

IL NEURONE

Il **sistema nervoso** si stimano circa **50-100 miliardi** di neuroni e cellule della glia. Il **DNA** di una cellula nervosa è identico a quello delle altre cellule, ma se per le altre è utilizzato solo il **10%** dell'acido nucleico, per il neurone è utilizzato il **30-40%**. Un neurone possiede dei **prolungamenti di ingresso e dei prolungamenti di uscita**. I **prolungamenti di ingresso** sono i **dendriti** che costituiscono un'arborizzazione tridimensionale molto densa. I **prolungamenti in uscita** sono detti **assoni o neuriti o cilindrassi**, che origina da una regione poco ispessita del corpo cellulare, il **monticolo assonale**. Gli assoni di molti neuroni sono **mielinici**, vale a dire che essi acquisiscono una guaina di mielina, un complesso lipo-proteico che circonda l'assone. Nel SNP è prodotta dalle cellule di **schwann** mentre nel SNC da **oligodendrociti**. La guaina avvolge l'assone tranne che a livello della sua estremità ed a livello dei **nodi di ranvier**, strozzature periodiche piena di **canali voltaggio dipendenti per il Na⁺**. Le cellule nervose sono cellule **secernenti**, ma sono particolari, in quanto la loro parte secernente si trova di solito all'estremità dell'assone molto lontana dal corpo cellulare. La maggior parte dell'apparato per la sintesi delle proteine è situata nel corpo della cellula. Le proteine e i polipeptidi sono poi trasportati al termine dell'assone dal **flusso assoplasmatico**, esiste un **flusso lento**(grosse molecole) e uno **rapido**(piccole molecole). I motori di questo flusso sono **microtubuli e neurofilamenti** e la direzione del flusso è **bidirezionale (sia anterogreda sia retrograda)**).

Cenni del potenziale d'azione

Il potenziale di membrana di una cellula nervosa è in genere di **-70 mv**, il primo segno dell'approssimarsi del potenziale di azione consiste in un'iniziale depolarizzazione della membrana, quando si arriva al livello critico – **55 mv** la velocità della depolarizzazione aumenta, si raggiunge il potenziale **0** fino a **+ 35 Mv**. Il potenziale obbedisce alla **legge del (tutto o nulla)**. E si può diffondere in tutte le direzioni senza decremento. Siccome la **mielina** è un isolante efficace, e il flusso di corrente che lo attraversa è trascurabile. Ciò fa sì che la depolarizzazione nelle fibre mieliniche salti da un **nodo di ranvier** a quello successivo, questo saltare da un nodo all'altro si chiama **conduzione saltatoria**, è un processo molto rapido con una velocità fino a 50 volte maggiore delle più veloci **fibre amieliniche**.

Trasmissione sinaptica

Gli impulsi sono trasmessi da una cellula nervosa ad un'altra a livello della sinapsi, cioè la giunzione dove l'assone o qualche altra parte di neurone termina sul soma, sui dendriti o sull'assone di un altro neurone o, in alcuni casi, su una cellula muscolare o ghiandola. Esistono vari tipi di sinapsi: asso-somatiche, asso-assoniche, asso-dendritiche, dendro-dendritiche. La sinapsi tra un alfa motoneurone e una fibra muscolare scheletrica è detta placca motrice. Le sinapsi sono di tipo elettrico o chimico e la placca motrice è la tipica sinapsi chimica. Le sinapsi elettriche si possono avere tra tutte le cellule, e le 2 membrane addossate, sviluppano specializzazioni funzionali di tipo molecolare che permettono il passaggio di cariche elettriche legate a ioni. Queste specializzazioni sono complessi molecolari formati da monomeri che si chiamano connesine. Le sinapsi elettriche servono a sincronizzare popolazioni numerose di cellule esercitando un'azione diffusa. In una sinapsi di tipo chimico sono distinguibili una porzione pre-sinaptica, una porzione post-sinaptica e un vallo intersinaptico di circa 10 angstrom. Il terminale pre-sinaptico nella giunzione neuromuscolare è l'alfa motoneurone che emette potenziali d'azione ad una certa frequenza, da frazioni di hertz fino a 100 hertz. La parte che emette il potenziale è il monticolo massonico. Il motoneurone riceve informazioni da dendriti o da altre parti, le integra e prende la sua decisione nel monticolo ove esistono canali per il Na⁺ voltaggio dipendenti. Il potenziale d'azione, una volta generato, deve arrivare al terminale post-sinaptico. Nel terminale pre-sinaptico c'è la continuazione del

SunHope.it

citoscheletro e in queste maglie di proteine fibrose si trovano vescicole sinaptiche che sono contenitori di neurotrasmettitori costituiti di membrana cellulare. Nella giunzione N-M le vescicole contengono acetilcolina e in genere abbiamo 10 neurotrasmettitori:

acetilcolina-dopamina-adrenalina-noradrenalina-GABA-glicina-serotonina-glutammato-aspartato-istamina. I terminali sinaptici contengono anche sostanze di natura peptidica tra i quali encefaline, endorfine, sostanza P, VIP, gastrina, secretina, vasopressina, angiotensina, ossitocina che fungono da neuro-modulatori o co-trasmettitori. Quando il potenziale raggiunge il terminale sinaptico, la membrana si depolarizza e si aprono i canali V-D Ca^{2+} . Si possono usare degli antagonisti per il calcio o neutralizzare il calcio con sostanze chelanti (EDTA, EGTA) per bloccare la trasmissione. Il calcio entrato nel terminale attiva delle chinasi che fosforilano le sinapsine che muovono le vescicole. Le vescicole si fondono con la membrana e liberano il neurotrasmettitore nel vallo sinaptico. La membrana Post contiene recettori per il neurotrasmettitore, in questo caso per l'acetilcolina che sono di 2 tipi: nicotinici e muscarinici. I nicotinici tipici delle giunzioni N-M sono complessi macromolecolari che posseggono uno ionoforo, ossia un varco per il Na^{+} . Dopo che l'acetilcolina si è legata al suo sito isosterico il Na^{+} entra e depolarizza la membrana fino a $-55mV$ (i siti allosterici invece lagano altro). Questo recettore possiede una sequenza di pochi aa, che funziona da sensore, e capta quando si è arrivato al valore soglia, cambiando l'assetto tridimensionale, aprendo canali per il Na^{+} ad alta capacitazione e si completa il potenziale d'azione. Nel muscolo questo potenziale è detto "potenziale di placca". Quando sono legati a liberazioni di quanta di colina vengono detti MEPS. Generato il potenziale esso si propaga lungo tutta la membrana sarcoplasmatica, si depolarizzano anche le cisterne sarcoplasmatiche che contengono calcio, si aprono i canali V-D e il calcio (rianodinici) permette la contrazione per scivolamento di actina e miosina. Il calcio poi deve rientrare nelle cisterne per permettere il rilascio completando così il processo muscolare. L'ACh presente nelle vescicole si forma da colina e acetato attivo grazie ad una colino-acetilasi. Dopo la trasmissione l'ACh legato al recettore si stacca e può essere degradato da acetilcolinesterasi. La sinapsi N-M non può inibirsi a differenza delle altre. Nel muscolo le fibre muscolari possono essere quelle destinate al controllo del tono muscolare (toniche) o quelle destinate ai movimenti, abbiamo fibre extra ed intra fusali. Le extra sono coinvolte nel tono muscolare e nei movimenti, (il 70 % delle fibre), il rimanente 30 % ha funzioni di sensore, sono recettori di stiramento. I fusi neuromuscolari sono fibre, allungate, polinucleate, che hanno sviluppato la capacità di rispondere allo stiramento. Nell'ambito di questi fusi ci sono fibre con nuclei allineati (a catena nucleare) e fibre con nuclei ammassati (a sacco nucleare). Le prime sono sensori di tipo tonico e rispondono allo stiramento lento e prolungato, le seconde di tipo fascico rispondono allo stiramento brusco e repentino. Se mi metto in piedi, la gravità mi piegherebbe, ma ciò non accade perché i quadricipiti vengono distesi in maniera lenta e prolungata evocando il riflesso posturale. Il meccanismo di azione dei neurotrasmettitori è sempre lo stesso se essi sono eccitatori o inibitori. Il GABA in genere inibitorio presenta tre recettori (GABA A-GABA B-GABA C) il G-C è metabotropo in quanto attiva fattori metabolici come la mobilitazione di Ca^{2+} e di inositol-trifosfato e conosciamo anche cAMP - cGMP e DAG. Mentre GABA A e GABA B sono ionotropi attivando il passaggio di Cl^{-} . Per ogni trasmettitore ci sono diversi recettori con risposte diverse. La serotonina, ad esempio possiede 22 recettori. L'acido glutammico ha recettori sia ionotropici sia metabotropici. Gli ioni possono essere AMPA ossia fanno passare cariche positive depolarizzando la membrana, o NMDA che posseggono un tappo di Mg^{2+} che viene eliminato dopo stimolazione di recettori AMPA e ciò causa entrata di Ca^{2+} . Quindi in definitiva non esiste una sinapsi eccitatoria o inibitoria, dipende tutto dal neurotrasmettitore, trasduttore, recettore e altri fattori. La direzione del flusso di informazioni nella sinapsi è unidirezionale e diretto in avanti. Le sinapsi sono in numero strabiliante rispetto ai neuroni, e un neurone come uno tipico della corteccia visiva può contenere fino a 30.000 sinapsi, sia sul corpo sia sugli assoni che sui dendriti. Ogni sinapsi va a depolarizzare o iperpolarizzare un pezzo di membrana sarà poi il neurone ad integrare queste informazioni e ad esempio cambiare la frequenza di scarica. Ed è proprio la variazione di scarica che è alla base dell'informazione. Dovremmo capire come un potenziale d'azione che

viaggia tra un alfa-mot e un muscolo significa contrazione oppure uno tra la retina e le fibre ottiche significa visione. Siccome le vie nervose sono fitte, dense, c'è bisogno di regolare il traffico. Ad esempio quando un alfa-m infia il segnale ad una fibra succedono diversi eventi prima che si arrivi alla contrazione. Ogni evento che la sottende dura millisecondi, ma la somma di tutti questi eventi genera un **ritardo sinaptico**. Quando il segnale arriva al terminale pre, esso si deve fermare, aspettare, perché se passasse liscio ci sarebbe il caos. Questo ritardo dipende dall'esperienza della sinapsi, cioè dagli eventi che sono accaduti prima, quindi la sinapsi memorizza e tiene conto dell'esperienza. Se noi stimoliamo una sinapsi ad alta frequenza, succede che le vescicole rilasciano tutto il loro contenuto. Le vescicole restano vuote, e un certo punto quella sinapsi non risponderà più non avendo più neurotrasmettitore, si dice che la sinapsi si è **abituata**. Se dopo un po' di tempo le vescicole si sono ricaricate e la stimoliamo con un singolo impulso, succede che la sinapsi risponde a quella stimolazione bassa in maniera esagerata rispetto al livello di stimolazione. Se stimoliamo 2 sinapsi (1 con esperienza ed un'altra senza esperienza) lo stesso evento produrrà un piccolo effetto in quella che non ha avuto esperienza e un grosso evento in quella con esperienza. Si dice che la risposta della sinapsi con esperienza sarà **potenziata**. Questo fenomeno si chiama **potenziamento a lungo termine**. La sinapsi è in grado di variare la sua efficacia perché possiede una serie di meccanismi biochimici che glielo permettono: sono meccanismi sia pre sia post sia eterosinaptici

Trasmettitori e cotrasmettitori

Cosa fa liberare il **neurotrasmettitore**? È l'ingresso di calcio nella cellula nervosa. Se un trasmettitore è **eccitatorio o inibitorio** non dipende solo dalla sua natura ma anche dal tipo di **recettore, dal cotrasmettitore, dal trasduttore, da secondi e terzi messaggeri**. In una sinapsi possiamo avere oltre a un trasmettitore principale anche dei **co-trasmettitori** che sono in genere **co-localizzati** con un trasmettitore principale e possono essere **co-rilasciati** in situazioni particolari. I cotrasmettitori possono interferire con la trasmissione sinaptica agendo come ligandi in siti **allosterici sia positivi che negativi**, possono cioè sia aumentare sia diminuire la risposta al neurotrasmettitore. Essi possono essere rilasciati in tempi diversi e la loro liberazione dipende da ciò che è successo poco prima, o ore prima o giorni prima. Nella membrana **pre-sinaptica** esistono trasportatori di **neurotrasmettitori** che sottraggono il **neuro** liberato dal legame col recettore es. **DAT** (dopamina) **SERT** (serotonina). Se si prolunga l'azione del **neurotrasmettitore** sul recettore (inibendo es. DAT) accade che il recettore **post-sinaptico** si modifica e risponde di meno. Cioè prolungandosi nel tempo, questo evento causa la diminuzione del numero di recettori. Perché il terminale pre informa il post, c'è quindi un **inter-play** (scambio di informazioni) che è mediato da **fattori neurotrofici**. I **neurotrofine** vengono captate dal terminale pre, il quale le manda al neurone da cui origina quel terminale, e ritornano al corpo cellulare per flusso retrogrado. Giunti qui, agiscono sui propri recettori. I substrati e per questi recettori sono **TRAK chinasi** (chinasi di tirosina). Il **fattore neurotrofico** si va a legare alla trak, che come risultato attaccherà gruppi fosfato in punti diversi di una proteina, producendo proteine diverse. Ciò sta a significare che il neurone non è una struttura plastica ma vi è un continuo scambio di informazioni. Il post, ricevuti i segnali dal pre, produce più o meno recettori. I neuro-modulatori di ricaptazione possono essere bloccati da farmaci o droghe come la cocaina per il **DAT**, facendo restare il dopamina in circolo con effetti quali euforia ed iperattività, ma ciò porta a morte cellulare che se prolungato da apoptosi si tramuterà in necrosi. **Endocannabinoidi, alcool NO** sono **neuromodulatori**. Per ogni neurotrasmettitore esistono farmaci che antagonizzano il mediatore sul recettore, altri che bloccano la ricaptazione, altri che bloccano o facilitano la sintesi. Ogni trasmettitore è importante per capire come funziona il farmaco. Ad esempio la proteina **V-MAT** rimpacchetta la dopamina nelle vescicole. L'isoforme **V-MAT 2** presente nel cervello è il bersaglio delle anfetamine che bloccano l'ingresso nelle vescicole, così facendo esse possono facilmente uscire dal terminale. Ciò può portare a morte del neurone.