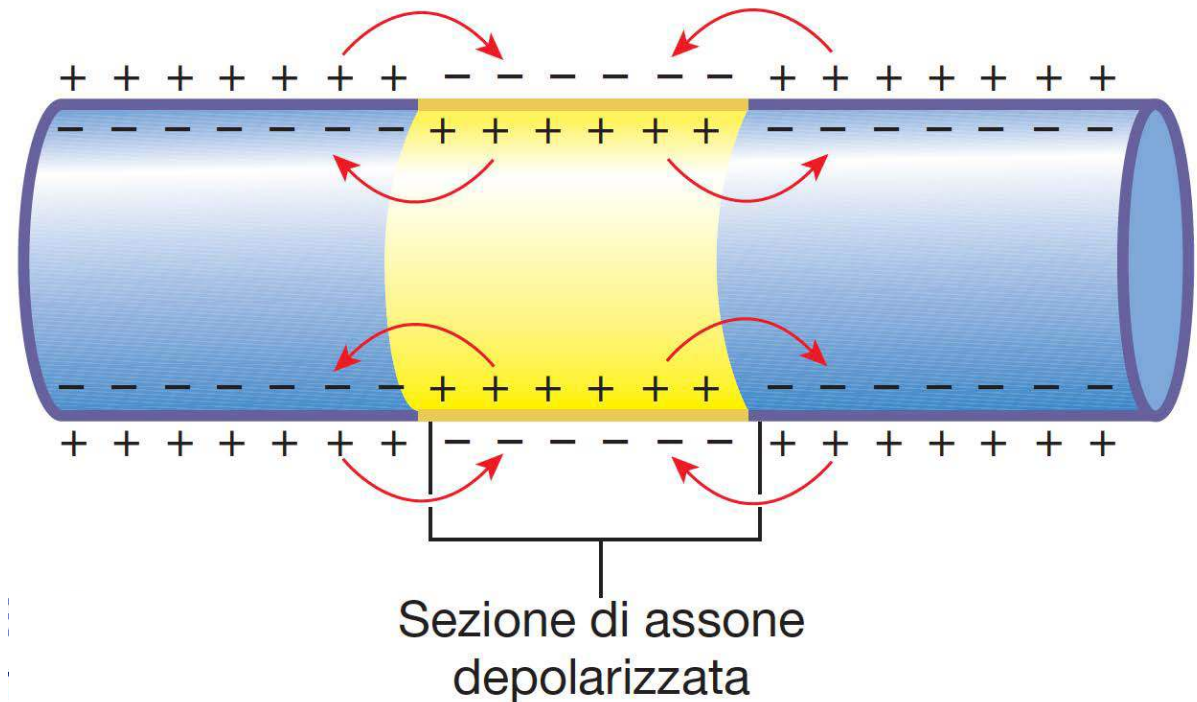
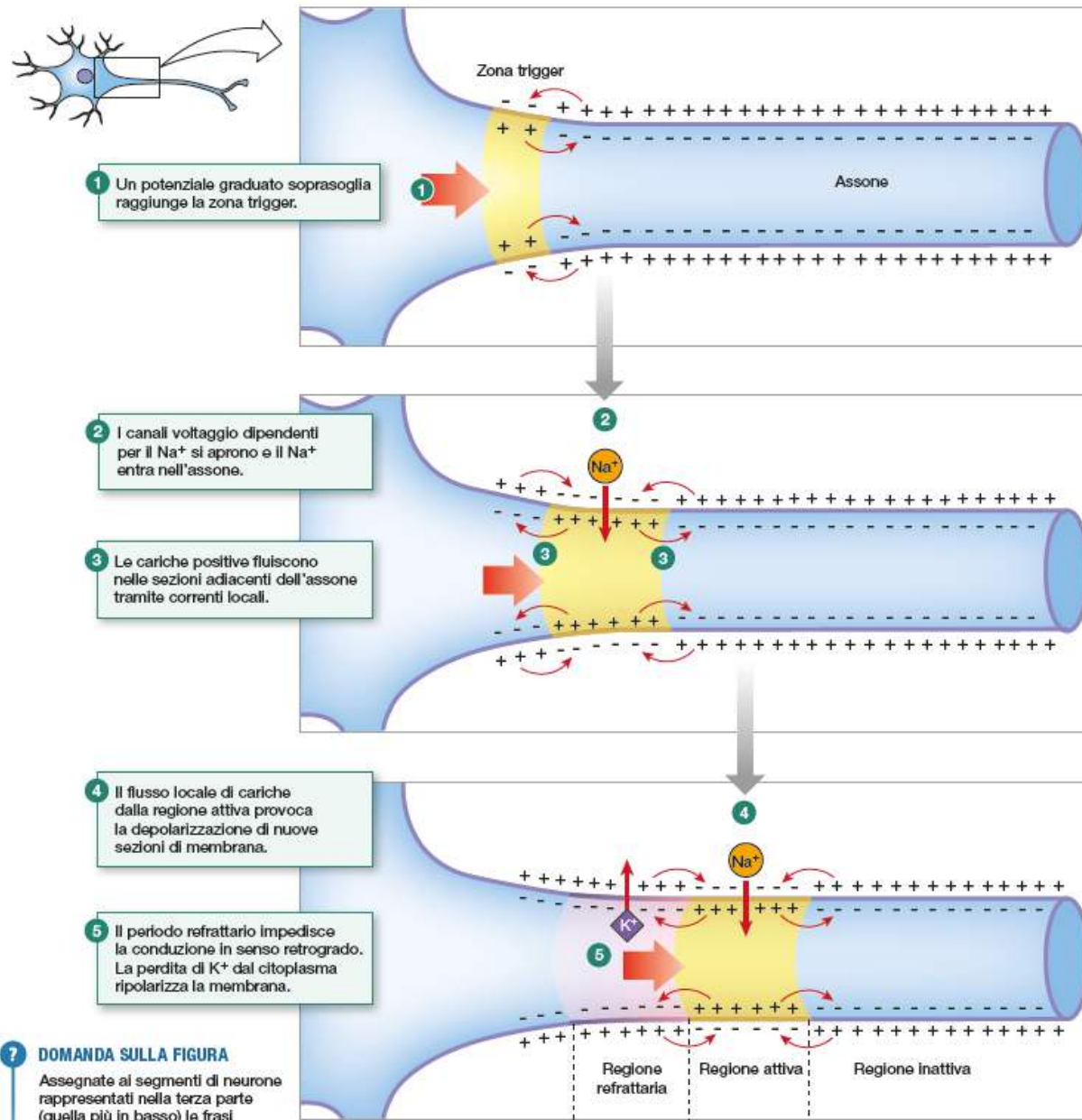


Propagazione del potenziale d'azione

Un potenziale d'azione tende per sua natura a propagarsi dalla zona in cui è stato generato alle zone limitrofe. Se si pone un elettrodo lungo un assone, fra soma e terminale, e si depolarizza artificialmente la cellula sopra soglia, in quale direzione viaggerà il potenziale d'azione, verso il terminale assonale, verso il soma o verso entrambi?



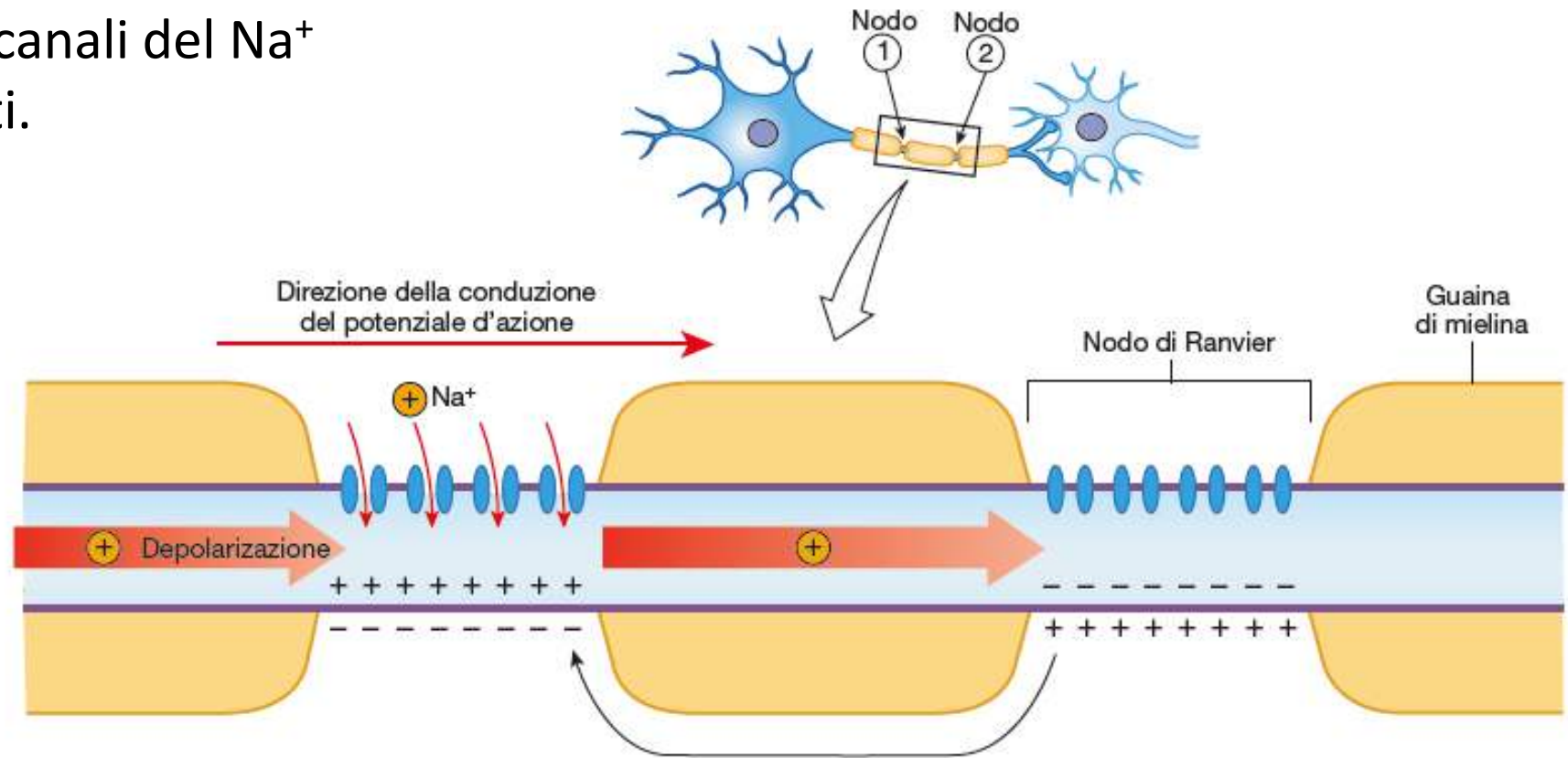


Un potenziale d'azione insorge nella **zona trigger** grazie all'elevata concentrazione di canali del Na^+ voltaggio-dipendenti.

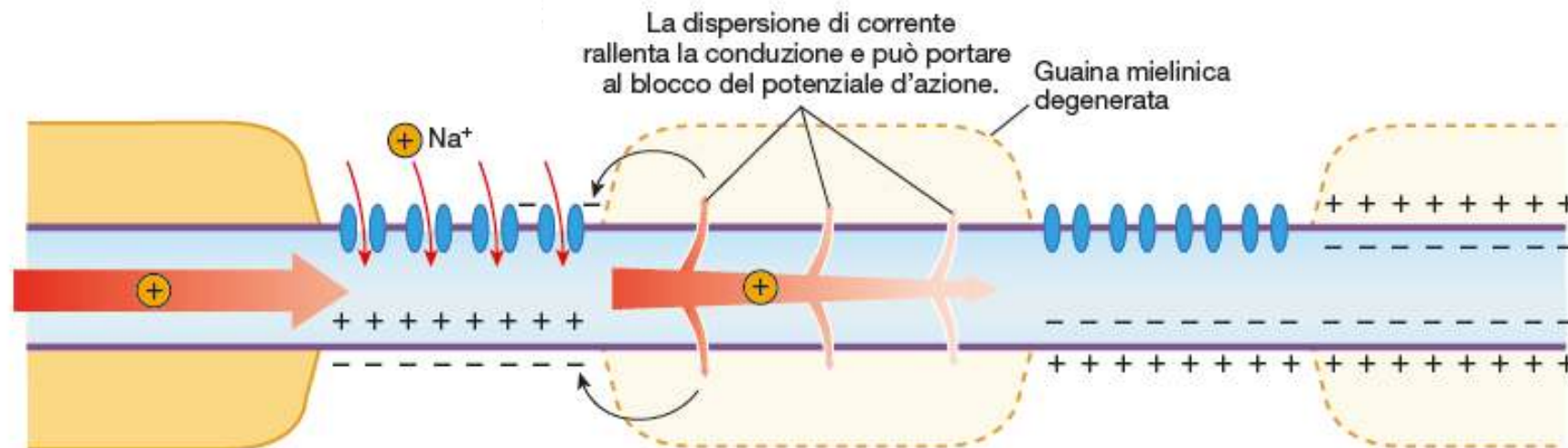
Da qui è in grado di propagarsi lungo tutto l'assone, dipendendo comunque dall'apertura di canali del Na^+ voltaggio-dipendenti.

Alcune cellule eccitabili presentano dei prolungamenti assonici provvisti di avvolgimenti di **mielina** (**fibre mieliniche**) costituiti da prolungamenti delle **cellule accessorie** (cellule di Schwann e cellule della glia) che isolano la membrana cellulare lasciando “scoperte” delle porzioni (**nodi di Ranvier**) nei quali son presenti i canali del Na^+ voltaggio dipendenti.

La propagazione attraverso queste fibre ha carattere **saltatorio** ed è 10 volte più veloce rispetto alle **fibre amieliniche**



Alcune patologie come la sclerosi multipla porta alla demielinizzazione di questi assoni, causando una dispersione del segnale fino alla sua completa interruzione.

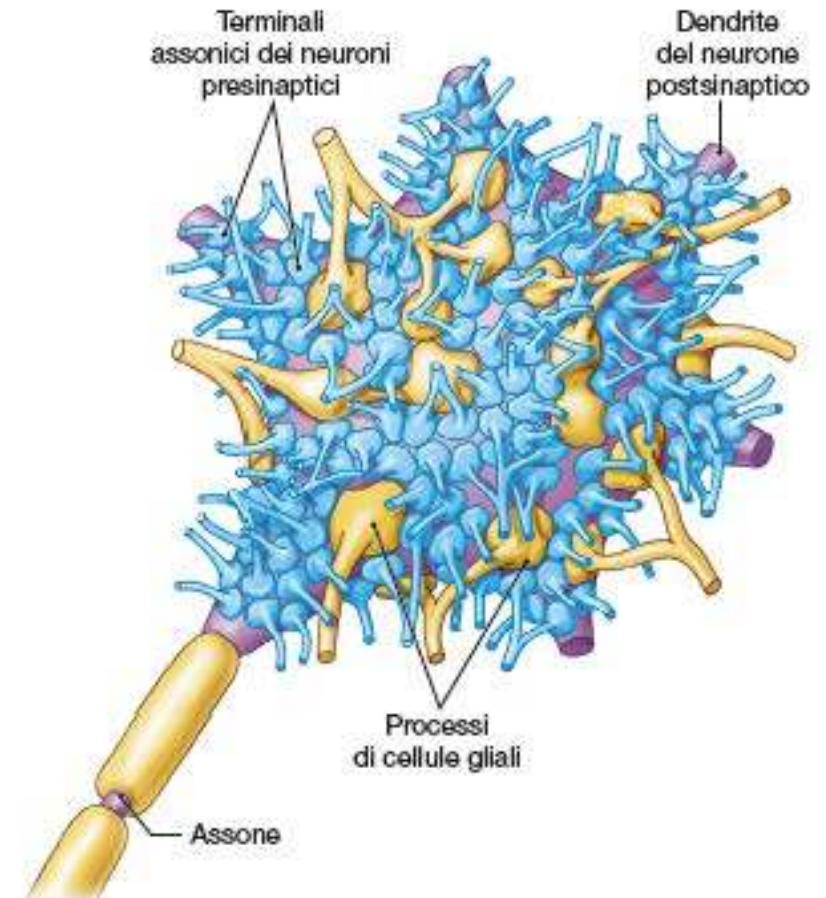


Il potenziale d'azione non potrà propagarsi indefinitamente perché il neurone ha delle dimensioni finite. La funzione di trasmissione dei segnali tra cellule **recettrici** e cellule **effettrici** viene svolta tramite regioni di giunzione tra le cellule dette **sinapsi**.

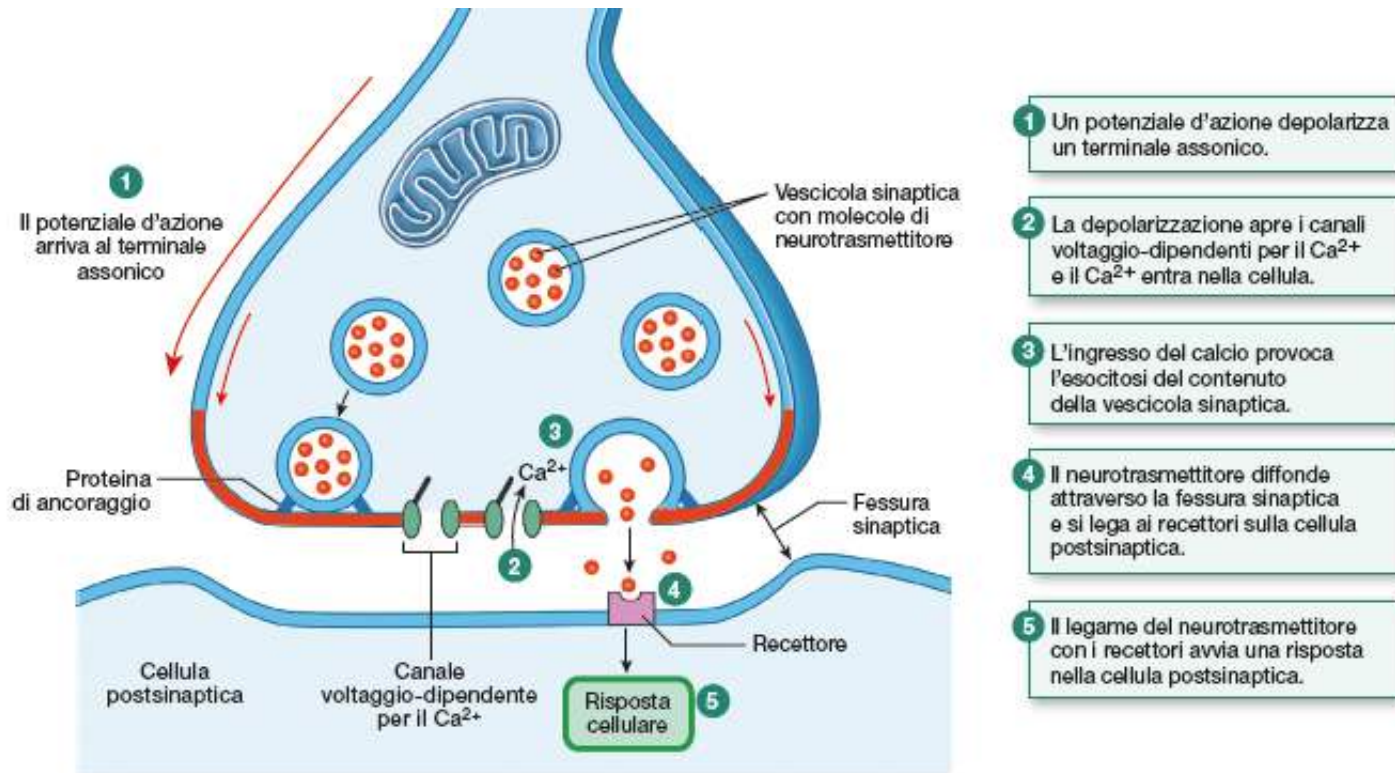
A seconda della natura delle due cellule che prendono contatto una sinapsi può essere:

- ❖ **inter-neuronica** (neurone - neurone)
- ❖ **cito-neurale** (cellula sensoriale o ghiandolare - neurone)
- ❖ **neuro-muscolare** (neurone - cellula muscolare)

Una sinapsi rappresenta sempre un punto di discontinuità (**fessura sinaptica**) perché le membrane delle due cellule che prendono contatto possono essere più o meno ravvicinate (fino a 200 Å). Per superarla il **segnale elettrico** deve essere convertito in **segnale chimico**.



La membrana del terminale sinaptico non possiede canali per il Na^+ voltaggio-dipendenti ma è riccamente dotata di **canali per il Ca^{2+} voltaggio-dipendenti**. Il potenziale d'azione produrrà una depolarizzazione (**corrente elettrotonica**) che attiverà i canali per il Ca^{2+} voltaggio-dipendenti.

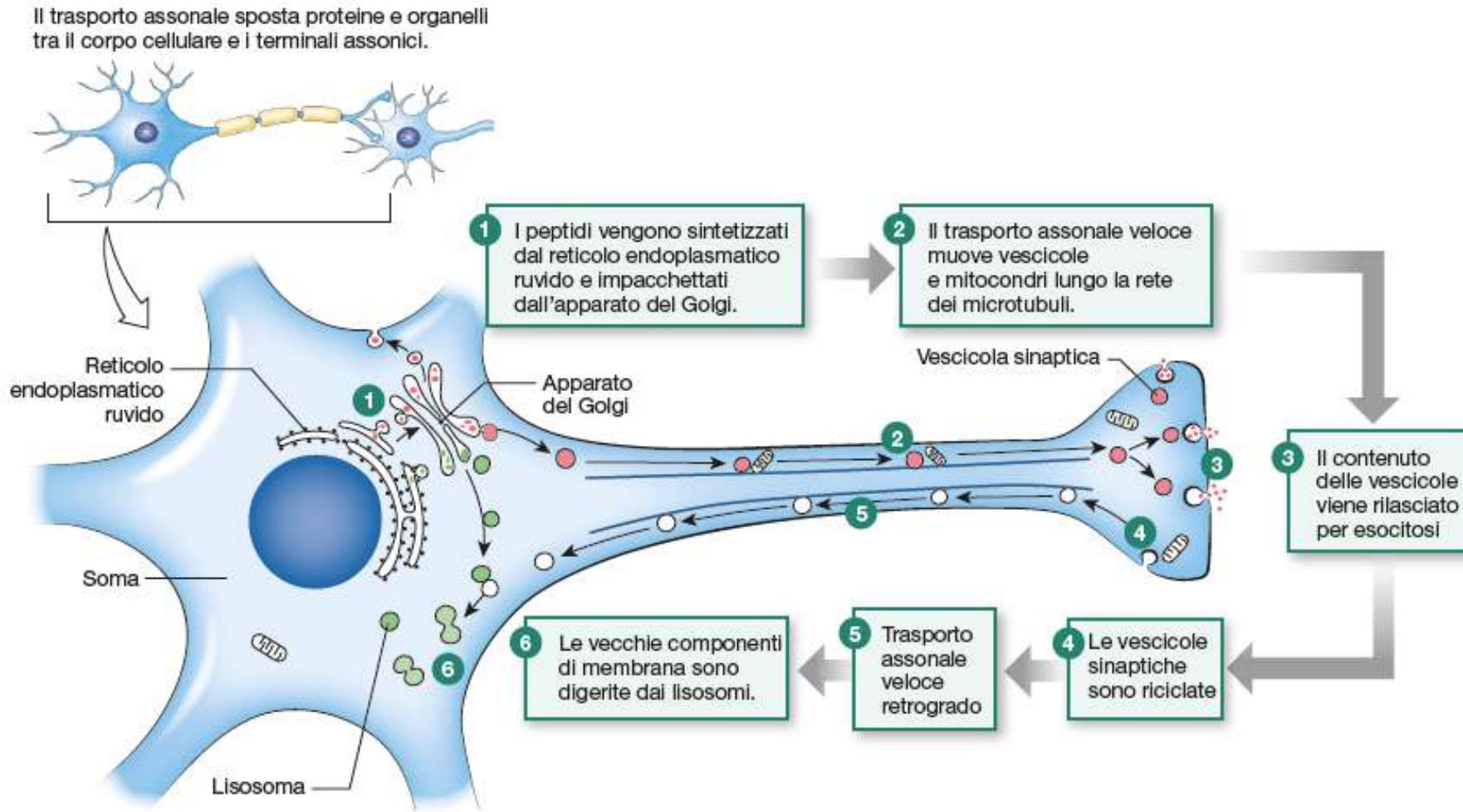


L'ingresso di Ca^{2+} stimola il processo di **esocitosi** che porta al rilascio di un **neurotrasmettitore**.

Il neurotrasmettitore diffonde nella fessura sinaptica e raggiunge la membrana postsinaptica dove si combina con **recettori chimici specifici**.

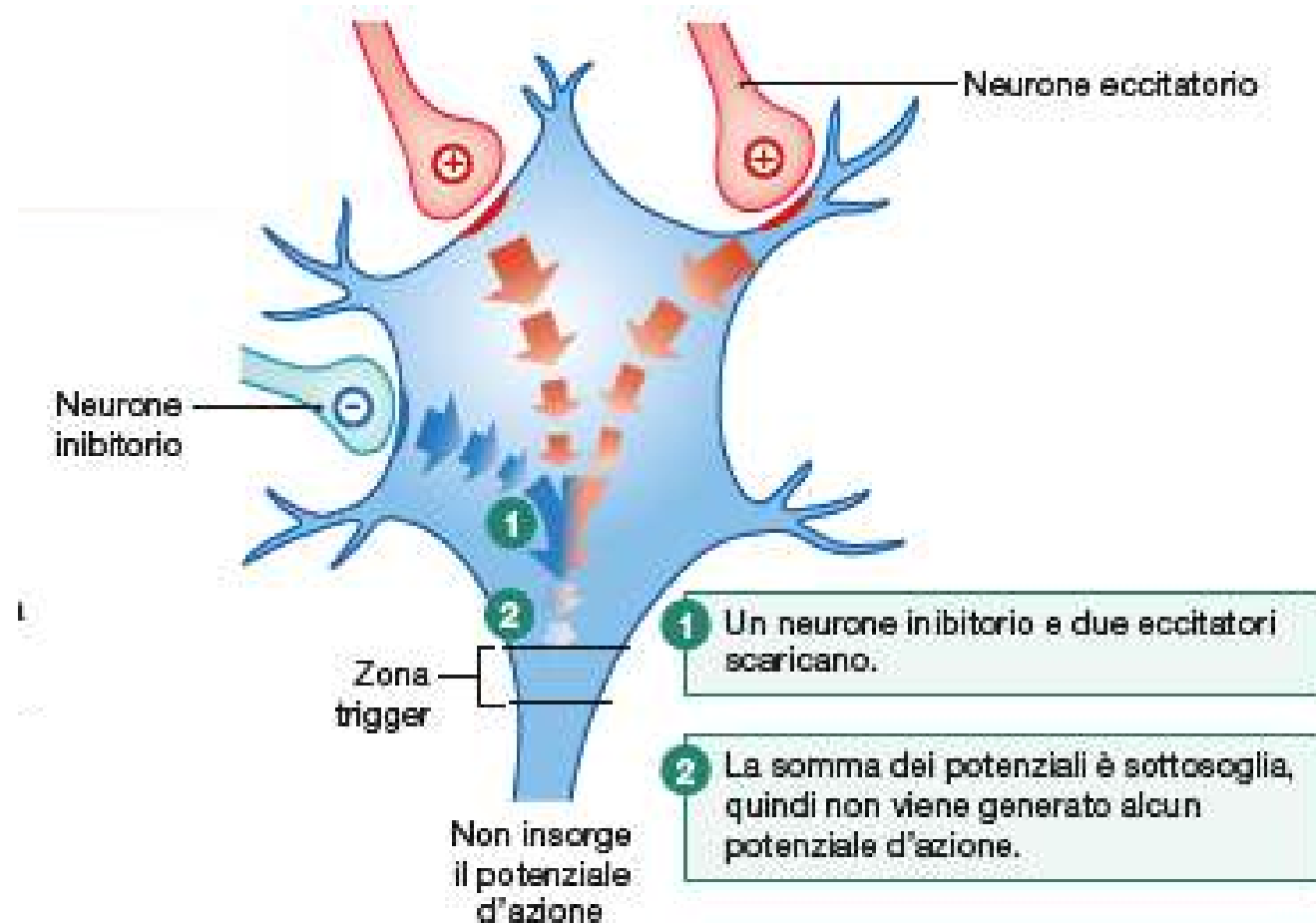
Trasmissione sinaptica e contrazione muscolare

Sostanza neurocrina	Recettori	Tipo	Localizzazione del recettore	Principali agonisti, antagonisti e potenziatori†
Acetilcolina (ACh)	Colinergici			
	Nicotinici (nAChR)	CR ⁺ (Na ⁺ , K ⁺)	Muscoli scheletrici, neuroni autonomici, SNC	Agonista: nicotina Antagonisti: curaro, α -bungarotossina
	Muscarinici (M)	GPCR	Muscolo cardiaco e liscio, ghiandole endocrine ed esocrine, SNC	Agonista: muscarina Antagonista: atropina
Amine				
Noradrenalina (NE) Adrenalina (E)	Adrenergici (α , β)	GPCR	Muscolo cardiaco e liscio, ghiandole endocrine ed esocrine, SNC	Antagonisti: α -antagonisti: ergotamina, fentolamina; β -antagonista: propranololo
Dopamina (DA)	Dopaminergici (D)	GPCR	SNC	Agonista: bromocriptina Antagonisti: farmaci antipsicotici
Serotonina (5-idrossitriptamina o 5-HT)	Serotoninergici (5-HT)	ICR (Na ⁺ , K ⁺)	SNC	Agonista: sumatriptan Antagonista: LSD
Istamina	Istaminergici (H)	GPCR	SNC	Antagonisti: ranitidina (Zantac®) e cimetidina (Tagamet®)
Aminoacidi				
Glutamato	Glutaminergici ionotropi			
	AMPA	ICR (Na ⁺ , K ⁺)	SNC	Agonista: quisqualato
	NMDA	ICR (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺)	SNC	Potenziatore: serina
	Glutaminergici metabotropi	GPCR	SNC	Potenziatore: glicina
GABA (acido γ -aminobutirrico)	Gabaergici	ICR (Cl ⁻), GPCR	SNC	Antagonista: picrotossina Potenziatori: alcol e barbiturici
Glicina	Glicinergici	ICR (Cl ⁻)	SNC	Antagonista: stricnina



Le vescicole contenenti il neurotrasmettitore si formano nel corpo dell'assone e attraverso il **citoscheletro** vengono traslocate al terminale assonico.

Il legame tra neurotrasmettitore e recettore determina l'apertura di **canali ionici chemio-dipendenti** con conseguente variazione del potenziale di membrana (**potenziale post-sinaptico depolarizzante** o **potenziale post-sinaptico iperpolarizzante**).

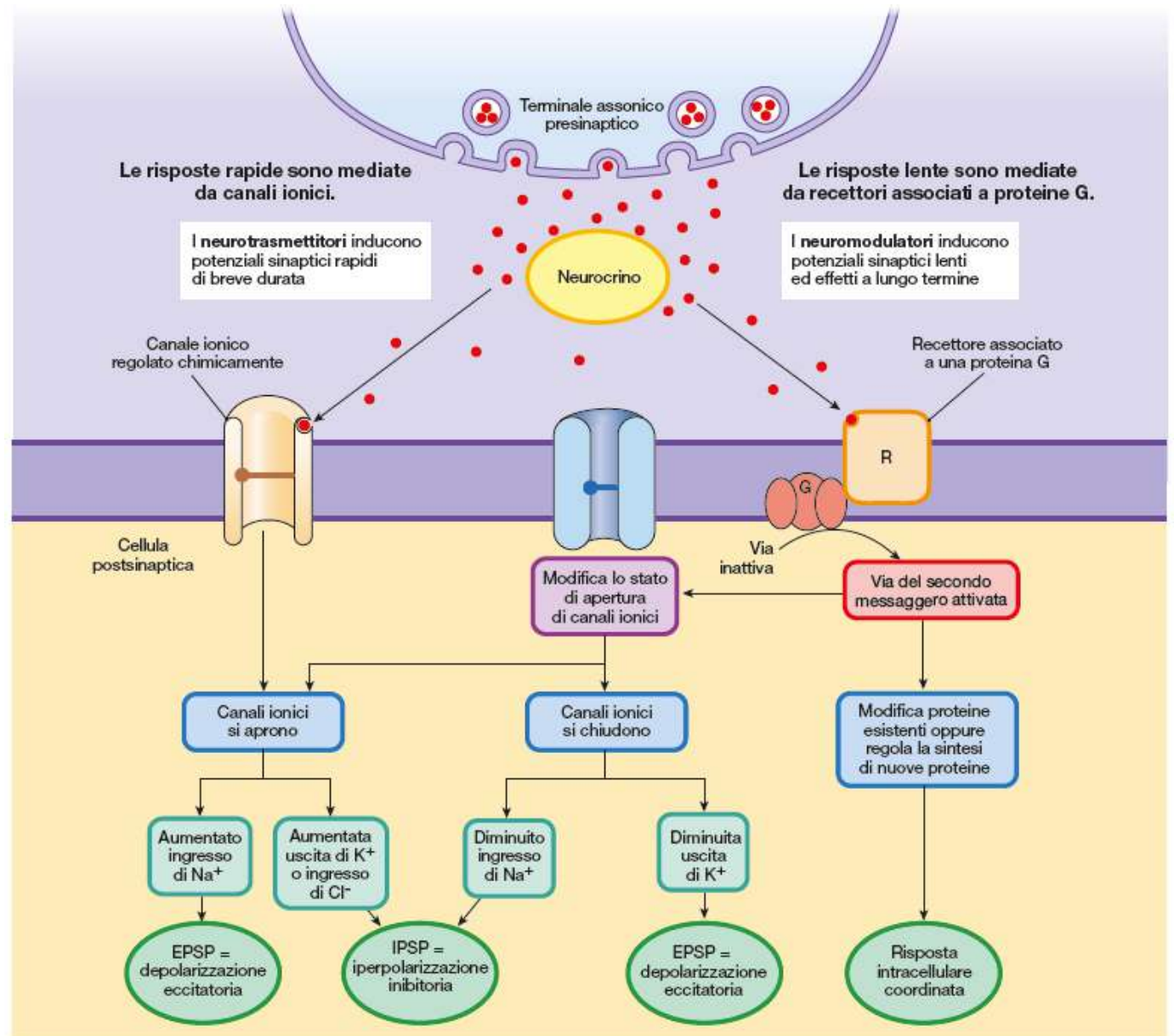


In molti casi la molecola proteica che costituisce il **recettore chimico** è la stessa **proteina canale** (**recettore-canale**).

In altri casi si hanno molecole distinte ma legate funzionalmente.

I canali ionici su cui opera il neurotrasmettitore sono normalmente **canali cationici** (per il Na^+ , il K^+ o il Ca^{2+}) o **canali anionici** (per il Cl^-).

Dalla **selettività** di questi canali dipende il **segno** del potenziale post-sinaptico.



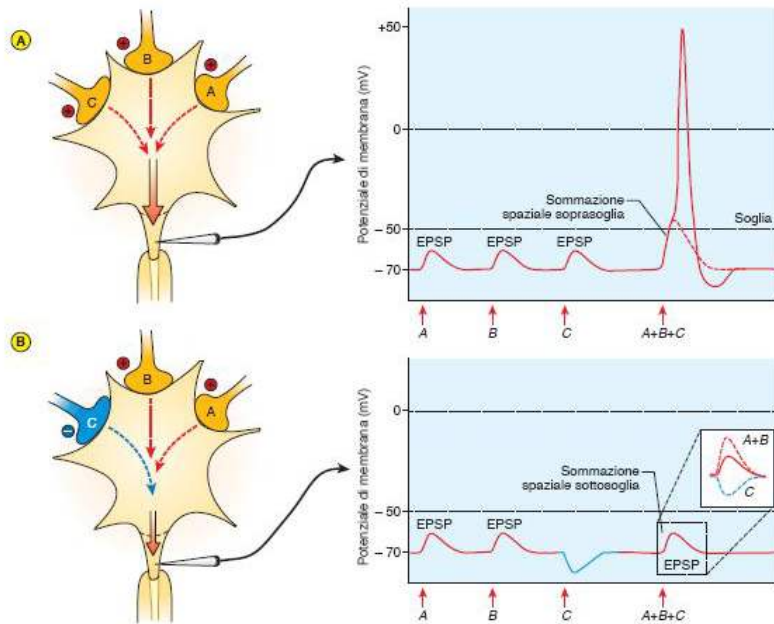
In realtà in molte **sinapsi eccitatorie** il neurotrasmettitore porta all'**apertura non selettiva dei canali cationici**. In questo modo oltre ad entrare Na^+ e Ca^{2+} esce anche K^+ .

Avviene comunque una depolarizzazione perché la permeabilità per il Na^+ è maggiore di quelle per il K^+ ed inoltre i gradienti elettrochimici del Na^+ e del Ca^{2+} sono superiori a quelli del K^+ (**corrente cationica netta entrante**).

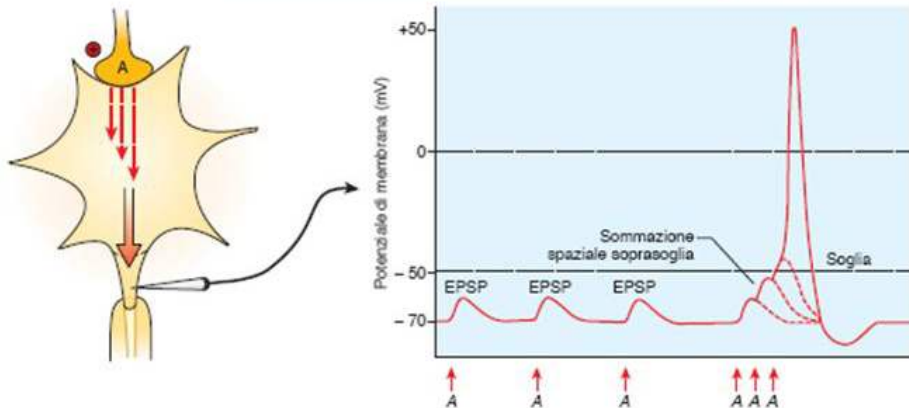
Il meccanismo ionico delle **sinapsi inibitorie** è ancora poco conosciuto ma si ritiene che il neurotrasmettitore porti all'**apertura selettiva dei canali ionici** (per il K^+ o per il Cl^-).

Ad esempio l'acido γ -aminobutirrico (**GABA**) porta all'apertura dei canali selettivi per il Cl^- generando un flusso anionico entrante che iperpolarizza leggermente la membrana post-sinaptica.

Sommazione spaziale dei potenziali postsinaptici



Sommazione temporale



I potenziali post-sinaptici sono caratterizzati da:

- ★ un'**ampiezza molto minore** dei potenziali d'azione (pochi mV)
- ★ una **durata molto maggiore** (decine o centinaia di msec)
- ★ sono **potenziali locali** e quindi sono **graduali, sommabili** e **non presentano refrattarietà**

Quando il potenziale post-sinaptico è **eccitatorio** e ha **un'intensità tale da raggiungere la soglia** determina l'insorgenza di un potenziale d'azione.

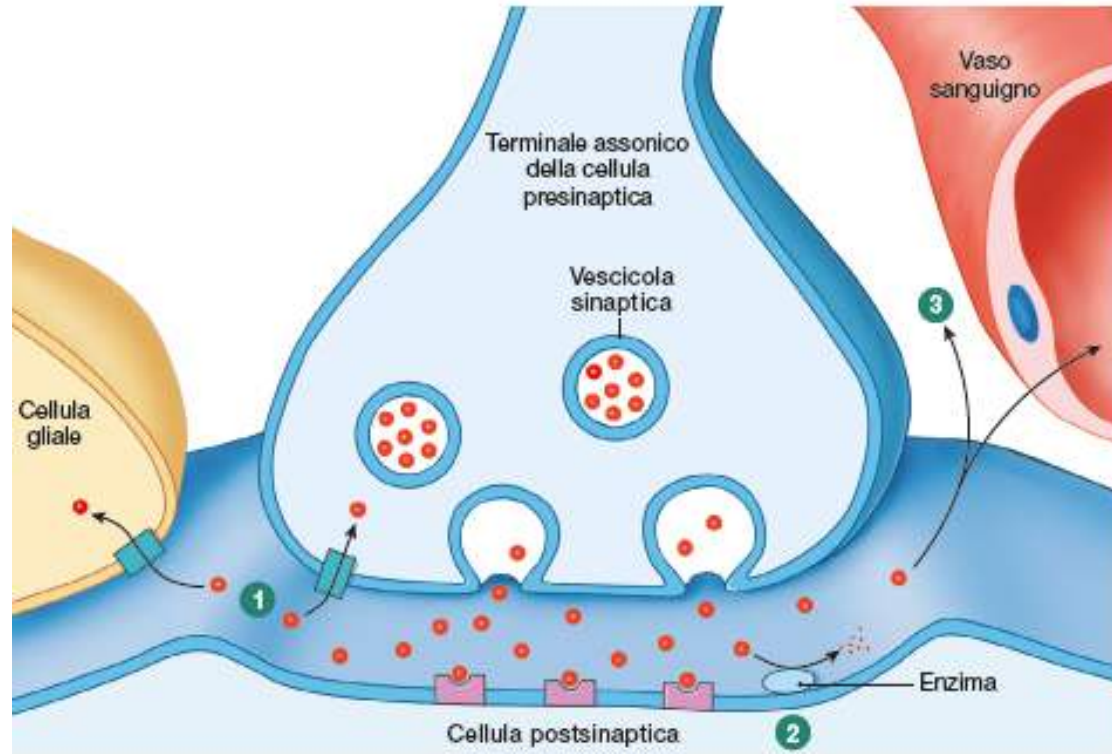
L'azione del neurotrasmettitore si estingue abbastanza presto ad opera di tre meccanismi:

❖ **diffusione al di fuori della fessura sinaptica**

❖ **scissione enzimatica** (es. l'acetilcolina viene scissa dall'acetilcolinesterasi)

❖ **riassorbimento nella terminazione pre-sinaptica** (es. catecolamine)

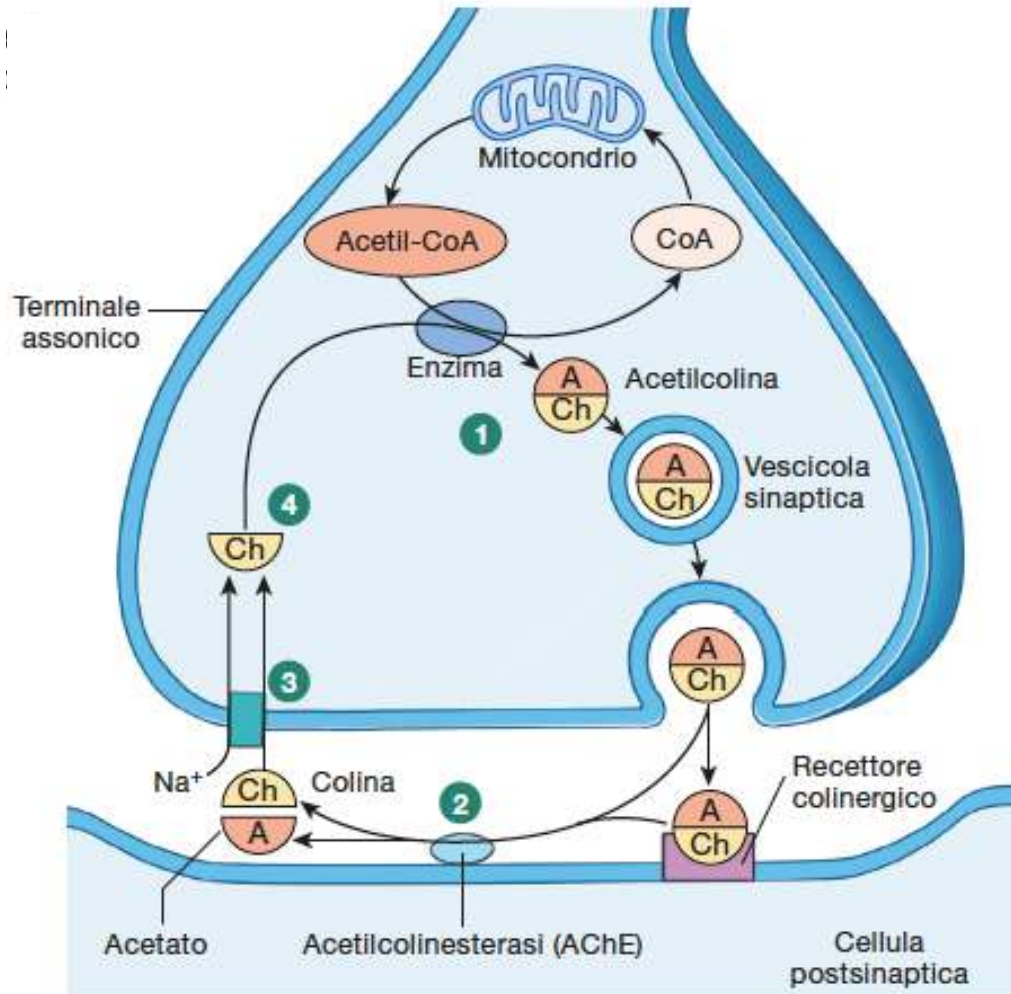
L'azione del neurotrasmettitore cessa quando i mediatori chimici vengono idrolizzati, ricaptati dalle cellule o dispersi per diffusione.



1 I neurotrasmettitori possono essere riassorbiti dalle cellule gliali oppure dai terminali assonici per essere riutilizzati.

2 Gli enzimi inattivano i neurotrasmettitori.

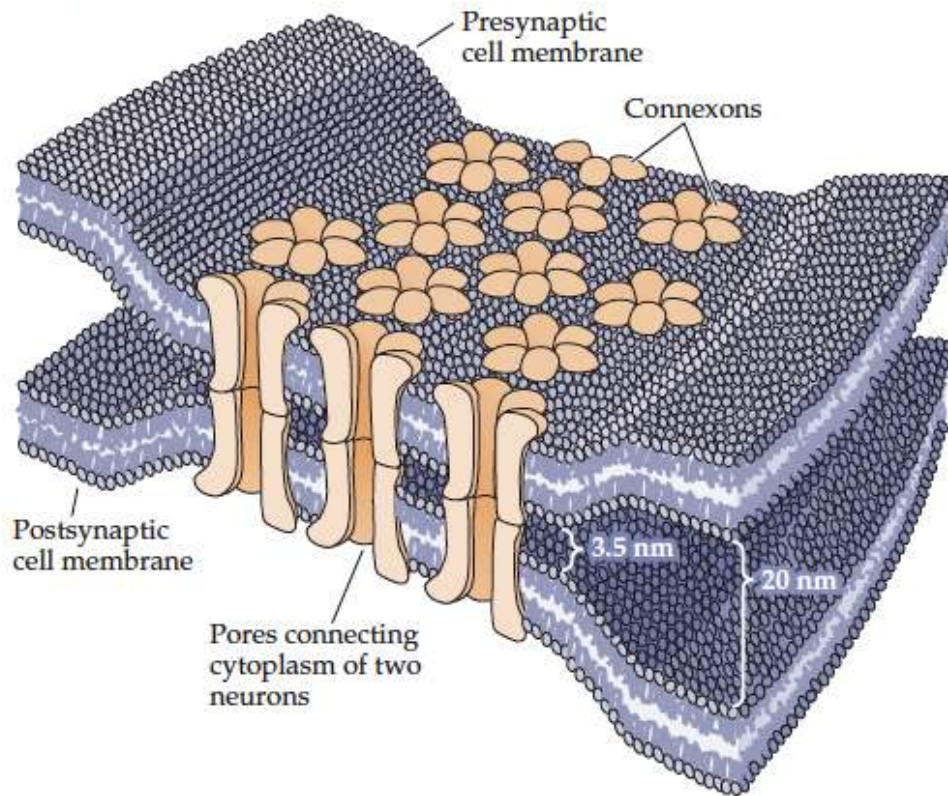
3 I neurotrasmettitori possono diffondere al di fuori della fessura sinaptica.



- 1 L'**acetilcolina** (ACh) è sintetizzata a partire da colina e acetil-CoA.
- 2 Nella fessura sinaptica l'ACh viene rapidamente degradata dall'enzima **acetilcolinesterasi**.
- 3 La colina viene trasportata di nuovo nel terminale assonico da un cotrasportatore Na⁺.
- 4 La colina riciclata è utilizzata per produrre più ACh.

Le sinapsi chimiche sono caratterizzate da:

- ❖ **bassa velocità di conduzione**
- ❖ **alto consumo energetico**
- ❖ **capacità di elaborare il segnale**
- ❖ **unidirezionalità**

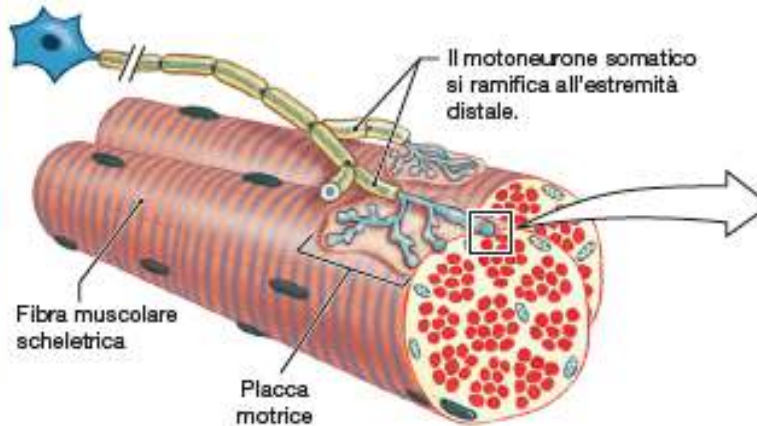


Nelle sinapsi elettriche la trasmissione del segnale elettrico è garantita dalle correnti elettrotoniche che passano direttamente dalla cellula pre- a quella post-sinaptica. Sono caratterizzate da:

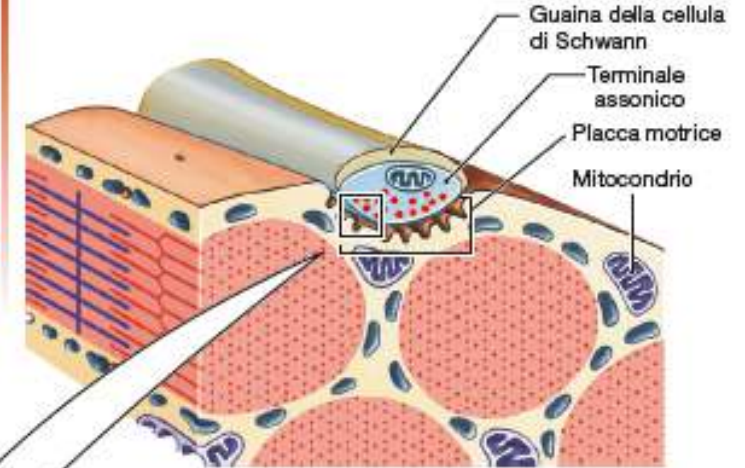
- ❖ **struttura a 6 connessine**
- ❖ **alta velocità di conduzione**
- ❖ **basso consumo energetico**
- ❖ **incapacità di elaborare il segnale**
- ❖ **bidirezionalità**



(a) La giunzione neuromuscolare è costituita da terminali assonici del motoneurone, dalla placca motrice sulla membrana muscolare e dalla guaina della cellula di Schwann.

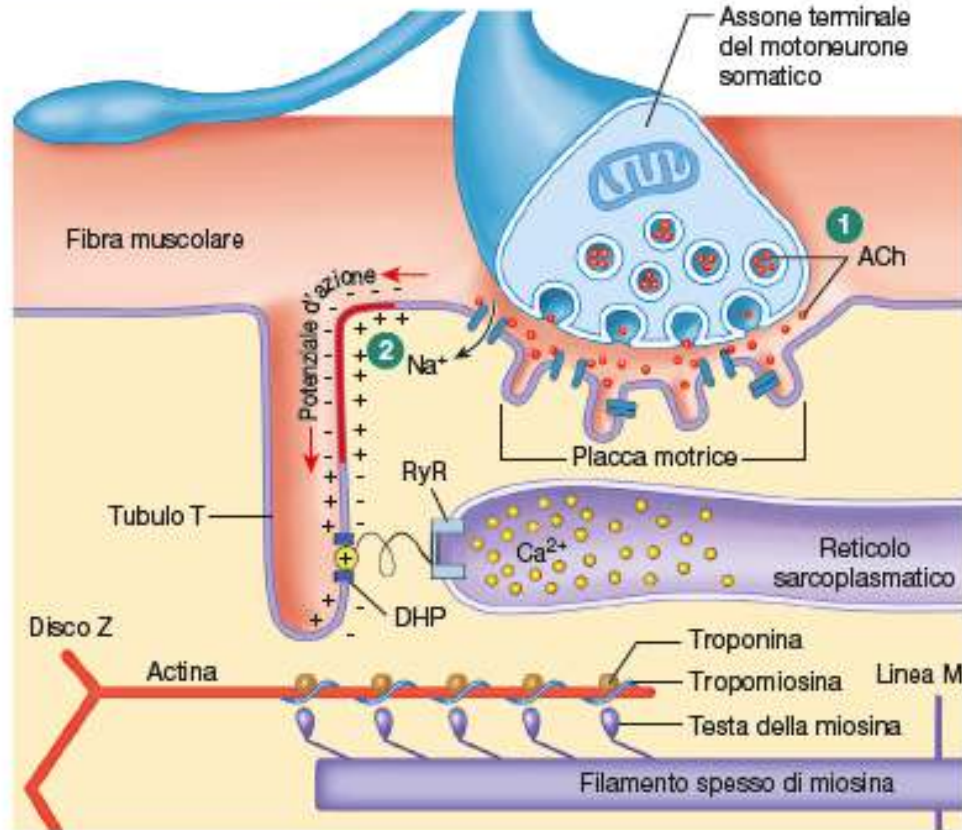


(b) La placca motrice è una regione della membrana muscolare che contiene elevate concentrazioni di recettori colinergici.



Ogni singolo motoneurone controlla molte cellule muscolari.
Nella giunzione neuromuscolare, la **placca motrice** è
il punto dove l'assone del motoneurone prende contatto con la cellula muscolare.
É una regione specializzata del sarcoplasma che contiene numerosi **recettori colinergici**.

(a) Inizio del potenziale d'azione nel muscolo



LEGENDA

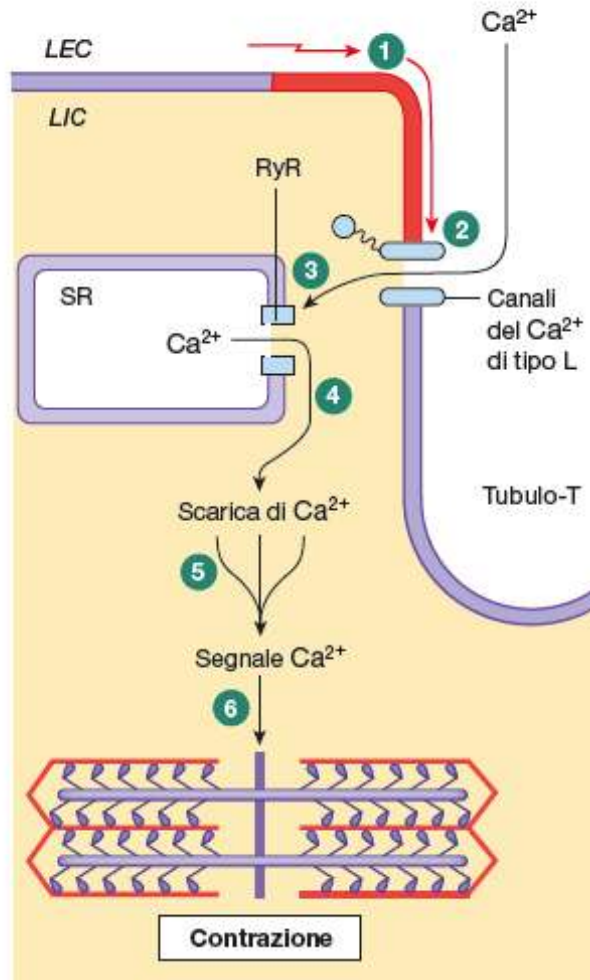
DHP = recettori per le diidropiridine

RyR = recettori per la rianodina

1 Il motoneurone somatico rilascia ACh a livello della giunzione neuromuscolare.

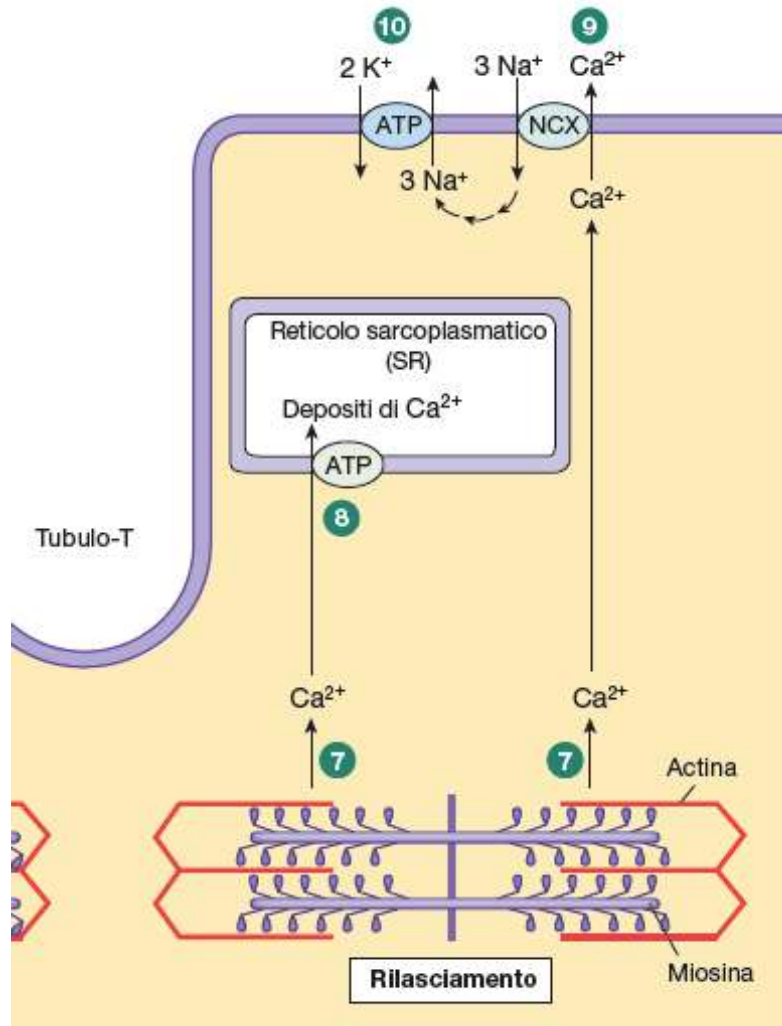
2 L'ingresso netto di Na^+ attraverso canali recettori per l'ACh, induce un potenziale d'azione.

Quando l'acetilcolina si lega ai siti recettoriali, i **canali cationici** presenti a livello del sarcoplasma si aprono e l'influsso di Na^+ eccede l'efflusso di K^+ , inducendo un potenziale d'azione.



- 1 Un potenziale d'azione giunge da una cellula adiacente.
- 2 I canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} si aprono. Il Ca^{2+} entra nella cellula.
- 3 L'ingresso di Ca^{2+} induce il rilascio di altro Ca^{2+} attraverso i recettori-canali della rianodina (RyR).
- 4 Il rilascio localizzato di Ca^{2+} provoca la "scarica" di Ca^{2+} .
- 5 Le scariche di Ca^{2+} , sommate, generano un segnale di Ca^{2+} .
- 6 Gli ioni Ca^{2+} si legano alla troponina per dare inizio alla contrazione.

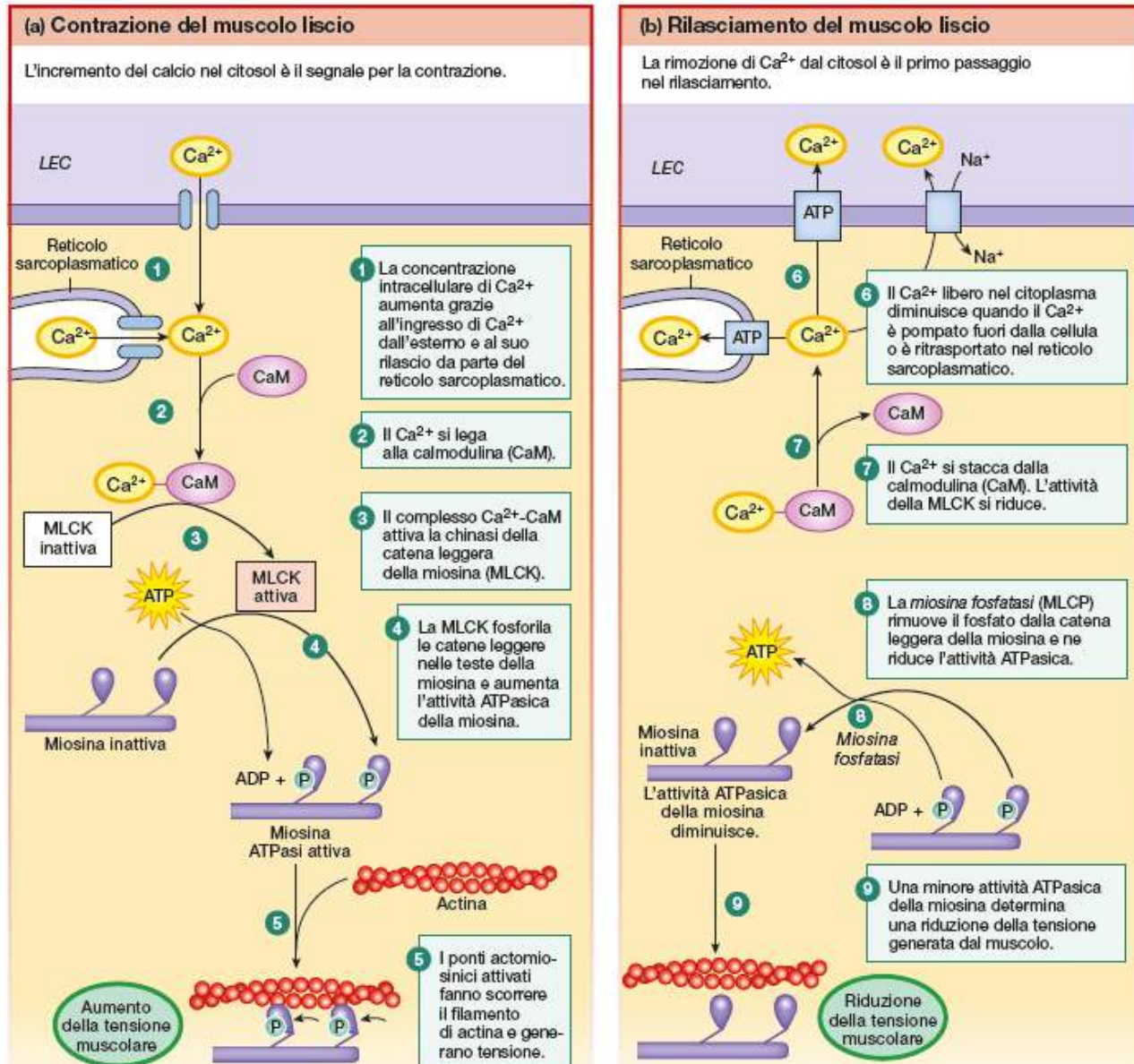
Il potenziale d'azione si propaga sulla membrana dei **tubuli T**, facendo aprire i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} . All'interno della cellula questo ione attiva i recettori-canale della rianodina (**RyR**) posti sulla membrana delle cisterne del reticolo sarcoplasmatico, producendo un massiccio rilascio di Ca^{2+} che si lega alla **troponina** dando il via alla contrazione muscolare.



- 7 Il rilasciamento si verifica quando il Ca^{2+} si stacca dalla troponina.
- 8 Il Ca^{2+} viene pompato nel RS, nel quale viene immagazzinato.
- 9 Il Ca^{2+} viene scambiato con il Na^{+} per mezzo dell'antiporto NCX.
- 10 Il gradiente del Na^{+} è mantenuto dalla Na^{+} - K^{+} -ATPasi.

Il muscolo comincia a rilassarsi quando il Ca^{2+} si stacca dalla troponina e viene allontanato dal citoplasma, rientrando nelle cisterne del reticolo sarcoplasmatico (**Ca^{2+} -ATPasi**) o attraversando il sarcoplasma (**antiporto $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$**).

Trasmissione sinaptica e contrazione muscolare



Nel muscolo liscio l'incremento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} non è prodotto da un potenziale d'azione. Mancando la troponina, la contrazione è prodotta da una via di segnalazione che parte dalla **calmodulina** e termina con la fosforilazione della miosina.