: se in un grafico v-c i punti si dispongono su una retta allora il punto in cui la retta intercetta l'asse delle ascisse corrisponde al valore del potenziale d'inversione. In generale il potenziale d'inversione corrisponde al punto in cui il potenziale intercetta l'asse delle ascisse.

COME SI MUOVONO GLI IONI ALL'INTERNO DELLA MEMBRANA CELLULARE?

Il movimento degli ioni è regolato da due gradienti di tipo diverso: il gradiente di concentrazione ed il gradiente elettrico.

Gradiente di concentrazione: regola il movimento entropico (vanno dove c'è un maggior aumento di entropia) e quindi gli ioni si spostano nella direzione in cui sono meno concentrati.

Gradiente elettrico: regola la forza elettrostatica (quindi la forza di Coulomb) che muove gli ioni, e quindi sarà a livello delle loro cariche. Cariche opposte si attraggono di conseguenza ioni positivi saranno attratti verso gli ioni negativi e viceversa.

La membrana cellulare ha una permeabilità selettiva (in particolare è permeabile al Na ed al k)

All'interno della cellula sono presenti: anioni, cationi (k) e l'anione Cl.

Gli anioni sono anioni immobili che quindi non possono oltrepassare la membrana, di conseguenza vi è una maggiore carica negativa all'interno della membrana rispetto che all'esterno. Affinche ci sia la neutralità elettrica è quindi necessario compensare gli anioni immobili. Come? Con il potassio, si crea infatti una differenza di potenziale che spinge il potassio a muoversi. Avremmo quindi

$$[k_{int}^+] = [A^-] + [Cl_{int}^-] \quad \text{e} \quad [k_{ext}^+] = [Cl_{ext}^-]$$

In particolare, è necessaria una differenza di concentrazione di K che deve compensare gli anioni immobili interni all'esterno della cellula. **K compensa la carica elettrica grazie al gradiente elettrico ma ha spinta opposta rispetto al gradiente di concentrazione** (entra per il gradiente elettrico ma esce per quello di concentrazione).

È possibile calcolare la differenza di potenziale generata con la **legge di Nernst**

Legge di Nernst : $V_{\text{ext}} - V_{\text{int}} = (RT/zf) \ln([C_{\text{ext}}]/[C_{\text{int}}])$

Questa equazione vale con membrana permeabile ad un solo ione.

A $T = 25^\circ$ la differenza di potenziale vale: -58mV

L'equilibrio sarà quindi: $E = (V_{\text{ext}} - V_{\text{int}}) \log_{10}([C_{\text{ext}}]/[C_{\text{int}}])$

SE LA MEMBRANA È PERMEABILE AD UN SOLO IONE ALLORA È POSSIBILE CALCOLARE IL POTENZIALE DI MEMBRANA, accade spesso nelle cellule gliali -soprattutto gli astrociti- in quanto la loro membrana è permeabile solo al potassio.

IONI NEI NEURONI

Nella condizione di stato stazionario la membrana è permeabile a più ioni (Cl, K, Na)

All'interno della cellula vi sono quindi: anioni immobili, un'alta concentrazione di potassio ed una bassa concentrazione di sodio e cloro. Viceversa, all'esterno della membrana cellulare vi è un'alta concentrazione di sodio e cloro ed una bassa concentrazione del potassio.

VALORI POTENZIALE DI EQUILIBRIO DI NERNST (DA SAPERE):

$$E_{\text{K}} = -75 \text{ mV}$$

$$E_{\text{Na}} = +55 \text{ mV}$$

$$E_{\text{Cl}} = -65 \text{ mV}$$

Se, per esempio, il potenziale di membrana è -75 mV allora il flusso netto del potassio sarà nullo, idem per il sodio ed il cloro.

Il potenziale di membrana di un neurone è circa a -65 mV (il flusso netto di Cl è nullo quindi) di conseguenza vi sono flussi di sodio e potassio.

La membrana è poco permeabile al sodio, tuttavia essendo esso più concentrato all'esterno ed ha carica positiva, di conseguenza, tenderà ad entrare per entrambi i gradienti.

Il flusso di Na è moderato.

Il potassio essendo più concentrato all'interno della cellula tenderà ad uscire per il gradiente di concentrazione, ma ha carica positiva -l'interno della cellula è più negativo rispetto all'esterno- quindi tenderà ad entrare per il gradiente elettrico. La forza elettromotrice che spinge lo ione a uscire tuttavia è più piccola dell'alta permeabilità della membrana al potassio QUINDI il gradiente di concentrazione ha la meglio e vi è un flusso medio di potassio in entrata.

Infine, il cloro per il gradiente di concentrazione entra (così come accade al sodio) ma per il gradiente elettrico esce; avendo questi ultimi la stessa intensità il flusso netto del cloro è nullo.

Questa situazione è causata da un potenziale di membrana stazionario (**stato stazionario**): quando il flusso netto sembra non essere nullo ma quello totale lo è. Questo stato necessita di energia per mantenersi e non vi è equilibrio stabile.

Nello stato stazionario più la membrana è permeabile ad uno ione più il potenziale di membrana è vicino al potenziale di Nernst dello ione.

In uno stato stazionario la situazione non sarà mai stabile senza l'energia.

Affinché vi sia continua energia è necessario un enzima: **la pompa sodio-potassio ATPasi** (è una proteina integrale di membrana). Essa spinge 3 ioni Na fuori dalle cellule e fa entrare 2 ioni K, fa quindi un movimento controgradiente. Per funzionare la pompa sodio potassio necessita di energia che ottiene perché idrolizza l'ATP in ADP e fosforo inorganico.

L'azione della pompa fa sì che la situazione non sia simmetrica in quanto il rapporto tra le cariche di Na e K è di 2:1 ma questo permette la non dissipazione del gradiente di concentrazione e contribuisce alla negatività del potenziale di riposo.

Questa pompa è elettrogenica, cioè crea una corrente che aiuta a mantenere la negatività della cellula arricchendola con cariche negative.

Equazione di Goldman-Hodgkin-Katz

Consideriamo ora una membrana con permeabilità a tre specie di ioni (Na, K, Cl) e consideriamo che ognuno di questi ioni abbia una specifica permeabilità (P) allora il potenziale di membrana sarà:

$$V_m = (RT/f) \ln \left[\frac{P_{K_{ext}}[K_{ext}] + P_{Na_{ext}}[Na_{ext}] + P_{Cl_{ext}}[Cl_{ext}]}{P_{K_{int}}[K_{int}] + P_{Na_{int}}[Na_{int}] + P_{Cl_{int}}[Cl_{int}]} \right]$$

Quindi maggiore è la permeabilità relativa ad uno ione rispetto ad un altro e più vicino è il potenziale di membrana al potenziale di equilibrio dello ione.

FORZA ELETTROMOTRICE

La fem è la differenza tra il potenziale di membrana e l'equilibrio di un dato ione

$$Fem\ K = V_m - E_k \text{ (e così per ogni altro singolo ione)}$$

Rispetto alla corrente I avremmo che:

$$I = fem/R = fem \times \text{la conduttanza (g)} = V/R$$

SEGNALI NERVOSI:

I segnali nervosi sono il modo in cui il cervello codifica le informazioni esterne, cioè il segnale nervoso è la variazione nel tempo del potenziale di membrana rispetto al potenziale di riposo.

Sono i segnali nervosi che il neurone crea nel momento in cui viene eccitato/inibito

Avendo appurato cosa è il potenziale di riposo (il potenziale di membrana quando non sono attivi fenomeni)

In questa situazione i segnali nervosi creati dal neurone possono essere:

segnali di iperpolarizzazione: variazione del potenziale di membrana verso valori più negativi;

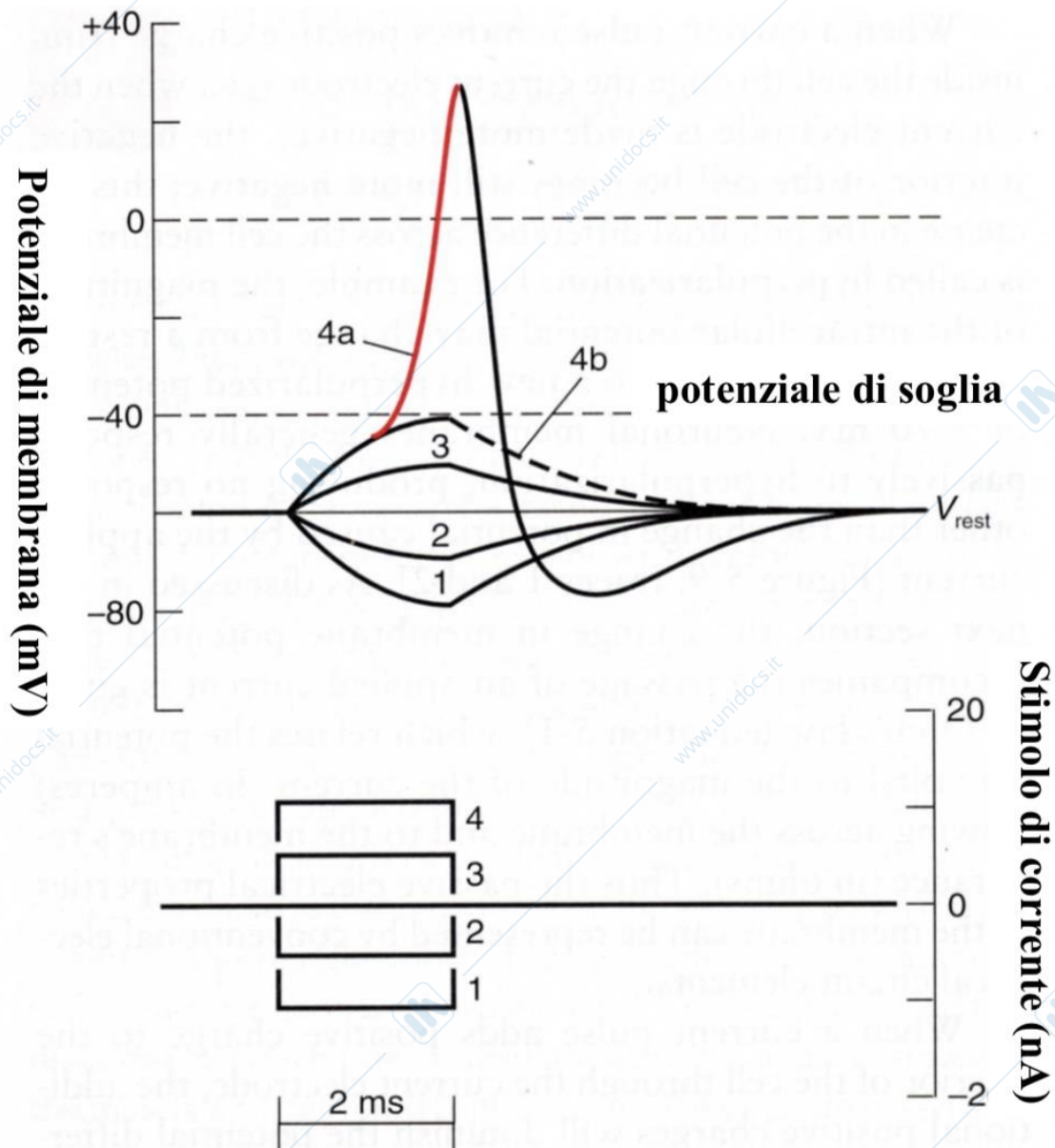
segnali di depolarizzazione: variazione del potenziale di membrana verso valori più positivi

per studiare i segnali nervosi è necessario iniettare/togliere elettricità alla cellula tramite un microelettrodo

come la fisica ci spiega la corrente si muove in un verso, nella cellula segue il verso delle cariche positive. Quindi:

corrente uscente: le cariche positive escono dalla cellula oppure cariche negative che entrano nella cellula ed è **iperpolarizzante**.

corrente entrante: le cariche positive entrano nella cellula o cariche negative che escono dalla cellula ed è **depolarizzante**



consideriamo di voler studiare cosa succede alla cellula se iniettiamo corrente: innanzitutto è palese che l'andamento del potenziale di membrana non è rettangolare come quello della corrente ma è una curva.

Nella **traccia 1** si nota come il potenziale di riposo diminuisce in quanto la corrente (secondo grafico) è uscente e di conseguenza anche le cariche positive quindi la cellula si negativizza

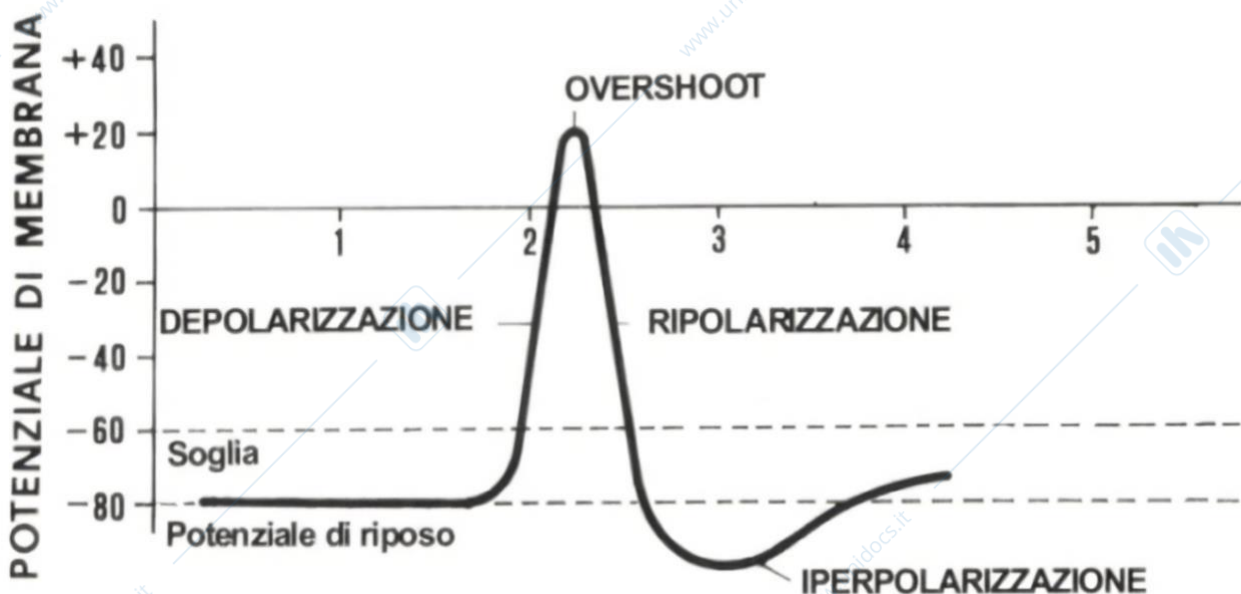
Lo stesso vale per la **traccia 2**.

L'andamento del potenziale di riposo cambia invece nella **traccia 3**, esso infatti aumenta perché è in atto una depolarizzazione in quanto la corrente è entrante e quindi la cellula si positivizza

Con la **traccia 4** si ha un eventuale potenziale di azione solo nel caso in cui la depolarizzazione superi il valore soglia.

POTENZIALE D'AZIONE

Il potenziale d'azione fu scoperto da Hodgkins, Huxley e Katz (nobel per la medicina nel 1963), i modelli precedenti del potenziale di azione (basati sul break down) non tenevano in considerazione l'iperpolarizzazione postuma



L'overshoot è l'inversione di polarità del potenziale (da valori positivi a negativi e da negativi a positivi)

Il potenziale d'azione si compone di 3 fasi:

1. Fase 0 ovvero quando la depolarizzazione supera la soglia, quindi quando si innesta il potenziale
2. Fase ascendente: dove grazie alla depolarizzazione partendo dal valore soglia il potenziale di membrana ha valori sempre più positivi
3. Fase discendente dove vi è una ripolarizzazione della membrana che la porta ai valori negativi del potenziale di riposo (in molti potenziali questa fase porta ad una **iperpolarizzazione postuma ovvero un'iperpolarizzazione che porta a valori ancora più negativi del potenziale di riposo**)

Il potenziale di riposo è seguito da due **periodi refrattari** ipotizzati da Hodgkin ed Huxley.

Essi ipotizzavano che una parte delle conduttanze del potassio ed una parte delle conduttanze del sodio siano voltaggio-dipendenti: ovvero sono dei cancelli che si aprono/chiodono in base al valore del potenziale di membrana. In particolare, essi sono **direttamente proporzionali al valore del potenziale di membrana** quindi se il voltaggio aumenta allora anche il valore delle due conduttanze aumenta.

- Se il potenziale di membrana si **depolarizza** (va verso valori più positivi) allora i cancelli voltaggio-dipendenti del **potassio e del sodio** si **aprono**
- Se il potenziale di membrana si **iperpolarizza** (va verso valori più negativi) allora i cancelli voltaggio-dipendenti sono **chiusi**.

Loro ipotizzano anche un ciclo a feedback sia per il sodio che per il potassio durante la depolarizzazione

Il feedback è un ciclo causa/effetto

FEEDBACK DEL SODIO

È a feedback positivo

- Avviene la depolarizzazione
- Aumenta la conduttanza del sodio
- Il sodio entra nella cellula che la depolarizza ulteriormente
- La cellula si depolarizza di nuovo e riprende il ciclo

FEEDBACK DEL POTASSIO

È un feedback a risposta negativa

- Avviene la depolarizzazione
- Aumenta la conduttanza del potassio
- Il potassio esce quindi l'interno della cellula si ripolarizza, in particolare si iperpolarizza

Entrambi questi cicli sono attivi simultaneamente e corrispondono alla fase 1 del potenziale d'azione

Se il feedback positivo del sodio è **maggiore** della somma del feedback del potassio e delle correnti di Lickitch allora si avrà il potenziale d'azione, altrimenti dopo la depolarizzazione la cellula si ripolarizzerà tornando al valore del potenziale di riposo.

Non è stato possibile verificare l'ipotesi dei due scienziati in quanto non era possibile sapere il valore delle conduttanze del sodio e del potassio.

Questo fino alla scoperta della tecnica del **voltage clamp**

VOLTAGE CLAMP

Vengono utilizzati 3 elettrodi (uno esterno, uno interno alla cellula ed uno posto nella membrana della cellula) collegati ad un amplificatore a due ingressi (uno per il potenziale di membrana ed uno per il potenziale di comando deciso dal comandante).

Se per esempio il potenziale di membrana è -60 mV ed il potenziale di comando è -40 mV l'amplificatore misurerà la loro differenza e inietterà una corrente con valore il risultato della differenza.

Se l'interno è iperpolarizzato allora la corrente sarà depolarizzante

Se l'interno è depolarizzato allora la corrente sarà iperpolarizzante

Questo sistema è molto più veloce della cellula che quindi non riesce a far partire il potenziale d'azione, in questo modo il potenziale di membrana rimane sempre costante perché interviene il sistema

Grazie all'utilizzo di un amperometro è possibile registrare le correnti presenti nella cellula e quindi di spezzare il feedback.

È possibile visualizzare queste correnti ma non è possibile distinguerle per questo vengono soministrate alla cellula sostanze tossiche che bloccano le conduttanze voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio: la TTX e la TEA

TTX: tetradotossina, blocca le correnti del sodio ma non del potassio che sono uscenti e iperpolarizzanti; sono attive per tutto il tempo in cui la membrana è depolarizzata e sono tardive (lente) infatti si attivano al superamento del potenziale di soglia.

TEA: tetraetilammonio, blocca le conduttanze K ma non quelle del sodio; si ha quindi una corrente entrante e depolarizzante precoce, si attiva velocemente a differenza del potassio.

È una corrente **inattivante**, ovvero si spegne da sola anche se lo stimolo è ancora presente

Come termina il potenziale d'azione?

Quando si arriva al picco del potenziale d'azione le correnti sodio iniziano ad inattivarsi mentre le correnti potassio stanno lentamente per aprirsi. C'è quindi una ripolarizzazione e la fase discendente del potenziale d'azione.

CORRENT CLAMP

vi sono 3 elettrodi e c'è ciclo a feedback elettronico. scelgo la corrente da iniettare nella cellula con un elettrodo, poi gli altri due elettrodi misurano il potenziale di membrana a quella corrente scelta.

MA DA DOVE PASSANO GLI IONI NELLA MEMBRANA?

Huxley e Hodgkins parlavano di "cancelli" in grado di capire il valore di potenziale di membrana grazie a delle correnti di cancello di debole intensità.

Quelli che loro chiamavano cancelli sono in realtà dei **canali ionici**

Canali ionici= proteine integrali di membrana formate da una o più subunità i quali presentano un poro acquoso che le attraversano, questo permette agli ioni di passare nella membrana cellulare senza passare per i lipidi.

I canali ionici sono suddivisi in:

- per selettività (a uno ione oppure a più ioni di medesima carica)
- per meccanismi di apertura
- per cinetiche di attivazione
- per presenza di inattivazione
- per sensibilità a particolari sostanze che li bloccano.

b) meccanismi di apertura dei canali ionici

- esclusione sterica di tipo meccanico** è data dalle dimensioni del filtro di selettività che non fa passare ioni più grandi in canali di selezione per ioni più piccoli (per esempio K è più grande di Na)
- esclusione elettrostatica** nel poro acquoso vi sono cariche di segno opposto agli ioni destinati per quel canale di selezione. Quindi i canali selettivi per i cationi avranno cariche di segno opposto (cariche negative) e viceversa per gli anioni.
- Selezione del guscio di idratazione** secondo la quale gli ioni non possono passare nei canali ionici di ioni più grandi. il canale ionico per il sodio è diverso da quello per il potassio in quanto questi due elementi hanno grandezze diverse, gli ioni in soluzione sono in uno stato di idratazione e quindi in acqua il sodio è attirato dalle molecole di ossigeno delle molecole di acqua e quindi si forma intorno a lui una sfera di ioni idrogeno che viene raddoppiata sempre perché al Na si lega l'ossigeno

di nuovo e quindi si forma un'altra conformazione sullo ione che lo porta ad avere questo guscio di idratazione. Quest'ultimo non gli permette di passare per il poro acquoso perché risulterà troppo grande, deve quindi deidratarsi. La deidratazione è fornita dall'interazione elettrostatica con cariche parziali di segno opposto. Quindi lo ione si idrata, poi nel poro entra in contatto con elementi di cariche parziali opposte e perde il suo guscio, ma solo gli ioni più grandi riescono a contattare un numero sufficiente di elementi per deidratarsi quanto basta per passare nel foro (come il K per esempio); gli ioni più piccoli invece hanno una maggiore forza elettrostatica e quindi non riescono a liberarsi completamente del guscio, sono quindi troppo grandi per passare nel poro acquoso.

In generale i canali si suddividono in due grandi categorie: canali **attivi** e canali **passivi**

I canali **passivi** sono sempre aperti e sono responsabili del potenziale di riposo

I canali **attivi** si aprono e si chiudono in presenza di stimoli nervosi e sono divisi in categorie diverse:

canali ionici attivi a controllo da ligando: nel momento in cui il ligando (che può essere una specifica molecola) non è presente allora il canale è chiuso; ma se il ligando è presente allora si legherà ai siti di legame del canale con legami deboli e/o forze deboli ed elettrostatiche provocando un cambiamento conformazionale nel canale nella struttura terziaria e/o quaternaria.

Canali ionici attivi a controllo meccanico: sono canali che hanno forze trasversali oppure longitudinali che tirano o premono la membrana causandone il cambiamento conformazionale delle strutture terziarie e quaternarie

Canali ionici attivi a voltaggio dipendenti: loro sono molto importanti per il feedback positivo del sodio ed il feedback negativo del potassio e per il potenziale d'azione. + vedi canali ionici a voltaggio dipendenti del sodio -prima parte-

Canali ionici attivi di fosforilazione: vi è un legame covalente della fosfochirasi, il sito di fosforilazione è posto verso l'interno della membrana.

Canali ionici attivi a voltaggio dipendente del sodio: sono canali che si aprono o si chiudono in base al voltaggio di membrana. In questi canali è molto importante il segmento S4. Dato che la cellula a riposo ha molte cariche negative (molte di più rispetto a quelle positive) ed il segmento S4 ha carica positiva esso viene attratto da una forza di coulomb verso l'interno della cellula. Nel momento in cui nella cellula vi è in corso la depolarizzazione il segmento percepisce una forza minore di conseguenza nonostante sia in parte minima attratto dalla cellula subisce una forza meccanica che lo spinge verso l'esterno. Il movimento del segmento è vincolato, quindi è solo parziale e quindi al posto di una traslazione fa una roto-traslazione, un movimento molto piccolo che permette però il cambiamento conformazionale dei canali.

Ma la corrente del sodio ha la particolarità di potersi inattivare; essa scompare infatti grazie al meccanismo di **ball and chain**: in pratica un globulo della proteina è attaccato ad una catena legata al canale ionico del sodio. In condizioni di canale chiuso la palla è lontana dal canale e la catena è distesa; quando il canale si apre la catena inizia a muoversi avvicinando la palla all'imboccatura del canale, questo movimento avviene fin quando la palla non entra nell'imboccatura del canale bloccandone così il passaggio. In questo modo il canale rimane aperto (perché lo stimolo ancora è presente) ma non passa più corrente, si ha quindi l'inattivazione del canale sodio.

La disinattivazione avviene durante l'iperpolarizzazione della cellula quando il canale voltaggio dipendente del sodio si chiude -a causa della mancanza dello stimolo- e la palla si stacca dal canale di passaggio.

[il segmento S4 è il quarto segmento dell'enzima transmembrana, è un'alfa-elica con numerosi amminoacidi basici a carica positiva]

PERIODO REFRAATTARIO

Ci sono due tipi di periodi refrattari, ognuno dei due dura circa due millisecondi anche se la variazione di tempo cambia da neuroni a neuroni

Periodo refrattario assoluto:

durante questo periodo refrattario non vi è potenziale d'azione ed i canali sodio-voltaggio dipendenti sono completamente inattivi e quindi vi è potenziale d'azione perché i canali di voltaggio sono ancora aperti ma il canale sodio voltaggio-dipendenti sono inattivi.

Periodo refrattario relativo:

è il periodo in cui le conduttanze del potassio sono maggiori rispetto alla norma, di conseguenza anche il potenziale di soglia è più alto ciò causa la necessità di una maggiore depolarizzazione della cellula per permettere il potenziale d'azione, nel mentre il canale voltaggio dipendente del sodio si sta chiudendo quindi si sta disinattivando.

Perché è necessario un periodo refrattario?

- L'inattivazione dei canali sodio voltaggio dipendenti pone una clausola sulla successiva depolarizzazione della cellula: se la cellula si depolarizza subito dopo il termine di un potenziale d'azione allora non si innesca il ciclo a feedback positivo del sodio, la conduttanza del potassio in questo modo aumenta

CURVE CORRENTE-VOLTAGGIO:

le curve corrente-voltaggio sono una tecnica sperimentale usata per osservare i canali.

Inizialmente viene isolata una porzione di membrana con lo stesso tipo di canali, alla faccia interna ed esterna della membrana vengono imposte delle cariche. quando si avranno i valori del potenziale di membrana verranno disegnati sul grafico.

La corrente è sull'asse delle ordinate (y) mentre il voltaggio sull'asse delle ascisse (x); spesso i punti si dispongono su una retta; quindi, lo sperimentatore può interpolare con una regressione lineare affinché venga tracciata una retta che li interseca tutti.

È molto importante il coefficiente angolare di questa retta: più la retta è inclinata -m alto- più grande sarà la conduttanza dei canali in quanto **il coefficiente angolare è direttamente proporzionale alla conduttanza della popolazione dei canali.**

Il valore in cui la retta intercetta l'asse delle ascisse rappresenta il valore soglia che viene poi superato: in questo modo la corrente -che era entrante- diventa uscente la somma di tutte le correnti che passano per il canale è nulla, infatti si ha **corrente netta nulla**. il potenziale in cui avviene questo fenomeno è detto **potenziale d'inversione.**

COSA SUCCEDDE SE LA MEMBRANA È PERMEABILE AD UN SOLO IONE?

Il flusso netto e lordo della corrente è nullo, di conseguenza il potenziale di inversione corrisponde al potenziale di nernst

Caratteristiche di membrana:

le caratteristiche elettrofisiologiche di membrana dipendono dal numero e dal tipo di canali ionici inseriti in un tratto di essa.

Alcuni canali sono presenti solo in alcune zone speciali della cellula (come il canale del sodio presente nel monticolo assonico), altri in ognuna di esse (come il canale ionico del potassio)

I canali del sodio hanno massima concentrazione nel monticolo assonico, per questo -grazie al ciclo feedback positivo Na- la soglia del potenziale di soglia è più bassa, quindi c'è maggiore probabilità che il potenziale d'azione si sviluppi in quella zona.

(c'è un'alta concentrazione di sodio anche nell'assone)

Oltre al numero ed ai tipi di canali ionici presenti, un'altra proprietà della membrana cellulare è l'adattamento: essa è una proprietà presente solo in alcuni neuroni, nel caso manchi allora il neurone produrrà continuamente potenziale d'azione.

È una proprietà attiva della membrana ed è fondamentale all'cervello in quanto in sua assenza sarebbe sopraffatto dalle informazioni continuamente trasmesse dai sensi.

L'adattamento avviene con i canali potassio-calcio dipendenti: fanno passare il potassio e si aprono quando la concentrazione di calcio è troppo alta.

Solitamente vi è una bassa concentrazione di calcio nella cellula; tuttavia, durante il potenziale d'azione il citosol viene inondato di calcio, a questo punto i canali k-calcio dipendenti (con sito di legame interno, e ligando dipendenti solo al calcio) si aprono e fanno uscire il calcio ed entrare il potassio.

Canali calcio voltaggio dipendenti

Essi sono chiusi se la cellula è depolarizzata, aperti se non è depolarizzata.

Si distinguono tra:

- Canali ad alta soglia= presenti nei terminali sinaptici di tutte le cellule nel compartimento d'uscita con voltaggio maggiore di -40 mV. Sono responsabili della concentrazione di calcio nel citosol; si dividono in canali L presenti a livello cardiaco, muscolare, cerebrale responsabili della contrazione cardiaca e della liberazione di neurotrasmettitori, sensibili alle diidropiridine, e canali N responsabili del signaling neuronale, ed insensibili alle diidropiridine.
- Canali a bassa soglia= solo in cellule specializzate con voltaggio minore di -50 mV. Sono responsabili dell'attività ritmica di cellule cardiache e nervose e dell'eccitabilità dei neuroni.

CONDUZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE:

una volta innescato il potenziale d'azione si espande fino a raggiungere tutte le zone della membrana, il modo in cui il potenziale si espande è detto **elettrotonico** in quanto la propagazione del potenziale si attenua a mano a mano che ci si allontana dalla zona di origine.

In particolare, una volta innescato il potenziale il punto dove avviene è depolarizzato, ovvero vi è una prevalenza di cariche positive; esso poi si espande in modo intracellulare andando ad interessare anche quelle zone della cellula lontane dal punto di innesto, e quindi cariche negativamente. La propagazione si attenua perché le cariche positive entrate sono diluite all'interno della cellula sia perché escono dalla membrana tramite i canali passivi di Licheg. Di conseguenza l'influenza della propagazione elettrotonica sarà ininfluente nelle zone molto lontane dall'origine del potenziale d'azione.

La rapidità con cui la depolarizzazione si attenua con la distanza dal punto iniziale può essere espressa con la costante di spazio

Costante di spazio (λ)= distanza in cui la depolarizzazione si è attenuata al 37% del valore iniziale.

Essa è direttamente proporzionale alla resistenza transmembrana ed alla velocità, dipende dalle dimensioni dell'assone. **Influisce sul diametro dell'assone e sulla mielinizzazione.** Se il diametro dell'assone è grande allora anche la tensione assonica è grande, quindi diminuisce la resistenza intrasstipi perché ci sono più vie da percorrere quindi la velocità del potenziale sarà maggiore (viceversa se il diametro è piccolo diminuisce la resistenza transmembrana)

Ci sono due resistenze in gioco:

R_a = resistenza intrassonale, resistenza nel muoversi lungo l'assone in modo longitudinale

R_m = resistenza transmembrana, resistenza delle cariche nell'attraversare la membrana.,

una volta che in un punto del neurone si è generato un potenziale d'azione per diffusione le cariche positive si muovono lungo l'assone spandendo la depolarizzazione fino a diluirsi e/o uscire dalla cellula. È quindi una propagazione passiva a breve raggio a cui segue la rigenerazione, fenomeno attivo.

Ricapitolando se c'è potenziale d'azione in un punto in quel punto c'è inversione di polarità e nelle zone limitrofe vi è depolarizzazione. Una porzione centrale è tanto depolarizzata da aver superato il valore soglia ed in tutta questa zona vi è l'innescò di un nuovo potenziale d'azione. La rigenerazione avviene nel punto più lontano dall'origine del potenziale di azione dove esso è ancora sopra il valore soglia.

Si rigenera potenziale d'azione sempre uguale a sé stesso.

DIREZIONE DI PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE

IL potenziale d'azione viaggia in un unico senso: nasce nel monticolo assonico e percorre l'assone fino al terminale assonico. Non è possibile che biologicamente percorra entrambi i sensi a causa del periodo refrattario assoluto (**unidirezionalismo**), quindi il potenziale d'azione è generato a valle della propagazione, non a monte.

DIMOSTRAZIONE ALGEBRICA DELL'ATTENUAZIONE ESPONENZIALE DELLA PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE DELL'ASSONE

$$V(x) = V_0 e^{-x/\lambda}$$

$$\text{Se } x = \lambda \quad V_0(\lambda) = 0.37 V_0 \text{ (circa } 1/3)$$

X= punto della membrana

$$\lambda = \text{costante di spazio} = \sqrt{R_m / R_a} = \sqrt{\pi r^2 / 2\pi r}$$

MIELINIZZAZIONE

Alcuni neuroni sono ricoperti da mielina, hanno quindi questa guaina mielinica proto-lipidica formata al 30% da proteine e 70% da lipidi (glicofosfolipidi o fosfolipidi modificati). Essa è un'isolante dell'elettricità. E produce una conduzione saltatoria in quanto ricopre solo alcune zone del assone (internodi) lasciando liberi i nodi di ranvier dove spesso è presente la pompa sodio-potassio.

Ha tre effetti diversi:

1. Aumenta l'efficacia della propagazione del potenziale d'azione in quanto aumenta la costante di spazio (λ) e quindi la resistenza transmembrana. Ciò avviene perché la membrana è come un conduttore a circuito rc, in questo modo la corrente che attraversa la membrana è separata in componente resistiva capacitiva.

$$I = I_{cap} + I_{res}$$

$$I = C_m dV/dt + V(t)/R_m$$

$$V(t) = IR_m - R_m C_m dV/dt$$

Risolvo eq. Diff.

$$V(t) = R_m I (1 - e^{-t/\tau})$$

τ (tau) è la costante di tempo che mi dice le variazioni nel tempo progressive del potenziale d'azione, nel grafico rappresenta la sua smussatura infatti viene anche chiamata grado di smussatura: se la smussatura è bassa la costante è piccola e la risposta del potenziale sarà simile a quella della corrente (nel grafico) maggiore è la costante di tempo maggiore è la smussatura. Il potenziale d'azione arrivare al 63% del valore finale.

Doppia smussatura: si ha quando vengono combinati gli effetti di λ e τ , ovvero vi sono variazioni nel tempo progressive e risposte nello spazio sempre più attenuate.

La membrana viene vista come un capacitatore (rispetto al circuito rc) in quanto ha un sottile strato dielettrico poste in due zone di soluzione elettrolitica vicine; dunque, è molto efficace in quanto vi è accumulo di cariche su entrambe le facce della superficie. La mielina si dispone sulla superficie della membrana allontanando le due facce della membrana: quella interna dell'assone e quella esterna del tessuto protolipidico, diminuisce la capacità del condensatore e di conseguenza anche τ , quindi il potenziale d'azione si rigenera e si propaga più velocemente.

2. La mielina garantisce anche la sicurezza della conduzione del potenziale in quanto aumentando la resistenza transmembrana riduce la perdita verso l'esterno della corrente. Inoltre (come dirò in seguito) la conduzione sull'assone mielizzato è saltatoria di conseguenza anche se un nodo di ranvier è danneggiato il potenziale potrà essere trasportato al nodo successivo e così via.
3. Inoltre, ha un alto risparmio energetico, il maggiore consumo di energia nei neuroni è dato dalla pompa sodio-potassio la quale usa atp per pompare sodio e potassio contro-gradiente.

La mielina riduce la capacità di membrana quindi ci saranno meno cariche da far entrare/uscire di potassio e sodio, di conseguenza verrà usata meno energia che verrà usata solo nei nodi di ranvier.

Per riconoscere quando un assone è mielizzato oppure no è possibile verificare la sua velocità di propagazione del potenziale: gli assoni mielizzati avranno una velocità di 20-100 m/s, se è assente allora la velocità sarà di circa 0,5-2 m/s. inoltre, la mielina è legata anche al diametro dell'assone: più il diametro è grande più le fibre non mielizzate e mielizzate saranno veloci.

La teoria di Muller: lui studiò i codici di trasmissione degli impulsi nervosi, arrivando a verificare che gli impulsi nervosi dentro il nervo codificano per la presenza di uno stimolo, lui pensava che quest'ultimo venisse codificato dal tipo di nervo (il nervo uditivo porta uno stimolo uditivo) per questo chiamò la sua

teoria "teoria dell'energia specifica del nervo". In realtà non dipende dal tipo di nervo ma da dove va a finire il nervo: se in campo visivo, uditivo, ecc...

Ai tempi dello scienziato si pensava che in un nervo potessero passare più stimoli di tipo diverso e che il cervello fosse in grado di riconoscerli perché essi si auto-dichiaravano.

Codificazione degli stimoli nervosi: essi vengono codificati attraverso una rappresentazione di tipo analogico scoperta da Lord Adrian, vengono codificati tramite la frequenza di scarica ed il timing (intervallo di tempo tra un potenziale d'azione ed un altro).

Il codice di frequenza di scarica spiega come la cellula codifica per intensità del segnale nervoso: più lo stimolo sarà intenso più lo sarà anche il potenziale del recettore. Se quest'ultimo supera il potenziale di soglia allora si avrà potenziale d'azione. Nella cellula presinaptica quindi più la frequenza dello stimolo sarà alta più ci sarà rilascio di neurotrasmettitori da parte delle vescicole; viceversa nella cellula post sinaptica. Esso dipende dall'attivazione dei EPSP (afferenze eccitatorie).

Il codice di temporizzazione (anche detto timing) è la distanza temporale della propagazione dei vari potenziali d'azione (ISI). Dipende dall'attivazione dei IPSP in quanto se sono attivati durante il potenziale d'azione la distanza tra un potenziale ed un altro non è più costante ma varia.

È molto importante anche la localizzazione delle sinapsi: questa dipende dal sistema source(dove nascono le sinapsi)-sink(dove escono le sinapsi) solitamente le sinapsi EPSP sono sul corpo cellulare o sui dendriti del neurone, per agire sul monticolo assonico le correnti delle sinapsi EPSP devono percorrere tutta la cellula e nel mentre ritrovarsi delle sinapsi inibitorie aperte, quindi la corrente sinaptica delle EPSP esce dalla cellula non agendo più sul potenziale d'azione.

CAPITOLO II: comunicazioni tra neuroni

I neuroni lavorano sempre insieme gli uni con gli altri andando a formare i circuiti neuronali nei quali si scambiano informazioni, le elaborano e le inviano ad altri neuroni.

La loro comunicazione avviene mediante le sinapsi.

Le sinapsi possono essere di due tipi: sinapsi elettriche e sinapsi chimiche

Sinapsi chimiche:

sono costituite da un terminale pre sinaptico (che è il compartimento d'uscita del neurone, ovvero il terminale assonico) ove vi sono presenti vescicole sinaptiche: delle vescicole con all'interno un neurotrasmettitore alcune di esse sono più vicine alla membrana per questo prendono il nome di vescicole innescate, un terminale post sinaptico (che è il compartimento d'ingresso del neurone, quindi il soma o l'albero dendritico) ed un vallo sinaptico posto tra i due terminali. Sono comuni nei vertebrati, nell'uomo si trovano nella corteccia cerebrale.

Queste sinapsi si attivano solo con il potenziale d'azione e contengono canali calcio voltaggio dipendenti ad alta soglia nel terminale pre sinaptico.

Quando arriva il potenziale d'azione le vescicole vicino alla faccia della membrana si fondono con essa rilasciando i neurotrasmettitori nel vallo sinaptico, il neurotrasmettitore diffonde fino ad arrivare al terminale post sinaptico dove vi è un recettore a cui si lega, producendo così una risposta post-sinaptica. Sono molto lente rispetto alle sinapsi elettriche ed hanno tipi di risposta diversi:

- Se la cellula pre sinaptica si iperpolarizza allora la cellula post sinaptica non produce nessun effetto.
- Se la cellula pre sinaptica si depolarizza ma il valore è sottosoglia allora non c'è effetto nella cellula post sinaptica

— Se nella cellula avviene una depolarizzazione sopra il valore soglia allora vi è una risposta nella cellula post sinaptica.

Quando il potenziale d'azione arriva al terminale pre sinaptico attiva i canali del calcio voltaggio-dipendenti, lo ione divalente per il suo gradiente elettrico entrerà nel terminale pre sinaptico ed indurrà la fusione delle vescicole con la membrana. Più calcio entra e più neurotrasmettitore verrà rilasciato.

Vengono usate per amplificare il segnale nervoso

Sinapsi elettriche:

sono molto comuni nei invertebrati, nei vertebrati sono presenti nelle strutture sottocorticali. Esse formano una continuità citoplasmatica tra la cellula pre sinaptica e la cellula post sinaptica: cioè i citoplasmici delle due cellule sono in comunicazione tra loro grazie alle sinapsi le quali sono formate da giunzioni comunicanti dette gap junction.

Una gap è formata da due connessioni dette emicanali, ciascun canale è fatto da 6 subunità dette connesine le quali sono molto sottili. I canali sono aperti ma possono essere modulati attraverso la modulazione del pH (in particolare attraverso la sua diminuzione i canali si chiudono) e l'aumento del calcio

Il segnale nervoso si trasmette direttamente ed in modo molto veloce dalla cellula pre sinaptica a quella post attraverso le giunzioni.

Inoltre, le sinapsi elettriche, a differenza di quelle chimiche, sono bidirezionali: la comunicazione può andare dalla pre sinaptica alla post sinaptica e viceversa.

Vengono usate per sincronizzare le risposte di ampie popolazioni neuronali.

Hanno meno dispendio di energia rispetto a quelle chimiche ma la loro modulazione è ridotta.

Sinapsi neuromuscolare:

anche detta giunzione neuromuscolare, viene compiuta dal motoneurone inferiore sui muscoli.

L'assone del motoneurone si ramifica in terminali assonici che contattano la fibra muscolare su cui le creste raccolgono il neurotrasmettitore rilasciato ovvero l'acetilcolina (Ach).

I recettori sul terminale post sinaptico producono quasi sempre una depolarizzazione sopra soglia.

La variazione di potenziale sul terminale post sinaptico prende il nome di potenziale di placca, anche chiamato potenziale post sinaptico.

COSA SUCCEDE? Il potenziale d'azione arriva nel terminale pre sinaptico, apre i canali del calcio ad alta soglia e fa fondere le vescicole con la membrana che rilasciano acetilcolina che quando entra in contatto con i recettori allora viene prodotto il potenziale di placca.

Se il potenziale di placca supera il potenziale di soglia allora viene attivato il feedback positivo del sodio, le conduttanze sodio si aprono quindi lo ione entra e produce potenziale d'azione.

Se l'acetilcolina rimanesse nel vallo a trasmettere allora si avrebbe una trasmissione continua che porta alla condizione di tetano, questo viene impedito da:

- ❖ Meccanismo di diffusione: il neurotrasmettitore diffonde fuori dal vallo sinaptico perdendosi nel liquido extracellulare.
- ❖ Meccanismo di degradazione: l'enzima acetilcolina esterasi è presente sulla membrana la quale scinde (idrolizza) l'acetilcolina in colina ed acido acetico
- ❖ Meccanismo di riassunzione: la cellula presinaptica recupera l'acetilcolina rimpiopandola all'interno della cellula dentro le vescicole sinaptiche.

COMPLESSO SNAIRE:

di questo processo fanno parte le proteine T-SNARE (presenti sulla faccia interna del terminale presinaptico) e V-SNARE (presenti sulla membrana esterna delle vescicole sinaptiche) queste due proteine interagiscono tra di loro per formare il complesso snare ed agiscono anche se il calcio non è presente nella cellula forzando la vescicola ad essere molto vicina alla membrana.

Se il canale calcio voltaggio dipendente si apre il calcio lega al complesso snare inducendo un cambiamento conformazionale che spinge la vescicola innescata (fa parte del sottogruppo di vescicole innescate, chiamate così perché vicine alla membrana del terminale presinaptico) con forza verso la membrana, così si fondono. Tutto questo si svolge nella zona attiva dove sono presenti sia i canali calcio che i complessi snare. Alcune esotossine bloccano il complesso snare: botulino e tetano.

Recettori post-sinaptici:

essi si dividono in recettori ionotropici e metabotropici

R. IONOTROPICI: sono responsabili di risposte rapide e sono canali ligando dipendenti e formano con il neurotrasmettitore legami deboli che inducono un cambiamento conformazionale che permette agli ioni di passare nel poro di selettività. Sono attivi e regolati, cioè sono chiusi se non è presente il neurotrasmettitore e aperti se è presente nel vallo.

Nella sinapsi neuromuscolare il recettore è nicotino, attivati dalla nicotina recepisce per l'acetilcolina.

I nomi dei recettori sono dati in base al loro agonista.

Agonista= sostanza artificiale osservata sperimentalmente durante la sua interazione con il recettore producendo lo stesso effetto del neurotrasmettitore ma più intenso.

Antagonisti: sostanze che riducono/bloccano l'azione del neurotrasmettitore su uno specifico recettore sinaptico.

R. METABOTROPICI: seguono uno schema preciso, è più lento del recettore ionico, consuma più energia tuttavia da risposte più dettagliate, è facilmente modulabile ed è responsabile dell'amplificazione del segnale.

- Il primo messaggero (neurotrasmettitore) viene rilasciato nel vallo sinaptico;
- Nel vallo il primo messaggero si lega ad un recettore il quale a sua volta si lega ad un trasduttore sul lato interno della membrana
- Il trasduttore si attiva, il trasduttore è la proteina G (chiamata così perché lega la proteina gtp e gdp) è una molecola energetica che ha tre subunità: alpha, beta, gamma. Quando viene attivata vi è un cambiamento conformazionale che la divide in due: alpha e beta-gamma
- Il trasduttore attiva l'effettore primario legando alpha ad esso
- L'effettore primario sintetizza il secondo messaggero

- Il secondo messaggero attiva l'effettore secondario tramite l'aumento della propria concentrazione. L'effettore secondario è la proteinchinasi - può essere anche una proteinfosfotasi – essa blocca/chiude o apre i canali.

Recettore ionotropico NMDA e non NMDA e recettore m-glu-r

Sono recettori ionotropici del glutammato (quelli metabotropici sono i recettori mglur, molto presenti negli invertebrati) hanno questo nome perché il loro agonista più forte è l'NMDA. Sono sia ligando dipendenti che voltaggio dipendenti

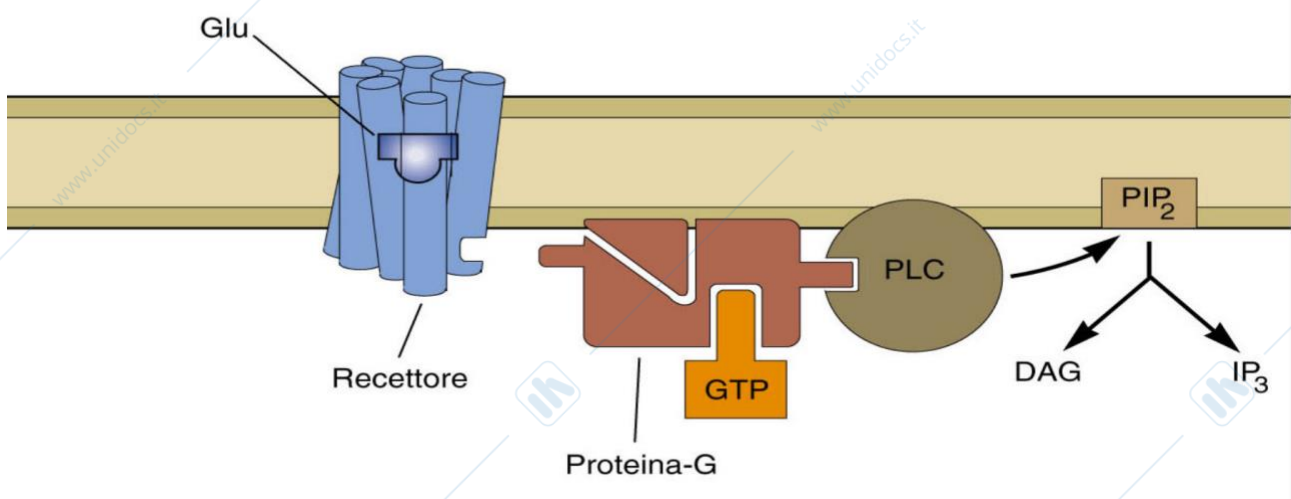
NMDA: L'apertura del recettore canale NMDA avviene solo se l'azione del glutammato coincide con la depolarizzazione del neurone postsinaptico. Questo recettore-canale è quindi un esempio pressoché unico di canale sia ligando-dipendente che voltaggio-dipendente ed è un perfetto detentore della correlazione fra l'attività del neurone pre e postsinaptico (questa fu una teoria di Thomas Hebb). Oltre che per il glutammato ha un sito di legame esterno per la glicina; il sito di legame interno ha un poro per lo ione zinco e lo ione magnesio. Il loro antagonista è l'apv e sono molto veloci a chiudersi.

DETENTORE DI COINCIDENZA: questi recettori si attivano quando sia il terminale pre sinaptico che il terminale post sinaptico sono depolarizzati; al poro del sito di legame interno sono presenti zinco e magnesio (il magnesio è uno ione divalente) questi vagano per il poro respingendo i cationi che tentano di entrare. Durante la depolarizzazione il magnesio esce, in questo modo il glutammato permette allo ione calcio di entrare.

NON-NMDA: hanno un solo sito di legame esterno per il glutammato, sono molto lenti a chiudersi ed il loro agonista è l'ampa. Si dividono in: K. AMPA (agonista AMPA) e K. CAINATO (agonista: acido cainitico).

RECETTORE M-GLU-R: il glutammato lega il suo recettore che è legato ad una proteina G disattiva che ha un cambiamento conformazionale che quindi si separerà e si legherà al PLC che si lega al PIP₂

3 Recettore dipendente da secondo messaggero (metabotropico)



Potenziale di placca e potenziale d'azione

I potenziali post-sinaptici possono essere iperpolarizzanti e depolarizzanti.

I potenziali post sinaptici depolarizzanti (detti EPSP) non portano potenziali di inversione e sono mediati dai canali ionici ligando dipendenti.

I potenziali d'azione sono un'inversione di polarità di membrana mediata dai canali voltaggio dipendenti del sodio e del potassio.

I EPSP sono fenomeni passivi che si propagano con decremento con l'effetto di tau e lambda mentre il potenziale d'azione si propaga senza decremento inoltre i EPSP hanno un'ampiezza diversa mentre i potenziali d'azione hanno sempre la stessa ampiezza e non portano informazioni (lo fa la frequenza di scarica)

EPSP: ECCITATORY POST SYNAPTIC POTENTIAL

IPSP: INIBITORY POST SYNAPTIC POTENTIAL

Risposte post sinaptiche

- ❖ Eccitatorie: aumento della probabilità che il neurone post sinaptico produca il potenziale d'azione
- ❖ Inibitorie: aumento della probabilità che il neurone post sinaptico non produca potenziale d'azione

Come si lega la differenza di potenziale e l'apertura dei canali ionici?

In quanto l'azione del neurotrasmettitore dipende dalla risposta dei recettori la presenza di neurotrasmettitori nel vallo aumenta la probabilità di recettori ionotropici aperti nel canale ionico per il principio ergotico.

Come capire se un determinato prodotto è un neurotrasmettitore?

Vi sono tre criteri.

- I) È presente nel terminale pre-sinaptico (è possibile verificare questa condizione tramite test biochimici)
- II) Ha recettori specifici sul terminale postsinaptico
- III) È rilasciato grazie all'entrata di calcio dovuta all'apertura dei canali ionici voltaggio-dipendenti del calcio.

II GABA

Il GABA è un neurotrasmettitore che ha sia recettori ionotropici che metabotropici, il suo rilascio avviene con l'entrata nella cellula del cloro. Se la cellula è depolarizzata allora il cloro entra nella cellula e la iperpolarizza, ma se la cellula è iperpolarizzata allora il cloro non entra.

Il GABA ha un'azione inibitoria, portando sempre il potenziale di membrana della cellula più vicino al potenziale di riposo e più lontano al potenziale di soglia.

Neuromodulazione

vi sono neurotrasmettitori con recettori solo metabotropici, in questo caso la loro azione è neuromodulatoria. Questi recettori non danno risposte molto intense, infatti se la cellula neuronale viene esposta ad un solo neuromodulatore essa avrà una risposta post-sinaptica ma non molto intensa.

Tuttavia, sono molto importanti perché modulano la risposta neurofisiologica della cellula postsinaptica. Inducono:

facilitazione: le risposte post sinaptiche sono più intense

depressione: le risposte post sinaptiche sono meno intense

un'altra loro funzione è che in loro presenza insieme ad un neurotrasmettitore la risposta post sinaptica sia nettamente diversa rispetto a quella che sarebbe stata se non ci fossero.

Per esempio, possono essere usati come **oppioidi** dal cervello per inibire temporaneamente sensazioni (come le vie del dolore)

Noradrenalina:

essa è legata all'ippocampo ed ai canali K-calcio voltaggio dipendenti. Questi ultimi si aprono dopo la somma di vari potenziali d'azione ed il calcio, questo causa l'aumento delle conduttanze potassio che quindi alzano il valore soglia che portano il neurone in fase di adattamento. Il rilascio successivo di noradrenalina provoca il non adattamento quindi si ha un continuo potenziale d'azione.

SE I CANALI PASSIVI DEL POTASSIO SI CHIUDONO? Il potenziale di membrana si depolarizza

SE I CANALI CALCIO VOLTAGGIO-DIPENDENTI SI CHIUDONO? La sinapsi è temporaneamente disattivata. Senza il calcio non vi è liberazione di neurotrasmettitori da parte delle vescicole.

SE I CANALI POTASSIO VOLTAGGIO DIPENDENTI SONO CHIUSI? Il potenziale di soglia si abbassa di conseguenza vi è un depotenziamento del feedback negativo del potassio, quindi vince il ciclo a feedback positivo del sodio.

SE I CANALI K-CALCIO VOLTAGGIO DIPENDENTI SI CHIUDONO? Scompare l'adattamento.

SISTEMI A PROIEZIONE DIFFUSA:

questi sistemi hanno origine nei corpi cellulari delle cellule, quindi nelle zone neuronali diffuse.

Sistema dopaminergico: esso rilascia dopamina ed ha origine nella corteccia pre-frontale, è legato al senso di ricompensa. È presente nello striato ventrale e striato dorsale. Nel primo se la dopamina è in grandi quantità allora vi sarà un senso di soddisfazione/motivazione al contrario vi sarà frustrazione; nel secondo si occupa della volontà del movimento: infatti quando vogliamo fare un qualsiasi movimento fisico se è presente la dopamina allora il movimento volontario verrà eseguito altrimenti vi sarà un movimento involontario.

Sistema istaminergico: ha origine nell'ipotalamo laterale e viene prodotto da dei nuclei tubilovacillari dell'ipotalamo. Essi producono istamina, sostanza che regola la veglia e l'attenzione.

Sistema noradrenergico: viene prodotto nel locus coeruleus ed è molto importante per la veglia ed il sistema ortosimpatico in quanto regola le emozioni.

Via serotoninergica: ha origine nei nuclei di encefalo nel tronco encefalico, è legata all'ansia, all'umore, alla veglia, all'attenzione ed alla sazietà.

Sistema colinergico: produce acetilcolina ed ha origine nella neurocorteccia (più precisamente nel nucleo basale) e nel ppn del talamo. È molto importante per la fase REM del sonno e per l'attenzione.

L'INTEGRAZIONE DEI SEGNALI NERVOSI:

se prendessimo in considerazione un motoneurone del midollo spinale noteremo che ha tanti ingressi ma una sola uscita (essa è digitale, segue il codice binario).

Come si integrano le informazioni allora?

Vi sono dei potenziali sinaptici (input sinaptici graduati dalla propagazione elettrotonica passiva) i quali integrano le informazioni (questo avviene nel compartimento di integrazione in cui sono fondamentali λ e τ , infatti, le informazioni possono essere di tipo inibitorio o eccitatorio) e producono o non producono un potenziale d'azione.

Il ruolo di λ e τ nel compartimento di integrazione

in questo caso la loro funzione è legata alla integrazione delle informazioni.

Nel caso della costante di spazio essa è lo spazio dove la differenza di potenziale scende rispetto al sito iniziale, ovvero rappresenta la lunghezza del potenziale, quanto lontano arriva. Tuttavia, sono potenziali molto meno intensi del potenziale d'azione, infatti affinché arrivi al potenziale soglia vi deve essere la somma delle sinapsi EPSP.

ESEMPIO: supponendo che ci siano due sinapsi EPSP entrambe producono un potenziale ad una distanza d , prendendo in considerazione solo una EPSP allora da sola essa non basterà per arrivare ad innescare il potenziale d'azione, è necessaria la somma delle due sinapsi.

Se $d < \lambda \Rightarrow$ vi è una somma parziale dei EPSP che potrebbero portare all'innesto del potenziale d'azione.

Se $d > \lambda \Rightarrow$ la somma parziale dei due EPSP porterebbe ad un potenziale di membrana minore del potenziale di soglia, quindi non vi sarà potenziale d'azione.

Se agiscono insieme una sinapsi EPSP ed una sinapsi IPSP si ha una sottrazione parziale che porta ad un potenziale maggiore del potenziale di soglia nel momento in cui $\lambda > d$, altrimenti il potenziale sarà minore.

Per τ , la costante di tempo, essa rappresenta il tempo di attivazione delle sinapsi.

Affinché vi sia una sommatoria o una sottrazione delle sinapsi per far avvenire un potenziale d'azione è necessario che la distanza temporale di attivazione delle varie sinapsi sia minore di τ .

Se τ è piccola allora nel momento in cui cesserà la corrente cesserà anche il potenziale, ma se τ è abbastanza grande allora anche se la corrente diventa nulla la differenza di potenziale anche se in minime quantità sarà presente.

Entrambe le costanti lavorano simultaneamente e devono essere soddisfatte entrambe le condizioni spazio-temporali affinché vi sia un superamento del potenziale di soglia.

Tipi di sinapsi

Sinapsi asso-assoniche: sono poste direttamente sugli assoni

Sinapsi asso-somatiche: sono poste sul corpo cellulare (soma)

Sinapsi asso-dendritiche: sono poste sui dendriti

RETROPROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE NEI NEURONI:

in un sottogruppo di neuroni sono presenti canali sodio voltaggio dipendenti in basse quantità nel compartimento d'ingresso del neurone: la loro funzione è quella di retropropagazione del potenziale d'azione dal monticolo assonico al albero dendritico verso i siti sinaptici.

A che cosa serve? Serve alle sinapsi per apprendere che è avvenuto un potenziale d'azione inoltre è molto utile anche alla plasticità sinaptica.

SISTEMA AMP-CICLICO:

è il sistema utilizzato dalla noradrenalina, questo neurorecettore

si lega ad un recettore chiamato beta-adrenergico il quale attiva una proteina **G** chiamata GS.

L'attivazione della subunità alfa induce l'attivazione di adenilato ciclasi (effettore primario) che trasforma l'atp in AMP-ciclico, esso è il secondo messaggero che legato all'effettore secondario proteinchinasi AMPC dipendente PKA fosforila canali di membrana inducendo un cambiamento di conformazione.

SISTEMA fosfoinositolo:

è usato dal recettore muscarinico per l'acetilcolina

la proteina che viene attivata è la proteina GO la quale attiva l'effettore primario PLC che agisce su PIP2 (lipide di membrana) idrolizzandolo, produce quindi IP3 e DAG.

IP3 causa il rilascio del calcio che insieme a DAG attiva la PKC (protein chinasi).

Cancello talamico

burst= treno di Vazione

spike= un solo potenziale d'azione

quando il cancello talamico (aperto durante la veglia) è aperto, il talamo attua una funzione di filtro: i segnali importanti li trasmette alle zone della corteccia interessate (riccetrasmittitore) ed elimina quei segnali che non risultano utili.

si ha lo spiking mode: la membrana genera un solo potenziale d'azione

durante l'addormentamento viene liberato gaba (ioni cloro) iperpolarizzando la cellula, a causa di ciò si aprono i canali calcio voltaggio dipendenza bassa soglia, si attiva anche la corrente funny (si attiva in iperpolarizzazione con i canali voltaggio dipendenti)

è una corrente debole cationica mista, lei causa l'apertura di questi canali in quanto attua una lenta depolarizzazione.

le conduttanze calcio sono molto intense (2 cariche positive) che depolarizzano la cellula e la portano all'innescò del potenziale d'azione.

Successivamente si attivano i canali k-calcio voltaggio dipendenti che causano un aumento di soglia (le conduttanze di lighetch aumentano) quindi si chiudono i cancelli calcio che portano la cellula ad un iperpolarizzazione che induce l'apertura della corrente funny

questo ciclo chiude il cancello talamico.

al risveglio si attivano le proiezioni di tipo noradenergico e serotoninergiche che hanno un'azione aiutativa: alzano il potenziale di membrana facendolo tornare allo spiking mode: