

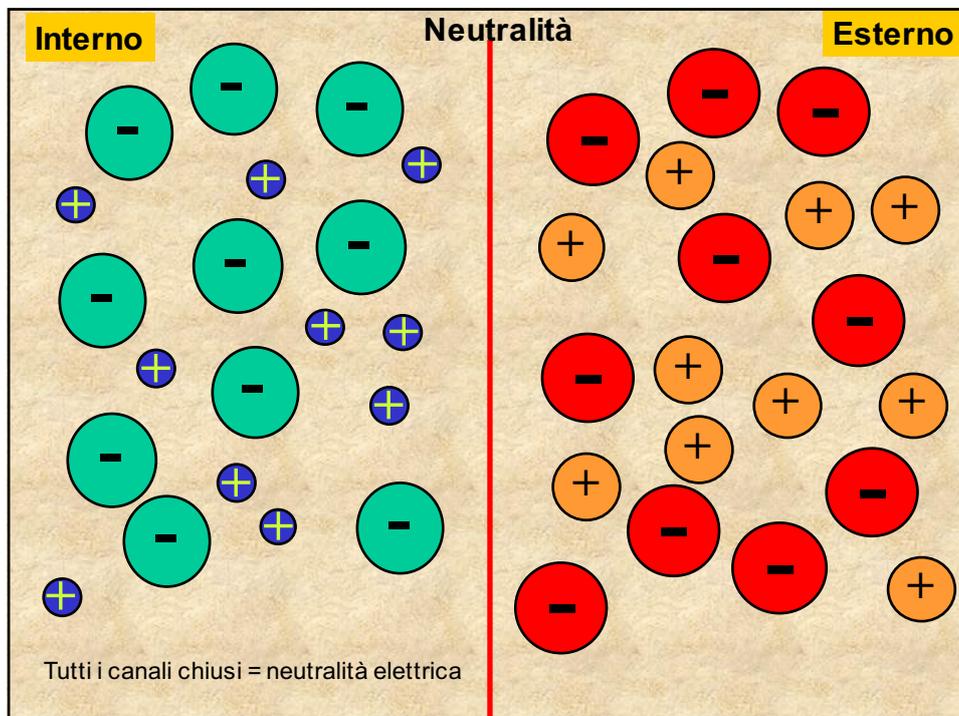
Concentrazioni ioniche all' interno e all' esterno di una cellula di mammifero

Le concentrazioni di ioni tra i due lati della membrana sono diverse grazie alla sua permeabilità selettiva e alla attività delle pompe ioniche

Concentrazioni espresse in mMoli/litro

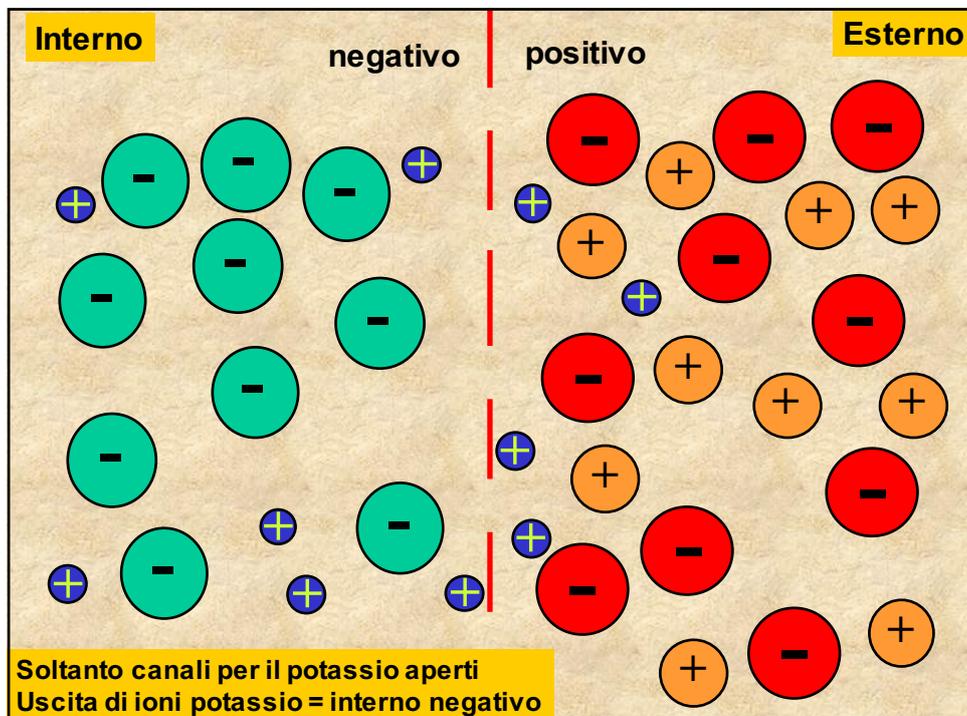
	Intracellulare	Extracellulare
Na ⁺	5 -15	145
K ⁺	140	5
Mg ⁺⁺	30	1-2
Ca ⁺⁺	0.0001	2-5
Cl ⁻	4	110
Anioni non permeabili	abbondanti	scarsi

Il lato interno della membrana e' carico negativamente rispetto al lato esterno (circa 70-90 mV = POTENZIALE DI MEMBRANA)



Nelle membrane delle nostre cellule sono presenti e aperti canali per il Potassio.
Il potassio può quindi uscire dalla cellula, mentre gli altri ioni non possono attraversare la membrana
La fuoriuscita di ioni potassio rende l'interno della cellule negativo rispetto all'esterno.

POTENZIALE DI RIPOSO



CARICA NEGATIVA	CARICA POSITIVA
K^+	K^+
-	+
-	+
-	+
-	+
-	+
-	+
-	+

Il flusso di K^+ continua fino a quando la differenza di potenziale (gradiente elettrico) sarà abbastanza grande da controbilanciare la differenza di concentrazione (gradiente chimico) = **POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO**. Nelle cellule questo potenziale ha un valore di **alcune decine di mV**, con interno negativo rispetto all' esterno

Il potenziale di membrana può essere calcolato in base all'equazione di NERST:

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{C_{\text{est}}}{C_{\text{int}}} \right)$$

dove z è la valenza dello ione, F la costante di Faraday, C_{est} e C_{int} le concentrazioni dello ione all'esterno e all'interno

Per uno ione con una sola carica positiva:

$$V = 58 \log_{10} \left(\frac{C_{\text{est}}}{C_{\text{int}}} \right)$$

Se applichiamo l'equazione alla situazione del potassio (K^+)

$$V = 58 \log_{10} (K^+ \text{ est} / K^+ \text{ int})$$

$$K^+ \text{ est} = 5; K^+ \text{ int} = 140$$

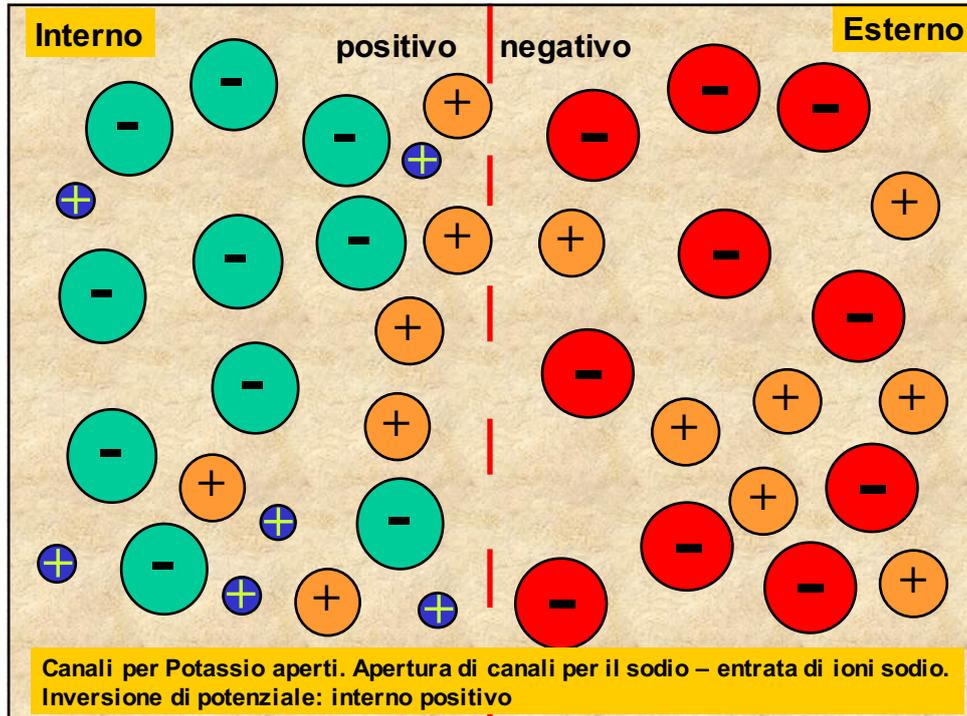
$$\text{Potenziale di equilibrio } V = \underline{-84 \text{ mV}}$$

Otteniamo un valore molto simile a quello reale: la differenza è dovuta alla presenza degli altri ioni, la cui permeabilità è a riposo piccola, ma diversa da zero.

ABBIAMO FINO AD ORA ESAMINATO L' INFLUENZA DEL SOLO IONE POTASSIO. QUESTA SEMPLIFICAZIONE È ACCETTABILE IN CONDIZIONI DI BASE, QUANDO LA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA AD ALTRI IONI RISULTA MOLTO LIMITATA.

COSA AVVIENE IN SEGUITO ALLA APERTURA DI CANALI PERMEABILI AD ALTRI IONI ?

A seconda di quali ioni attraverseranno la membrana, il potenziale subirà delle variazioni. La capacità di modificare rapidamente e reversibilmente il potenziale di membrana è una proprietà di molte cellule, tra cui i NEURONI



Se si aprono i canali per Na^+

$$V = 58 \log_{10} (\text{Na}^+ \text{ est} / \text{Na}^+ \text{ int})$$

$$\text{Na}^+ \text{ est } 145 ; \text{Na}^+ \text{ int } = 15$$

$$v = \underline{+ 57 \text{ mV}}$$

Questo è ciò che accade in una cellula nervosa stimolata: lo stimolo provoca la apertura dei canali per il Sodio e il potenziale di membrana si inverte: **POTENZIALE DI AZIONE**

**MODIFICANDO LA PERMEABILITA' DELLA MEMBRANA
A SPECIFICI IONI IL POTENZIALE DI MEMBRANA
SUBIRA' DEI CAMBIAMENTI.
AD ESEMPIO:**

CANALE	POTENZIALE
Na ⁺ >	MENO NEGATIVO
K ⁺ >	PIU' NEGATIVO
Cl ⁻ >	PIU' NEGATIVO

Ma è sempre vero?

Se si aprono i canali per Cl⁻

$$V = 58 \log_{10} (Cl^- \text{ int} / Cl^- \text{ est})$$

$$Cl^- \text{ est } 110 ; Cl^- \text{ int } = 4$$

Potenziale di equilibrio per Cl⁻ = - 83 mV

Cosa avviene se in una cellula non stimolata, quindi con i canali per il potassio normalmente aperti, apriamo anche i canali per il Cloro?

Non si avrà nessun flusso netto di Cloro, dal momento che il potenziale di membrana a riposo è già uguale al potenziale di equilibrio per il Cloro.

Il potenziale di riposo, negativo all'interno, è tale da impedire un influsso di ioni Cloro.

Molto diversa sarà invece l'effetto della apertura dei canali per il Cloro in una cellula nervosa stimolata, il cui potenziale di membrana è positivo e non negativo. In queste condizioni il Cloro entra nella cellula spostando il potenziale verso valori negativi.

Cellula a riposo:
Canali K⁺ aperti.
Potenziale negativo

Cellule stimolata:
Canali K⁺ aperti,
Canali Na⁺ aperti.
Potenziale meno
negativo o positivo
per un valore
dipendente dalla
entità della apertura
dei canali Na⁺
(Depolarizzazione)

Apertura canali Cl⁻
in una cellula
eccitata:
Canali K⁺ aperti,
Canali Na⁺ aperti,
Canali Cl⁻ aperti.
Potenziale più
negativo
(Iperpolarizzazione)

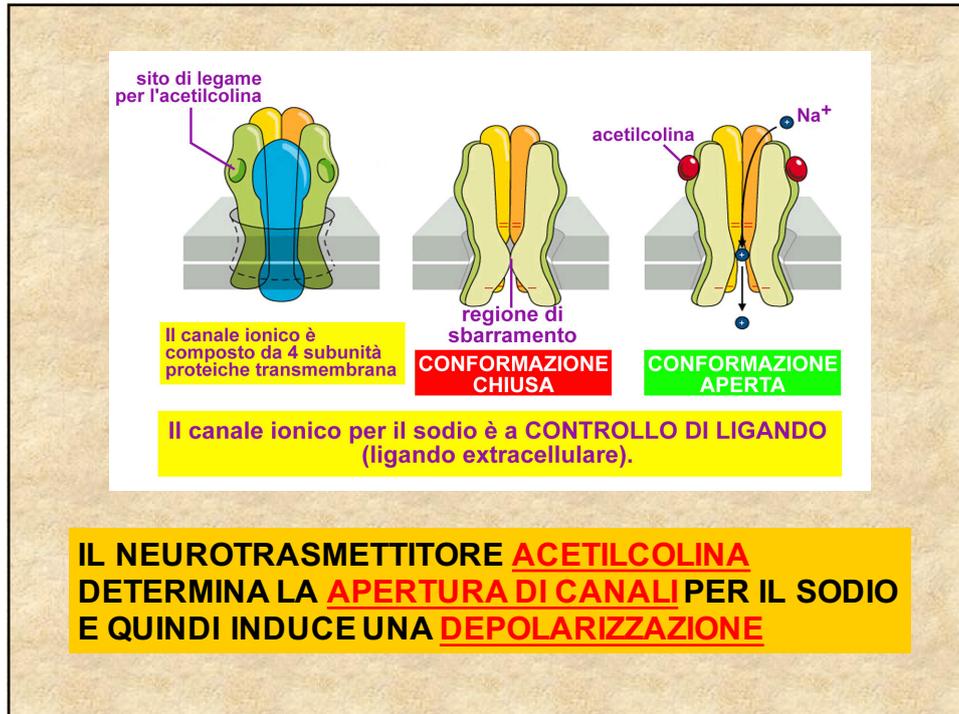
Concentrazioni ioniche all'interno e all'esterno di una cellula di mammifero

Le concentrazioni di ioni tra i due lati della membrana sono diverse grazie alla sua permeabilità selettiva e alla attività delle pompe ioniche

Concentrazioni espresse in mMoli/litro

	Intracellulare	Extracellulare
Na ⁺	5 -15	145
K ⁺	140	5
Mg ⁺⁺	30	1-2
Ca ⁺⁺	0.0001	2-5
Cl ⁻	4	110
Anioni non permeabili	abbondanti	scarsi

Il lato interno della membrana è carico negativamente rispetto al lato esterno (circa 70-90 mV = POTENZIALE DI MEMBRANA)



Neurotrasmettitori

Oltre alla acetilcolina esistono numerosi altri neurotrasmettitori di cui citiamo alcuni esempi.

Alcuni sono degli amminoacidi come l'**acido gamma aminobutirrico (GABA)**, l'**acido glutammico** o la **glicina**.

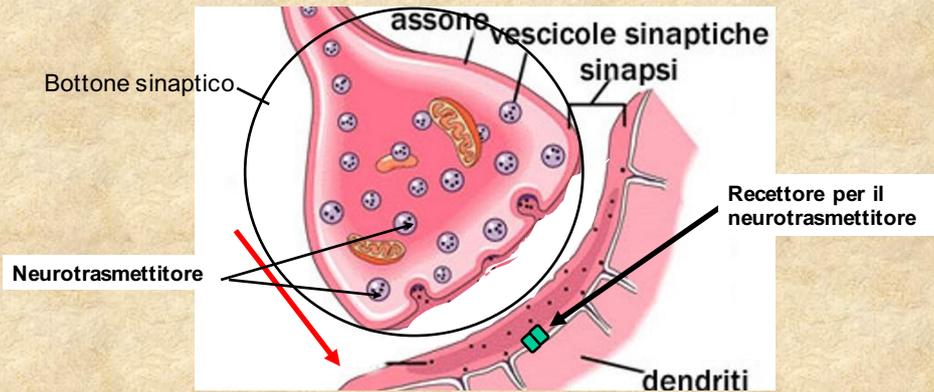
Altri sono mono ammine, derivati di amminoacidi, come la **dopamina**, la **norepinefrina** o la **serotonina**

Altri sono dei peptidi come le **encefaline** o dei lipidi, come la **ananamide** o delle molecole inorganiche gassose come l'**ossido di azoto**.

Per ogni trasmettitore esiste almeno un tipo di recettore, capace di legarlo e di produrre una risposta.

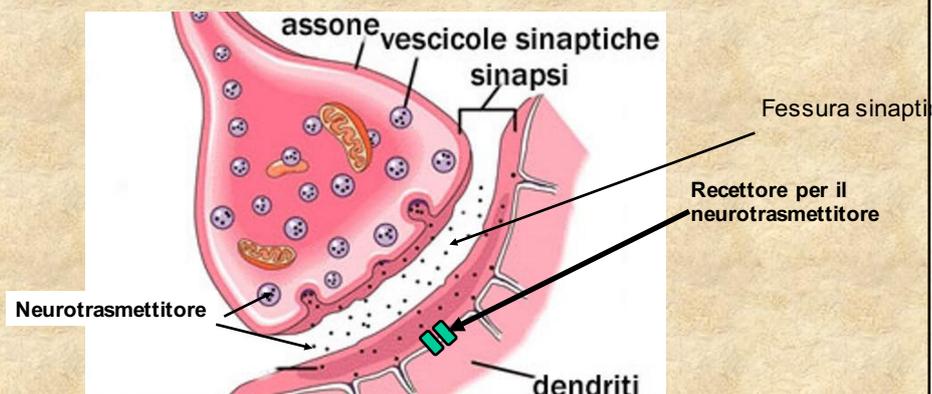
Alcuni recettori agiscono su canali per il sodio, altri su canali per il potassio, il cloro, il calcio

Il dispositivo di trasmissione, chiamato **SINAPSI**, si forma in genere tra un terminale assonico di un neurone, spesso dilatato per formare un **bottone sinaptico** e un dendrite di un altro assone o una fibra muscolare.



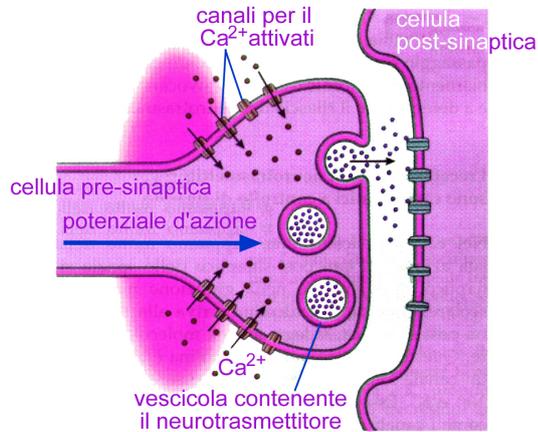
La freccia rossa indica la direzione di trasmissione dell'impulso nervoso

Come funziona una sinapsi?



Il bottone sinaptico (terminazione assonica) contiene numerosissime vescicole contenenti sostanze chiamate **NEUROTRASMETTITORI**. Quando un impulso nervoso raggiunge il bottone le vescicole liberano i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica, i neurotrasmettitori si legano ai **RECETTORI**, che sono in genere dei **canali ionici**. I canali ionici si aprono.....

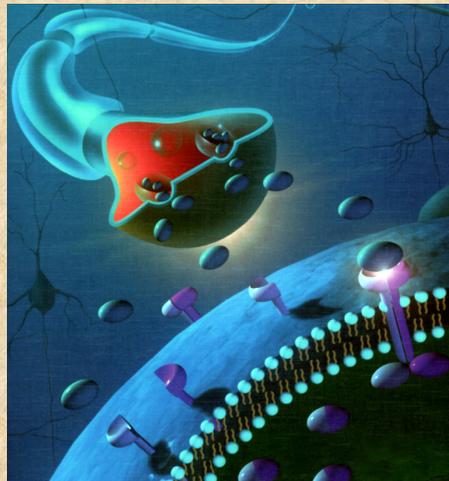
SINAPSI: RILASCIO DEL NEUROTRASMETTITORE



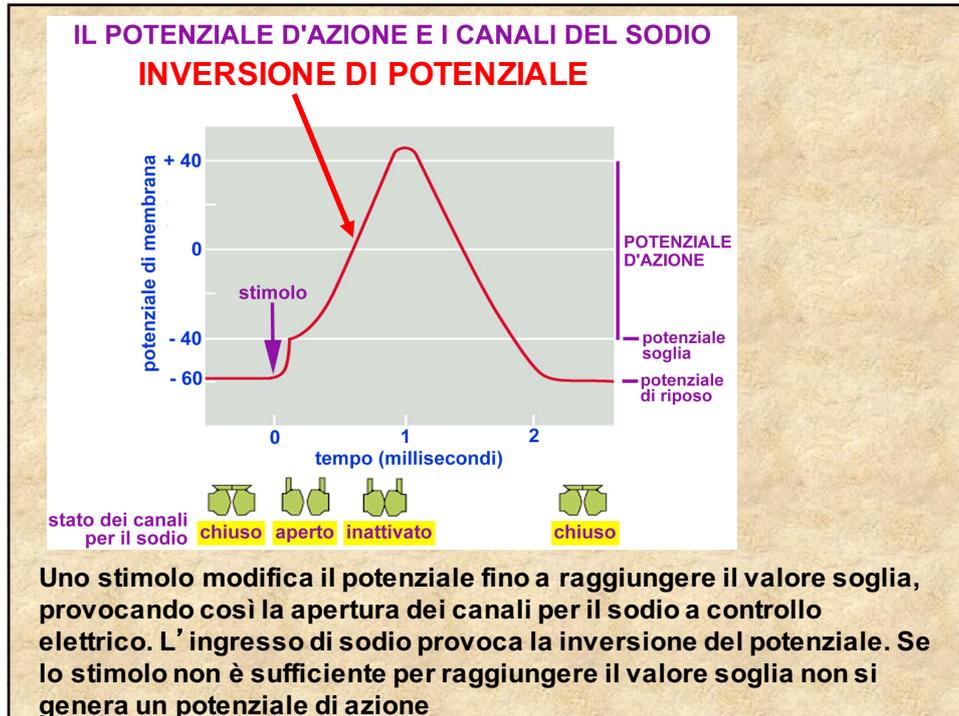
L'arrivo di un potenziale di azione alla terminazione pre-sinaptica provoca il rilascio nella fessura sinaptica del neurotrasmettitore contenuto nelle vescicole.

(Il rilascio del neurotrasmettitore è mediato dall'ingresso nella cellula pre-sinaptica di ioni calcio)

Il neurotrasmettitore si lega a recettori presenti sulla membrana della cellula post-sinaptica, provocando la apertura di canali N^+ che depolarizza la membrana. Questo genera la produzione di un potenziale di azione.



Raffigurazione di una sinapsi in azione



Molto diversa sarà invece l'effetto della apertura dei canali per il Cloro in una cellula nervosa stimolata, il cui potenziale di membrana è positivo e non negativo. In queste condizioni il Cloro entra nella cellula spostando il potenziale verso valori negativi.

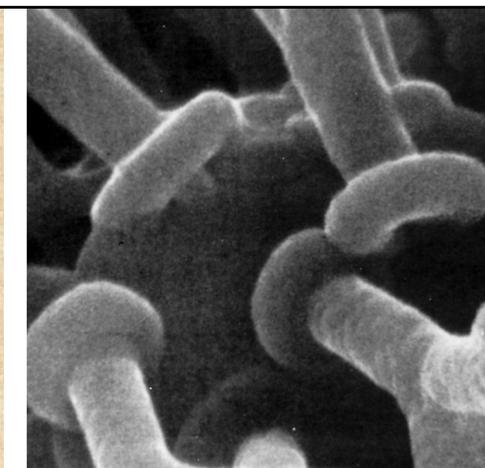
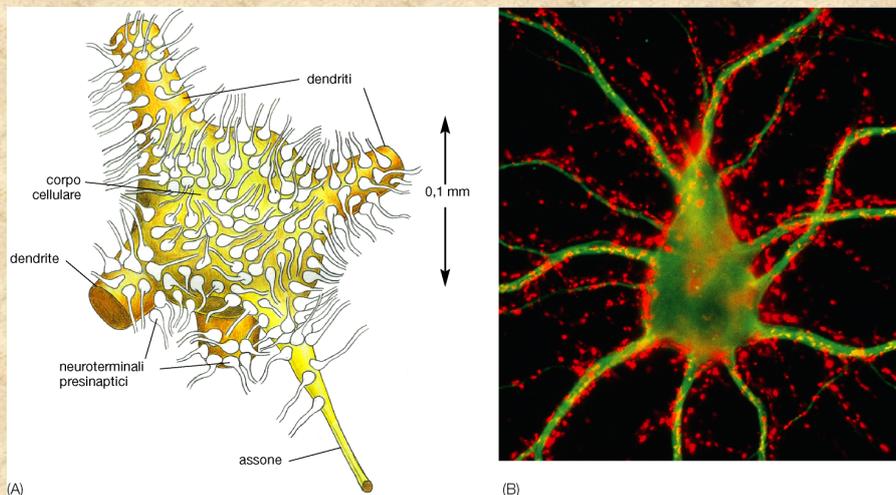
Cellula a riposo:
Canali K⁺ aperti.
Potenziale negativo

Cellule stimolata:
Canali K⁺ aperti,
Canali Na⁺ aperti.
Potenziale meno
negativo o positivo
per un valore
dipendente dalla
entità della apertura
dei canali Na⁺
(Depolarizzazione)

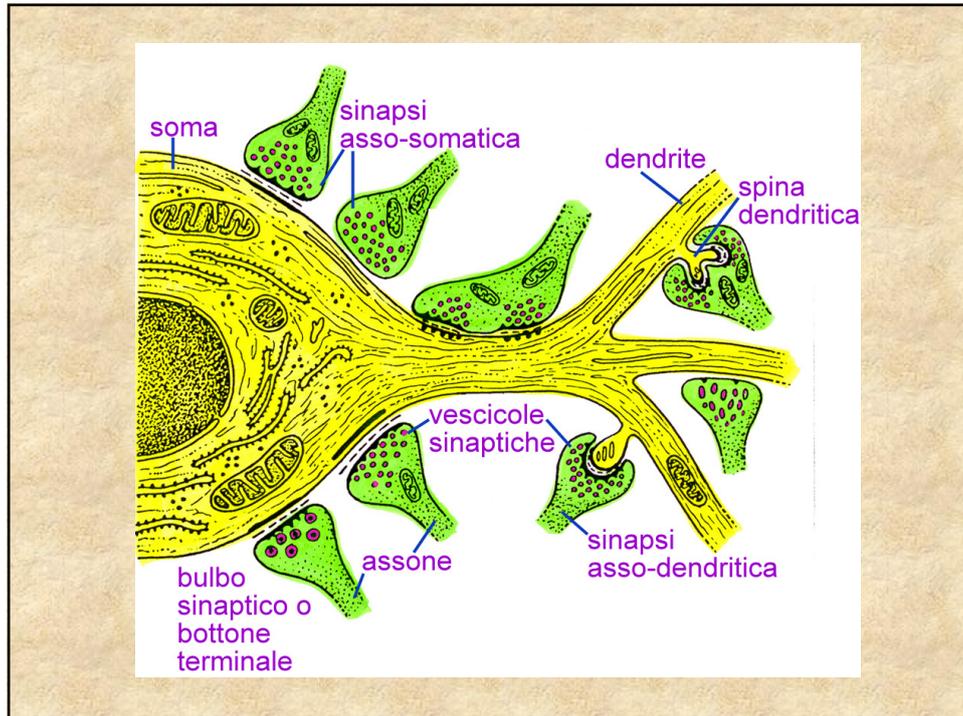
Apertura canali Cl⁻
in una cellula
eccitata:
Canali K⁺ aperti,
Canali Na⁺ aperti,
Canali Cl⁻ aperti.
Potenziale più
negativo
(Iperpolarizzazione)

Cosa avviene se quindi su un neurone agiscono contemporaneamente una sinapsi con trasmettitore che apre canali per il sodio ed una che apre canali per il cloro?

Corpi cellulari di neuroni che ricevono numerosissimi contatti dalle terminazioni assoniche di molti altri neuroni.



Sinapsi in maggiore dettaglio



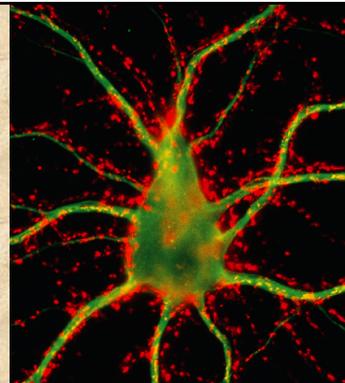
Ogni neurone riceve numerosissimi contatti sinaptici

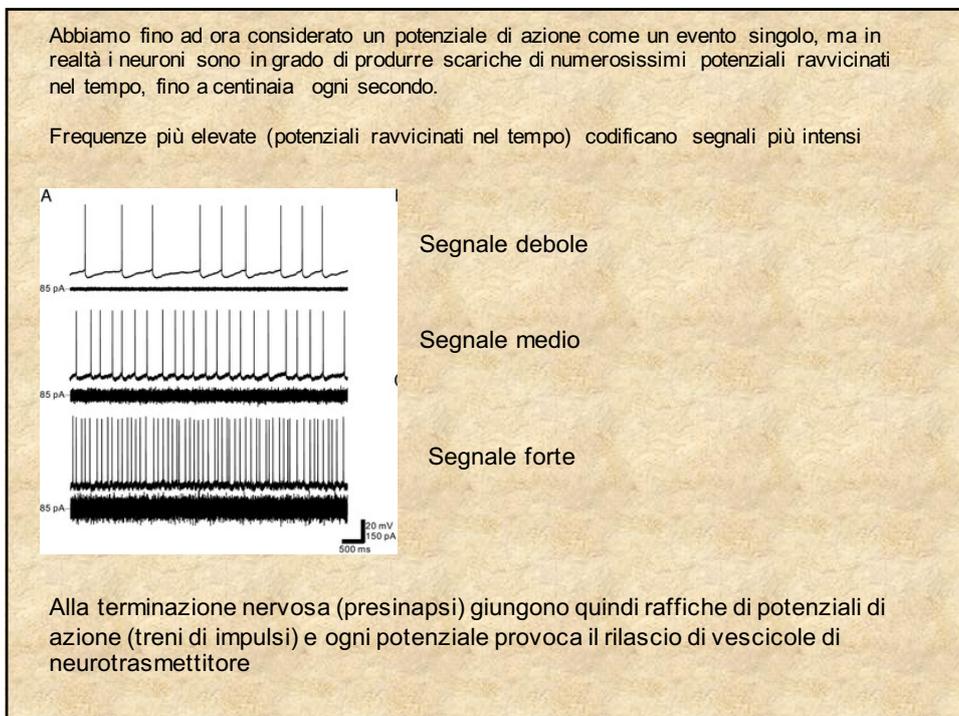
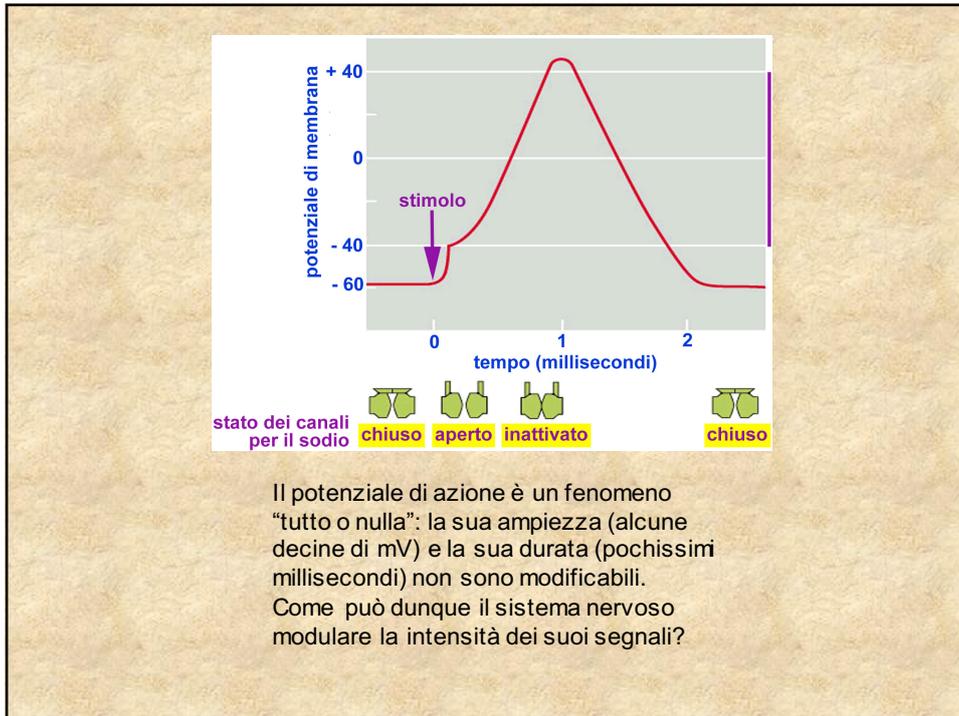
Sinapsi che determinano l'entrata di ioni sodio sono depolarizzanti (eccitatorie)

Sinapsi che determinano l'entrata di ioni cloro sono iperpolarizzanti (inibitorie)

Sinapsi che determinano l'uscita di ioni potassio sono iperpolarizzanti (inibitorie)

Il risultato finale dipenderà dalla somma temporale e spaziale della azione delle diverse sinapsi





Sinapsi: sommazione spaziale e temporale

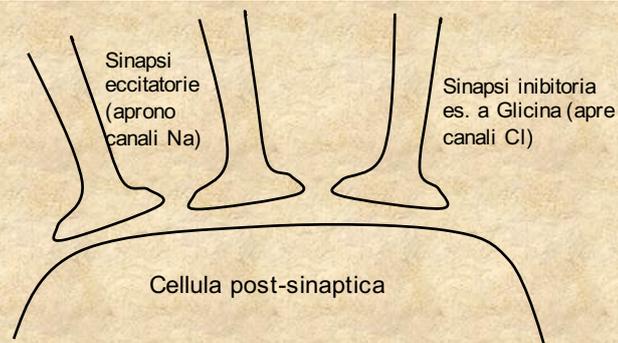
Nel nostro cervello sono presenti molti miliardi di neuroni e ogni neurone può ricevere centinaia di sinapsi. L'effetto della attivazione delle sinapsi può sommarsi.

Sommazione spaziale: diverse sinapsi rilasciano i loro trasmettitori e i loro effetti sulla apertura dei canali si sommano. Ad esempio i trasmettitori rilasciati da una sola sinapsi possono non essere sufficienti a raggiungere il valore soglia, mentre la attivazione simultanea di diverse sinapsi può rilasciare molto neurotrasmettitore e quindi far raggiungere il valore soglia.

Sommazione temporale: il trasmettitore rilasciato dalla scarica di una una sola sinapsi può non essere sufficiente a raggiungere il valore soglia, ma se la stessa sinapsi si attiva nuovamente a brevissima distanza di tempo rilascerà altro trasmettitore che aggiunge la sua azione a quello precedentemente rilasciato.

Questi concetti valgono sia per le sinapsi eccitatorie che per quelle inibitorie

Nota bene:
questa è una
semplificazione
del tutto
ipotetica: in
realtà ogni
neurone riceve
molte sinapsi i
cui effetti si
integrano per
giungere
possibilmente a
produrre un
potenziale di
azione



Perché la cellula postsinaptica produca un potenziale di azione è necessario che il potenziale di membrana raggiunga il valore soglia (circa -50 mV).

Possiamo immaginare che la attivazione di **una sola sinapsi eccitatoria** porti il potenziale dal valore di riposo (es -70 mV) fino a -60 mV. Non si raggiunge il valore soglia e quindi non si attiva un potenziale di azione.

La attivazione di **due sinapsi eccitatorie** potrebbe portare il potenziale fino al valore soglia di -50 e quindi si attiverebbe un potenziale di azione.

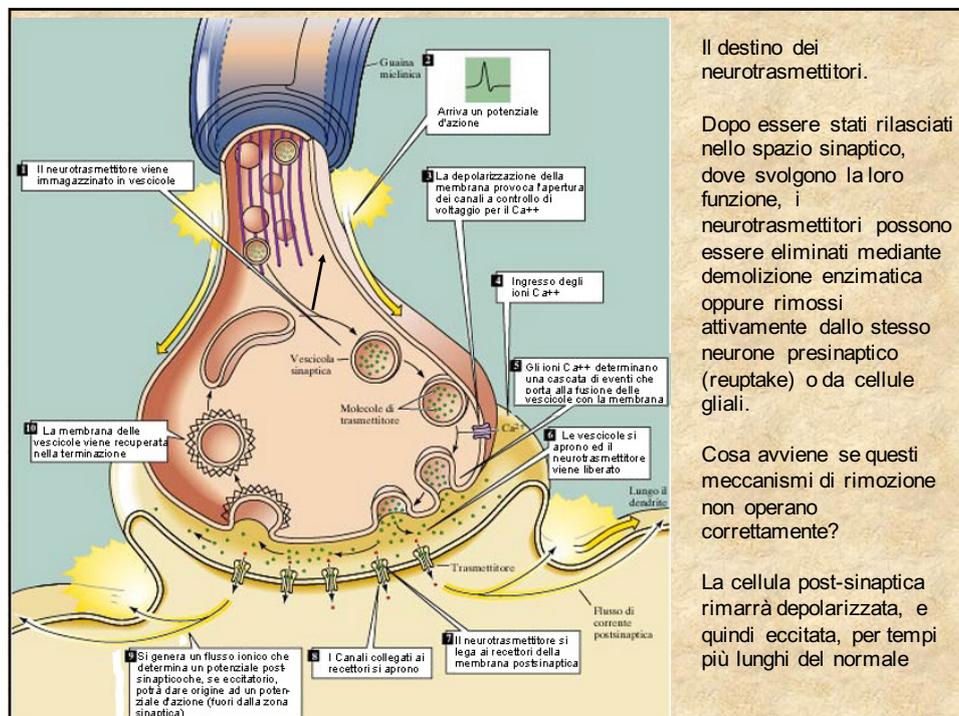
La attivazione di **due sinapsi eccitatorie e anche di una sinapsi inibitoria** (Canali Cl, iperpolarizzanti) non farebbe raggiungere il valore soglia e quindi non si attiverebbe un potenziale di azione.

Neurotrasmettitori e canali ionici

Oltre alla acetilcolina, che provoca la apertura di canali per il sodio e quindi depolarizza ed eccita la cellula postsinaptica, esistono numerosi altri neurotrasmettitori alcuni dei quali agiscono su altri tipi di canali.

Alcuni neurotrasmettitori provocano la apertura di canali per il cloro, altri di canali per il potassio o per il calcio.

Gli effetti potranno quindi essere diversi



La acetilcolina, ad esempio, viene idrolizzata dall'enzima **acetilcolinesterasi** (AChE) che catalizza la reazione:



L'enzima è localizzato sulla membrana postsinaptica, quindi la acetilcolina viene rapidamente idrolizzata e la sua azione sui recettori è brevissima

L'inibizione della **acetilcolinesterasi** prolunga la azione della acetilcolina sui recettori

Inibitori reversibili della **acetilcolinesterasi** come la fisostigmina vengono utilizzati come farmaci

Inibitori irreversibili della **acetilcolinesterasi** come gli insetticidi organofosforici o gas nervini tossici come il sarin o il tabun possono risultare mortali



Molti recettori esistono in diverse sottoclassi: un recettore per la acetilcolina, presente ad esempio nelle sinapsi neuro-muscolari, è sensibile alla nicotina. Altri recettori attivati dalla acetilcolina sono sensibili alla MUSCARINA, veleno presente in alcuni funghi.

Antidoto per l'avvelenamento da muscarina è la atropina, prodotta dalla solanacea *Atropa belladonna*, inibitore dello stesso recettore



I recettori per i diversi neurotrasmettitori possono esistere in diverse varianti (classi), distinguibili per la sensibilità a diversi farmaci.

Es. RECETTORI PER ACETILCOLINA:

Nicotinici – sensibili alla nicotina- es. nel muscolo striato

Muscarinici – sensibili alla muscarina – es. sistema nervoso autonomo

Canali ionici e recettori

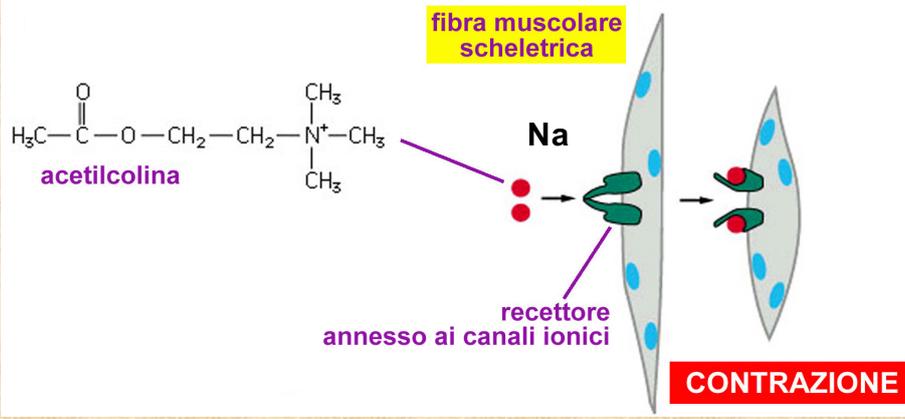
Come esempio di neurotrasmettitore abbiamo usato la acetilcolina (ACh) ricordando che si lega ad una canale per Na^+ provocandone la apertura. In questo caso il canale rappresenta il RECETTORE che lega Ach. Quindi recettore e canale coincidono.

In realtà recettore e canale non sempre coincidono, in quanto il trasmettitore può legare il suo recettore e regolare la funzione di un canale in modo indiretto, ad esempio attivando un enzima che a sua volta regolerà il canale (o svolgerà una diversa funzione) .

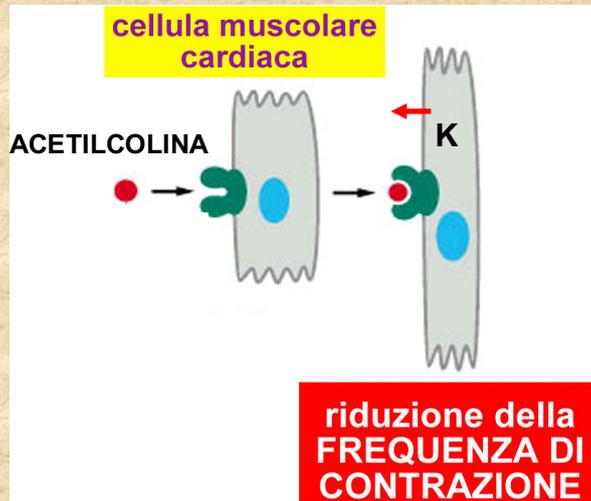
Questo comporta conseguenze interessanti.

Ad esempio proprio per la Acetilcolina osserviamo che, mentre nella sinapsi neuro-muscolare e in altre sinapsi, il recettore coincide con un canale Na^+ e Ach apre il canale, nel caso del cuore al contrario la acetilcolina lega un altro tipo di recettore e provoca la apertura di un canale K^+ , funzionando così come trasmettitore inibitorio.

LO STESSO SEGNALE PUO' INDURRE RISPOSTE DIFFERENTI IN CELLULE BERSAGLIO DIVERSE



DEPOLARIZZAZIONE



RECIPTORE MUSCARINICO

IPERPOLARIZZAZIONE

Il tipico esempio di neurotrasmettitore eccitatorio è la Acetilcolina, che provoca la apertura di canali Na^+ depolarizzando la membrana. L'alcaloide vegetale Nicotina si lega agli stessi canali aprendoli. E' quindi una droga eccitatoria. Al contrario il Curaro si lega agli stessi canali nelle sinapsi neuro-muscolari bloccandoli. E' quindi un inibitore e provoca paralisi.

La Glicina (Gly) è un neurotrasmettitore che apre canali per il Cl^- . Ha quindi una attività iperpolarizzante perché Cl^- , abbondante all'esterno della cellula, entra attraverso i canali e iperpolizza la membrana. Gly è quindi in trasmettitore inibitorio. La stricnina si lega agli stessi recettori della Glicina inibendo la apertura. Antagonizzando quindi una inibizione risulta un veleno eccitatorio.

L'acido gamma-ammino-butyrico (GABA) si lega ad un altro tipo di canali Cl^- ed è quindi un trasmettitore iperpolarizzante, cioè inibitorio. Il Valium (Diazepam, una benzodiazepina), si lega agli stessi recettori e apre i canali, esattamente come il GABA. E' dunque un farmaco inibitorio e funziona infatti come sedativo sonnifero.

