

“La cellula nervosa”

*i meccanismi della eccitabilità
dal paradigma stimolo-reazione
alla elaborazione dell'informazione*

r. fesce

*centro di ricerca in neuroscienze
università dell'insubria - varese*



*s. i. s. p. i.
sabato 21 marzo 2015*

compiti di ogni sistema biologico

cambiare per sopravvivere

- persistenza delle caratteristiche fondamentali per mezzo di interazione continua con l'ambiente esterno
- necessità di incessante **rinnovamento**
- necessità di una **attività** biochimica complessa e ininterrotta
- necessità di **energia**

i compiti di un sistema biologico (2)

- scambiare i substrati per produrre energia (glucosio, ossigeno), bruciarli e accumulare l'energia in forma chimica
queste sono le sole reazioni termodinamicamente favorevoli
- scambiare elettroliti e soluti al fine di mantenere una composizione intracellulare costante (**omeostasi**)
- riprodurre i propri componenti (proteine, acidi nucleici, membrane, composti organici con funzioni di substrati o di segnali) - (**omeostasi**)
- regolare le proprie attività biochimiche in funzione di segnali interni e extracellulari
- Avviare ed eseguire complessi programmi cellulari (crescita, sviluppo, differenziamento, duplicazione, infiammazione, morte/apoptosi)

la cellula e i sistemi multicellulari

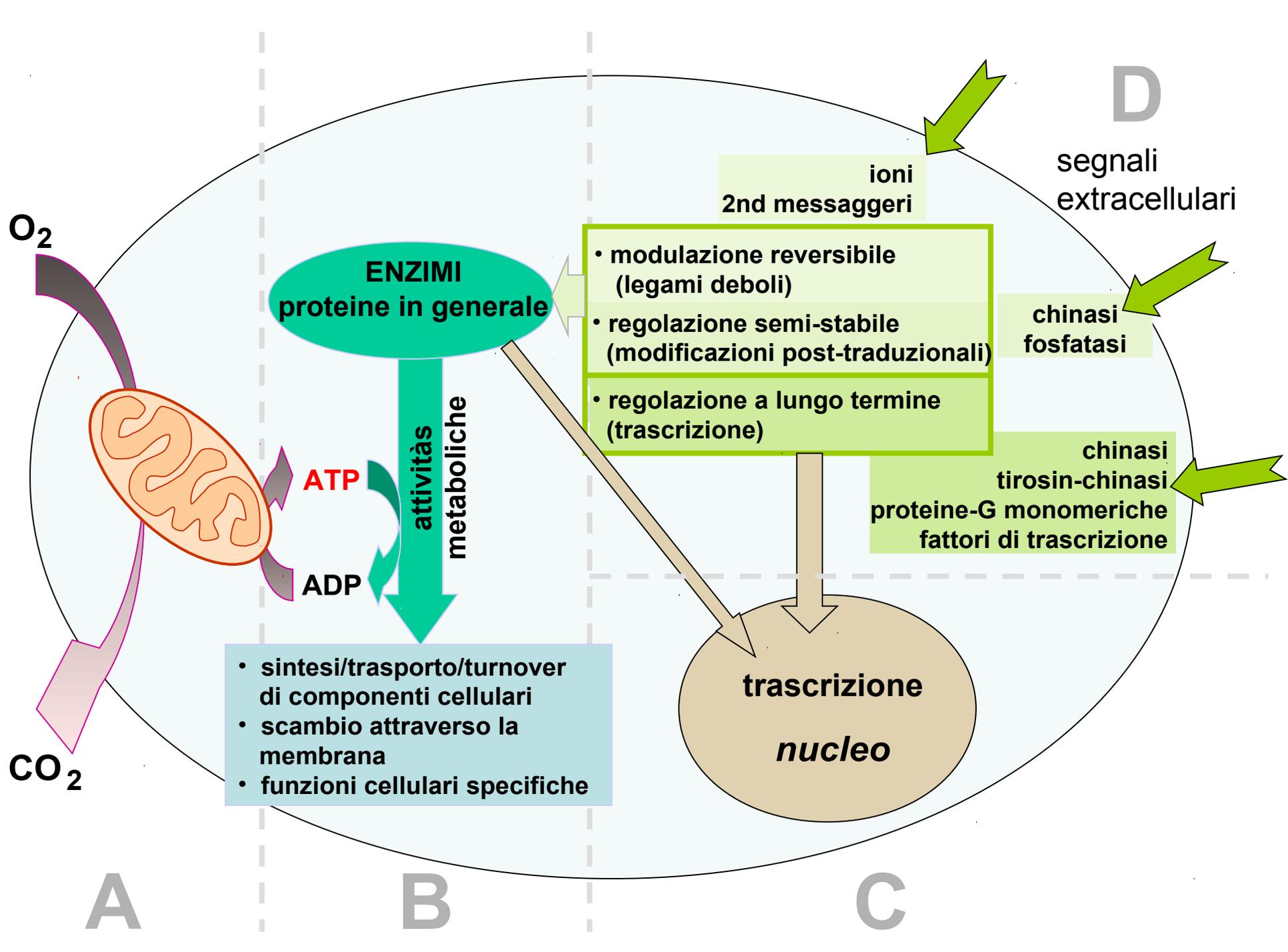
- in aggiunta alla produzione di energia, all'omeostasi ed ai programmi complessi, **la cellula** deve eseguire processi biochimici e biofisici che non sono necessari per la cellula stessa, ma per l'organismo: produzione di fattori regolatori e di ormoni, contrazione, secrezione, trasduzione di segnali sensoriali, attività bioelettrica ed elaborazione dei segnali
- in aggiunta alla produzione di energia, all'omeostasi ed ai programmi complessi, un **sistema multicellulare** deve eseguire processi di trasporto da e verso le cellule e i tessuti, per la distribuzione dei substrati energetici e metabolici, dei prodotti del metabolismo cellulare, e delle molecole con funzione di segnale o di regolazione
- tutti questi processi devono essere conciliati ed eseguiti *contemporaneamente*

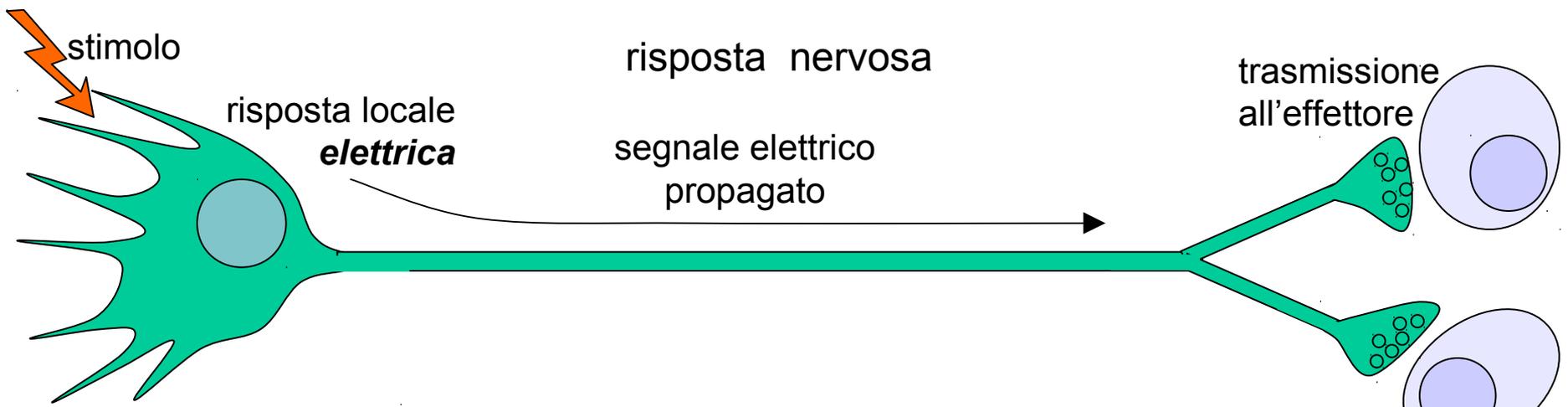
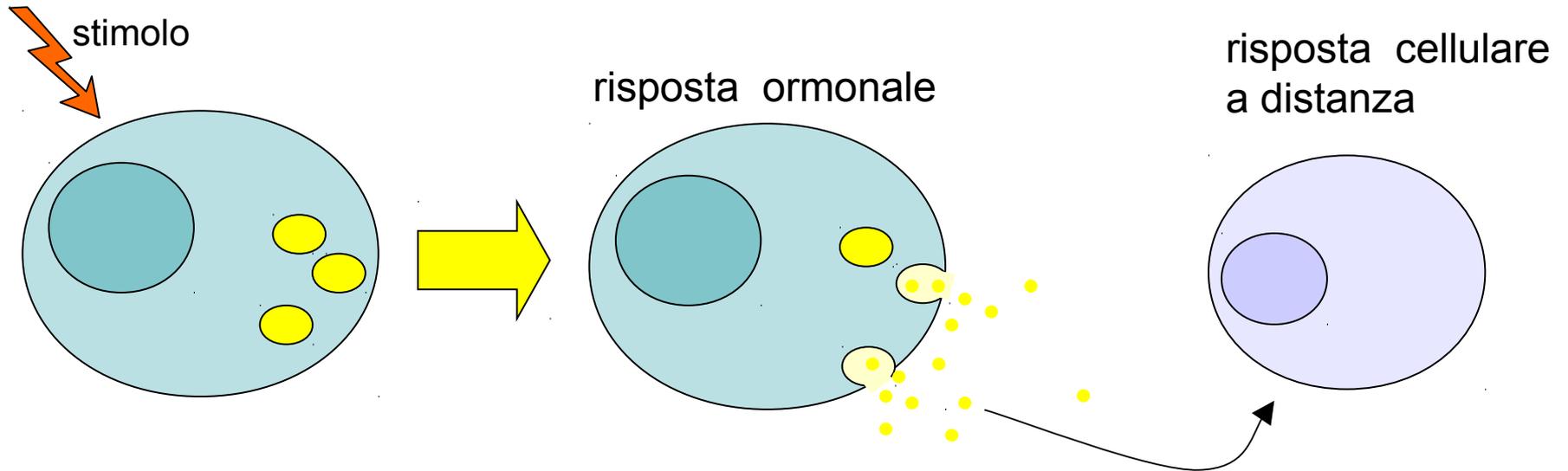
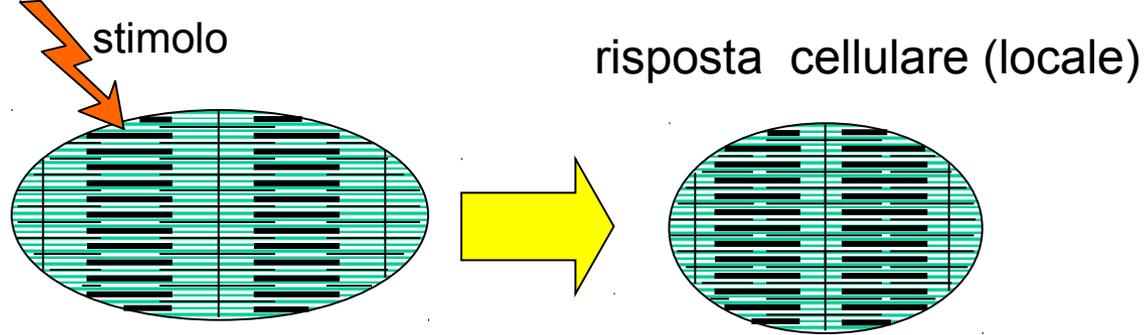
la regolazione

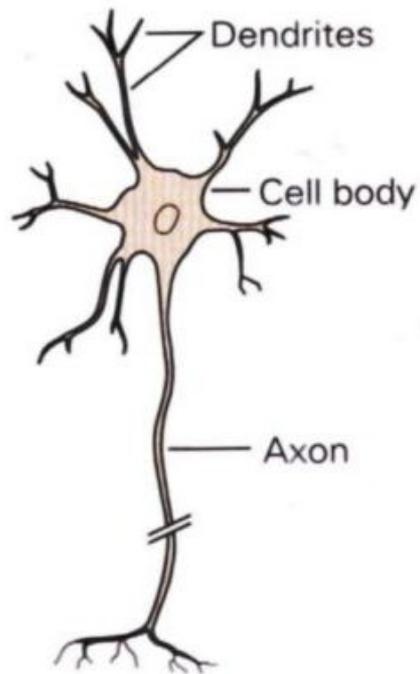
- tutte le reazioni biochimiche sono guidate da **enzimi** (generalmente proteine)
- la reazione enzimatica avviene attraverso una **sequenza di transizioni** conformazionali
- **lo stato di carica** dei gruppi laterali delle proteine influenza il potenziale chimico, e la probabilità, degli stati conformazionali
- *quindi influenza anche la **funzione** degli enzimi*
- il **pH** e gli **elettroliti** (soprattutto Ca^{2+}) possono regolare l'attività di tutte le reazioni nella cellula (legami deboli, rapidamente **reversibili**)
- alterazioni covalenti (la più importante è la **fosforilazione**) cambiano la funzione degli enzimi in maniera ON/OFF
- altri enzimi sono necessari per accendere (es. chinasi) o per spegnere (es. fosfatasi) l'attività delle proteine in questo modo : la **regolazione** è a medio termine, **attivamente reversibile**
- la **presenza** stessa delle proteine, e la loro **localizzazione**, può essere regolata - è una regolazione a **lungo termine**, spesso **irreversibile**, *che generalmente implica la regolazione della trascrizione nucleare e della sintesi proteica*

tipi di regolazione

- tutti i processi biochimici sono regolati dalle proteine implicate
- la regolazione è basata sulla **presenza** e sulla **conformazione** (e attività) delle proteine
- le proteine hanno attività di riconoscimento, di trasporto, enzimatica o di regolazione della trascrizione genica
- ***quindi la regolazione può essere***
 - **rapida** e rapidamente **reversibile**, attraverso legami **deboli** di ioni e ligandi a basso peso molecolare alle proteine; il legame è spontaneamente reversibile e in equilibrio continuo con la concentrazione del ligando
 - **persistente, attivamente reversibile e regolata** essa stessa, attraverso legami **forti**, modificazioni covalenti « post-traduzionali» delle proteine (*fosforilazione!*); il legame e la sua scissione dono prodotti da enzimi che accendono o spengono la regolazione
 - **permanente** e fissata in alterazioni strutturali, morfologiche e/o funzionali, attraverso l'attivazione di sistemi biochimici che interferiscono con la regolazione della trascrizione nucleare e della sintesi delle proteine





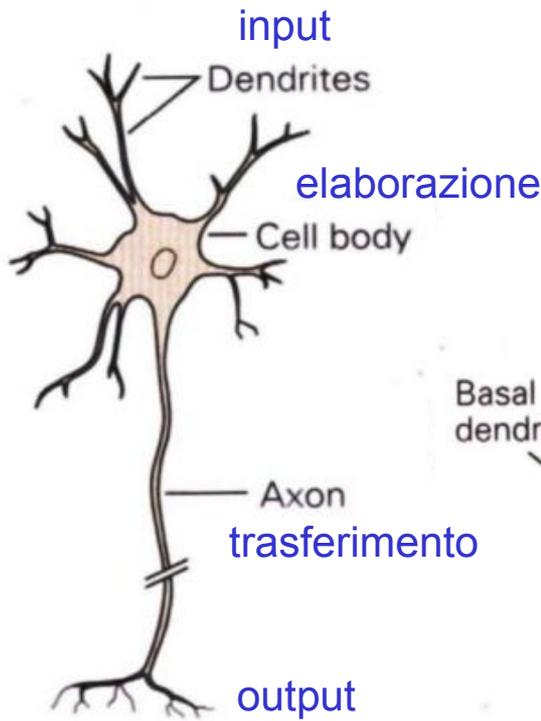


input

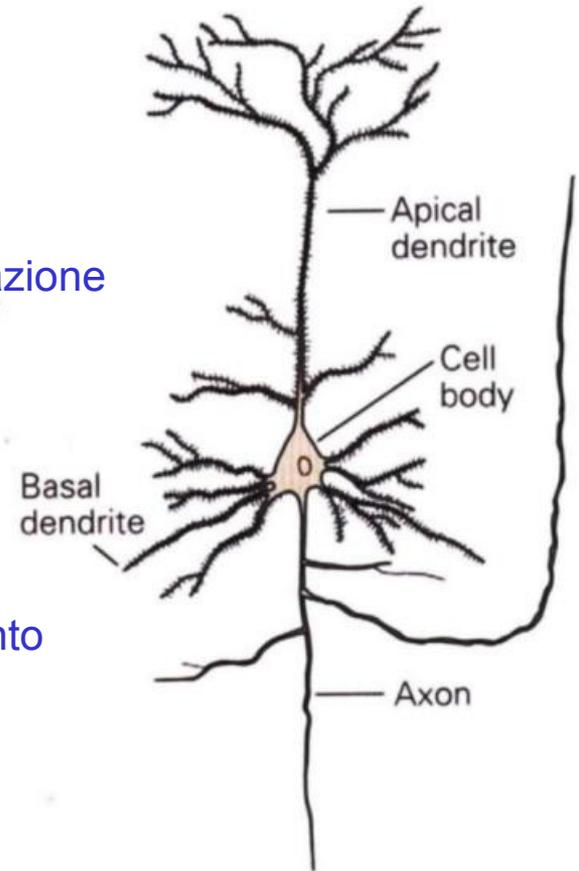
elaborazione

trasferimento

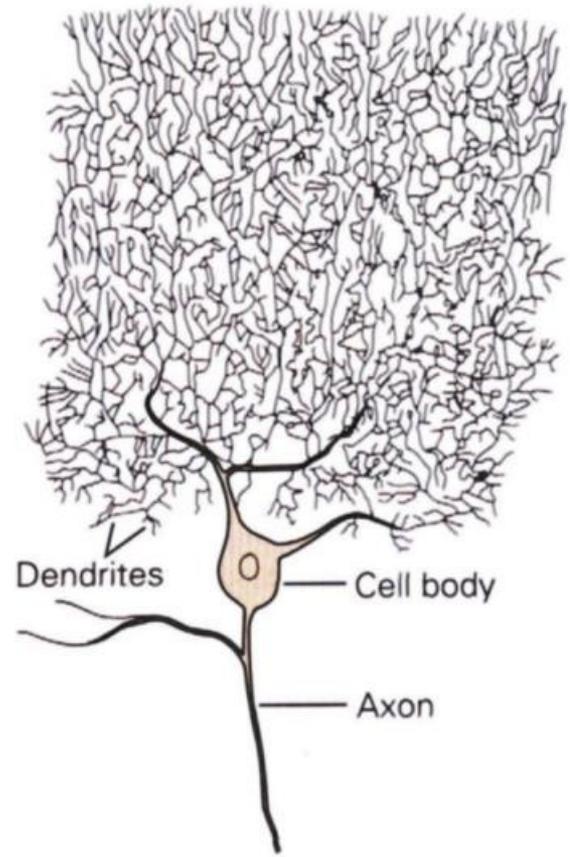
output



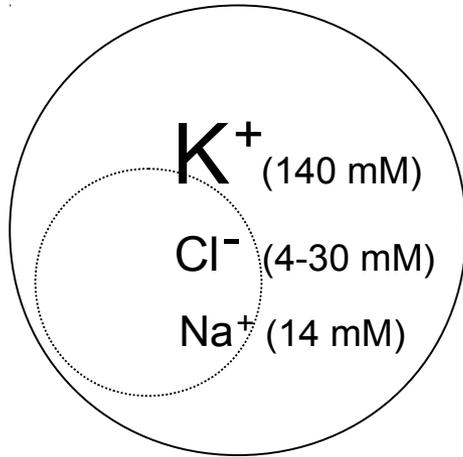
Motor neuron of spinal cord



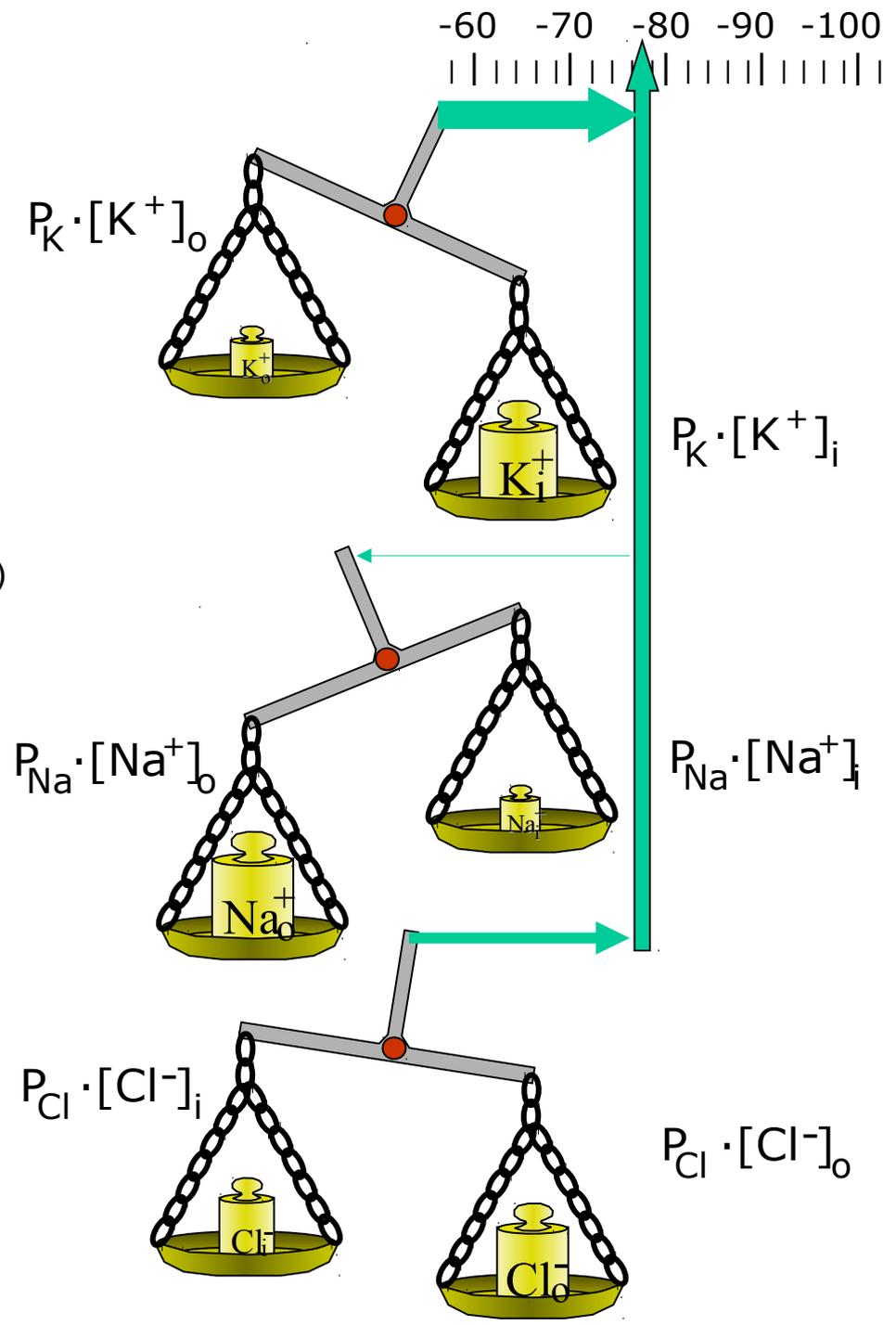
Pyramidal cell of hippocampus

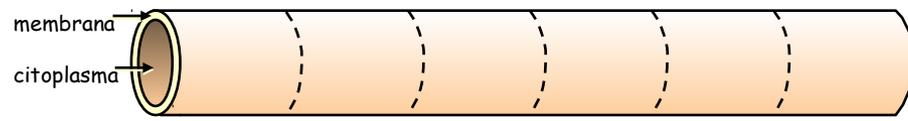


Purkinje cell of cerebellum

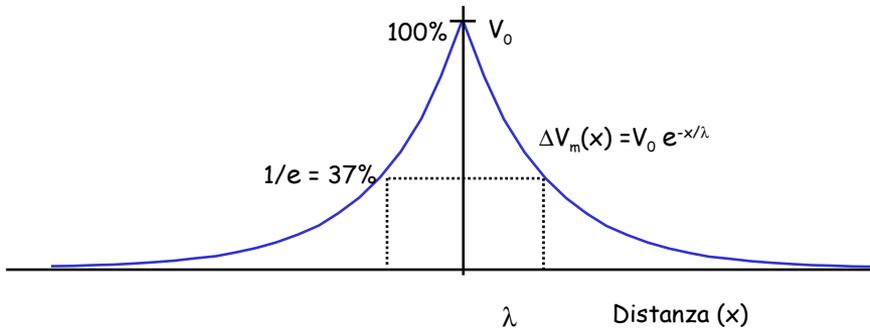
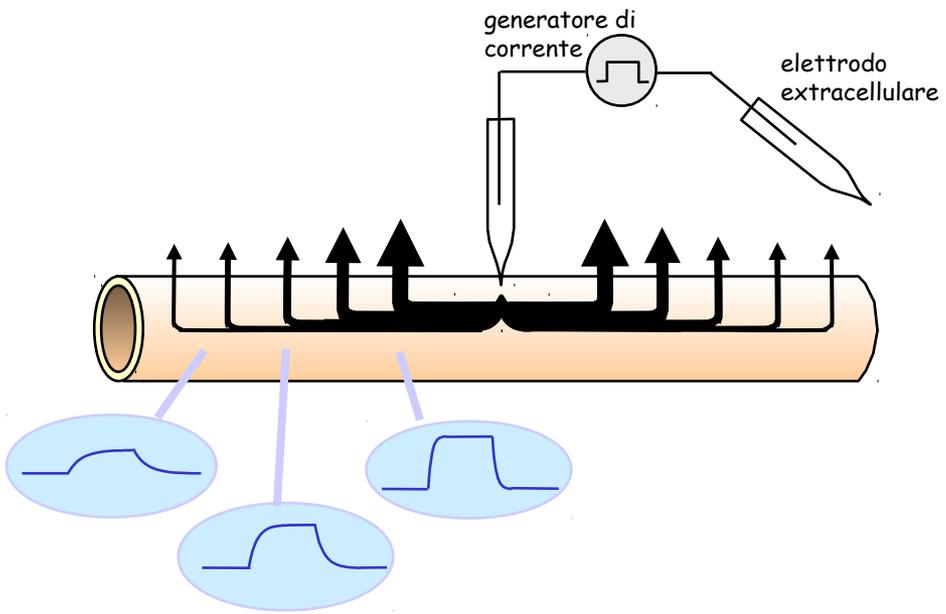
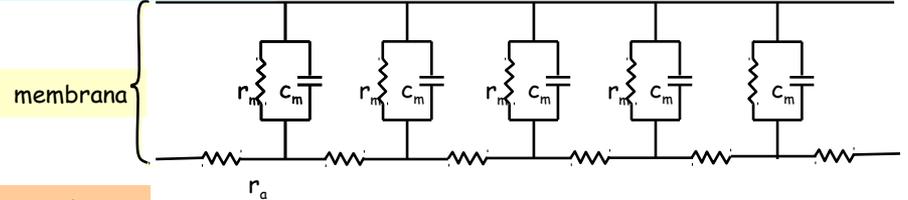


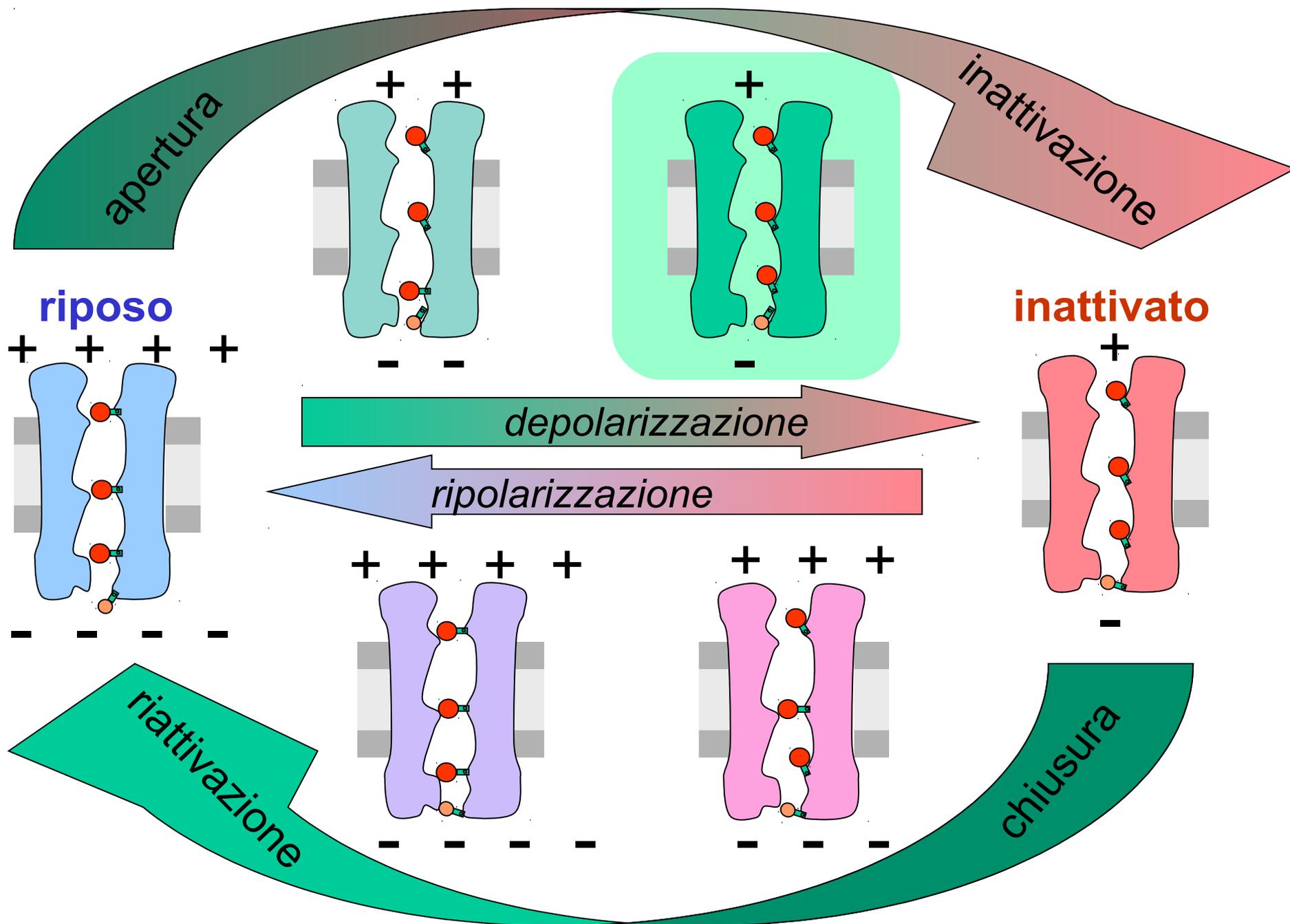
K^+ (4 mM)
 Cl^- (110 mM)
 Na^+ (140 mM)

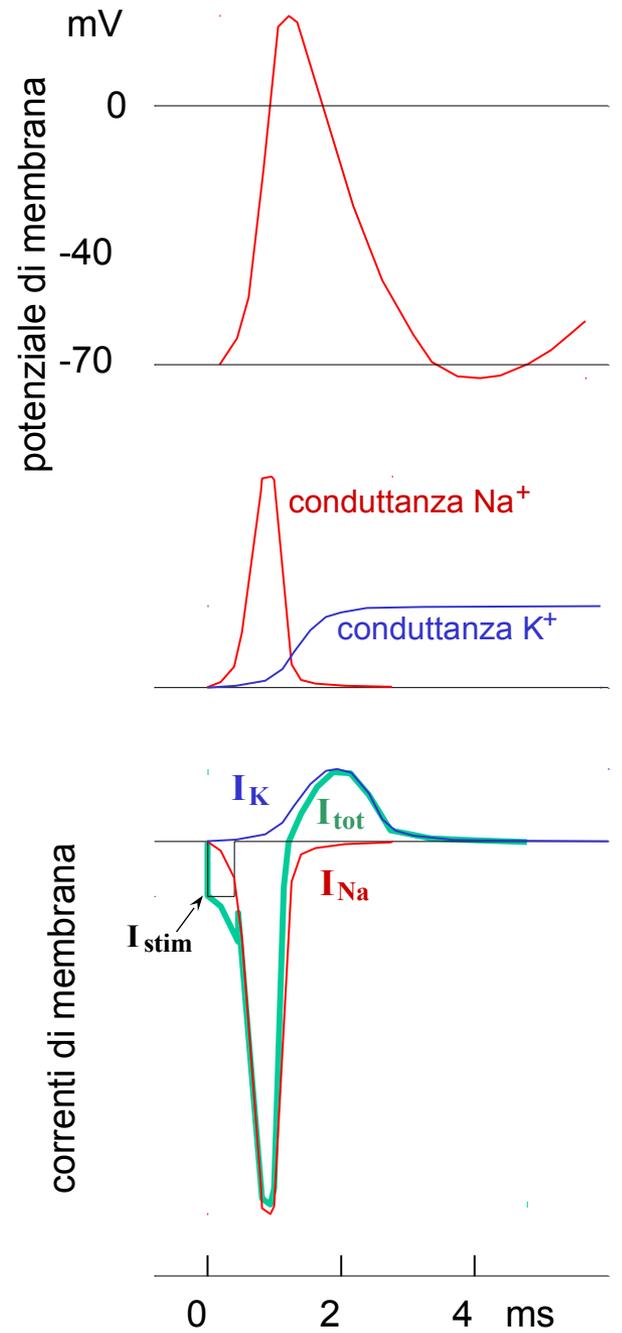
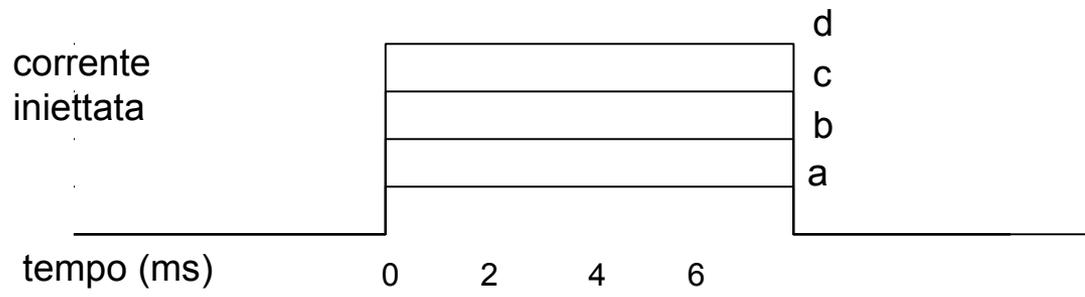
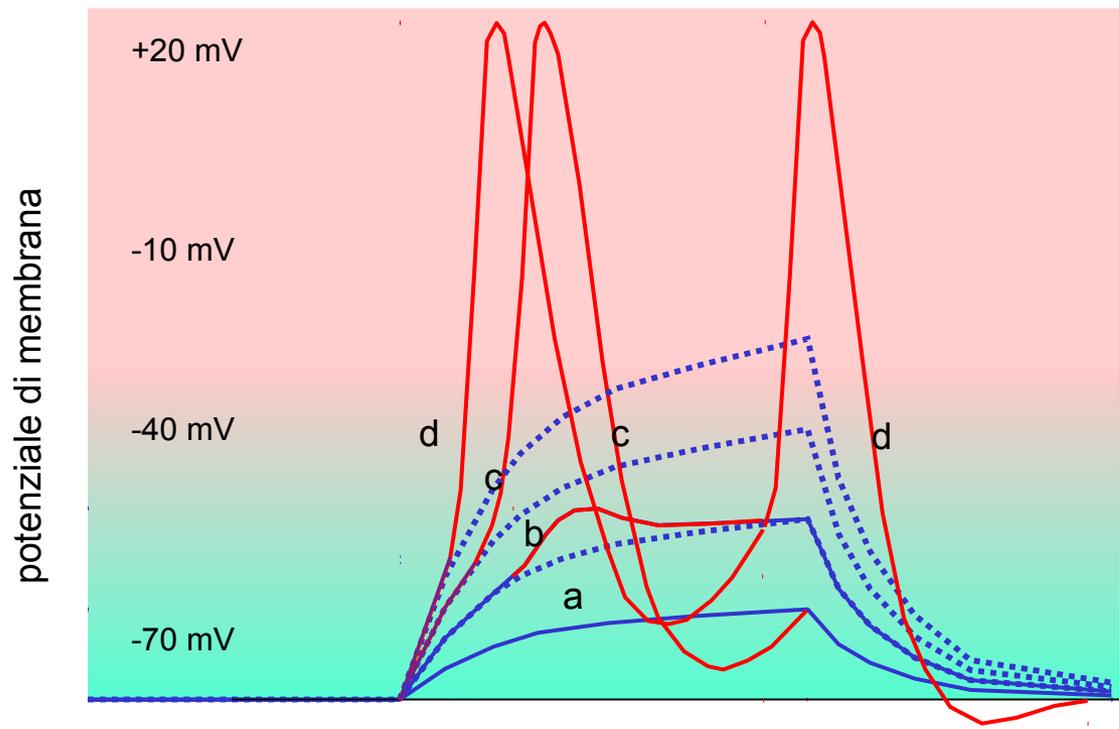


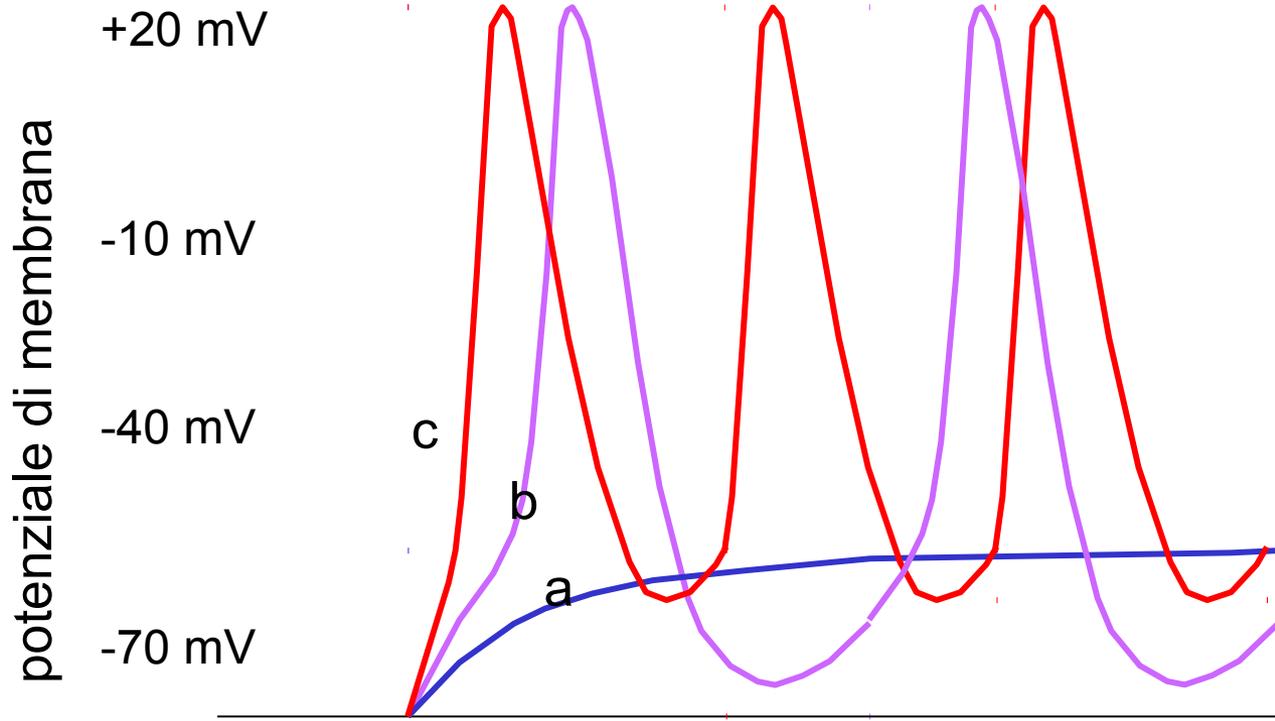


Liquido extracellulare

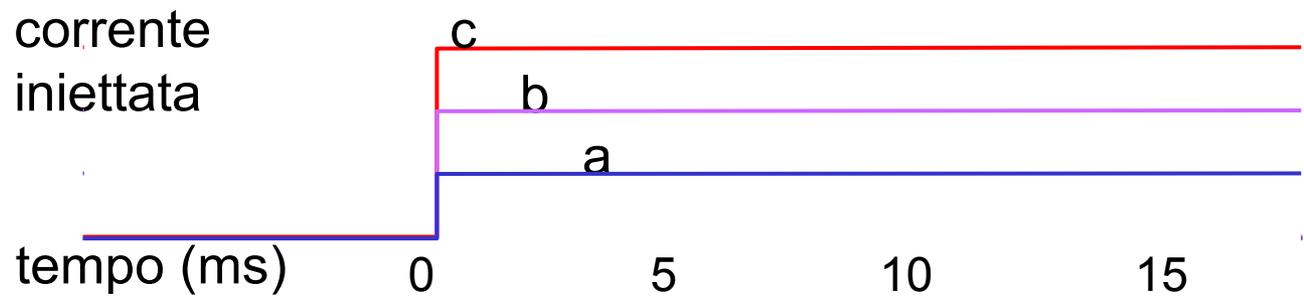


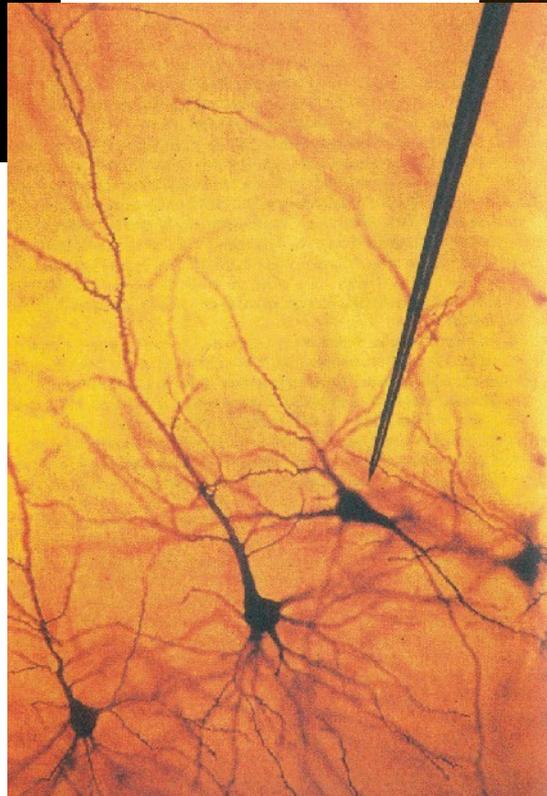
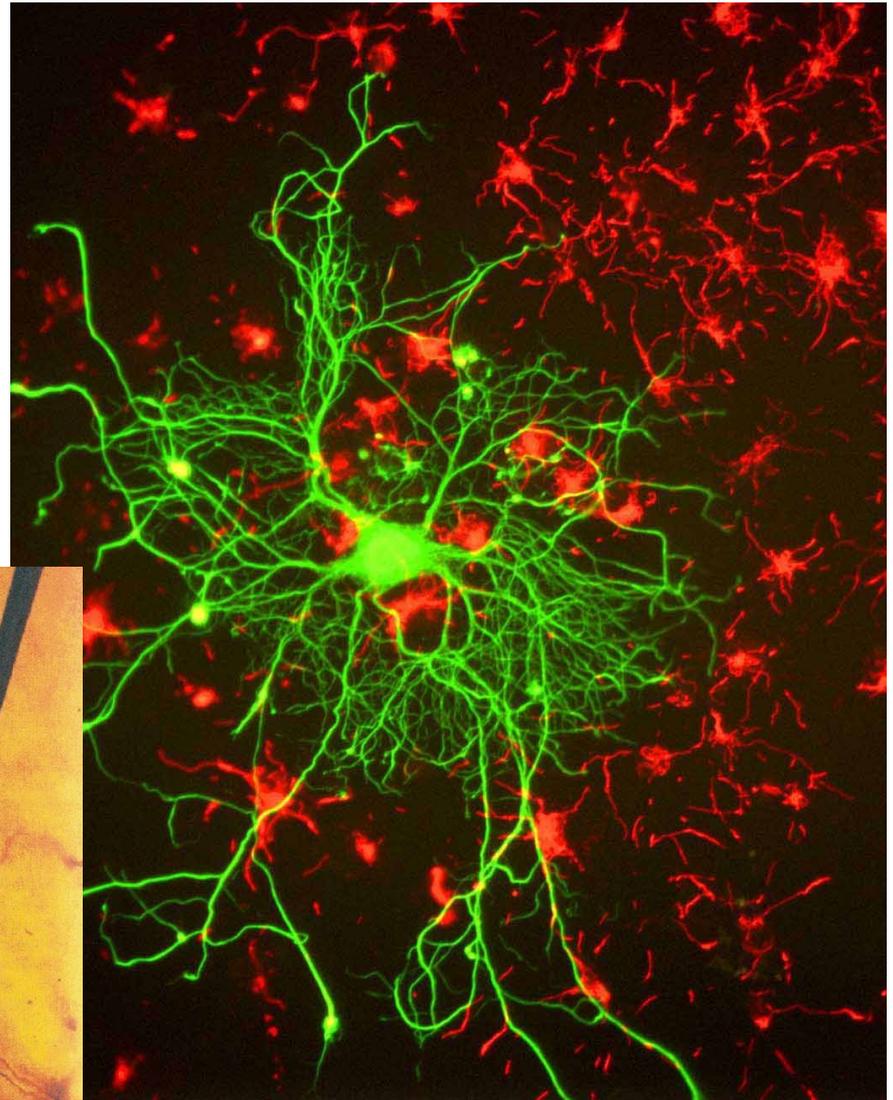






codificazione
in frequenza
=====
la frequenza
degli spike
riflette
l'intensità
della corrente





dendriti
del neurone
postsinaptico

terminazioni di
neuroni
presinaptici

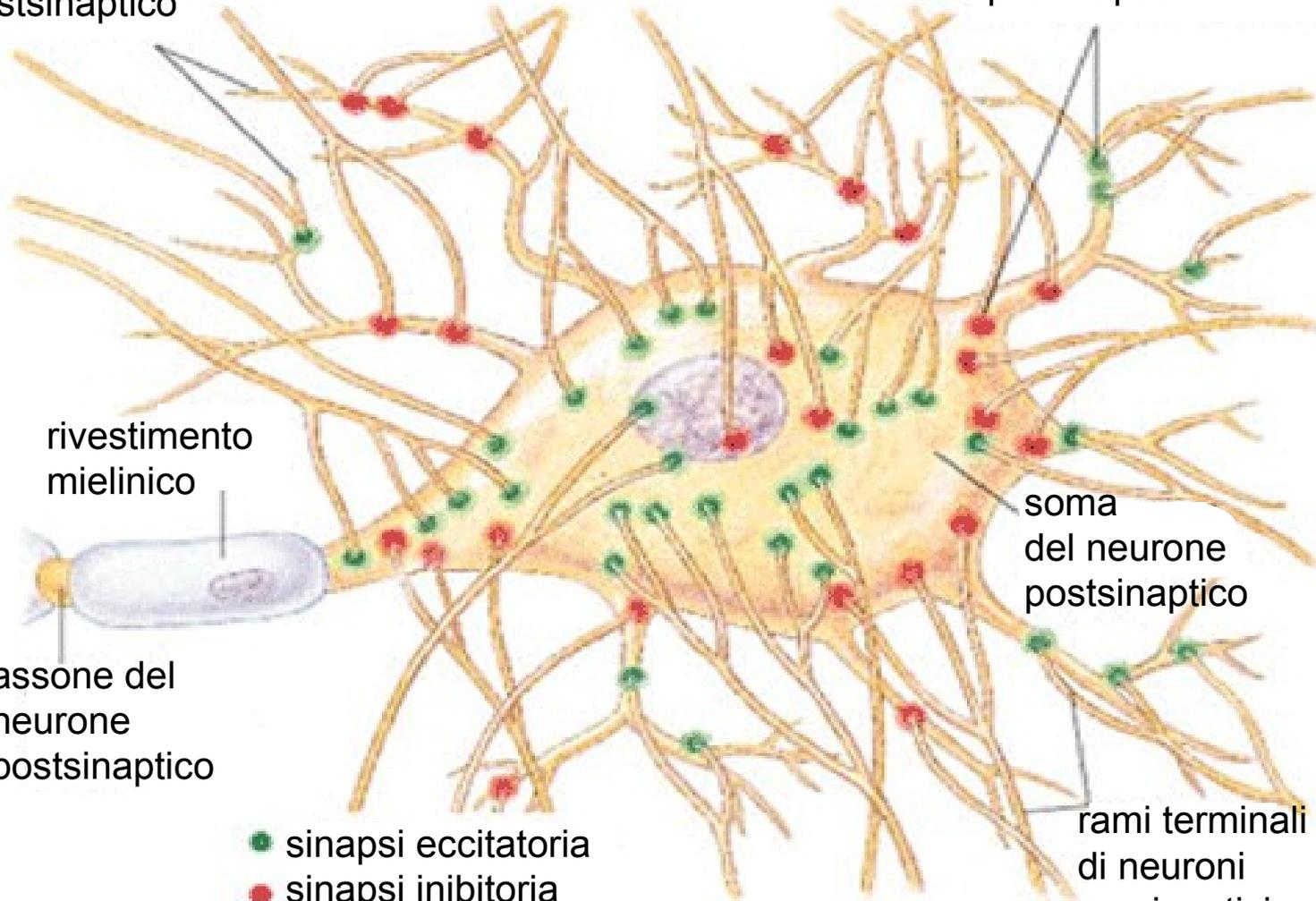
rivestimento
mielinico

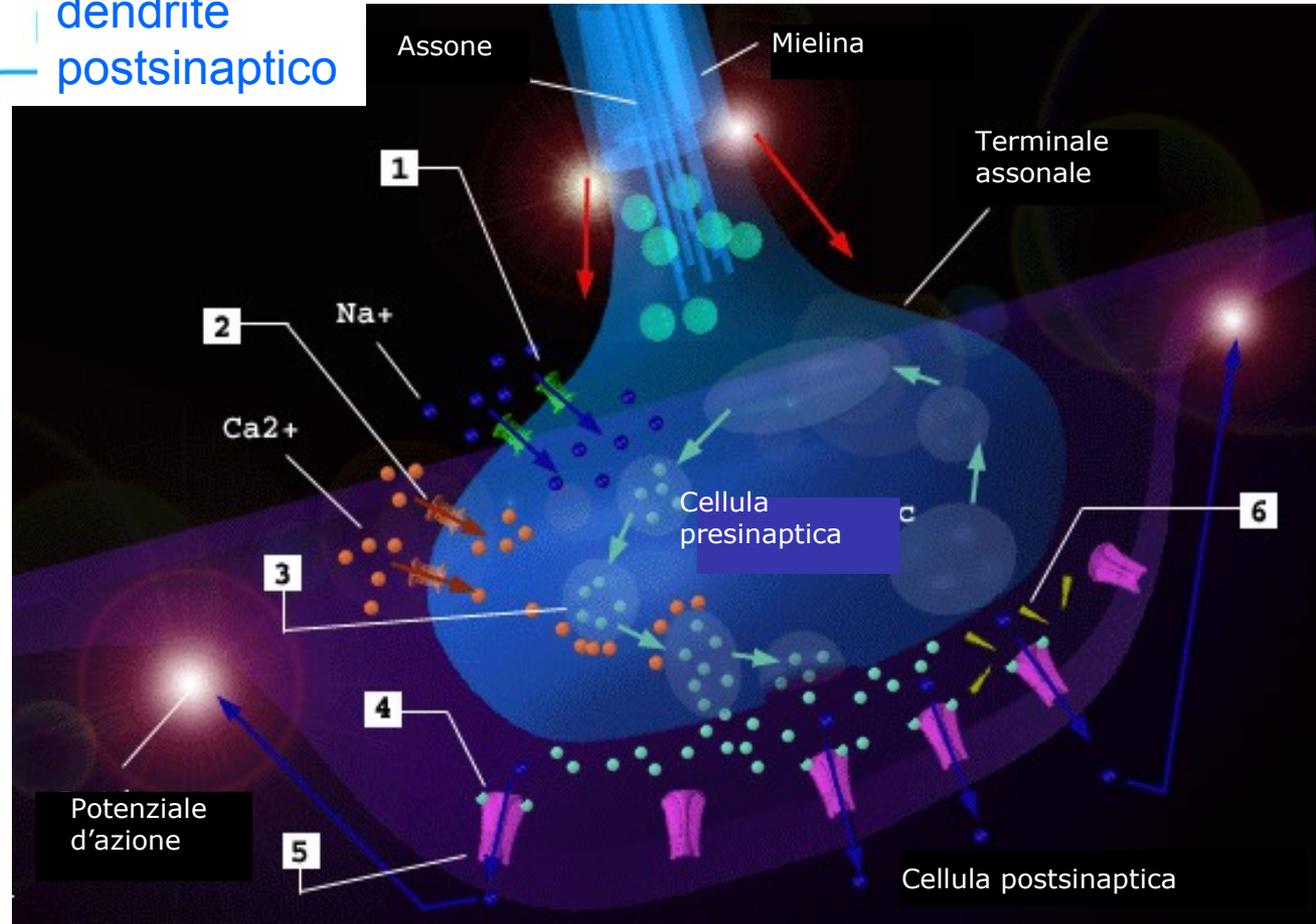
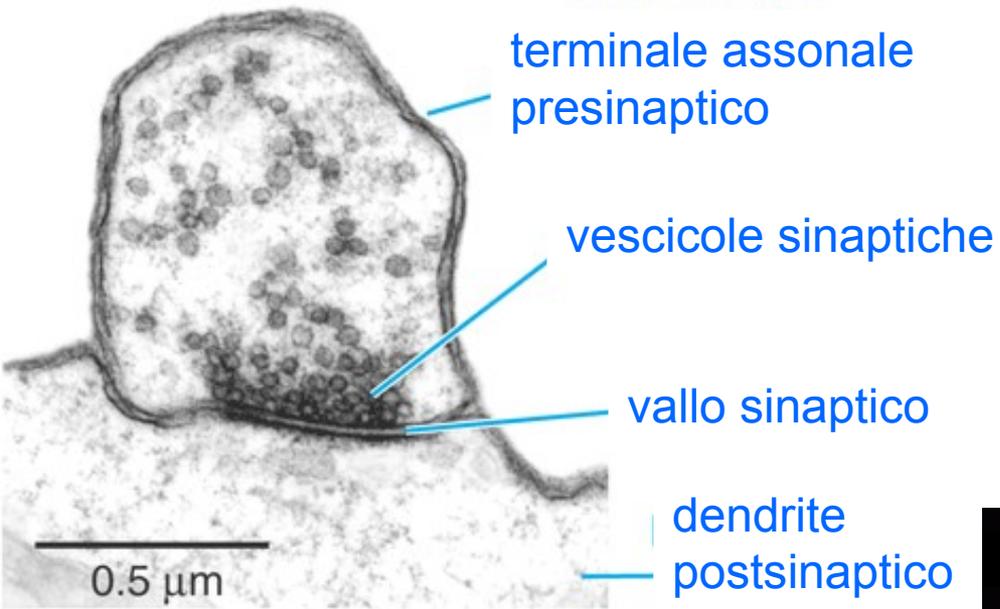
soma
del neurone
postsinaptico

assone del
neurone
postsinaptico

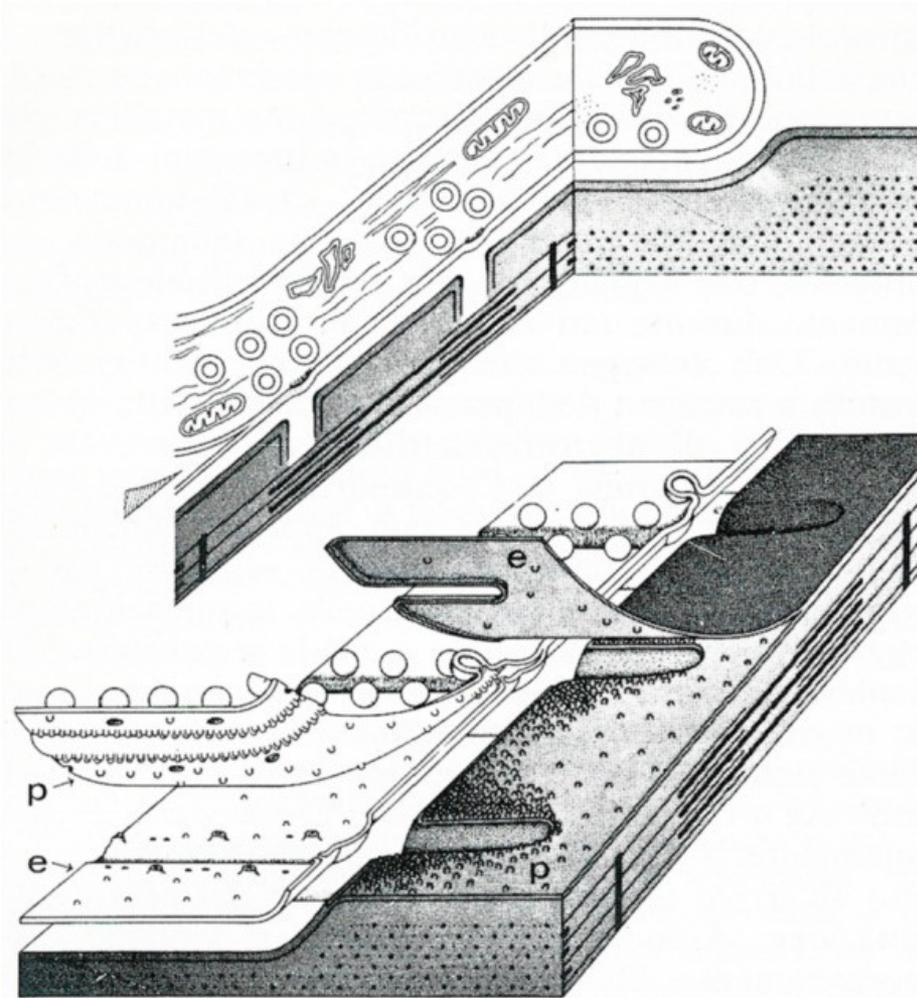
- sinapsi eccitatoria
- sinapsi inibitoria

rami terminali
di neuroni
presinaptici

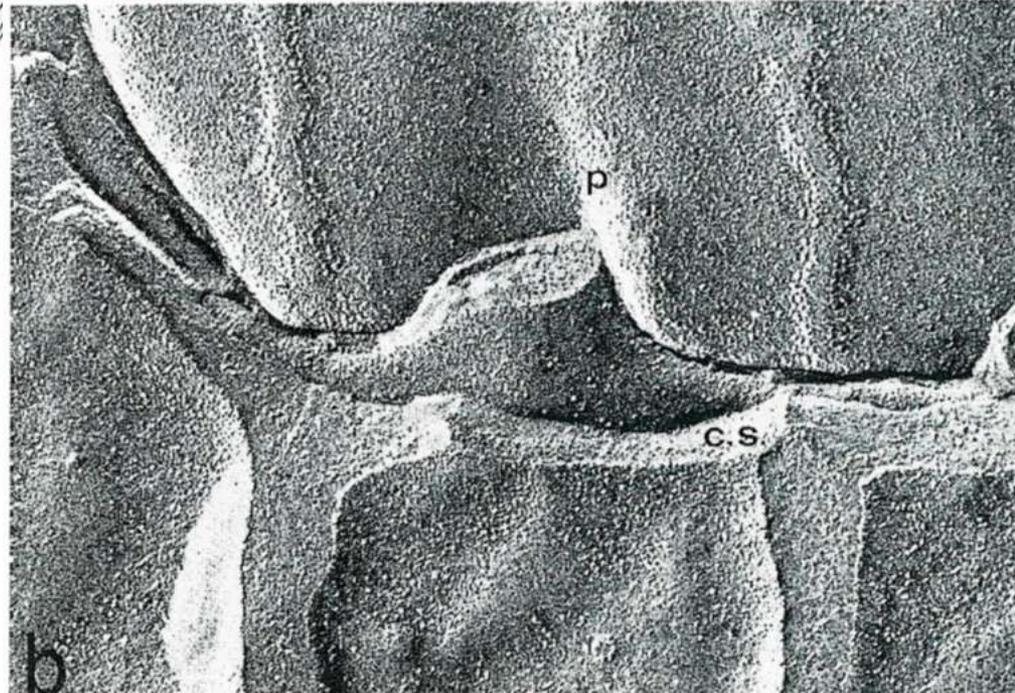
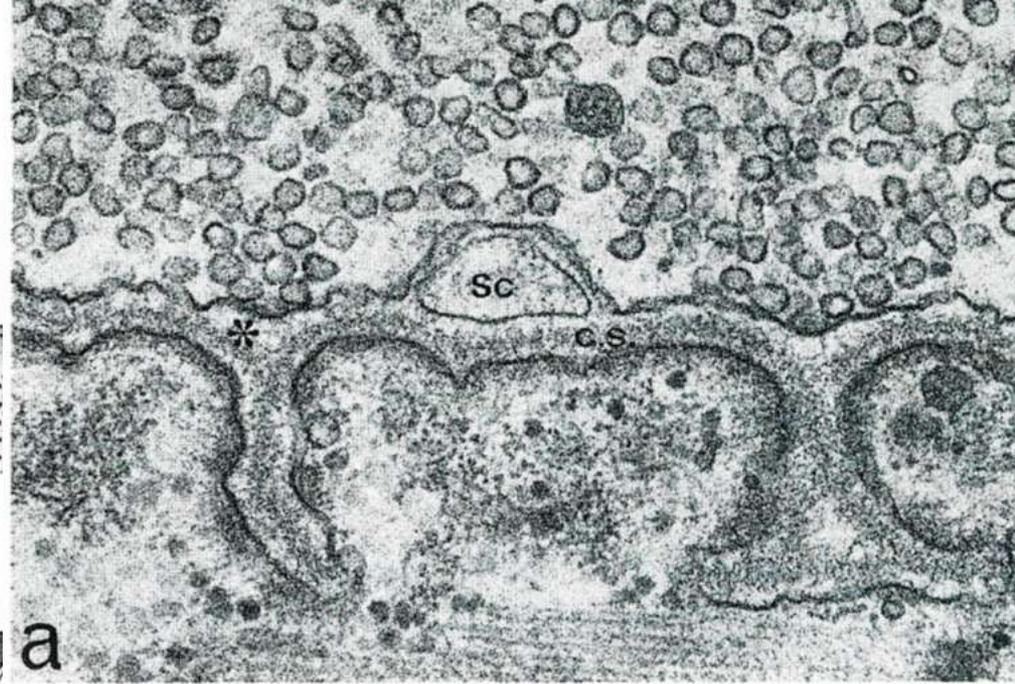




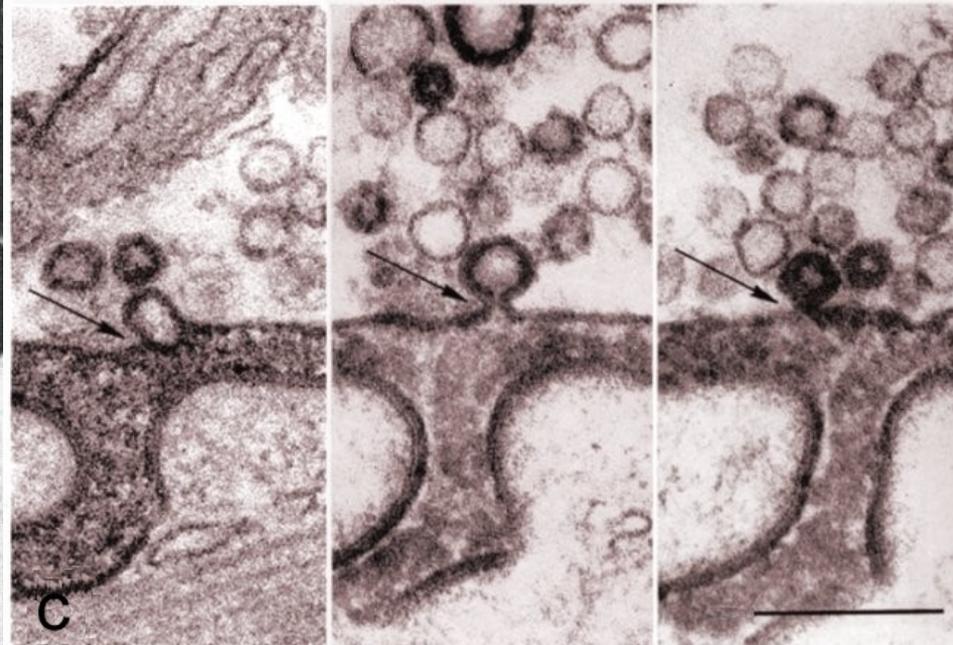
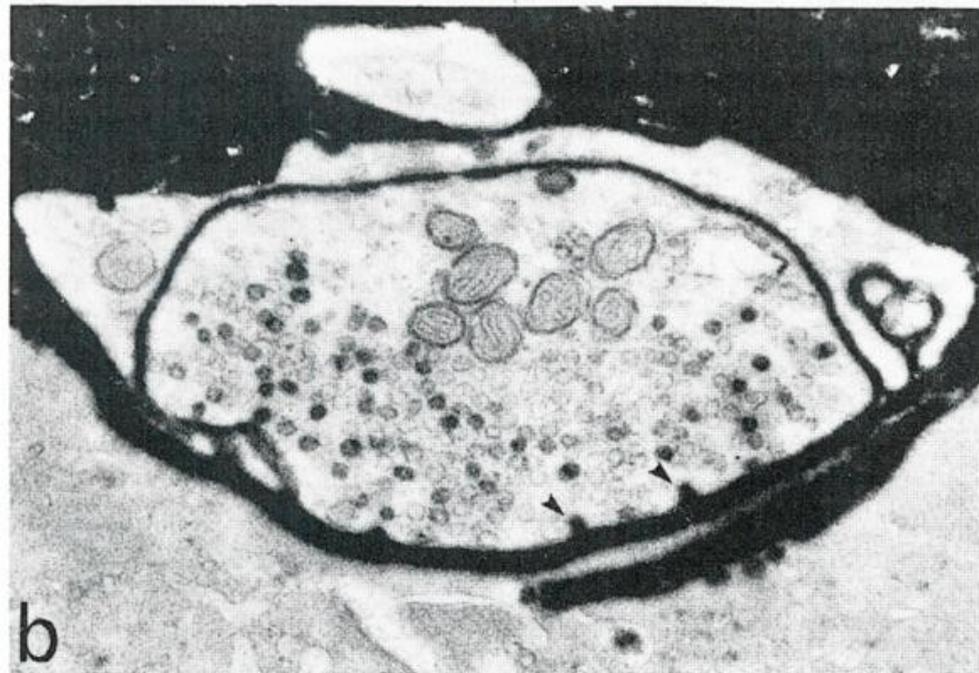
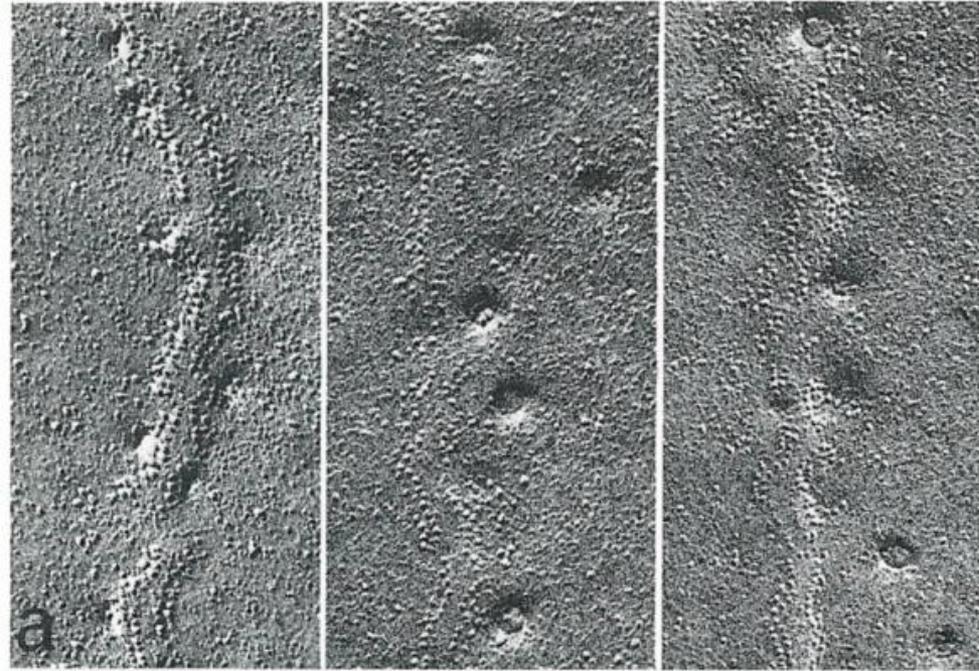
la giunzione neuromuscolare

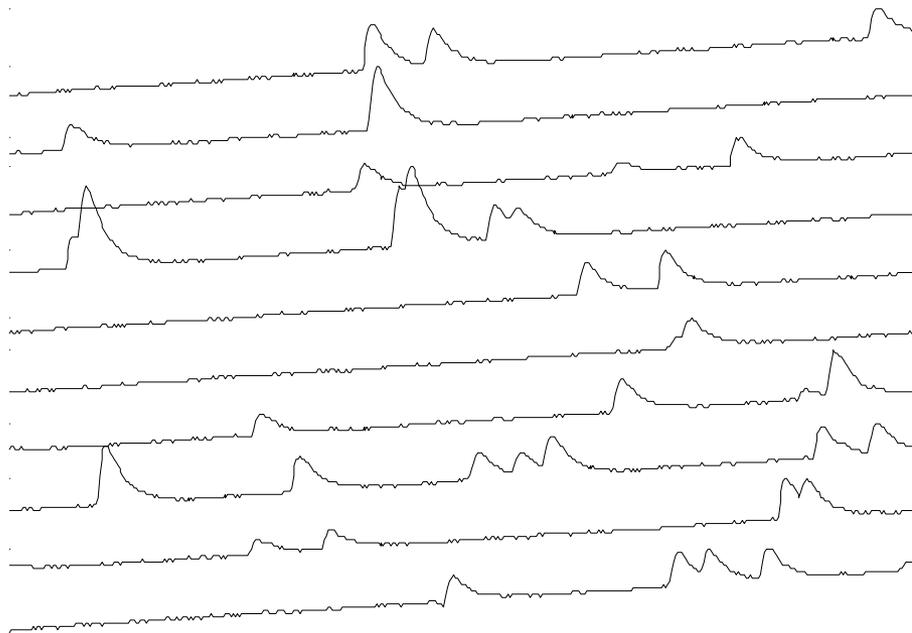


schema del *freeze-fracture*

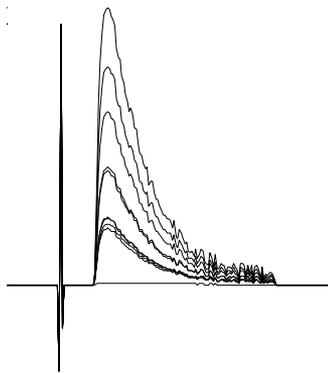


**vescicole
e attività
sinaptica
alla giunzione
neuromuscolare**

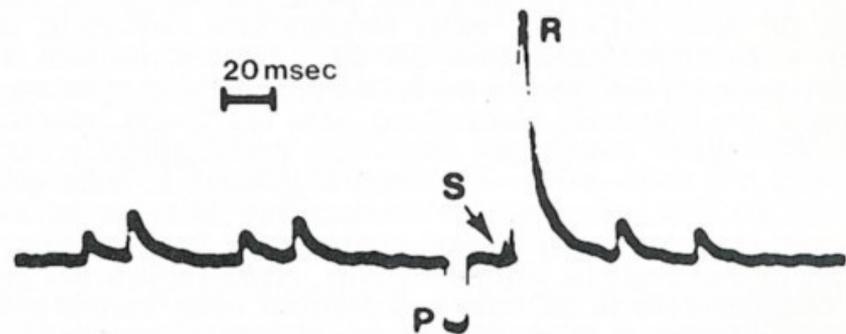




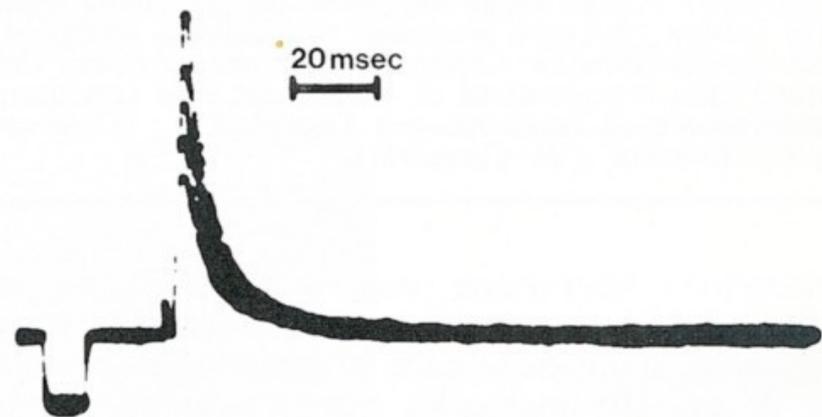
2 mV
20 ms

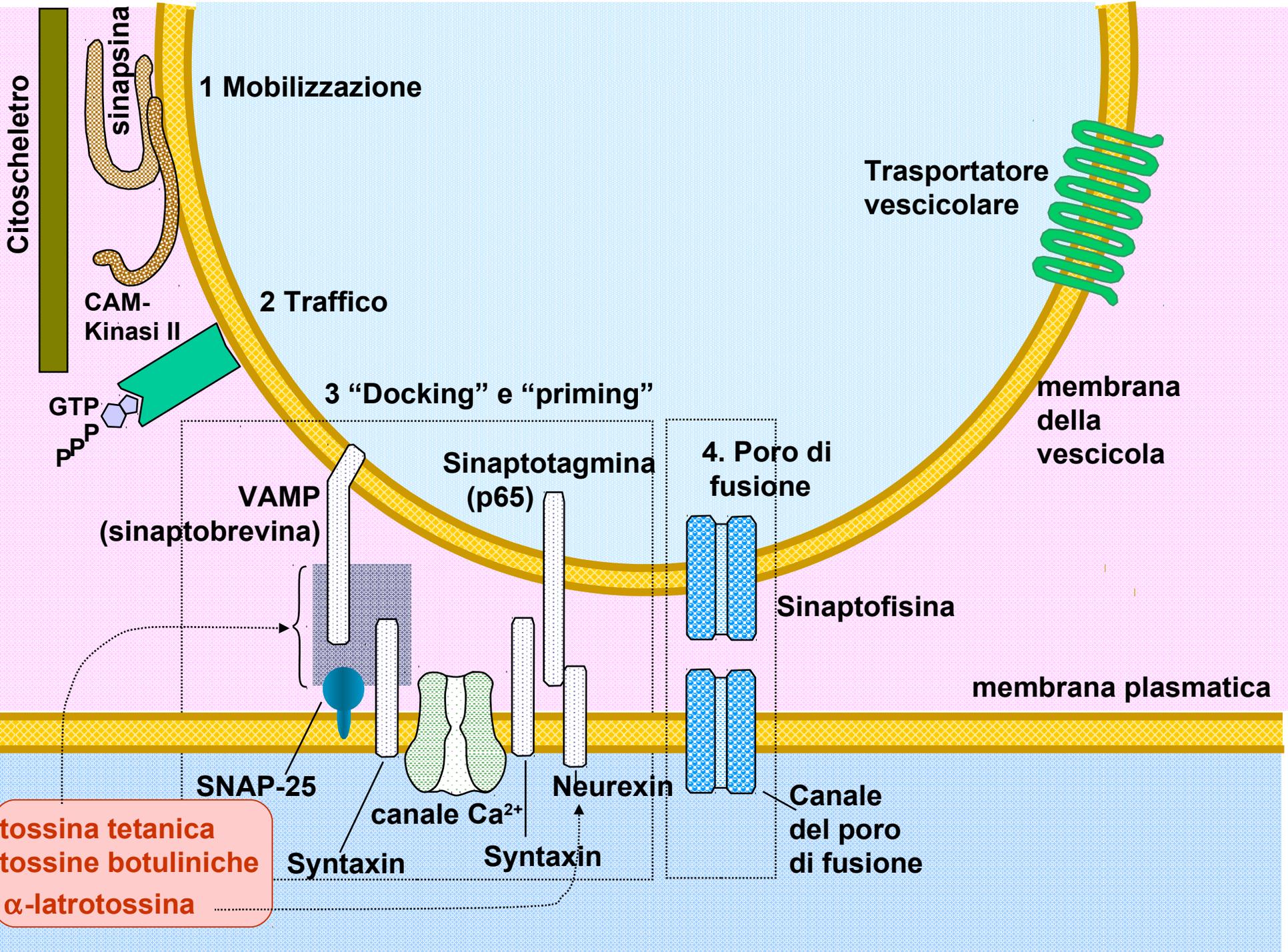


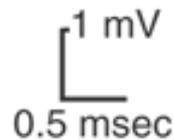
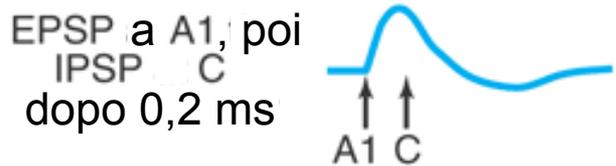
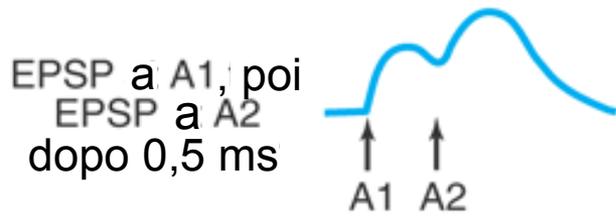
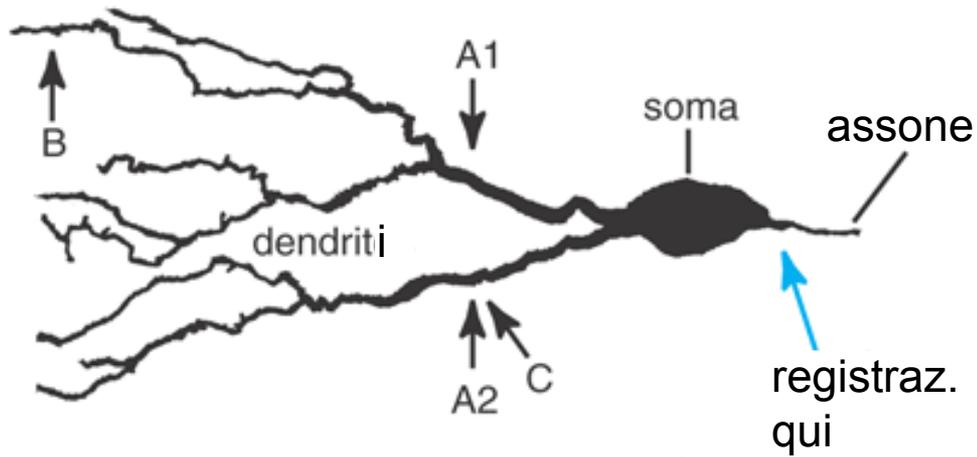
a

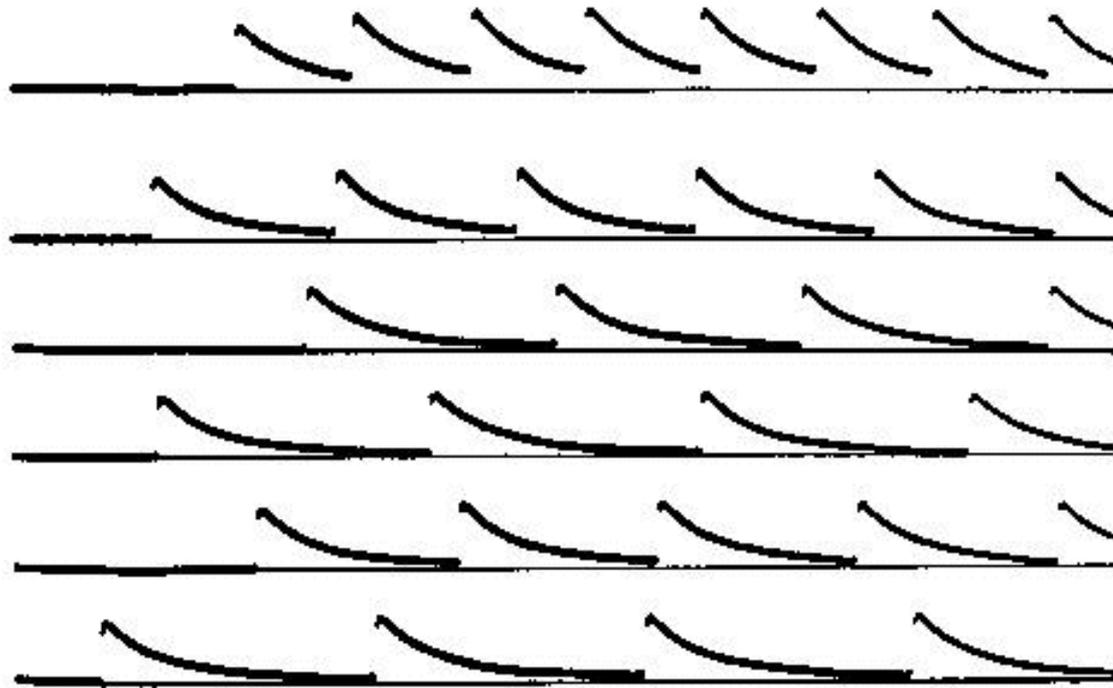


b

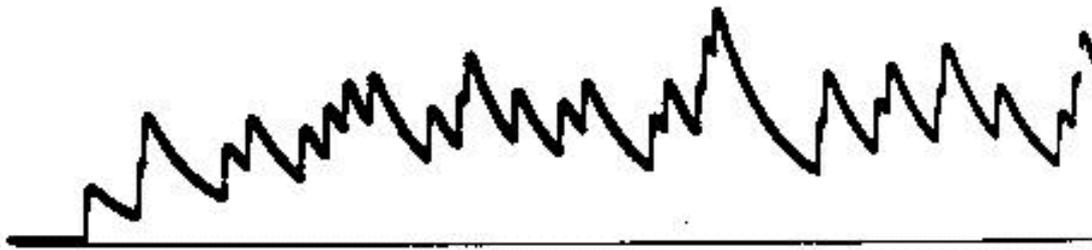




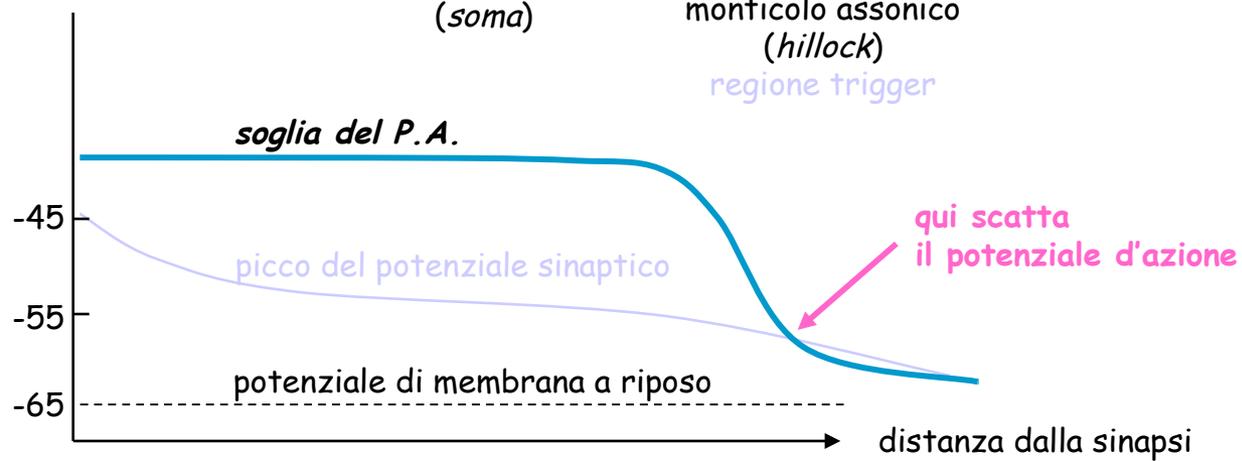
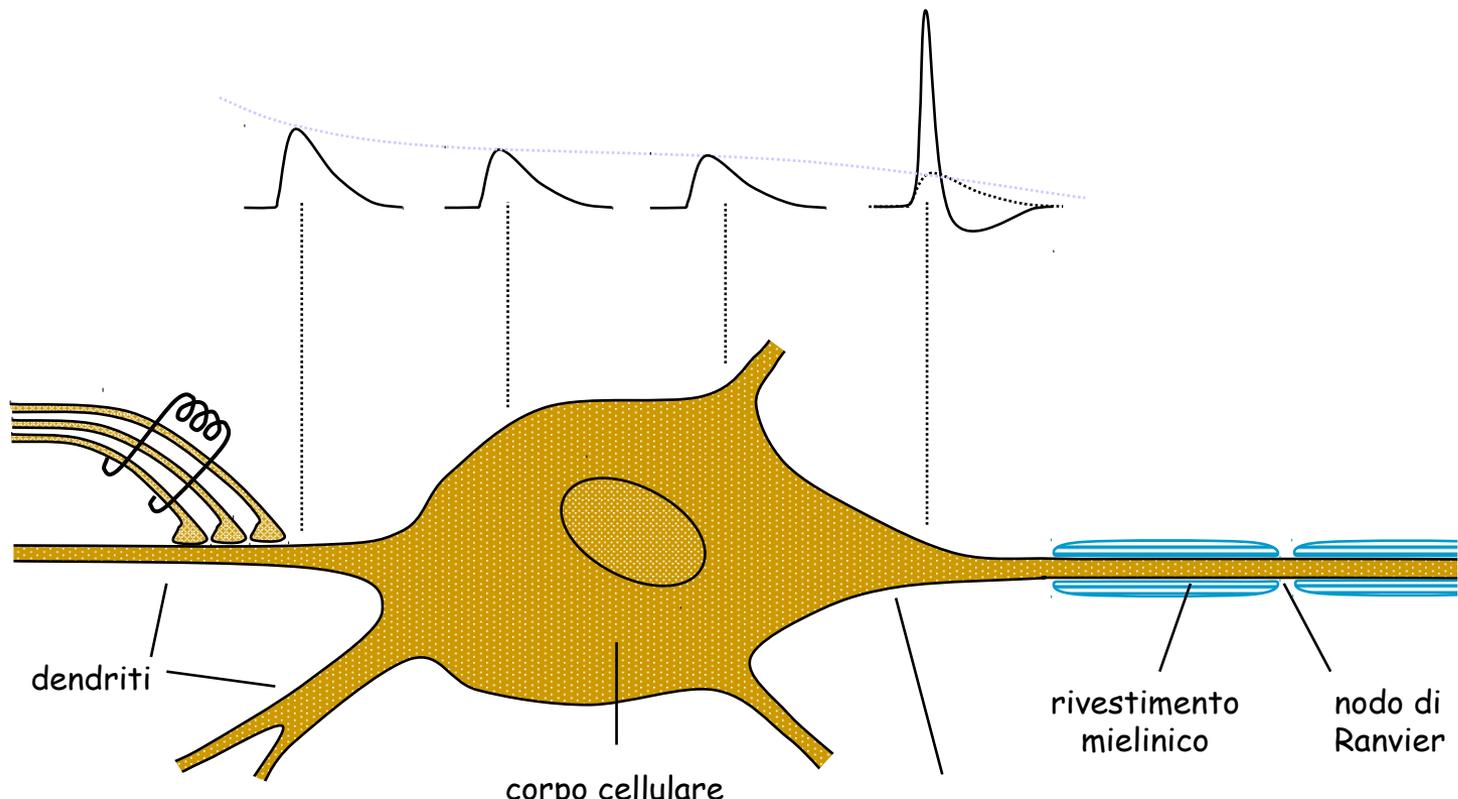


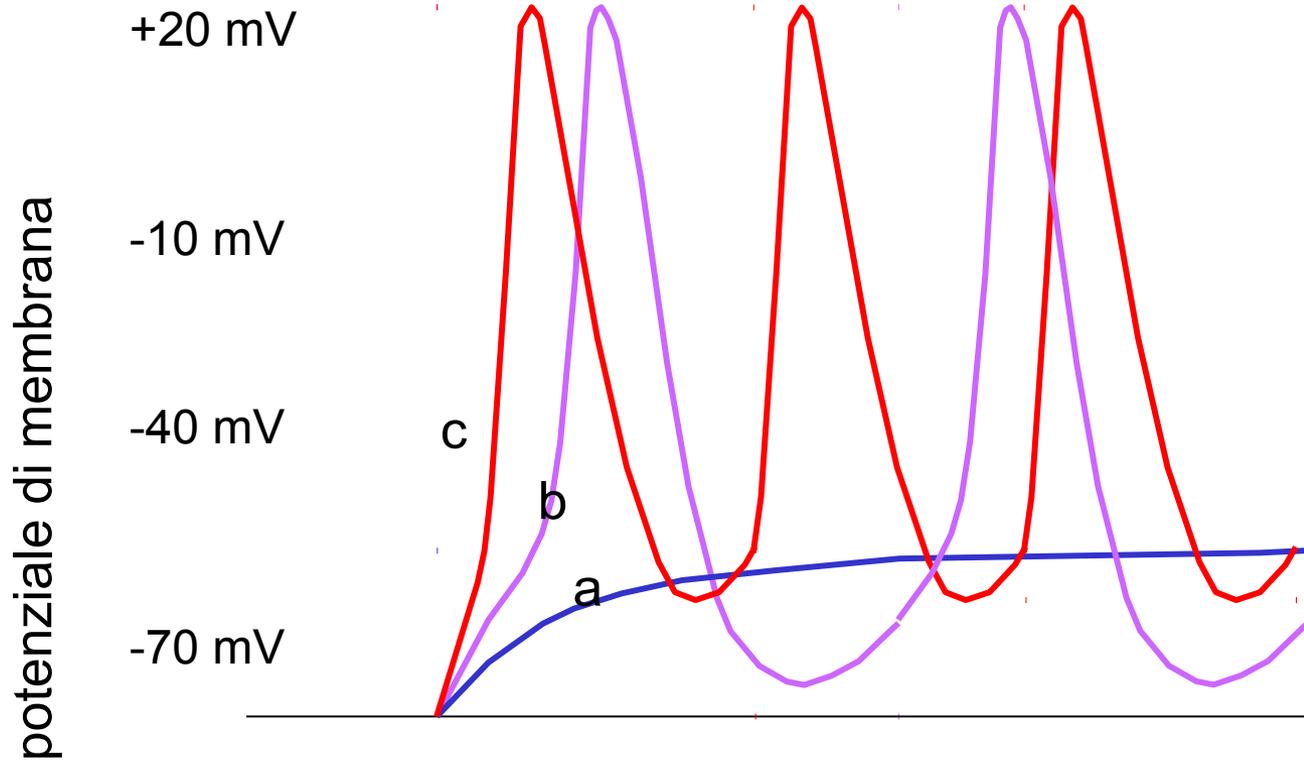


sei input
separati

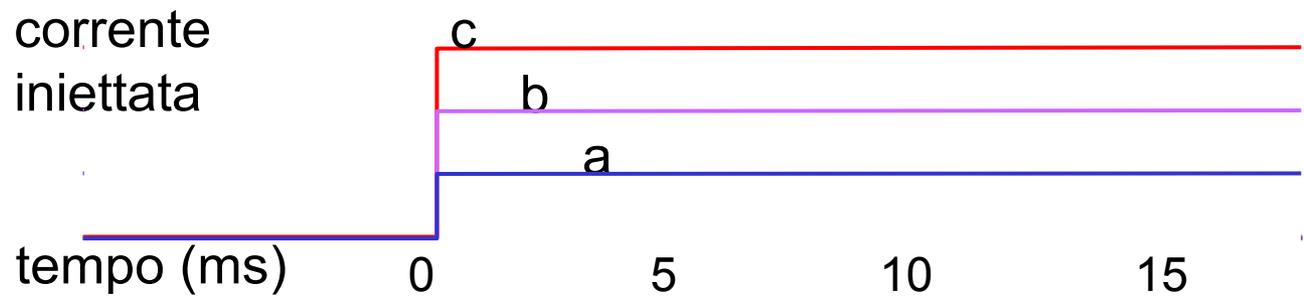


sommazione
spaziale





codificazione
in frequenza
=====
la frequenza
degli spike
riflette
l'intensità
della corrente



due sistemi principali di regolazione

canali

- attivati da stretch, regolatori intracellulari, fosforilazione
- attivati dal potenziale («voltage-dipendenti»)

sulla membrana degli organelli intracellulari

attraverso due membrane (comunicazione intercellulare)

recettori canali

- attivati da ligandi extracellulari («ligando-dipendenti» o «**recettori canali**»)

sulla membrana plasmatica

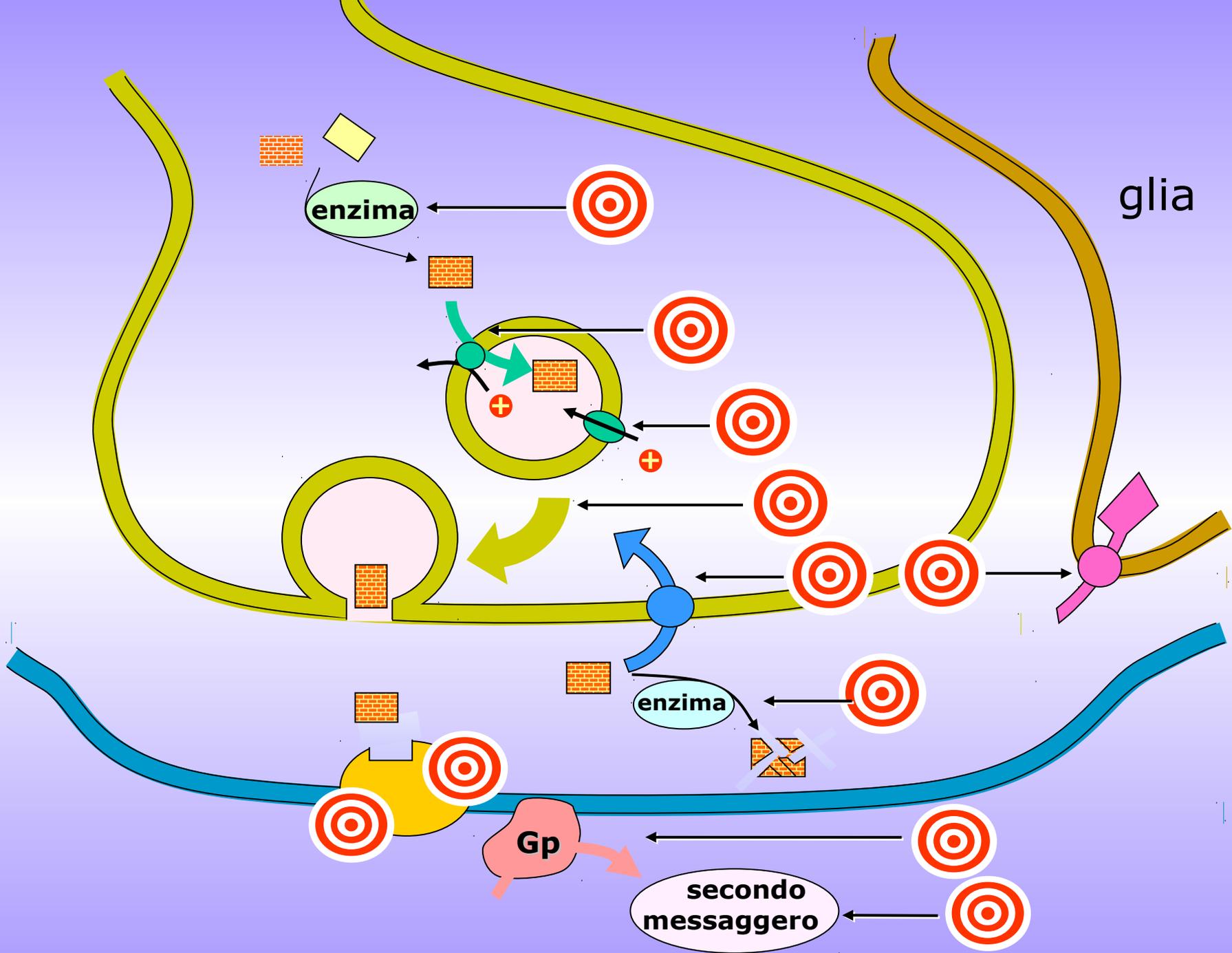
recettori

- accoppiati a proteine G (7-regioni trans-membranarie)
- con attività enzimatica intrinseca (tyr-kinasi) - fattori di crescita
- intracellulari citoplasmatici, per ligandi lipofili (ormoni)

sulla membrana plasmatica

sulla membrana plasmatica

nel citoplasma



NEUROTRASMETTITORE

- biosintesi
 - livello dei precursori
 - livello di espressione degli enzimi biosintetici
 - regolazione degli enzimi
- accumulo
 - interferenza con il gradiente di pH
 - interferenza con il trasportatore vescicolare
 - interferenza con le proteine di accumulo
- rilascio
 - interferenza con i flussi di calcio
 - interferenza con le proteine vescicolari
 - interferenza con la riserva di vescicole
- degradazione
 - interferenza con gli enzimi catabolici
 - interferenza con trasportatori
- ricaptazione
 - interferenza con i neurotrasportatori di membrana

- 
- farmaci
 - modificazioni posttraduzionali
 - regolazione dell'espressione

RECETTORE

- mediatori/farmaci sul sito di legame (attivazione +/- intensa)
- modulazione del legame del mediatore endogeno
- interferenza con sintesi – espressione in membrana – degradazione del recettore

