Quanto veloce è il potenziale di azione?
Chi determina la sua velocità?

La velocità di conduzione = $\frac{\text{1. resistenza interna dell'assone (diametro assonico)}}{\text{2. dispersione di corrente attraverso la membrana}}$

1. Diametro dell'assone

Un neurone propaga il potenziale d'azione analogamente a quanto avviene per la propagazione della corrente lungo un conduttore (cavo elettrico). La velocita di conduzione è funzione di:

R_i **RESISTENA INTERNA**
che si contrappone al flusso di corrente all'interno del citoplasma
R_m **RESISTENZA DI MEMBRANA**
che si contrappone al flusso di corrente attraverso la membrana
C_m **CAPACITA' DI MEMBRANA**
capacità membrana di immagazzinare cariche (like condensatore)

La relazione tra queste determinano le proprietà di cavo delle cellule:

La **costante di spazio (λ)** è la distanza lungo la membrana alla quale il segnale elettrico si riduce al 37%, e indica quanto lontano può propagarsi la depolarizzazione.

Se λ è grande → il segnale viaggia lontano prima di indebolirsi
Se λ è piccola → il segnale si spegne rapidamente

Utili per derivare la conduzione dell'attività elettrica in un assone:

$\lambda = \sqrt{Rm/Ri}$



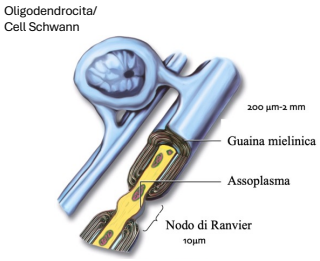
Minore diametro
→ tanto "attrito" interno (resistenza)
conduzione lenta



Maggiore diametro
→ minore resistenza interna
conduzione rapida

2. Dispersione di corrente attraverso la membrana

Presenza di mielina

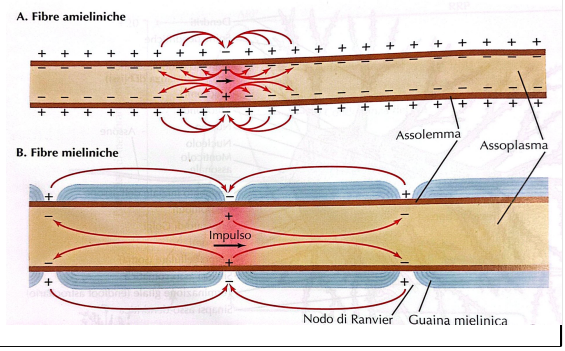


Guaina isolante di fosfolipidi di membrana
- cellule di Schwann nel SNP
- oligodendrociti in SNC

Cosa fa:
⇩ la Cm (capacità di membrana)
⇧ la Rm (resistenza di membrana)

=

La corrente in questi tratti fluisce all'interno dell'assone senza attraversare la membrana. La propagazione del potenziale in questi casi avviene solo nei nodi di Ranvier
CONDUZIONE SALTATORIA



In sistema nervoso dei vertebrati molti neuroni sono mielinizzati, ovvero ricoperti di strati di guaina isolante di fisfolipidi di membrana costituita da clekulae di Schwann ne sistema nervoso periferico e dagli oligodendociti in sitema nevraoso centrale.
La mielina:
Dominuisce la Cm
Aumenta la Rm
= la corente in questi tratti fluisce all'interno dell'assone senza attraversare la membrana

La propoagazione del potenziale in questi casi avviene solo nei punti j cui ci sono interruzioni della guaina mielinica, nti come nodi di Ranvier (Conduzione saltatoiria)

Esempio:
•un **tubo stretto e bucato** → acqua lenta (assone piccolo, amielinico)
•un **tubo largo e isolato** → acqua veloce (assone grande, mielinico)

Quando serve un assone mielinico e quando uno amielinico?



Assoni mielinici → segnali veloci e precisi

usati per:
•movimento volontario (muscoli)
•riflessi rapidi
•tatto fine
•propriocezione (posizione del corpo)

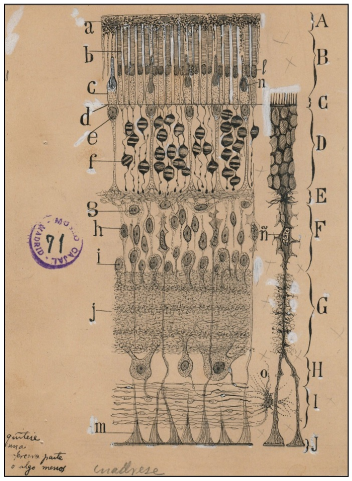


Assoni amielinici → segnali lenti e diffusi

usati per:
•dolore lento (sordo, persistente)
•temperatura
•sensazioni viscerali (organi interni)

I neuroni che costituiscono un circuito nervoso sono entità separate che comunicano tramite giunzioni specializzate

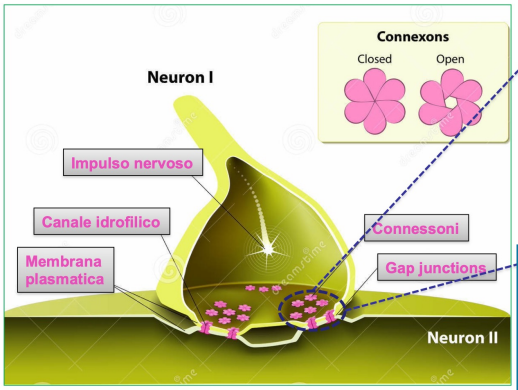


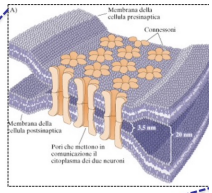


1897: Sir Charles Sherrington
denomina «***Sinapsi***»
la giunzione funzionale tra due neuroni

- **SINAPSI ELETTRICHE**
- **SINAPSI CHIMICHE**

Sinapsi elettrica





Corrente elettrica passa da una cellula all'altra mediante giunzioni strette (gap juntions)

As es.
- *Sviluppo embrionale*
- *Cardiomiociti*
- *Cellule muscolari lisce*

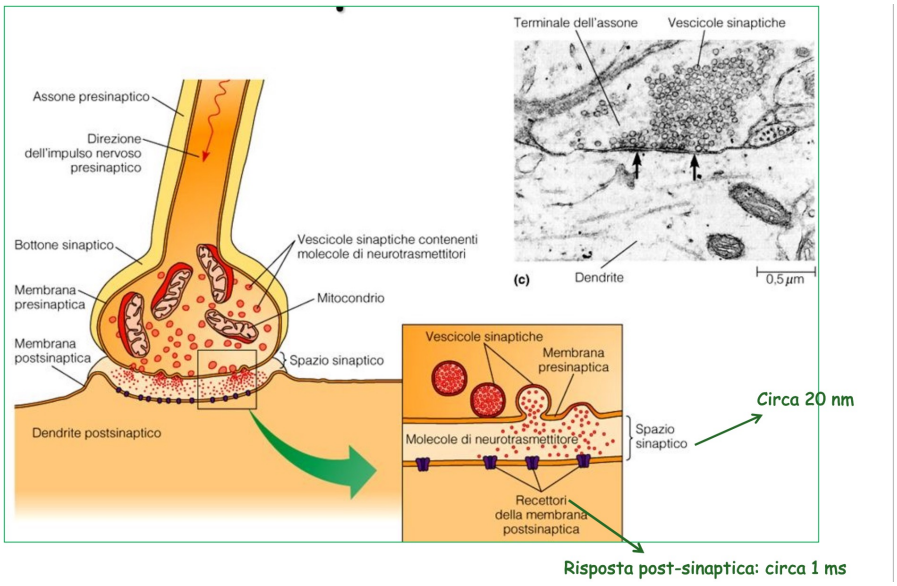
CONNESSONI: Proteine inter-membrana formanti canale permettono passaggio di:
- Ioni
- Molecole idrosolubili con PM < 500 Da
- Metaboliti cellulari (*es. secondi messaggeri*)
- ATP

! Il segnale, già elettrico, non genera nuovi potenziali graduati.
Esso si trasmette già come potenziale graduato

Le sinapsi elettriche sono molto diffuse durante lo sviluppo embrionale, dove favoriscono la sincronizzazione dell'attività neuronale; nell'adulto sono meno frequenti e limitate a circuiti specifici

Per fare chiarezza:
Non genera nuovi potenziali graduati
la corrente passa direttamente da una cellula all'altra (quindi il segnale elettrico si trasmette già come potenziale graduato)
Infatti il segnale è già elettrico
Può generale un potenziale d'azione.

Sinapsi chimica

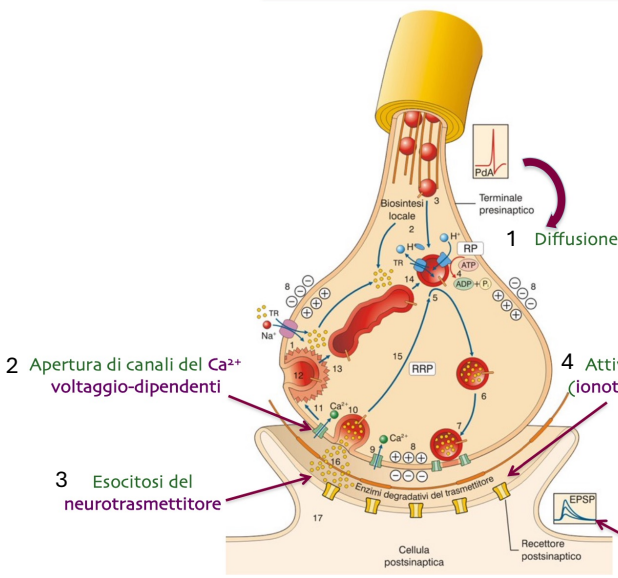


Nella sinapsi chimica un ruolo chiave è svolto dal neurotrasmettitore, che, rilasciato dal neurone presinaptico, induce una variazione del potenziale di membrana del neurone postsinaptico secondo i seguenti passaggi:

1. La depolarizzazione, dovuta al potenziale d'azione, si propaga lungo l'assone del neurone presinaptico fino al bottone sinaptico (terminazione dell'assone), dove provoca l'apertura dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti.
2. L'ingresso di Ca^{2+} nel terminale presinaptico innesca la liberazione del neurotrasmettitore, immagazzinato in vescicole.
3. Il neurotrasmettitore diffonde nella fessura sinaptica e si lega a specifici recettori sulla membrana del neurone postsinaptico.
4. Il legame recettore–neurotrasmettitore induce una variazione del potenziale di membrana del neurone postsinaptico.

<u>Per fare chiarezza</u>
Nella Sinapsi chimica si generano potenziali graduati perché:
il neurotrasmettitore apre canali
si genera un potenziale postsinaptico
= questo è un potenziale graduato (elettrotonico)

Rilascio del neurotrasmettitore



1 Diffusione elettrotonica del potenziale

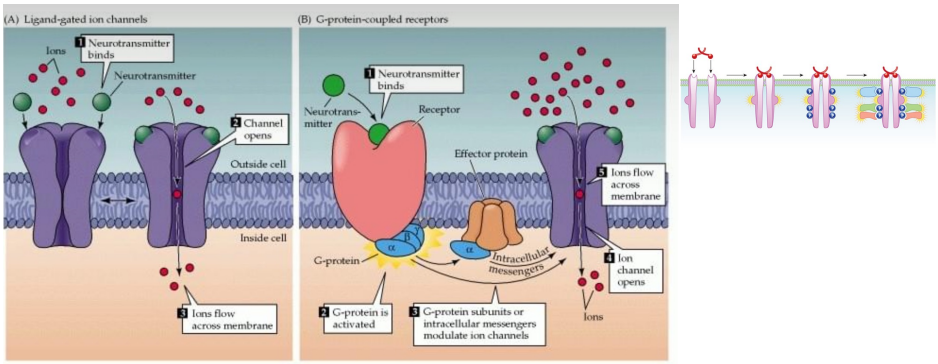
2 Apertura di canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti

3 Esocitosi del neurotrasmettitore

4 Attivazione di recettori post sinaptici (ionotropi o metabotropi): si genera una corrente sinaptica

5 Corrente sinaptica può essere depolarizzante (eccitatoria) o iper-polarizzante (inibitoria): si genera un potenziale post-sinaptico

Focus su attivazione recettori Ionotropi *vs*. Metabotropi



- Canali ionici

- Accoppiati a proteine G
- Tirosin-chinasici

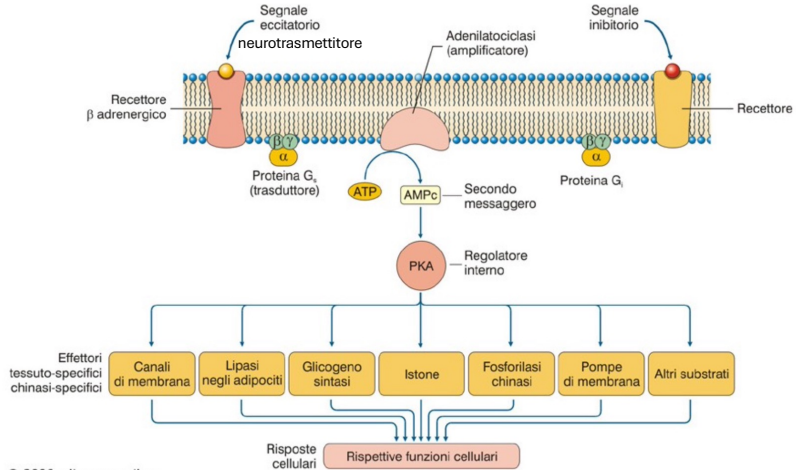
Trasmissione chimica rapida
millisecondi

Trasmissione chimica lenta
secondi

Vediamo cosa li distingue e cosa hanno in comune.
Entrambi sono proteine di membrana che attraversano completamente la membrana plasmatica e hanno la funzione di trasmettere un segnale all'interno della cellula.
Per quanto riguarda le differenze, i recettori ionotropi sono in realtà dei canali ionici. Quando il neurotrasmettitore si lega al recettore, il canale si apre direttamente e permette il passaggio di ioni, come sodio o cloro. Questo produce una risposta molto rapida, perché il meccanismo è diretto.

I recettori metabotropi, invece, non sono canali ionici (possono essere recettiri associtai a proteine G o tirosin chinasisci). Quando il neurotrasmettitore si lega, il recettore attiva una proteina G, che a sua volta avvia una cascata di reazioni intracellulari. Queste reazioni portano alla produzione di secondi messaggeri, che possono modulare l'attività della cellula, ad esempio aprendo o chiudendo canali ionici oppure regolando altri processi cellulari.
Proprio per questo motivo, la risposta dei recettori metabotropi è più lenta, ma anche più modulabile e duratura. In alcuni casi può portare a effetti a lungo termine, come modifiche dell'espressione genica e dell'eccitabilità del neurone.
In sintesi, i recettori ionotropi mediano risposte rapide e dirette, mentre i recettori metabotropi hanno un ruolo più modulatore e producono effetti più lenti ma prolungati nel tempo.

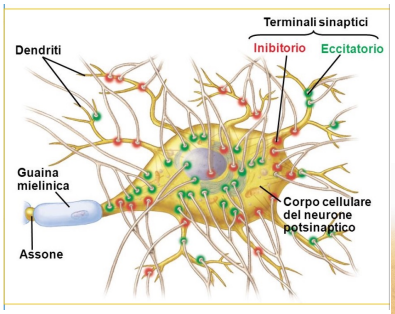
Proteine G eccitatorie e inibitorie



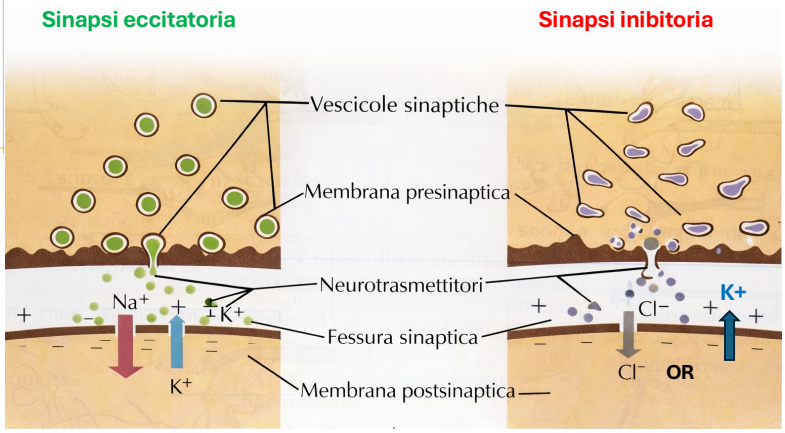
Le proteine G possono avere effetti opposti: alcune attivano le vie intracellulari (Gs), mentre altre le inibiscono (Gi), modulando così la risposta della cellula.

Partiamo dal lato sinistro: qui vediamo un recettore accoppiato a proteina G di tipo eccitatorio (Gs). Quando arriva un segnale eccitatorio, il neurotrasmettitore si lega al recettore e attiva la proteina G. La subunità α della proteina G (rilasciata dalla beta e dalla gamma in seguito a legame con neurotrasmettitore) si attiva e stimola un enzima di membrana chiamato adenilato ciclasi.
Questo enzima trasforma l'ATP in AMP ciclico (AMPc), che è un secondo messaggero. L'AMPc attiva a sua volta una proteina intracellulare, la PKA (protein chinasi A), che funziona come regolatore interno della cellula.
La PKA può attivare diversi bersagli:
canali di membrana
enzimi metabolici (come lipasi o glicogeno sintasi)
proteine coinvolte nella regolazione genica, come gli istoni
pompe di membrana e altri substrati
Il risultato finale è una risposta cellulare amplificata ed eccitatoria.

Passando al lato destro, vediamo invece un recettore accoppiato a proteina G inibitoria (Gi). In questo caso, quando il neurotrasmettitore si lega al recettore, la proteina G attivata mediante la sua subunità alfa (diversa rispetto a quella che si trova nella proteina G eccitatoria) inibisce l'adenilato ciclasi. Questo porta a una riduzione della produzione di AMPc e quindi a una minore attivazione della PKA.
Parallelamente la subunità beta va ad attivare i canali del K+ consentendone una uscita dalla cellula.
Di conseguenza, tutti i processi intracellulari che abbiamo visto prima risultano ridotti o inibiti. Non meno ho favorito internamente un ambiente più negativo e dunque ho iperpolarizzato la membrana.



In funzione del neurone presinaptico, del tipo di neurotrasmettitore e del neurone post sinaptico, la trasmissione chimica può generare:



CANALE IONICO Acetilcolina lega recettore nicotinico

RECETTORE ACCOPPIATO A PROTEINA G Adrenalina lega il recettore β-adrenergico

GABA lega canale del Cl

Acetilcolina lega recettore muscarinico

In funzione del neurone presinaptico, del tipo di neurotrasmettitore e del neurone post sinaptico, la trasmissione chimica può generare:

un potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) – SINAPSI ECCITATORIA

→ favorisce la depolarizzazione del neurone postsinaptico

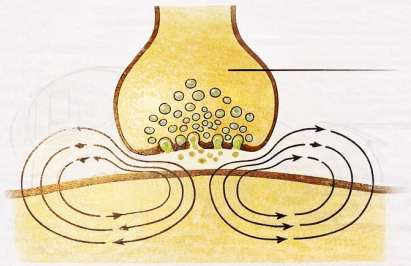
→ associato principalmente all'ingresso di Na^+ (ad esempio si ha quando l'acetilcolina viene captata da un recettore nicotinico, un canale ionico, presente nel neurone post sinaptico del muscolo scheletrico) (ad esempio si ha anche quando il neurotrasmettitore adrenalina si lega al recettore beta adrenergico presente in cuore o muscolo scheletrico eccitandoli, aumentando nel primo caso frequenza del battito e contrazione nel secondo caso)

un potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP) - SINAPSI INIBITORIA

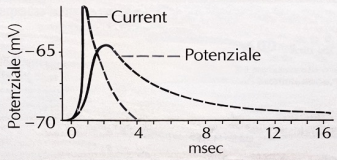
→ induce iperpolarizzazione del neurone postsinaptico

→ associato principalmente all'ingresso di Cl^- (utilizzato da neuroni del sistema nervoso centrale per mandare segnali inibitori e dunque è coinvolto in sinapsi inibitorie) o all'uscita di K^+ (ad esempio si ha quando l'acetilcolina viene captata da un recettore muscarinico, recettore associato a proteina G inibitoria, presente nel neurone post sinaptico del cuore)

Sinapsi eccitatoria

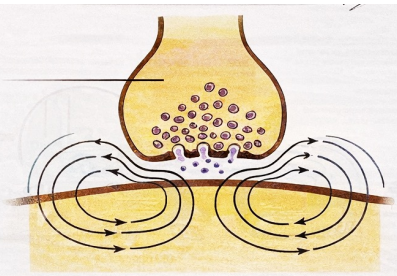


Il flusso di corrente ionica netto risultante è tale da depolarizzare la cellula postsinaptica. Se la depolarizzazione raggiunge la soglia per l'attivazione del potenziale d'azione, un successivo potenziale d'azione viene generato nella cellula

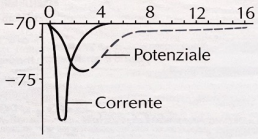


Flusso di corrente e variazioni di potenziale

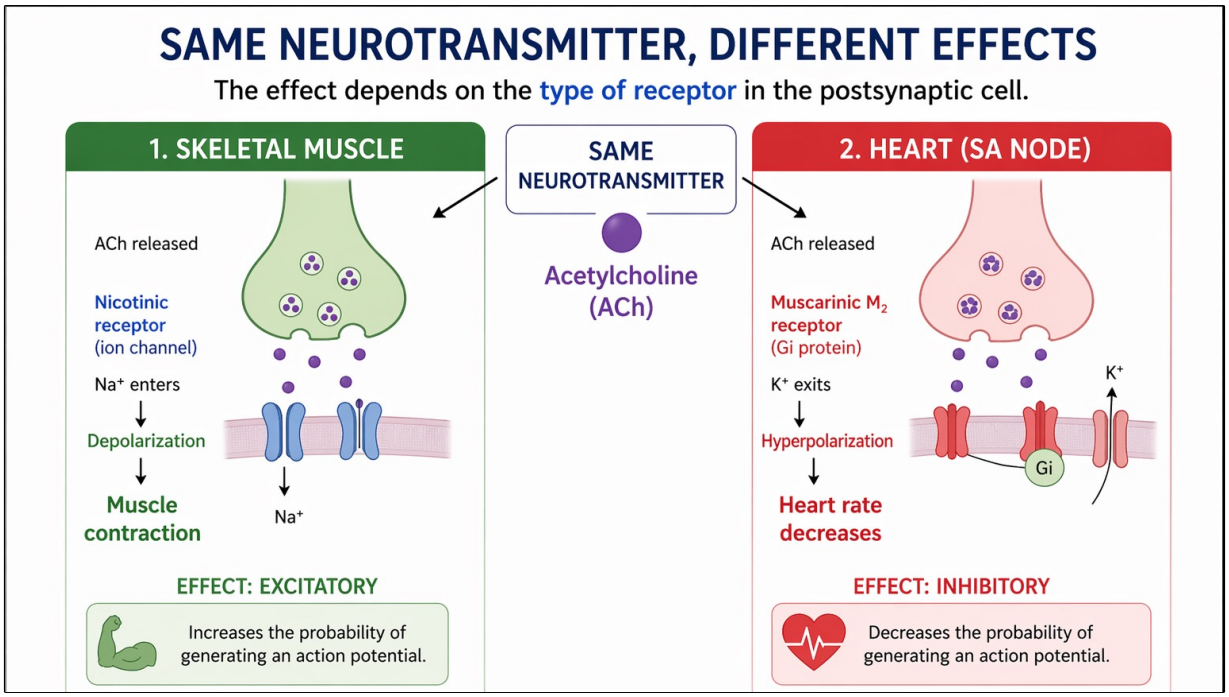
Sinapsi inibitoria



Il flusso di corrente ionica netto risultante è tale da iperpolarizzare la cellula postsinaptica. Questo evento rende la depolarizzazione della cellula postsinaptica piú difficile – una pió ampia depolarizzazione è dunque richiesta per raggiungere la soglia per l'attivazione del potenziale d'azione.



Flusso di corrente e variazioni di potenziale


SAME NEUROTRANSMITTER, DIFFERENT EFFECTS
The effect depends on the type of receptor in the postsynaptic cell.
1. SKELETAL MUSCLE
ACh released
Nicotinic receptor (ion channel)
Na⁺ enters
Depolarization
Muscle contraction
Na⁺
EFFECT: EXCITATORY
Increases the probability of generating an action potential.
SAME NEUROTRANSMITTER
Acetylcholine (ACh)
2. HEART (SA NODE)
ACh released
Muscarinic M2 receptor (Gi protein)
K⁺ exits
Hyperpolarization
Heart rate decreases
K⁺
Gi
EFFECT: INHIBITORY
Decreases the probability of generating an action potential.

Tipi di neurotrasmettitori

Aminoacidi	Amine	Peptidi
Acido gamma-aminobutirrico (GABA)	Acetilcolina (ACh)	Colecistochinina (CCK)
Glutammato (Glu)	Dopamina (DA)	Dinorfina
Glicina (Gly)	Adrenalina	Encefaline (Enk)
	Istamina	N-acetilaspartilglutammato (NAAG)
	Noradrenalina (NA)	Neuropeptide Y
	Serotonina (5-HT)	Somatostatina
		Sostanza P
		Ormone per il rilascio della tirotropina
		Polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)
Veloci	Intermedi	Lenti
Trasmissione diretta	Modulazione	Modulazione a lungo termine