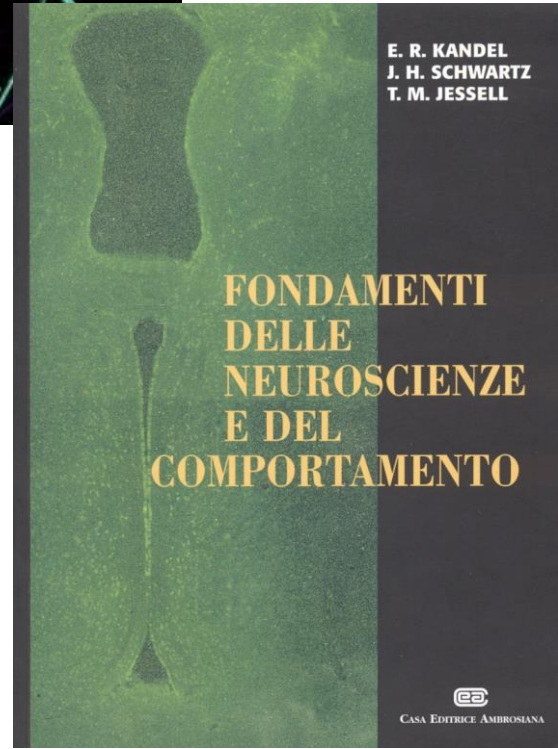
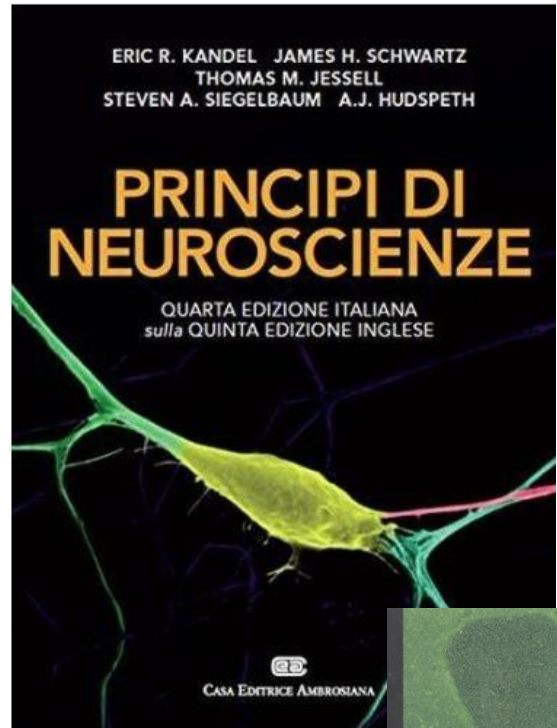




# Samorindo Peci

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali - Sezione di Neuroscienze

Milano - Brescia



# Di cosa si occupa la fisiologia?

Studia come un organismo vivente e le sue parti costitutive *funzionano* in condizioni normali.

“Perché sudiamo?”

**Risposta:** “Perché con la sudorazione disperdiamo il calore in eccesso prodotto dal nostro organismo.”

**Approccio teleologico (o finalistico):** spiegare i fenomeni in termini del loro **scopo** finale.

**Risposta:** ↑ produzione di calore ⇒ ↑ temperatura del sangue ⇒ ↑ attività dei termocettori ipotalamici ⇒ ↑ attività delle vie ortosimpatiche per via riflessa ⇒ ↑ produzione di sudore da parte delle ghiandole sudoripare.

**Approccio meccanicistico:** spiegare i fenomeni in base a **sequenze causa-effetto**.

# ***Di cosa si occupa la fisiologia?***

Studia come un organismo vivente e le sue parti costitutive *funzionano* in condizioni normali.

- ***approccio meccanicistico:***

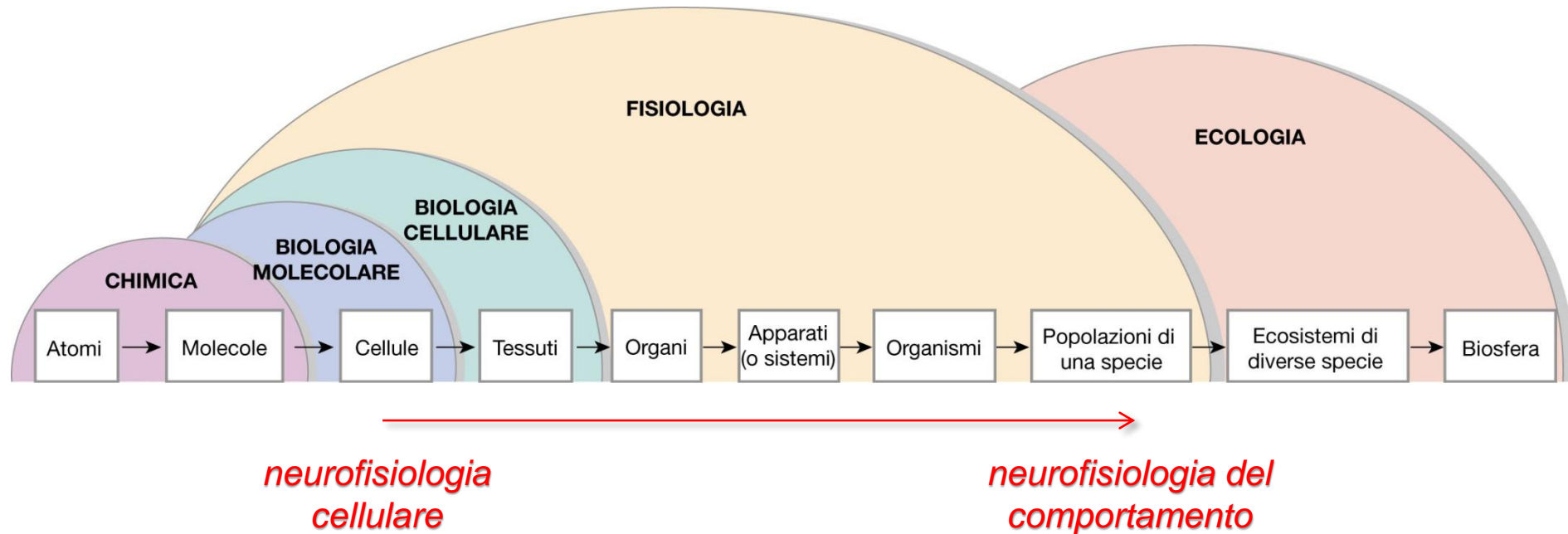
tutti i fenomeni degli organismi viventi, non importa quanto complessi, sono descrivibili nei termini delle leggi della fisica e della chimica. Capire il rapporto causa-effetto nei processi biologici. Rispondere alla domanda “*COME?*”

- ***approccio integrativo:***

comprendere come i vari organi e apparati interagiscono nell'espletamento delle funzioni biologiche. Si applica a molti livelli di organizzazione: cellulare, d'organo, di sistema.

# Di cosa si occupa la fisiologia?

Studia come un organismo vivente e le sue parti costitutive *funzionano* in condizioni normali.



- ***approccio integrativo:***

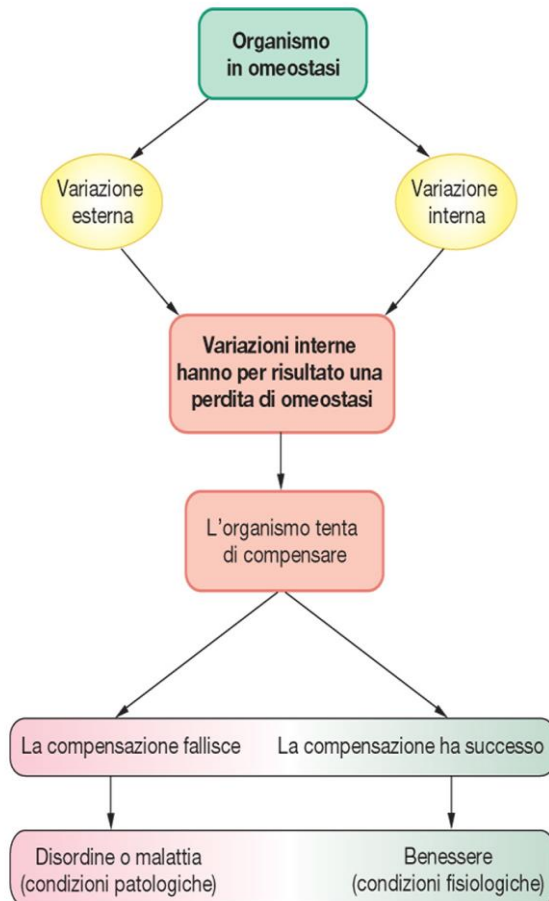
comprendere come i vari organi e apparati interagiscono nell'espletamento delle funzioni biologiche. Si applica a molti livelli di organizzazione: cellulare, d'organo, di sistema.

# Di cosa si occupa la fisiologia?

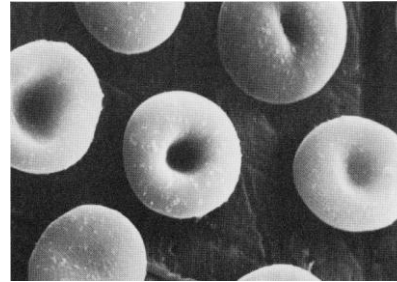
Studia come un organismo vivente e le sue parti costitutive funzionano in condizioni normali (*omeostasi*).



capacità dell'organismo di mantenere l'ambiente interno *relativamente stabile*.



Il corpo umano è un aggregato di molti tipi cellulari diversi, avente ciascuno una o poche funzioni specifiche.



Es.: **globuli rossi** ( $\approx 25 \times 10^{12}$ )

Trasportano  $O_2$  dai polmoni ai tessuti. Da essi dipendono le altre  $75 \times 10^{12}$  cellule dell'organismo.

## Gli organismi pluricellulari possiedono meccanismi fisiologici in grado di far sopravvivere le cellule che li compongono.

- ✓ I diversi tipi cellulari hanno caratteristiche di base comuni:
  - *richiedono nutrienti simili ( $O_2$ , carboidrati, aminoacidi, acidi grassi ...)*
  - *attuano i medesimi meccanismi generali di trasformazione dei nutrienti in energia*
  - *liberano nei liquidi circostanti i prodotti terminali delle funzioni metaboliche*
- ✓ La maggior parte delle cellule tollera poco cambiamenti dell'**ambiente in cui vive.**

***mantenimento dell'omeostasi***



Claude Bernard  
(1813-1878)

## Mezzo interno (*milieu intérieur*)

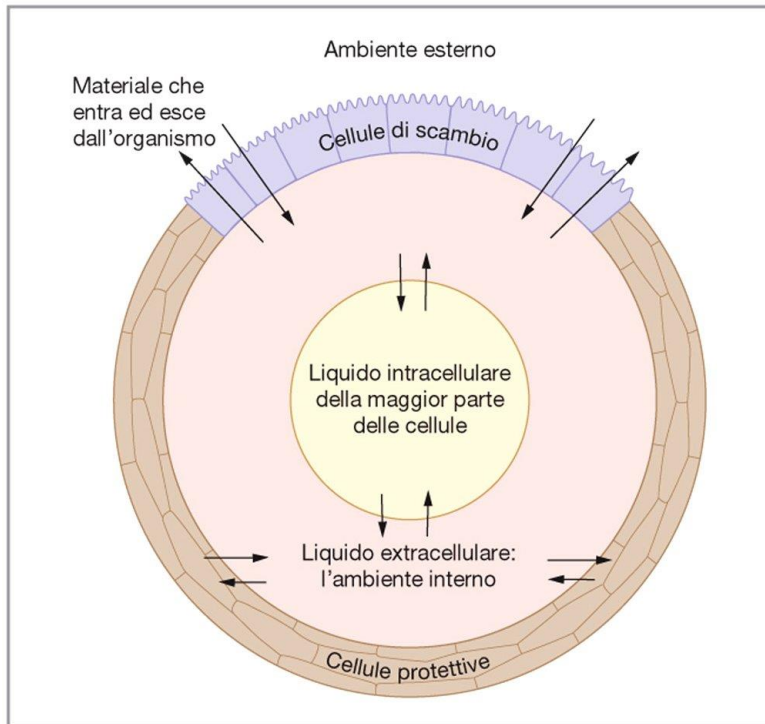
*I sistemi fisiologici operano al fine di mantenere all'interno dell'organismo un ambiente relativamente costante, nonostante il verificarsi di variazioni esterne.*

*“Il corpo vivente, benché non possa prescindere dall'ambiente che lo circonda, è ciononostante relativamente indipendente da esso. Questa indipendenza che l'organismo ha dal suo ambiente esterno, deriva dal fatto che negli esseri viventi, i tessuti sono di fatto separati dalle influenze esterne dirette e sono protetti da un autentico ambiente interno che è costituito, in particolare, dai fluidi circolanti nel corpo.”*

Lezione di apertura in fisiologia generale  
data al *Collège de France*.

*“La stabilità dell'ambiente interno è la condizione per una vita libera.”*

The Way of a Medical Investigator (1865)



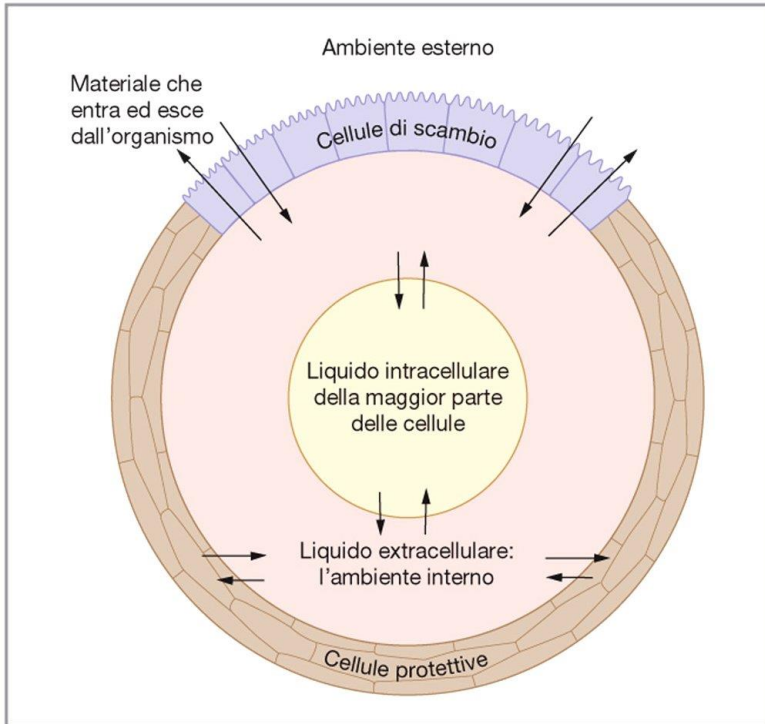




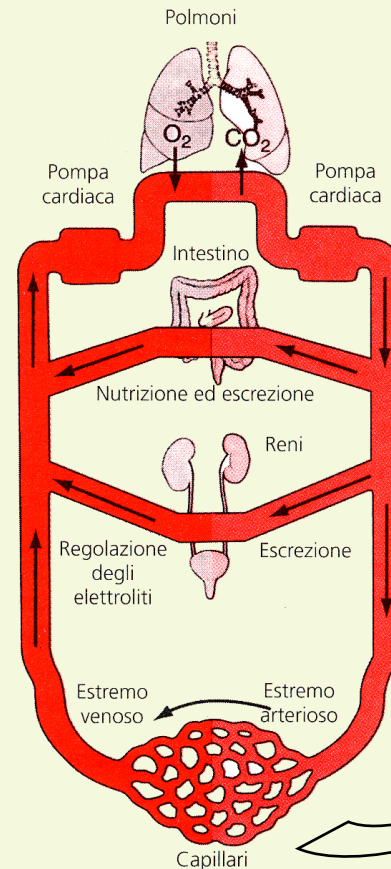
Claude Bernard  
(1813-1878)

# Mezzo interno (milieu intérieur)

*I sistemi fisiologici operano al fine di mantenere all'interno dell'organismo un ambiente relativamente costante, nonostante il verificarsi di variazioni esterne.*

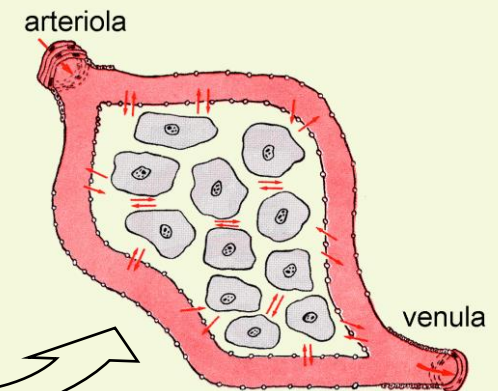


L'ambiente extracellulare viene mantenuto costante in tutto il corpo mediante due meccanismi:

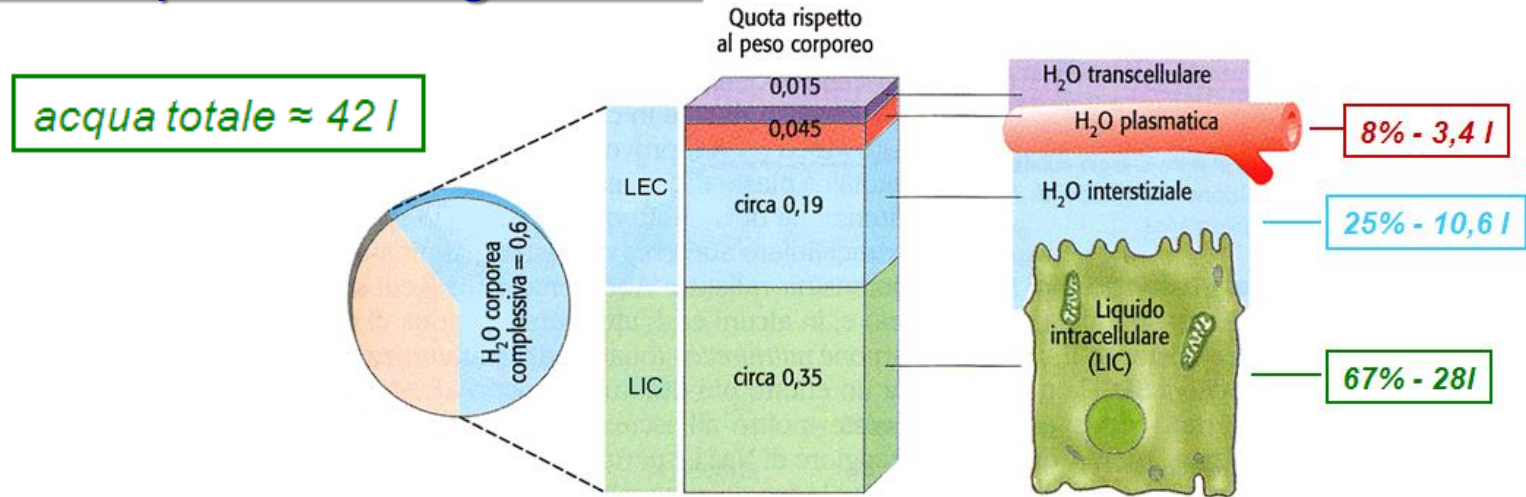


- 1) la circolazione del sangue nell'albero circolatorio
- 2) scambi tra capillari e spazi interstiziali

in ogni parte del corpo il LEC viene continuamente rimescolato mantenendo ovunque una composizione quasi completamente omogenea.

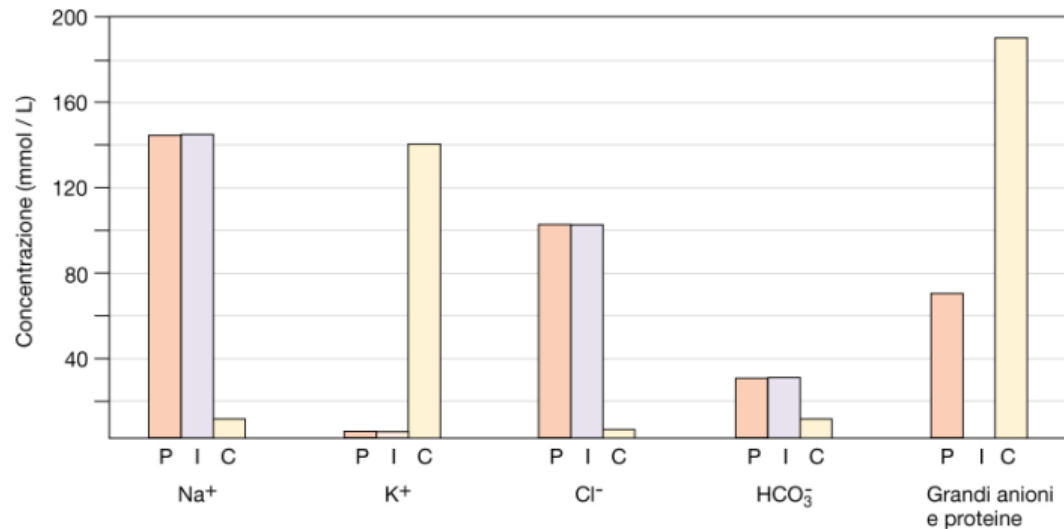
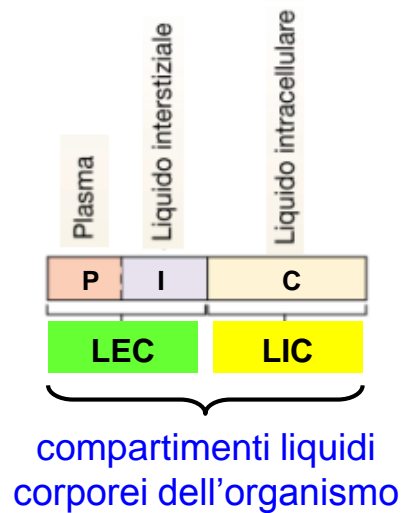


# Compartimenti liquidi dell'organismo



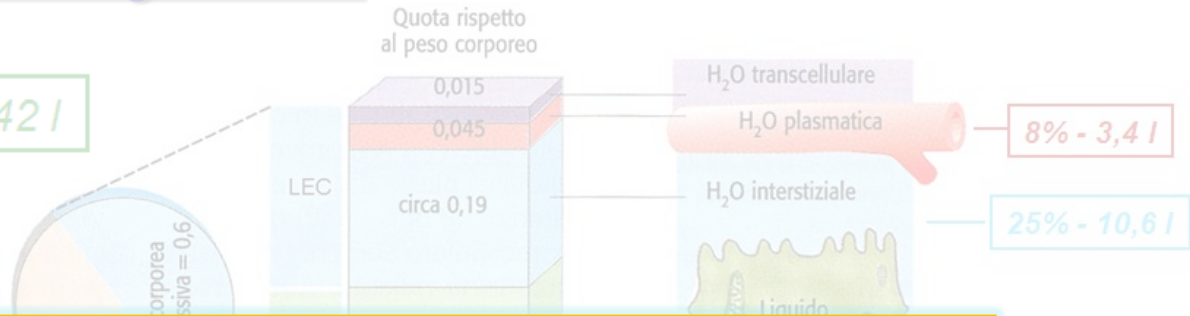
## Composizione dei liquidi corporei

è necessario conoscere la composizione dei compartimenti liquidi perché essa regola gli scambi di  $H_2O$  e soluti tra cellule e ambiente circostante.

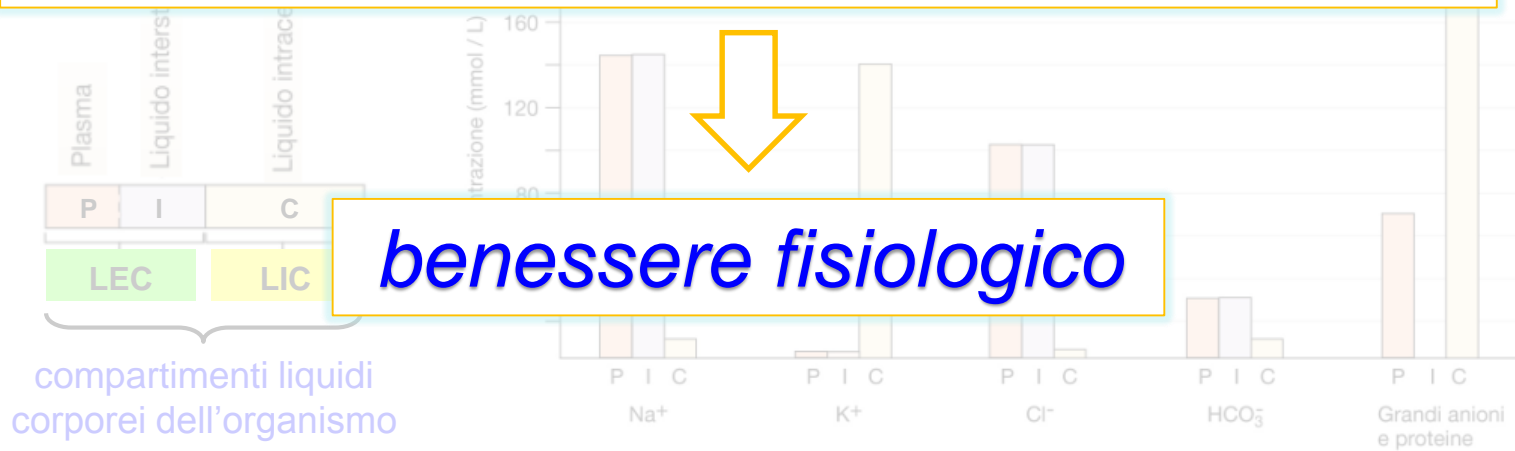


# Compartimenti liquidi dell'organismo

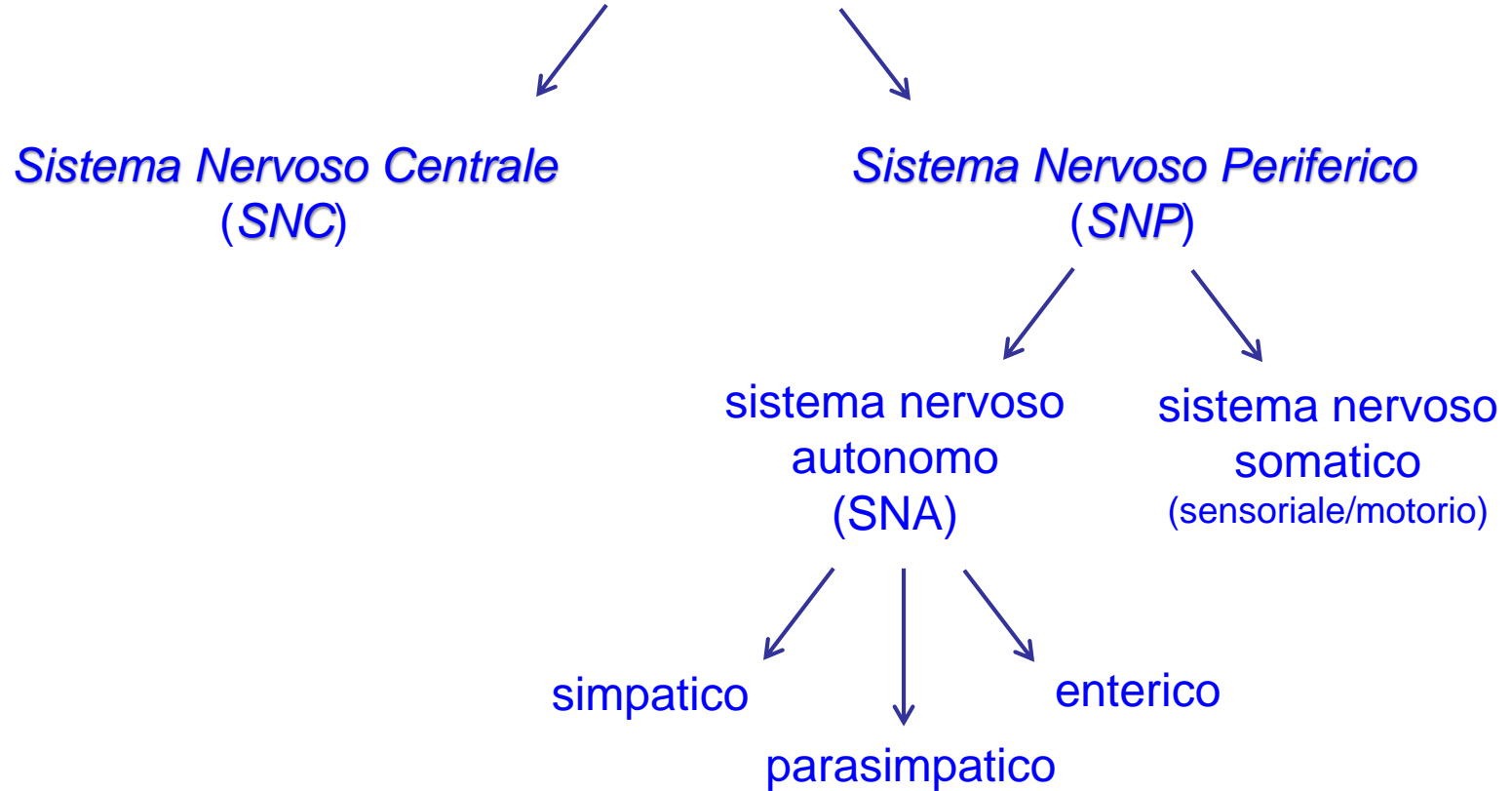
acqua totale  $\approx 42\text{ l}$



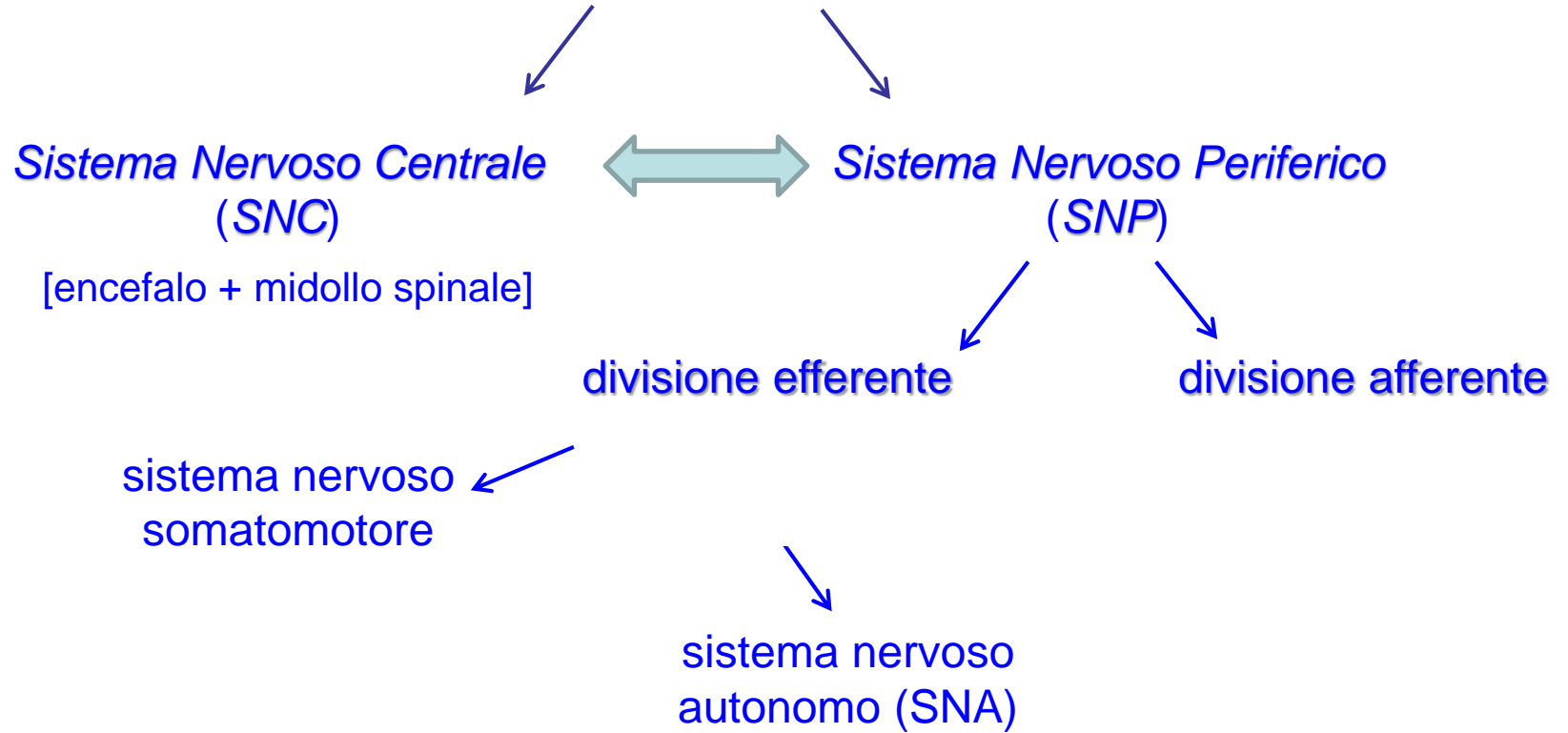
Per la sopravvivenza delle singole cellule, il disequilibrio di cariche e substrati tra LIC e LEC deve essere mantenuto il più stabile possibile (*omeostasi*). Ciò garantisce il corretto funzionamento di un sistema o apparato e, in termini più generali, dell'intero organismo.



# Sistema Nervoso



# Sistema Nervoso



# Cellule del sistema nervoso

Circondano soma e processi neuronali, sono da 10 a 50 volte più numerose dei neuroni e non partecipano alla trasmissione del segnale nervoso, ma forniscono sostegno fisico e supporto biochimico ai neuroni.

*cellule gliali*

## Sistema Nervoso Periferico

cellule satelliti

cellule di Schwann

## Sistema Nervoso Centrale

microglia

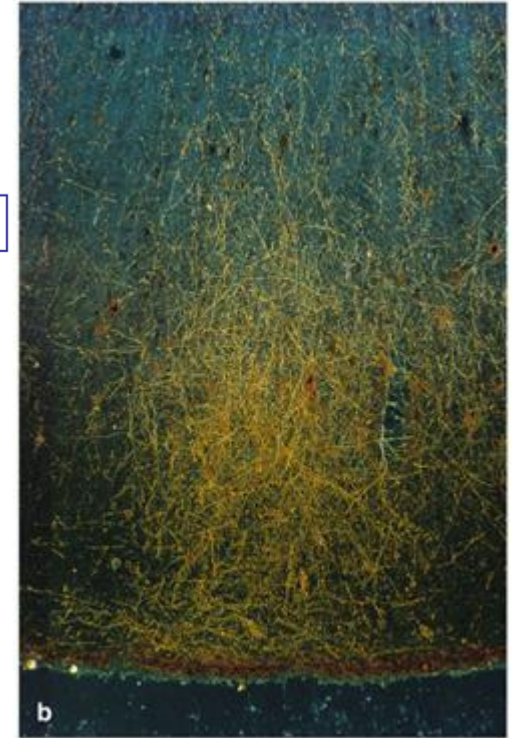
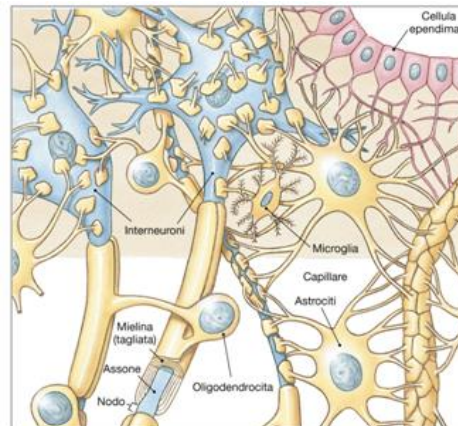
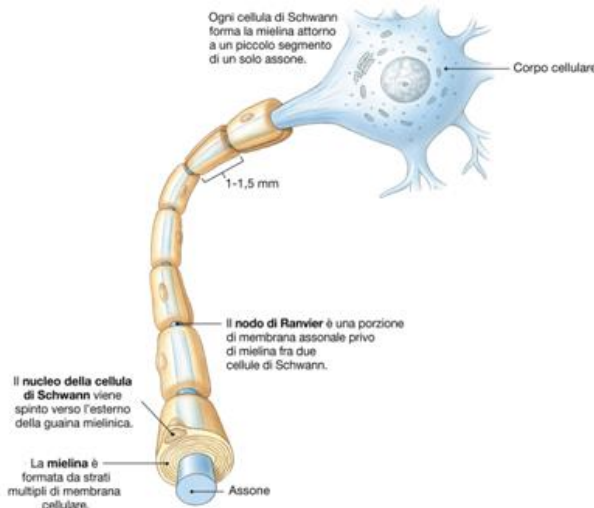
cellule endodermali

oligodendrociti

astrociti

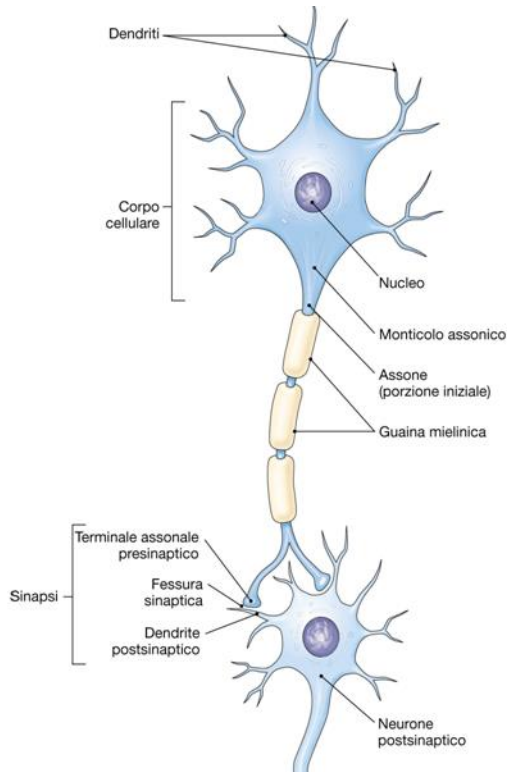
### mielinizzazione

(gli assoni vengono avvolti da una guaina fosfolipidica)



# Cellule del sistema nervoso

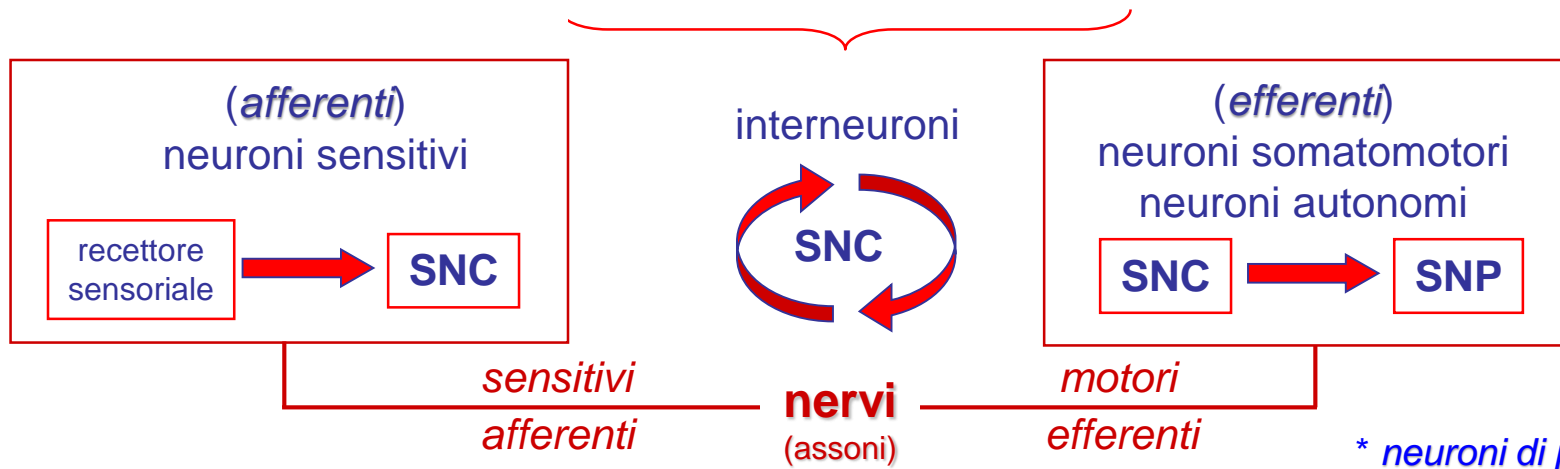
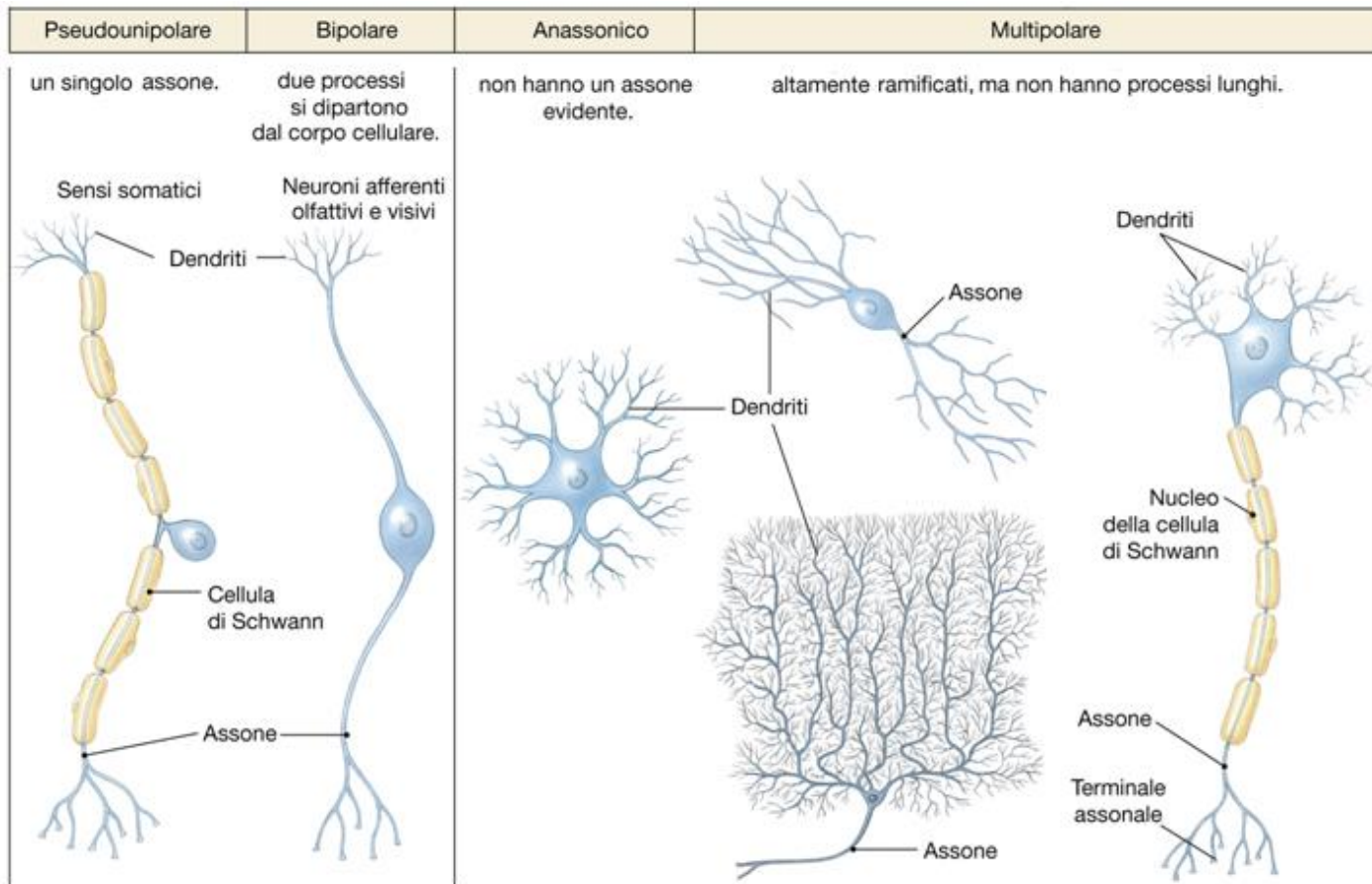
*cellule nervose o neuroni*



Charles Scott Sherrington

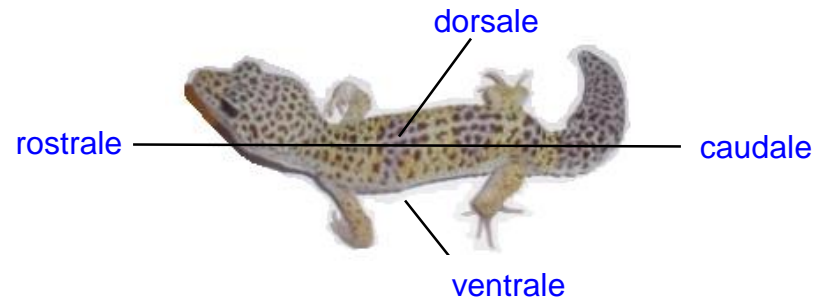
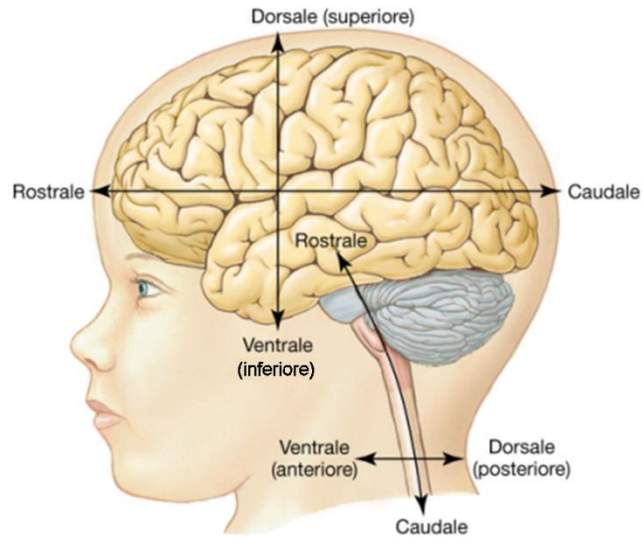
## Teoria del Neurone

*“Le funzioni nervose dipendono da singole unità, che hanno le stesse proprietà di quelle che compongono gli altri organi; la caratteristica che distingue le cellule nervose dalle altre cellule è la loro spiccata capacità di comunicare; dall’insieme delle funzioni di queste cellule risulta la capacità di integrare le funzioni degli altri organi per permettere l’ottimale funzionamento.”*



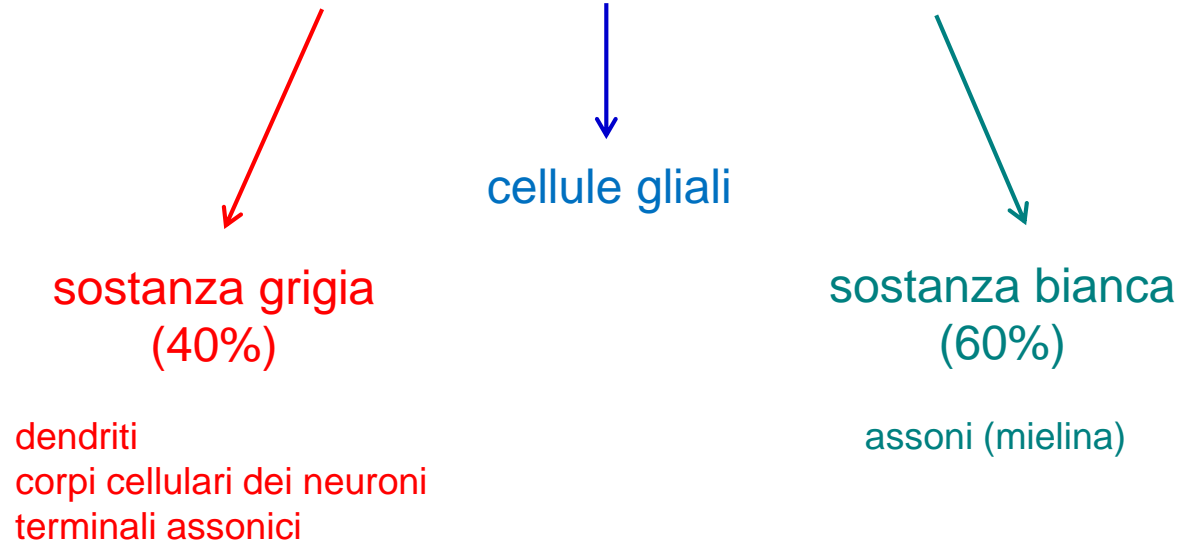


# Sistema Nervoso Centrale

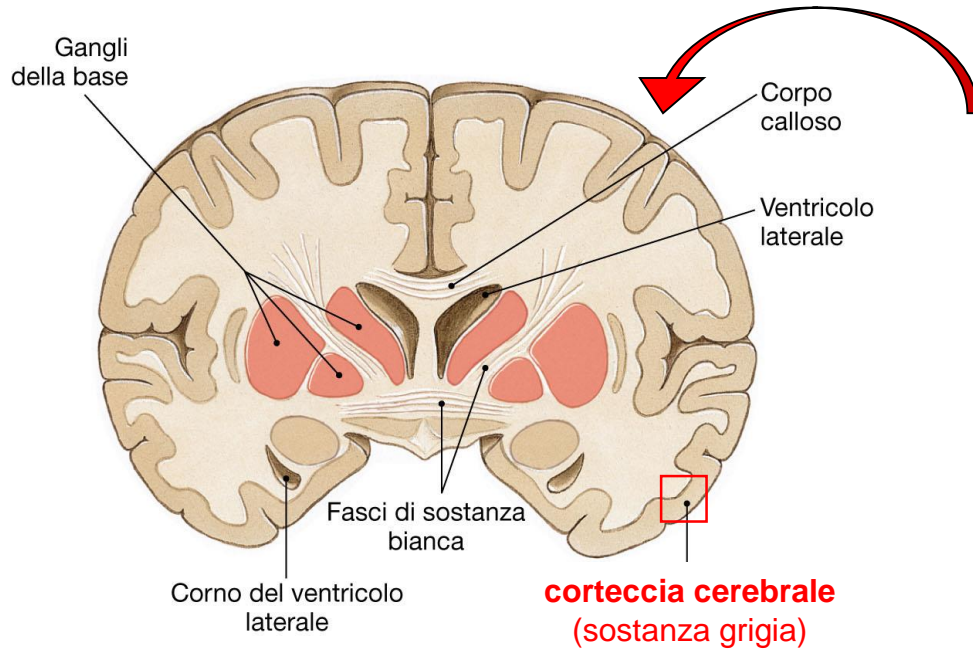


Il SNC è organizzato lungo 2 assi, quello *longitudinale (rostro-caudale)* e quello *verticale (dorso-ventrale)*.

# Sistema Nervoso Centrale

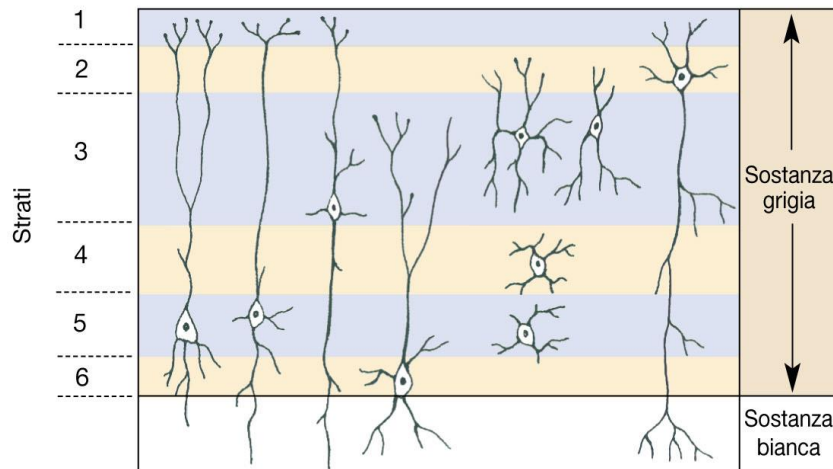


# Sistema Nervoso Centrale

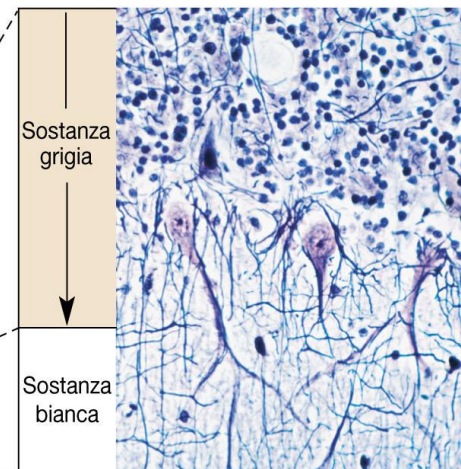


Nonostante lo spessore contenuto (1,5-4,0 mm), nella corteccia cerebrale i neuroni sono disposti in *colonne* verticali e in 6 *strati* longitudinali dai quali derivano le funzioni cerebrali più evolute.

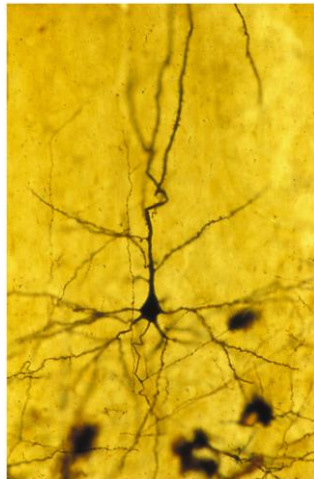
(a) Strati della corteccia cerebrale



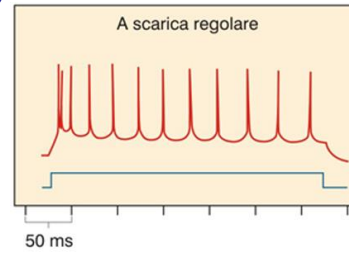
(b) Microfotografia della corteccia cerebrale



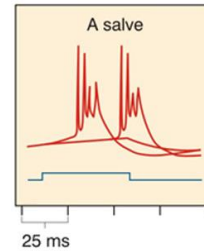
**neuroni piramidali**  
(neuroni eccitatori)



**corticocorticali**

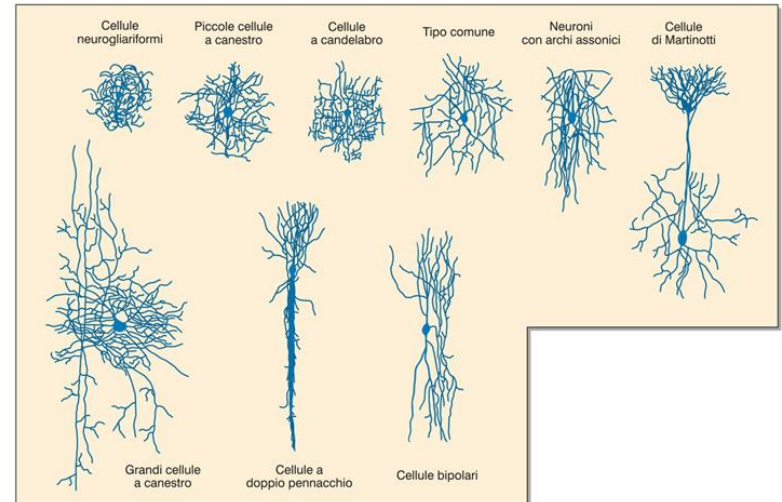


**cortico-TE e corticospinali**

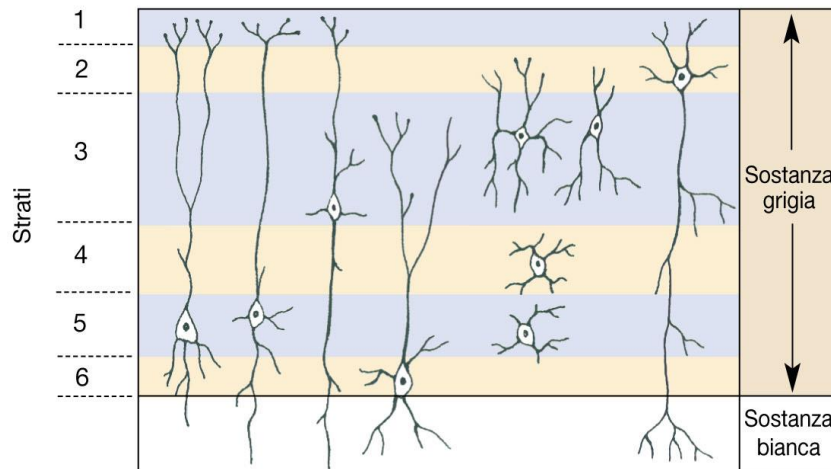


**neuroni non piramidali**

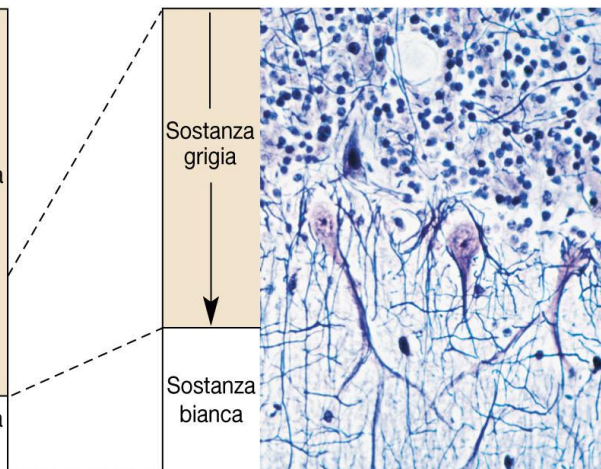
- neuroni stellati spinosi (interneuroni eccitatori)
- neuroni senza spine (interneuroni inibitori)



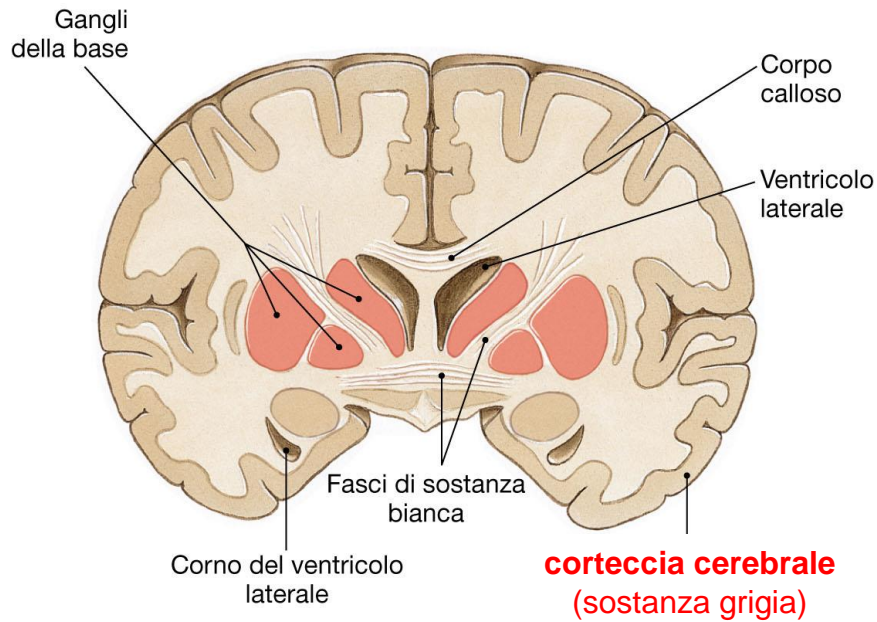
**(a) Strati della corteccia cerebrale**



**(b) Microfotografia della corteccia cerebrale**

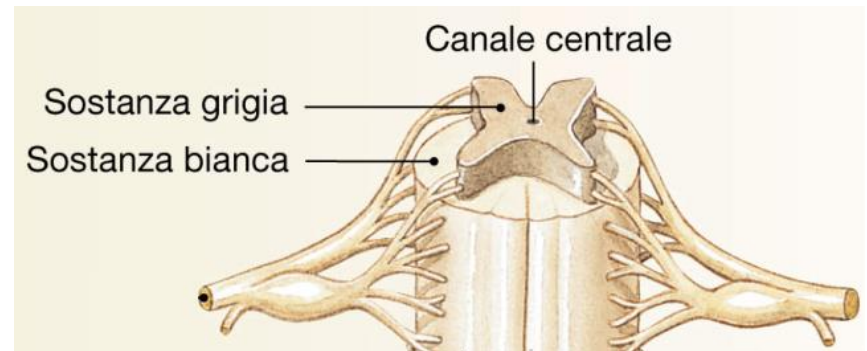


# Sistema Nervoso Centrale



Le *fibre nervose* (assoni) si organizzano in *fasci* o *tratti* che connettono tra loro porzioni diverse di sostanza grigia:

- *fibre di associazione*
- *fibre commissurali*
- *fibre di proiezione*

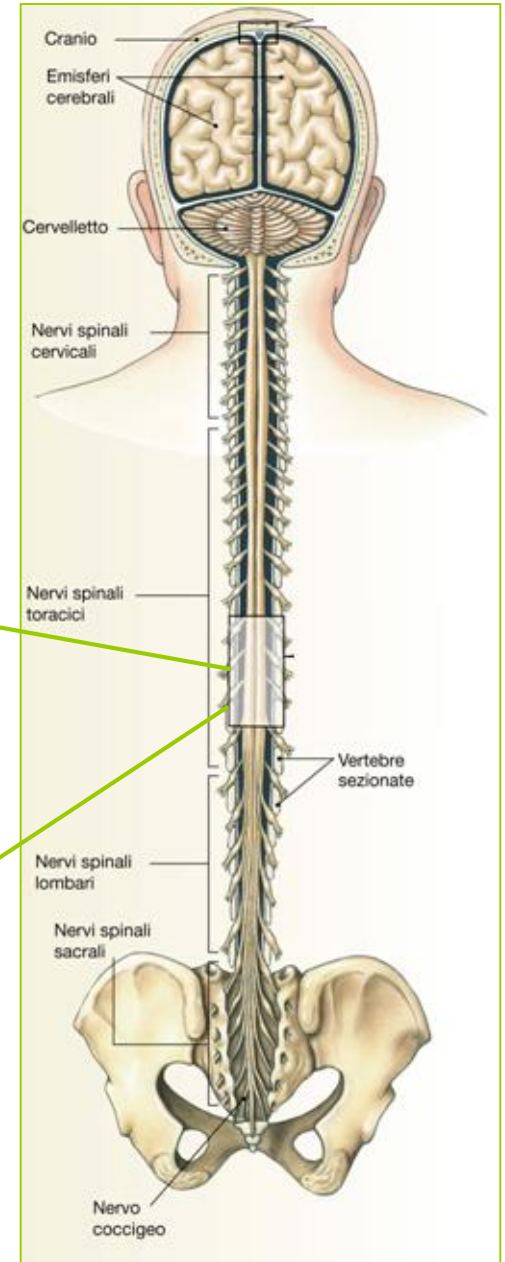
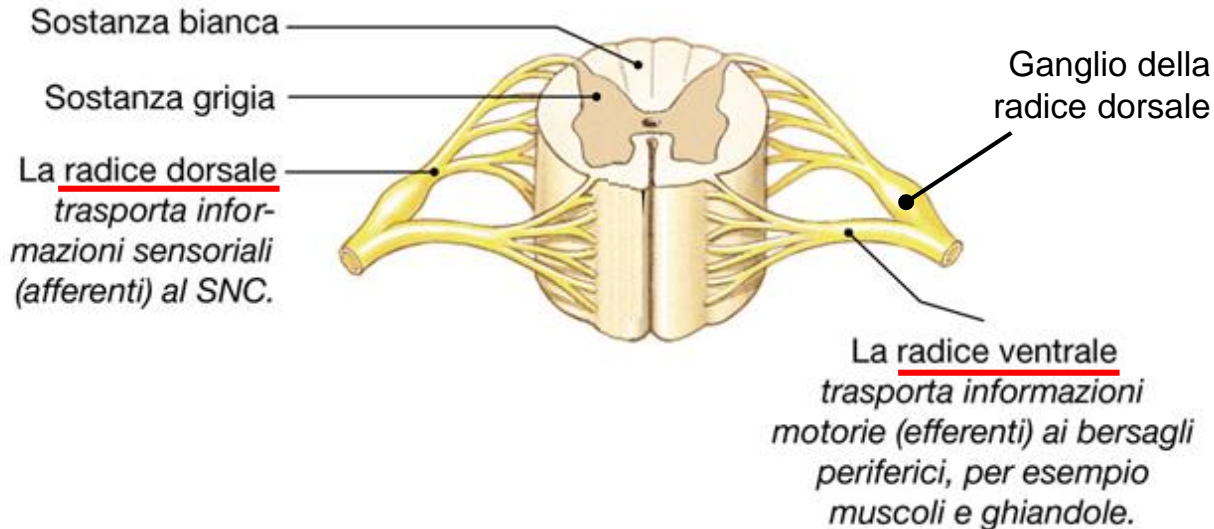


# Midollo spinale

- decorre dalla base cranica alla prima vertebra lombare
- occupa i 2/3 della colonna vertebrale
- vi originano 30 paia di **nervi spinali** + 1 sparigliato

8 paia di n. *cervicali* (da C1 a C8)  
12 paia di n. *toracici* (da T1 a T12)  
5 paia di n. *lombari* (da L1 a L5)  
5 paia di n. *sacrali* (da S1 a S5)  
1 n. *coccigeo* (C<sub>0</sub>)

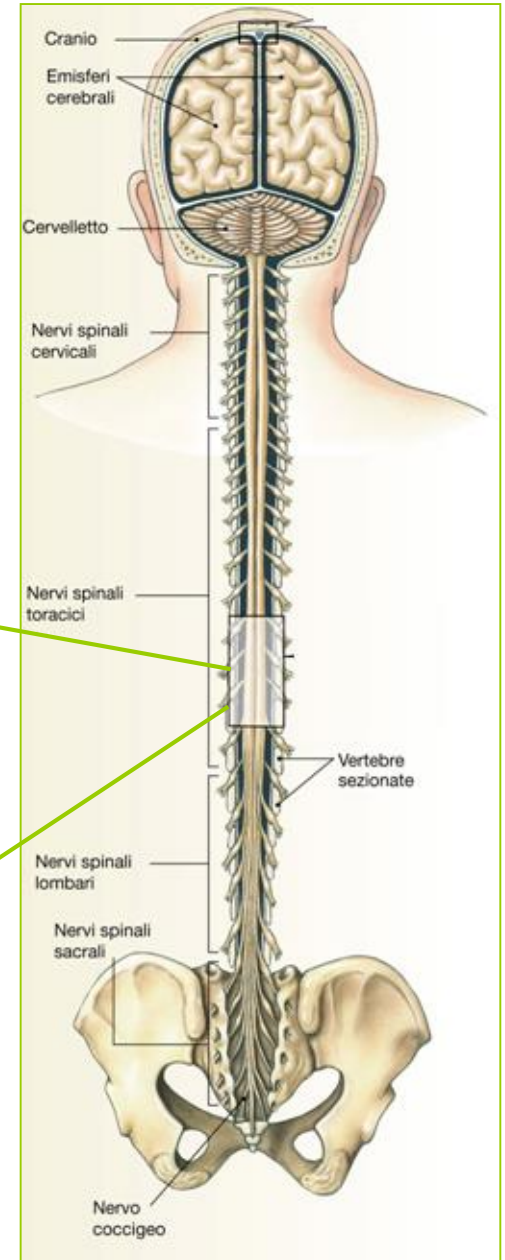
Un segmento del midollo spinale, in visione ventrale, col relativo paio di nervi spinali.



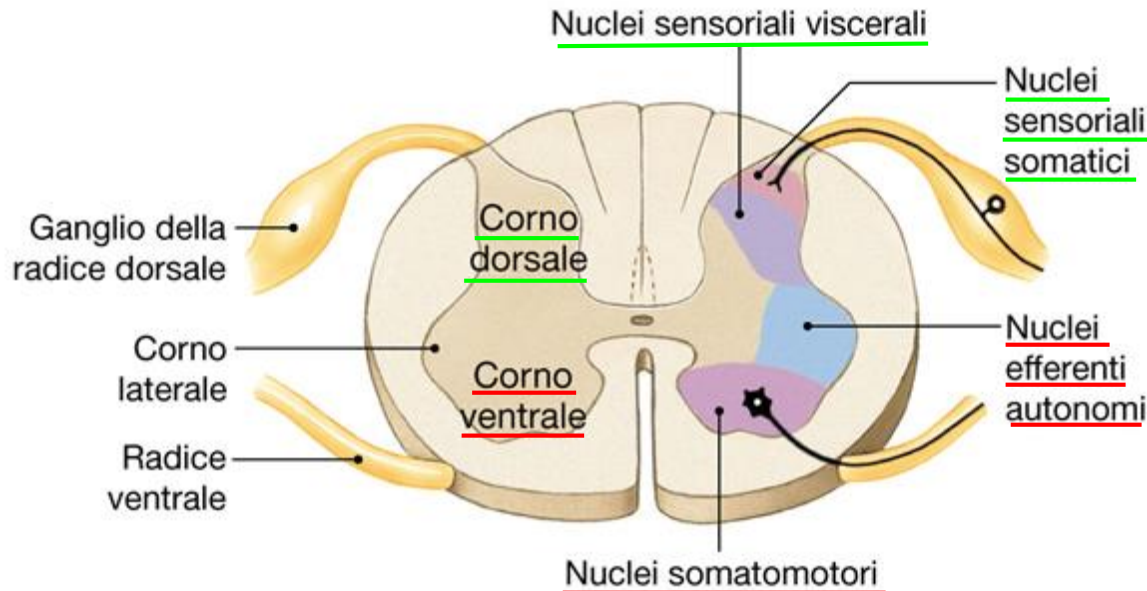
# Midollo spinale

- decorre dalla base cranica alla prima vertebra lombare
- occupa i 2/3 della colonna vertebrale
- vi originano 30 paia di **nervi spinali** + 1 sparigliato

8 paia di n. *cervicali* (da C1 a C8)  
12 paia di n. *toracici* (da T1 a T12)  
5 paia di n. *lombari* (da L1 a L5)  
5 paia di n. *sacrali* (da S1 a S5)  
1 n. *coccigeo* (C<sub>0</sub>)



La **sostanza grigia** è formata da nuclei sensoriali e motori.



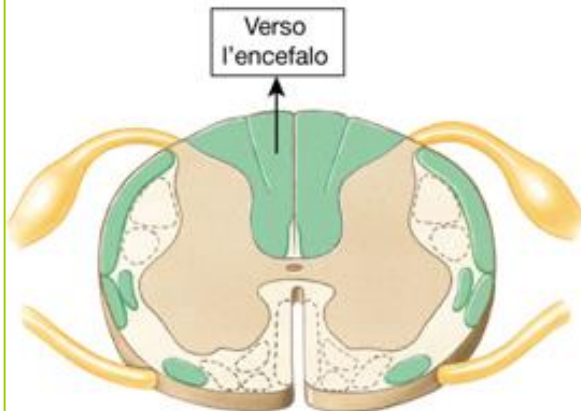
# Midollo spinale

- decorre dalla base cranica alla prima vertebra lombare
- occupa i 2/3 della colonna vertebrale
- vi originano 30 paia di **nervi spinali** + 1 sparigliato

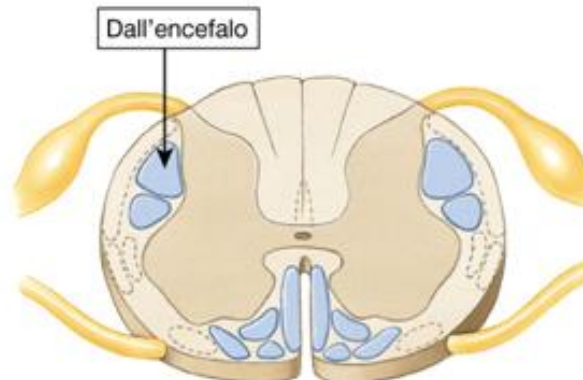
La sostanza grigia del midollo spinale contiene anche interneuroni i cui assoni formano **tratti propriospinali**.

8 paia di n. **cervicali** (da C1 a C8)  
12 paia di n. **toracici** (da T1 a T12)  
5 paia di n. **lombari** (da L1 a L5)  
5 paia di n. **sacrali** (da S1 a S5)  
1 n. **coccigeo** (C<sub>0</sub>)

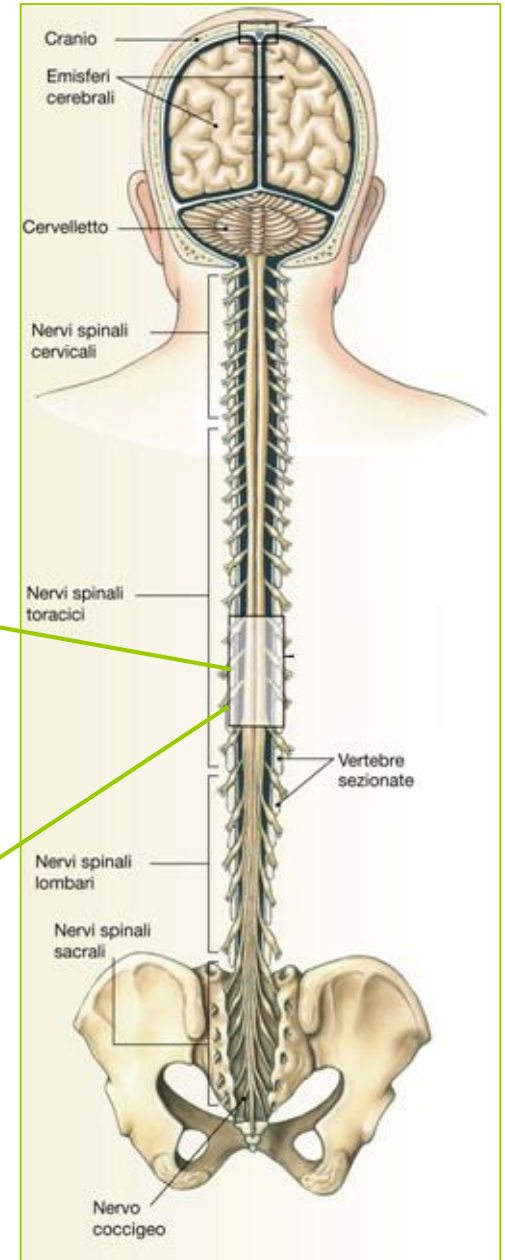
La **sostanza bianca** è costituita da assoni che trasportano informazioni verso l'alto (rostralmente) o verso il basso (caudalmente).



I **tratti ascendenti** trasportano informazioni sensoriali verso l'encefalo.



I **tratti discendenti** trasportano comandi ai neuroni motori.





# Midollo spinale

- ✓ vi è organizzata una molteplicità di circuiti locali
- ✓ i circuiti spinali locali possono funzionare in modo autonomo dai centri nervosi superiori (**riflessi spinali**)

## neurone sensitivo

attivato da uno stimolo specifico

## centro di integrazione

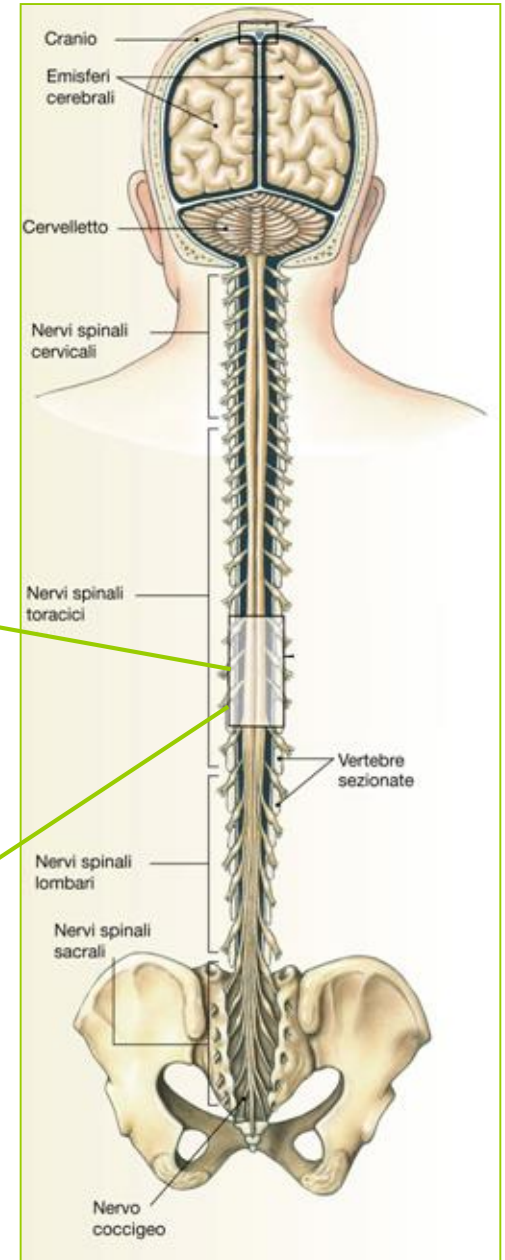
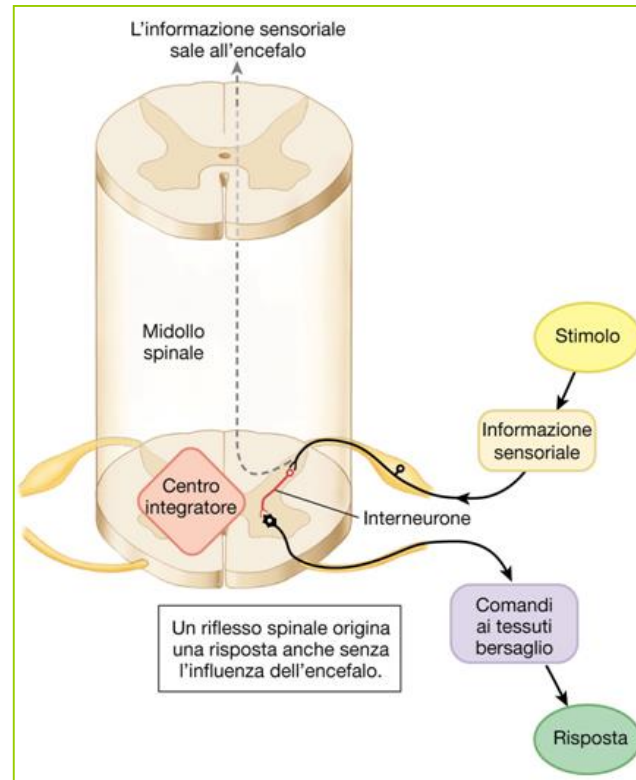
formato da un numero variabile di neuroni che ricevono l'*input* e elaborano la risposta

## neurone efferente

che ritrasmette il comando

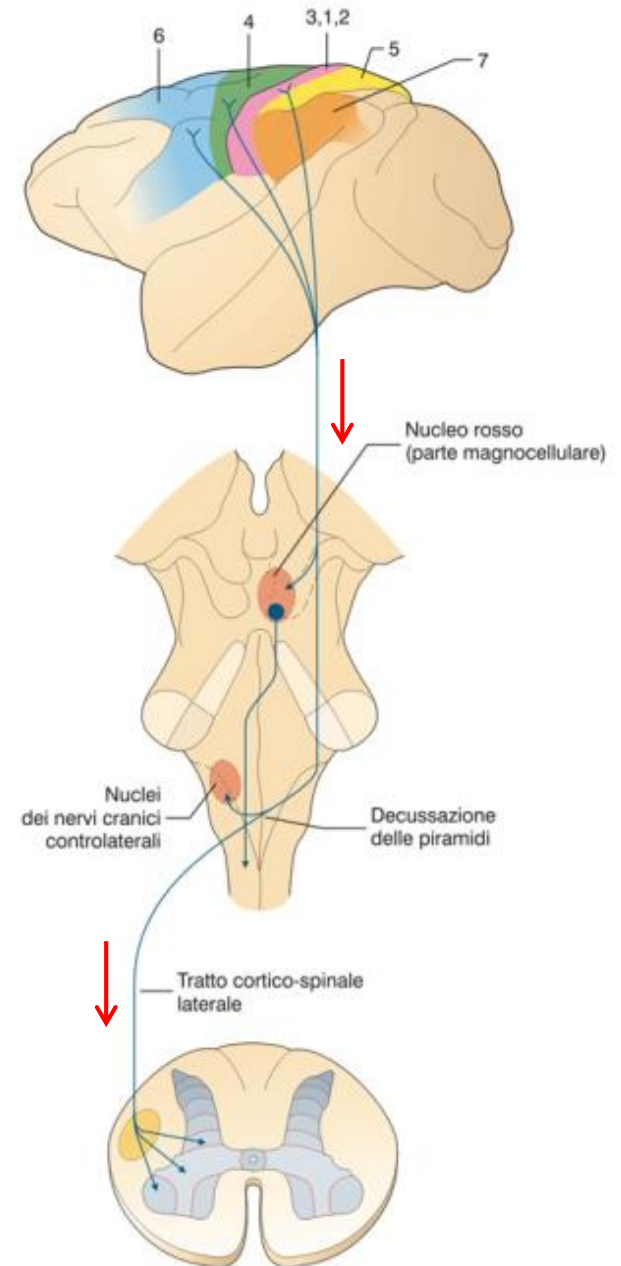
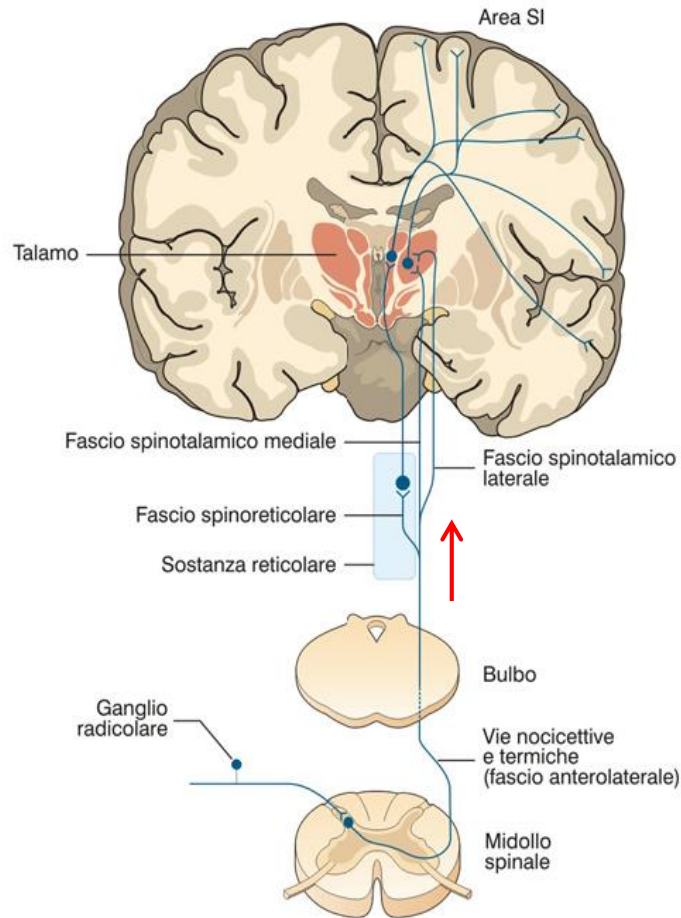
## effettore

emette la risposta finalizzata a rimuovere o contrastare lo stimolo iniziale



# Midollo spinale

- ✓ tutti i tratti (ascendenti/discendenti) sono *bilaterali*
- ✓ la maggioranza dei tratti (ascendenti/discendenti) è *crociata (decussazione)*



# Encefalo

## • tronco dell'encefalo

- midollo allungato (o bulbo)

*sostanza bianca:*

*fasci somatosensoriali (ascendenti)*

*fasci corticospinali (discendenti)*

[l'80% decussa nelle *piramidi bulbari*]

- ponte

centro di smistamento e transito dei segnali tra cervello e cervelletto

stazione di controllo dei movimenti respiratori

(assieme al bulbo)

- mesencefalo

movimenti oculari

integrazione dei segnali per riflessi uditivi e visivi

- formazione reticolare

*nuclei (con funzioni di controllo/regolazione)*

ciclo sonno/veglia

stato di coscienza

tono muscolare

coordinazione della respirazione

regolazione della pressione arteriosa

modulazione del dolore

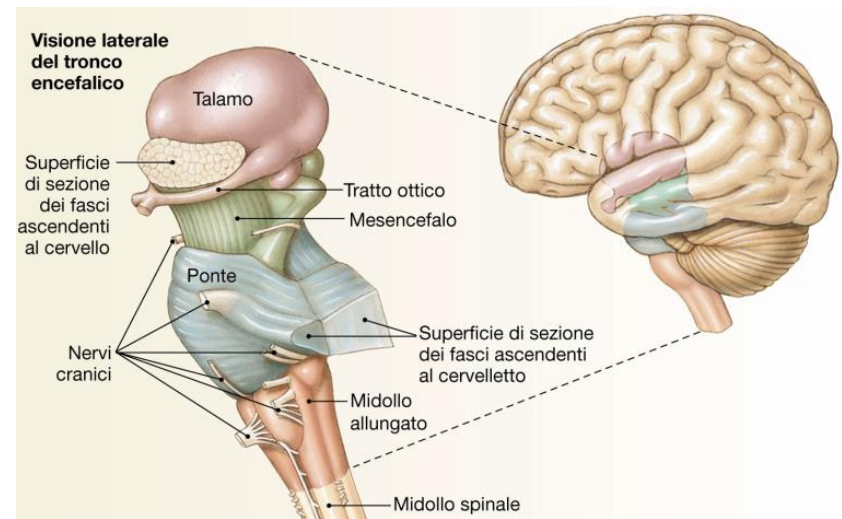


TABELLA 9-1 I nervi cranici

NUMERO	NOME	TIPO	FUNZIONE
I	Olfattorio	Sensoriale	Informazione olfattoria (odorato)
II	Ottico	Sensoriale	Informazione visiva
III	Oculomotore	Motorio	Movimenti oculari, costrizione o dilatazione pupillare, accomodazione del cristallino
IV	Trocleare	Motorio	Movimenti oculari
V	Trigemino	Misto	Informazioni sensoriali dalla faccia; segnali motori per la masticazione
VI	Abducente	Motorio	Movimenti oculari
VII	Facciale	Misto	Sensibilità gustativa; segnali efferenti per le ghiandole salivari e lacrimali, movimenti dei muscoli facciali
VIII	Vestibolococleare	Sensoriale	Udito ed equilibrio
IX	Glossofaringeo	Misto	Sensibilità della cavità orale, baro- e chemocettori dei vasi sanguigni; efferenze per la deglutizione e per la secrezione della ghiandola salivare parotidea
X	Vago	Misto	Afferenze ed efferenze per molti organi interni, muscoli e ghiandole
XI	Accessorio	Motorio	Muscoli della cavità orale, alcuni muscoli del collo e della spalla
XII	Ipoglosso	Motorio	Muscoli della lingua

# Encefalo

- cervelletto

corteccia cerebellare  
nuclei profondi



elabora le informazioni sensoriali provenienti dai recettori somatici e dai recettori per l'equilibrio, e quelle motorie provenienti dalla corteccia cerebrale

- proencefalo

- diencefalo

talamo

ipotalamo

epitalamo

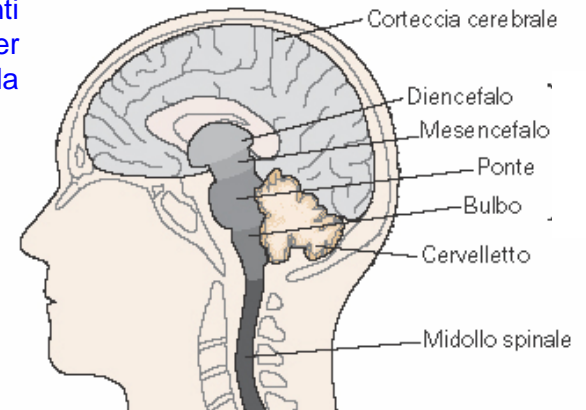
- telencefalo

*sostanza grigia*

corteccia

nuclei sottocorticali

*sostanza bianca*



# Encefalo: proencefalo

## - diencefalo

talamo (nuclei talamici)

*riceve*

*fibre sensoriali da:*

tratto ottico

vie uditive

midollo spinale

*fibre motorie dal cervelletto*

*proietta* a strutture nervose superiori

ipotalamo (nuclei ipotalamici)

principale centro di integrazione tra SN e S.Endocrino  
regola il rilascio di ormoni dall' *ipofisi*:

- [ *adenoipofisi* ]

*somatotropina o ormone della crescita (GH)*

*prolattina*

*corticotropina o ormone adrenocorticotropo (ACTH)*

- [ *neuroipofisi* ]

*o. antidiuretico (ADH, vasopressina)*  
*ossitocina* } **neurormoni**

regolazione dell'omeostasi

centri nervosi per la fame e per la sete

regolazione della temperatura corporea

controllo delle emozioni

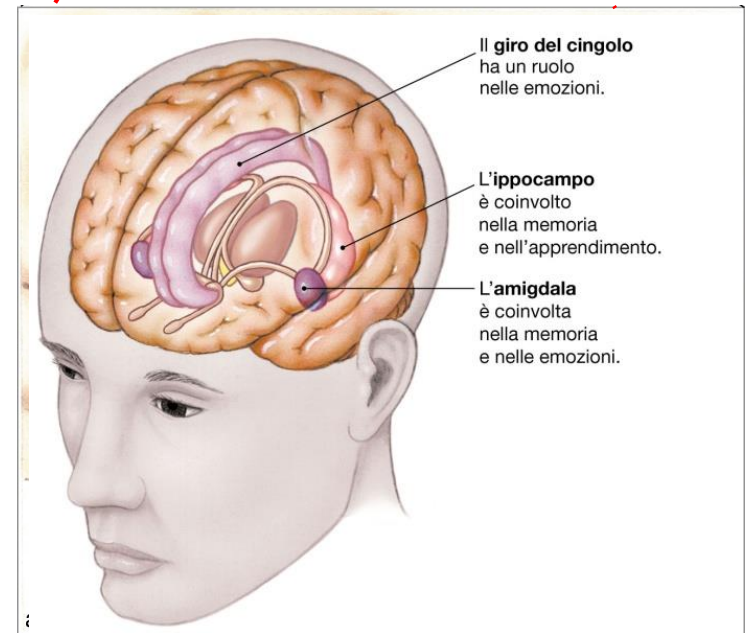
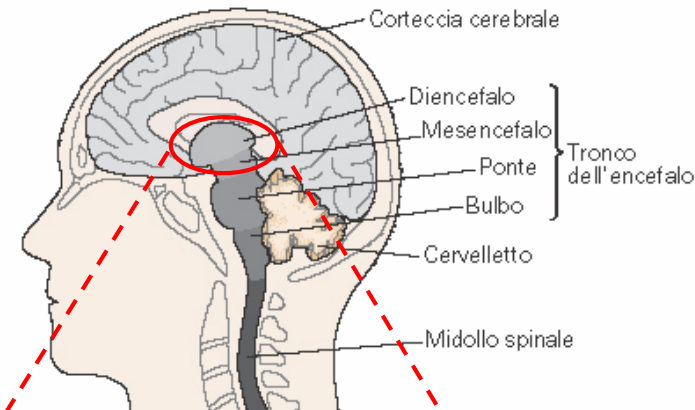
apprendimento e memoria

} **sistema limbico**

con amigdala, ippocampo, giro del cingolo

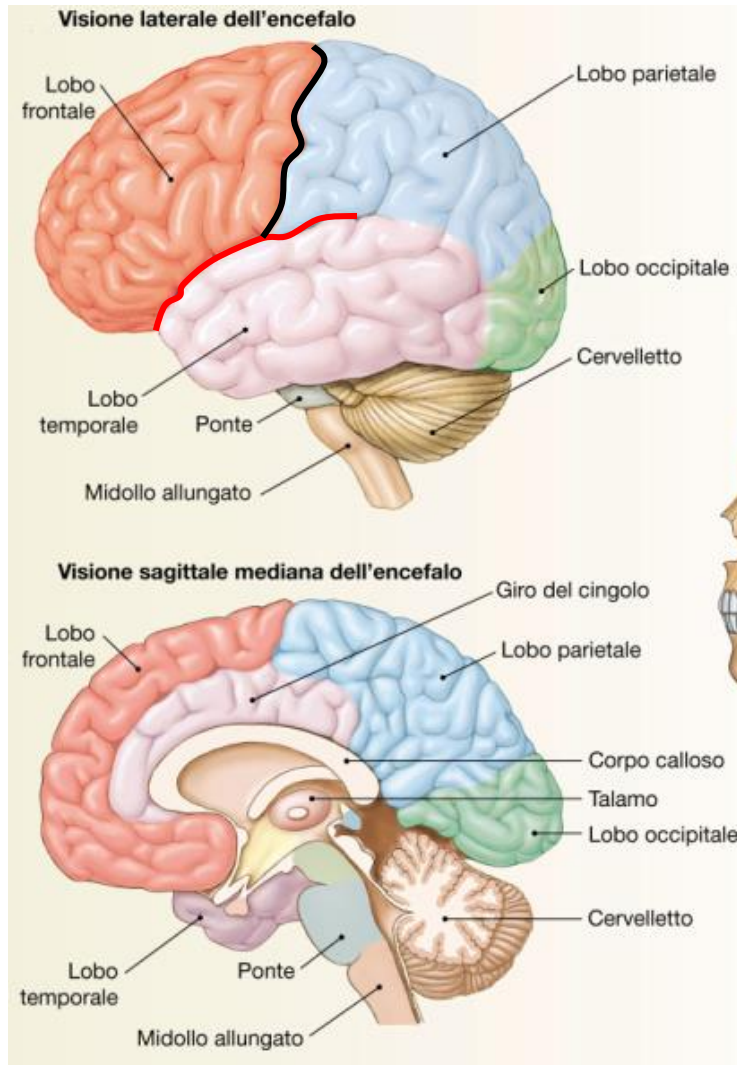
epitalamo

(*o. melatonina*) regolazione delle funzioni riproduttive  
e dei ritmi circadiani

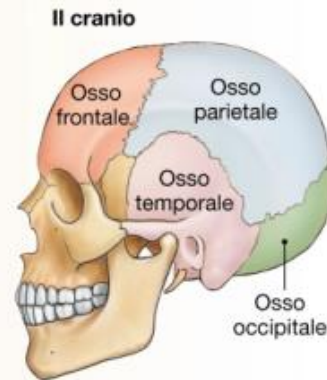


# Encefalo: proencefalo

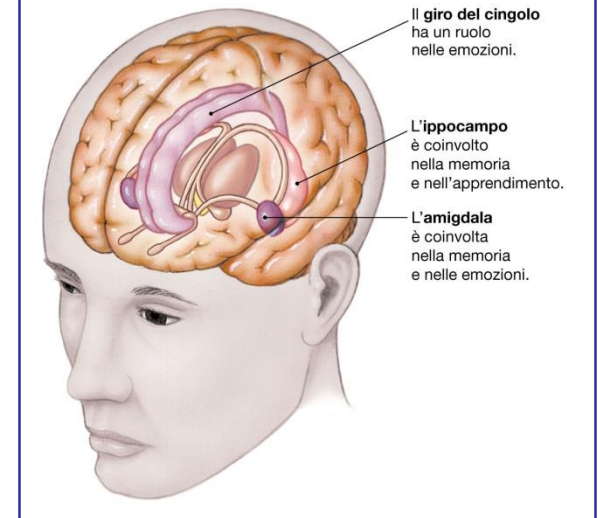
- telencefalo : 2 emisferi ciascuno con 4 lobi



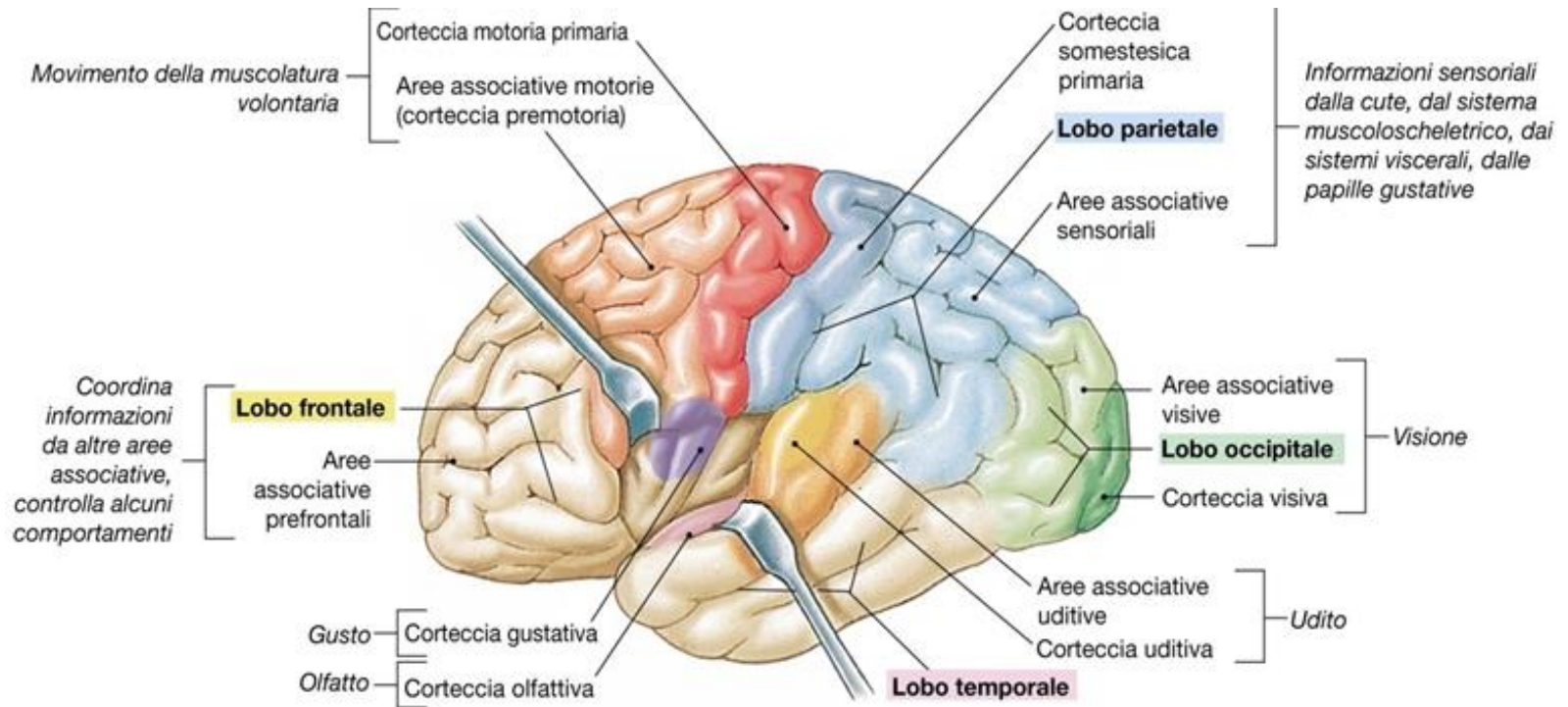
— solco centrale o scissura di Rolando  
— solco laterale o scissura di Silvio



## Lobo limbico



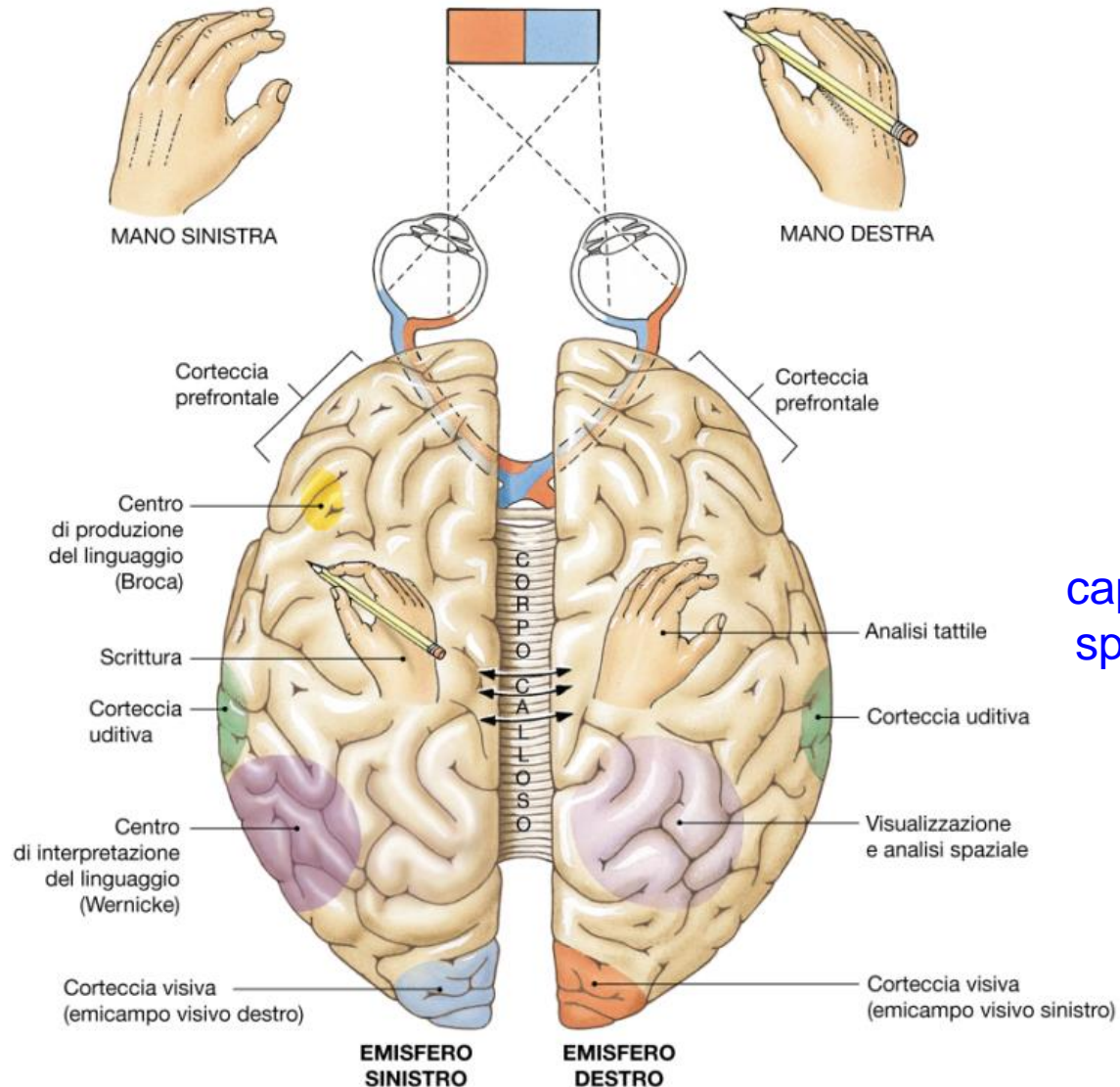
# In ciascun lobo la corteccia cerebrale è suddivisa in aree specializzate per funzioni differenti



aree sensoriali → percezioni  
aree motorie → movimenti volontari  
aree associative → comportamenti

I flussi di informazioni possono coinvolgere anche più di una di queste aree

Le specializzazioni funzionali della corteccia cerebrale è *asimmetrica*, infatti un lobo può svolgere funzioni diverse da quello omologo controlaterale: *lateralizzazione cerebrale o dominanza emisferica*.

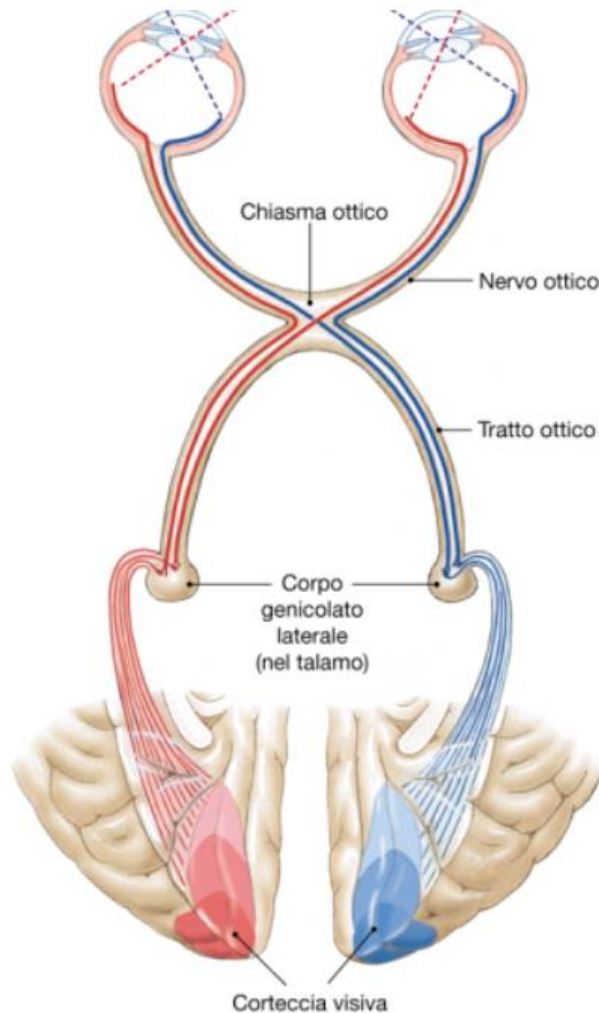


funzioni  
linguistiche e  
verbalì

capacità  
spaziali



# I principali sistemi funzionali cerebrali (percettivo, motorio e associativo) seguono alcuni principi organizzativi comuni:



Lungo le vie visive si realizza il processo di decussazione (*chiasma ottico*) più complesso:  $\frac{1}{2}$  degli assoni provenienti dalla retina decorrono ipsilateralmente e  $\frac{1}{2}$  controlateralmente.

- ogni sistema possiede i propri *nuclei di ritrasmissione* (interneuroni locali + neuroni di proiezione o principali) che elaborano e reindirizzano i segnali che ricevono (es.: talamo)
- ogni sistema comprende vie diverse (*subsistemi*) dedicate all'elaborazione/indirizzamento di un determinato aspetto (*qualità*) dell'informazione
- la maggior parte delle vie nervose è *crociata* (commisure, es.: corpo calloso), quindi *bilaterale* e *simmetrica* (es.: vie visive)
- ogni via nervosa possiede una *organizzazione topografica*:

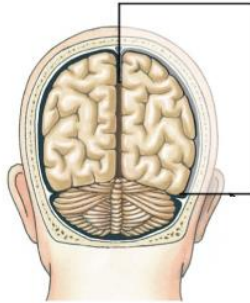
le relazioni spaziali tra i recettori degli organi sensoriali periferici vengono mantenute dai neuroni nei vari livelli delle vie sensoriali del SNC

le relazioni spaziali tra i muscoli scheletrici vengono mantenute dai neuroni che li innervano fino a quelli delle aree corticali che generano il comando motorio

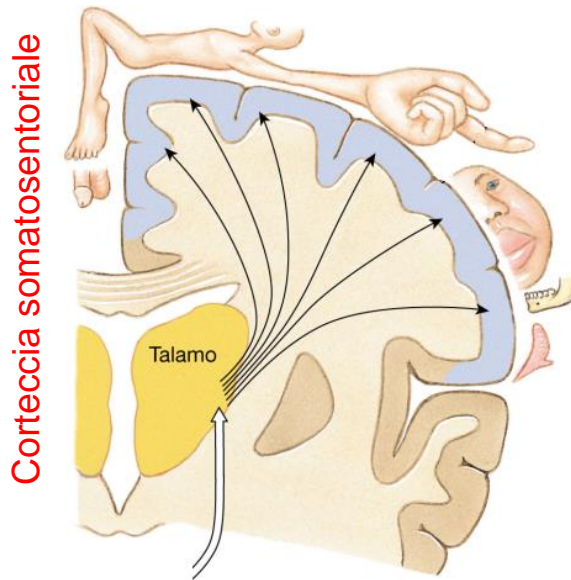
*connessioni da punto a punto*

# I principali sistemi funzionali cerebrali (percettivo, motorio e associativo) seguono alcuni principi organizzativi comuni:

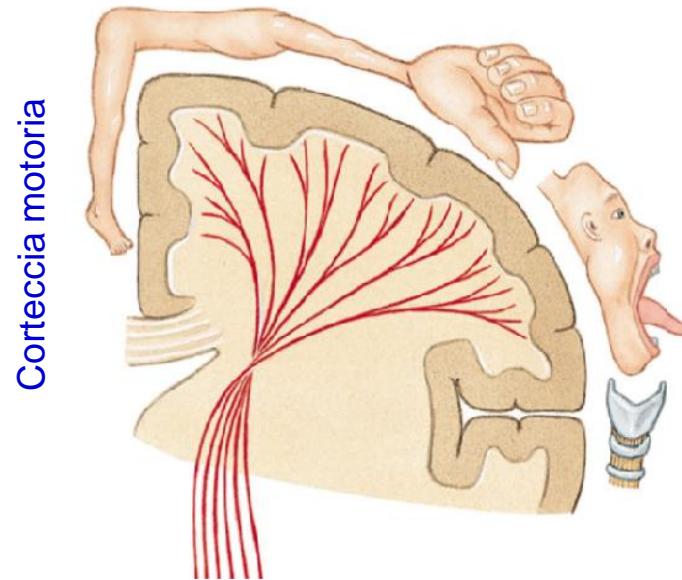
Le regioni più importanti per la discriminazione sensitiva hanno una densità di recettori e di innervazioni maggiore: le connessioni con la corteccia sono più sviluppate, pertanto le loro rappresentazioni occupano porzioni più ampie nella relativa **mappa corticale**.  
(es.: *mappa corporea nella corteccia somatosensoriale*)



Anche nella *mappa motoria* la rappresentazione corporea segue un principio simile e le regioni somatiche in grado di eseguire movimenti più accurati e complessi sono più ampie.



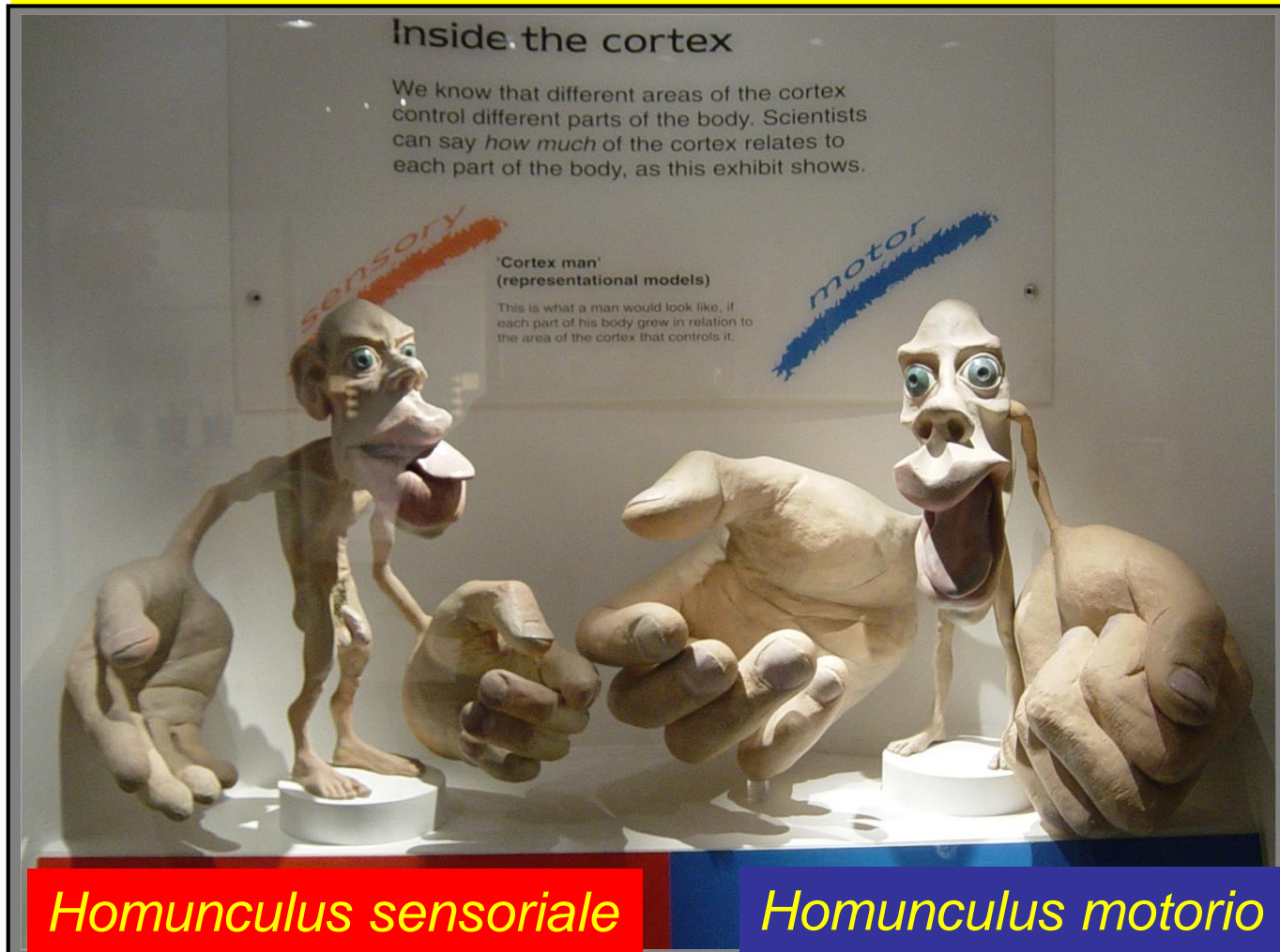
**Homunculus sensoriale**



**Homunculus motorio**

L'estensione della porzione di corteccia destinata a ogni segmento corporeo è *proporzionale al grado di finezza sensoriale o motoria di quel segmento.*

## *magnificazione*



## Il SNC:

- Ha un peso pari al 2% del peso corporeo

- Riceve circa il 15% della gittata cardiaca
- Consuma il 20% dell'ossigeno impiegato dall'organismo
- Consuma il **50%** di tutto il glucosio impiegato dall'organismo

*a riposo!*

# Sistema Nervoso Centrale

## Sistema Nervoso Periferico

### divisione afferente

afferenze somatiche  
afferenze sensoriali  
afferenze viscerali

### divisione efferente

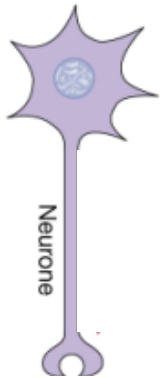
#### muscoli scheletrici

muscoli lisci  
ghiandole

sistema nervoso  
autonomo (SNA)

sistema nervoso  
somatomotore

### comunicazione a lunga distanza



il segnale percorre la cellula  
nervosa fino alla sua porzione  
terminale



segnale elettrico

*Potenziale  
d'azione*



il terminale assonale libera il  
segnale

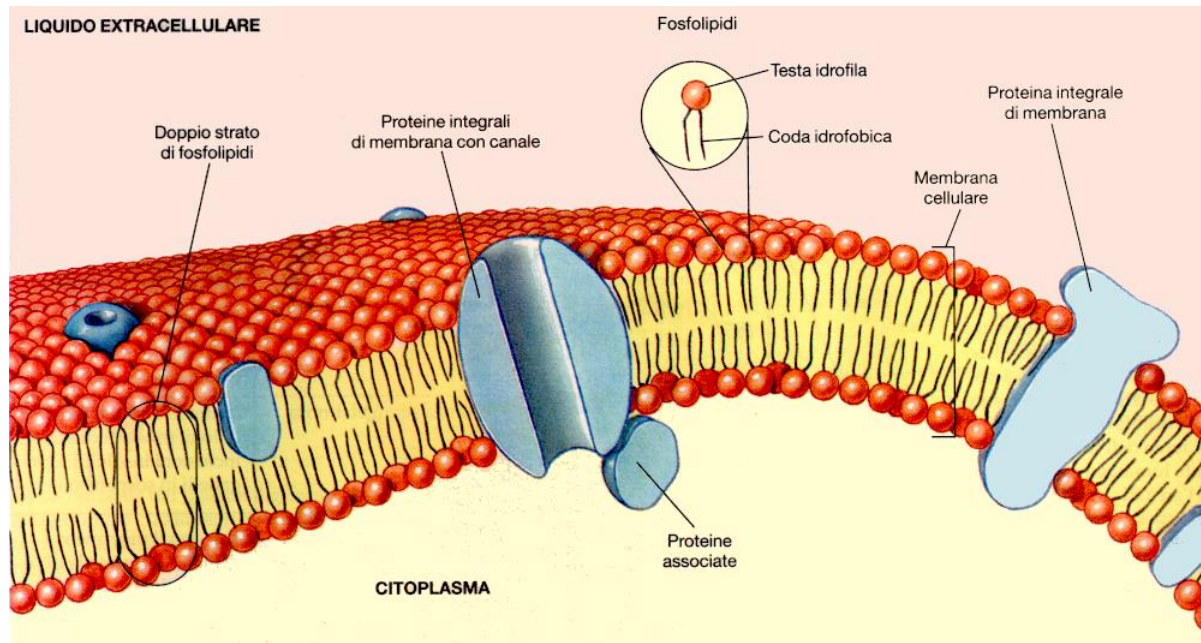


segnale chimico

*Neurotrasmettitore*

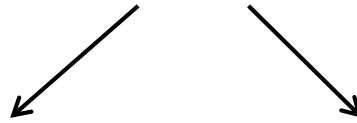
# Cellule eccitabili: dinamiche di membrana

# Membrana cellulare : regolazione e mantenimento dell'omeostasi



- **permeabilità**: determina quali sostanze possono attraversare la membrana
- le molecole **cariche elettricamente (ioni)** si muovono attraverso proteine integrali di membrana

# Trasporto mediato da proteine



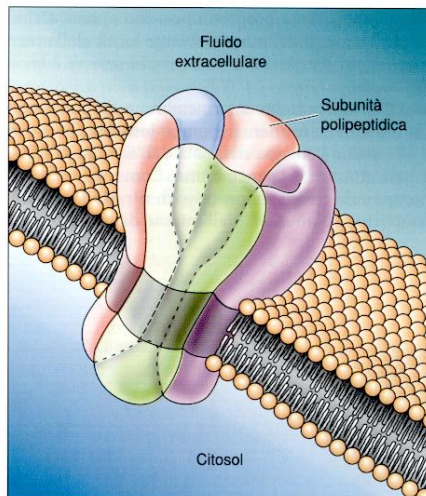
## **trasporto passivo**

*lungo gradiente di  
concentrazione*

## **trasporto attivo**

**contro** *gradiente di  
concentrazione*

## **canali ionici**





# Canali ionici

- *Il transito delle molecole è di tipo diffusivo*
- *Il flusso dipende da:* - *gradiente di concentrazione dello ione*  
(virtualmente insaturabile) - *campo elettrico*  
- *permeabilità della membrana*

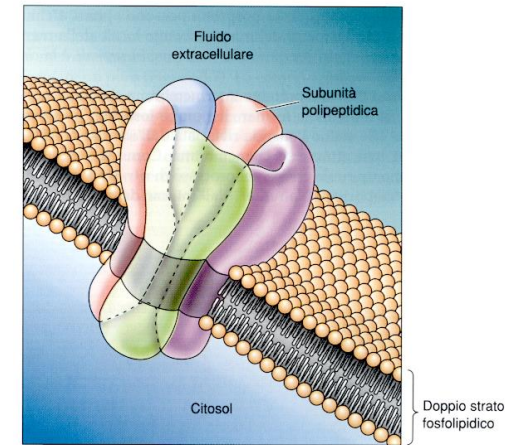
Legge di Fick

- *La permeabilità è regolata e modulata*

*apertura/chiusura*

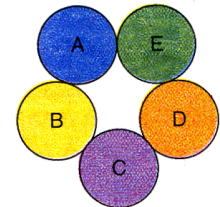
*fluttuazioni tra stato conduttivo e no:*

*permeabilità = n. canali aperti x conduttanza*

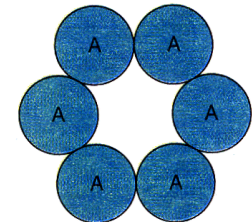


- 1) I canali ionici sono spesso formati da **subunità multiple** (da 4 a 6) organizzate in omopolimeri o eteropolimeri.
- 2) Forniscono una **via idrofila** attraverso la quale diffondono gli ioni (senza spesa energetica).
- 3) Conducono gli ioni con **flusso molto elevato** (fino a  $10^8$  ioni/secondo).
- 4) Sono dotati di un **filtro di selettività** che può limitare la permeabilità a una specie ionica o estenderla a più tipi di ioni.
- 5) Si distinguono in canali **passivi** e canali **ad accesso regolato**  
(sempre aperti) (possono cambiare il loro stato)
- 6) L'apertura e la chiusura (**gating**) dei canali a accesso regolato (o variabile) possono essere innescate da stimoli di natura **elettrica**, **chimica** o **meccanica**.

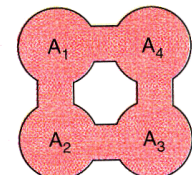
Subunità distinte



Un unico tipo di subunità



Pseudo-subunità

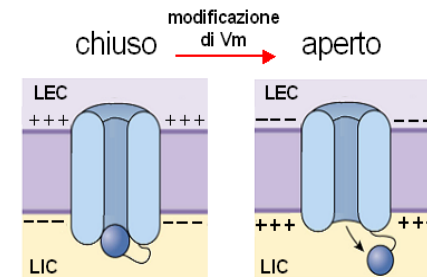


# Il *gating* dei canali ionici è sempre legato a una modificazione della loro conformazione

- canali voltaggio-dipendenti

lo stato del 'cancello' cambia a seguito di una variazione dello stato elettrico della membrana

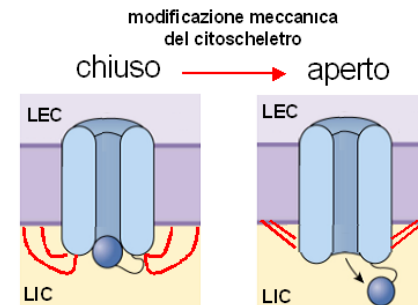
es. canali voltaggio-dipendente per il  $\text{Na}^+$



- canali a porta meccanica

lo stato del 'cancello' cambia a seguito di modificazioni a carico del citoscheletro, a cui è ancorato

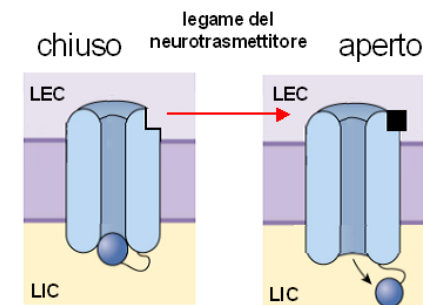
es. canali di membrana dei meccanocettori muscolari e tendinei



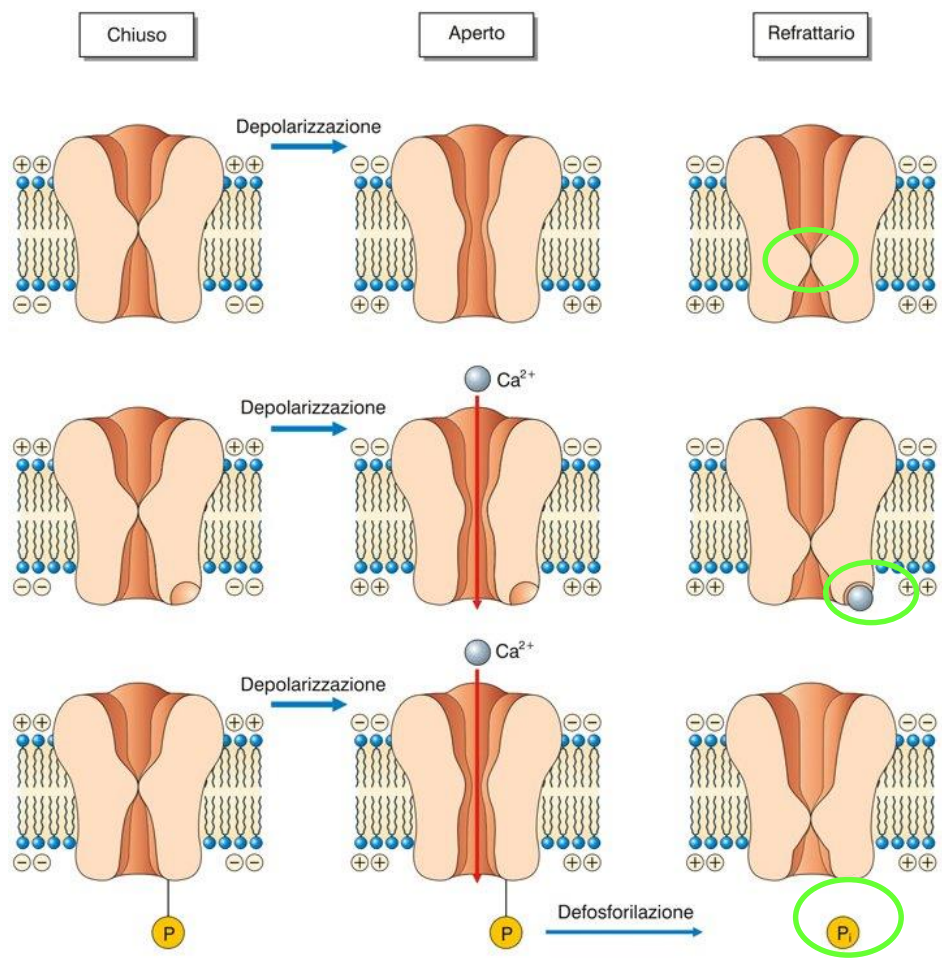
- canali a porta chimica (o regolati da ligandi)

lo stato del 'cancello' cambia a seguito del suo legame con una molecola

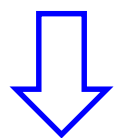
es. recettore nicotinico per l'Ach (nella placca neuromuscolare)



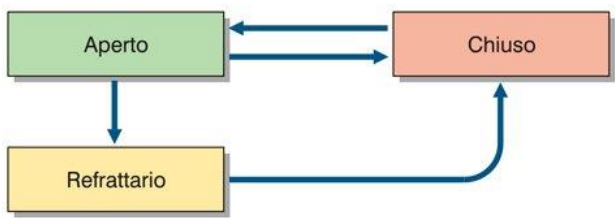
# Stati funzionali dei canali ionici ad accesso regolato



Nonostante lo stimolo che determina l'apertura del canale perduri, il suo attraversamento può essere impedito da un **meccanismo DIVERSO** da quello che ne regola l'apertura/chiusura



**non solo il canale è inattivo, ma non si apre a seguito del segnale a cui è sensibile**



Un canale aperto può passare allo stato chiuso o refrattario, in questo caso tornerà ad aprirsi solo transitando prima da quello chiuso

## canali ionici

- selettività
- specificità dei meccanismi di regolazione
- distribuzione disomogena

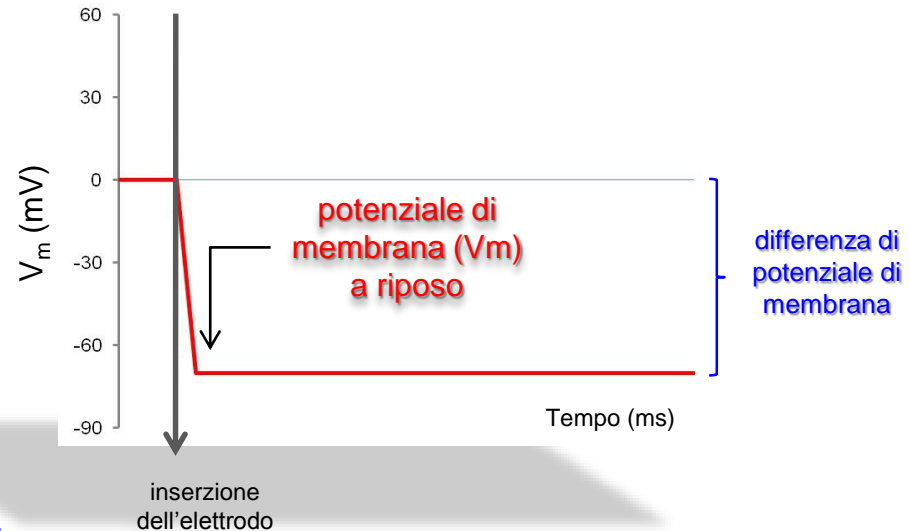
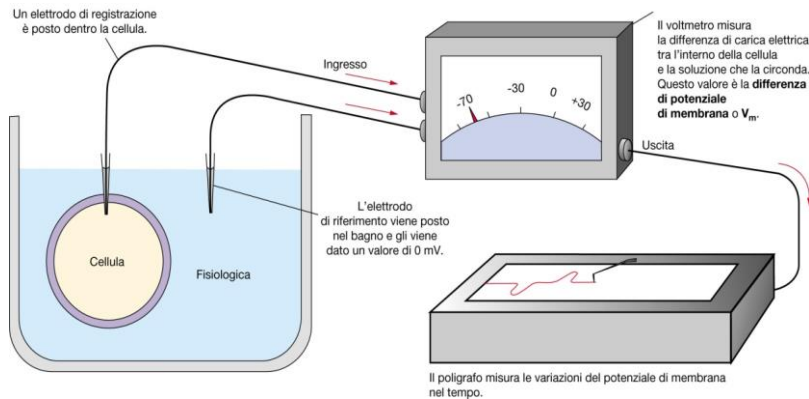
*produzione di segnali  
elettrici specifici nei diversi  
distretti e a seconda delle  
esigenze funzionali*

# Cellule eccitabili: fenomeni elettrici di membrana

# Nella maggior parte dei tipi cellulari la membrana risulta *elettricamente polarizzata*

grazie a canali ionici che rispondono a stimoli specifici vengono prodotti segnali elettrici che consistono in modificazioni transitorie dello stato di polarizzazione della membrana

in assenza di tali stimoli lo stato di polarizzazione della membrana rimane stabile:  
*potenziale di membrana a riposo*



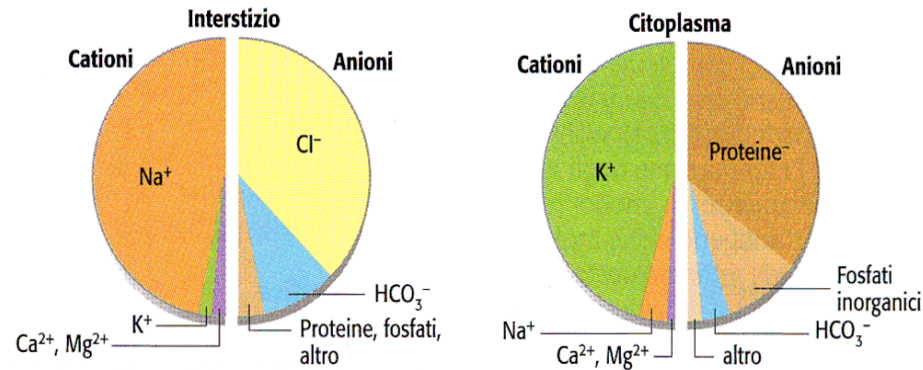
L'entità di  $V_m$  a riposo varia a seconda del tipo di cellula, tuttavia per tutte le cellule vale la regola che, *in condizioni di riposo*, il versante intra- è sempre più negativo di quello extra-cellulare di un valore compreso fra i 5 e i 100 mV (neurone: -60/-70 mV).

# Elettrogenesi

L'esistenza di una  $V_m$  indica che ai capi della membrana cellulare vi è una **distribuzione asimmetrica di cariche elettriche (ioni)** e suggerisce che la membrana è dotata di meccanismi di regolazione finalizzati a garantire che questa asimmetria venga mantenuta.

Il LEC è  $\oplus$

Il LIC è  $\ominus$



Nei vari tipi cellulari le specie ioniche sono concentrate in modo diverso, tuttavia il rapporto di concentrazione di ciascuno ione a cavallo della membrana assume valori simili.

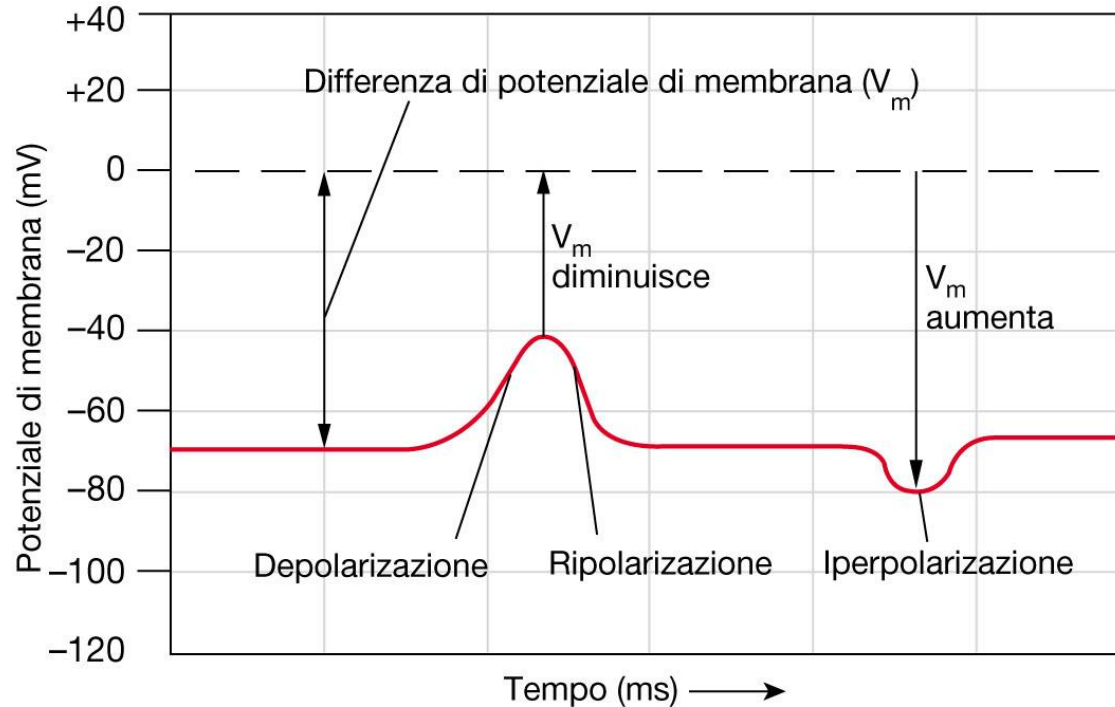
$[\text{Na}^+]_{\text{LEC}}$  circa 10 volte  $>$   $[\text{Na}^+]_{\text{LIC}}$

$[\text{K}^+]_{\text{LIC}}$  circa 20 volte  $>$   $[\text{K}^+]_{\text{LEC}}$

$[\text{Cl}^-]_{\text{LEC}}$  circa 15-30 volte  $>$   $[\text{Cl}^-]_{\text{LIC}}$

$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{LEC}}$   $10^4$  volte  $>$   $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{LIC}}$

# Il potenziale di membrana non è stabile ma varia al variare della *permeabilità* di membrana agli ioni



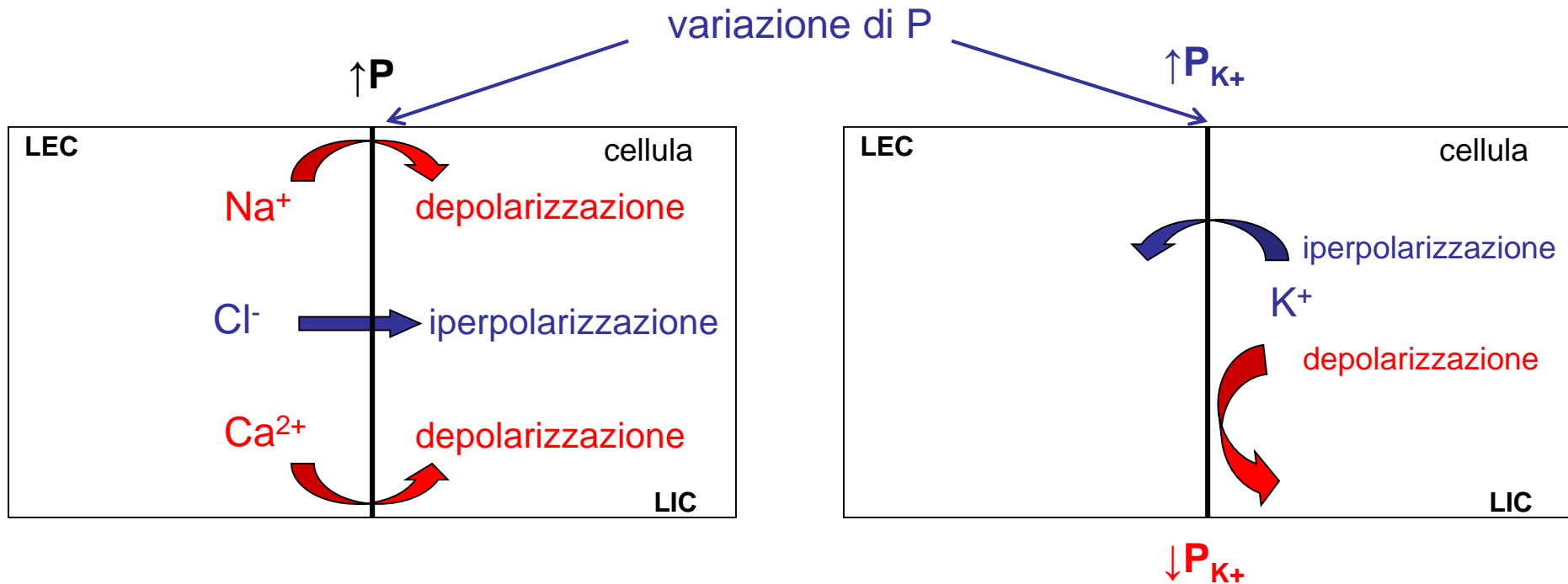
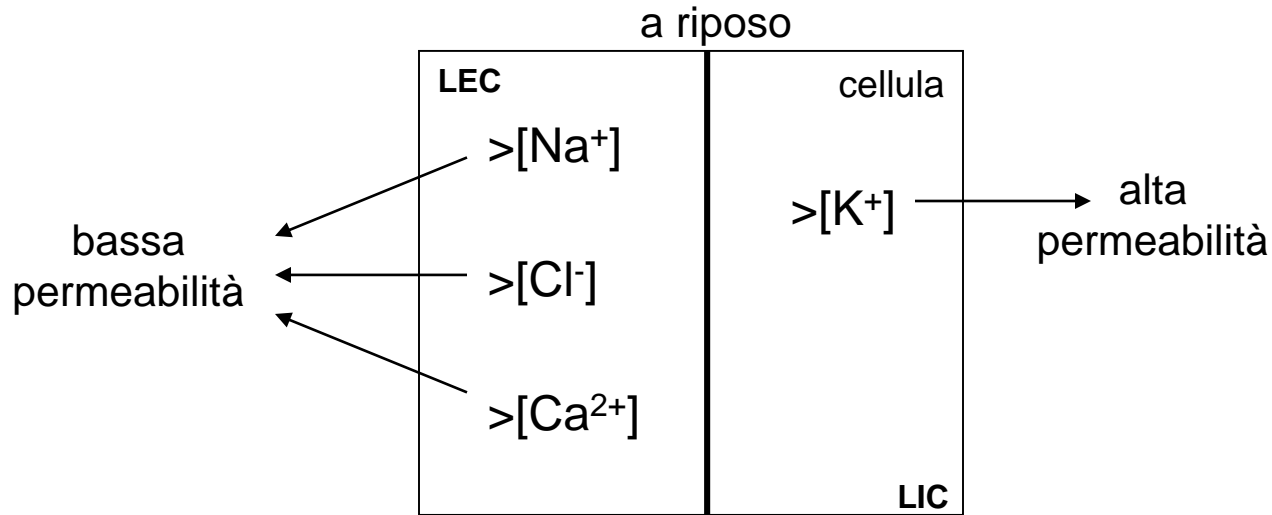
**Iperpolarizzazione:**  $V_m$  diventa più negativo per effetto dell'**aumento** della separazione delle cariche ai lati della membrana

**Depolarizzazione:**  $V_m$  diventa meno negativo per effetto della **riduzione** della separazione delle cariche ai lati della membrana

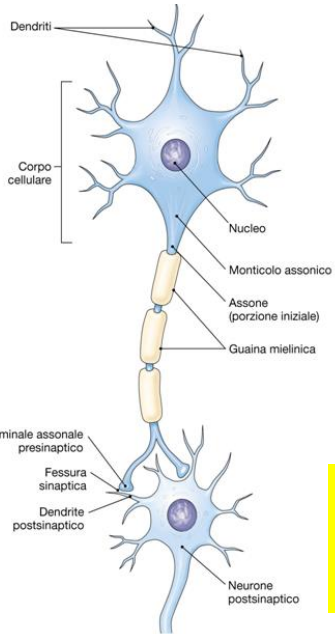
nelle cellule eccitabili, quando  $V_m$  supera un valore di *soglia* si avvia un **potenziale d'azione**



# Il potenziale di membrana non è stabile ma varia al variare della *permeabilità* di membrana agli ioni



In alcune cellule, le modificazioni del Vm sono alla base della loro capacità di generare e propagare rapidi segnali elettrici, per questo si parla di cellule *eccitabili*.



↑ della segregazione delle cariche:  
**iperpolarizzazione**  
(funzione *inibitoria*)

$$V_{m,r} = -70 \text{ mV}$$

↓ della segregazione delle cariche:  
**depolarizzazione**  
(funzione *eccitatoria*)

**elevata** permeabilità di membrana al  $K^+$

**bassa** permeabilità di membrana al  $Na^+$

**potenziale locale (o graduato)**

perturbazione di Vm di bassa intensità e a rapido esaurimento

**potenziali d'azioni**

transitoria ↓ di Vm impiegata per la trasmissione di informazione lungo l'assone

cambiamenti di stato di canali ionici ad accesso regolato (es.: c.i. voltaggio-dipendenti)

Le cellule eccitabili possono subire ↓ considerevoli modificazioni della permeabilità di membrana a uno o più ioni, che inducono un cambiamento (**eccitatorio** o **inibitorio**) di Vm

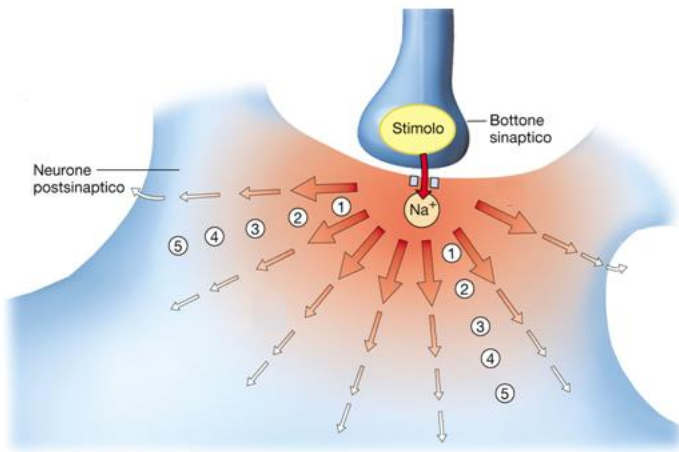
## ➤ *Potenziali locali (o graduati)*

[propagazione intracellulare a **breve** distanza]

- cambiamento di stato di canali ionici ad accesso regolato
- segnali elettrici di depolarizzazione (*p. eccitatori*) o iperpolarizzazione (*p. inibitori*)
- hanno ampiezza proporzionale all'entità dell'evento che li ha scatenati ('graduati')
- si estendono per brevi distanze lungo la membrana cellulare ('locali')
- si esauriscono lungo il percorso

*dispersione di corrente*

l'intensità del segnale elettrico all'interno della cellula diminuisce con l'allontanarsi del segnale dal suo punto di origine



## ➤ *Potenziali locali (o graduati)*

[propagazione intracellulare a **breve** distanza]

(neuroni somatosensoriali)

### *potenziali di recettore*



segnale elettrico (eccitatorio/inibitorio) dovuto all'azione dello stimolo sensoriale sui canali ionici

(interneuroni e motoneuroni)

### *potenziali sinaptici*

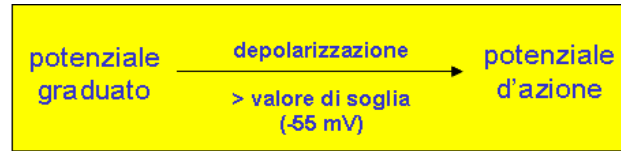
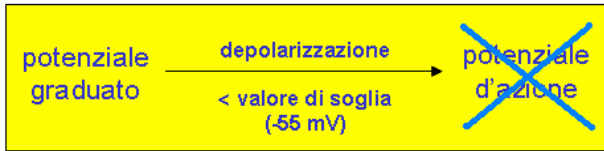


il segnale chimico (neurotrasmettitore) liberato da un neurone modula il Vm del neurone bersaglio e viene così convertito in un segnale elettrico (eccitatorio/inibitorio a seconda della natura del recettore di membrana)

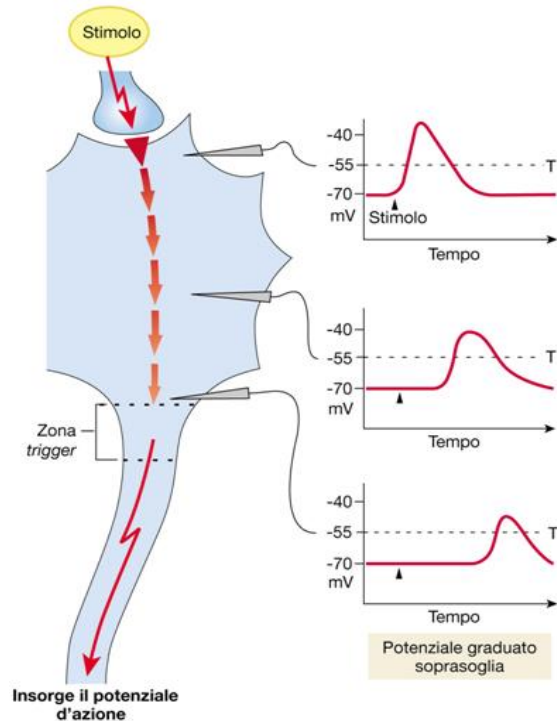
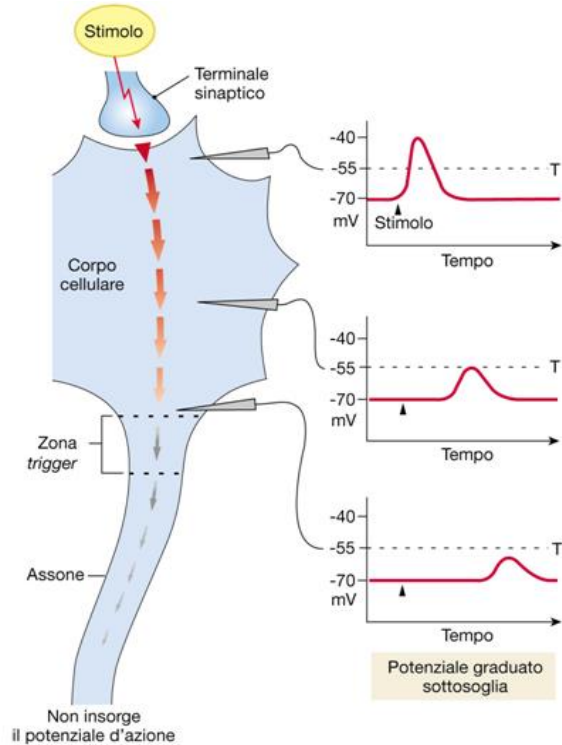
	<b>ampiezza</b>	<b>durata</b>	<b>effetti del segnale</b>	<b>tipo di propagazione</b>
<b>potenziali di recettore</b>	piccoli 0,1-10 mV	breve 5-100 ms	iperpolarizzanti o depolarizzanti	passiva
<b>potenziali sinaptici</b>	piccoli 0,1-10 mV	variabile 5 ms – 20 min	iperpolarizzanti o depolarizzanti	passiva

# zona trigger o zona d'innescio

zona specializzata del neurone ricca di canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{Na}^+$  dove vengono integrati i potenziali graduati. Qui, *se viene raggiunto un dato  $V_m$  (valore di soglia)*, può innescarsi un potenziale d'azione.



**Ricordate**  
I canali voltaggio-dipendenti sono dotati di un  **sensore di voltaggio**



**Dunque:** *per poter innescare un potenziale d'azione, il segnale che raggiunge la zona trigger deve essere di tipo eccitatorio (depolarizzazione)*

**Perché**  Deve spostare  $V_m$  verso il valore della soglia di attivazione (meno  $\ominus$  di  $V_m$  a riposo).

## ➤ Potenziali d'azione

[propagazione intracellulare a **lunga** distanza]

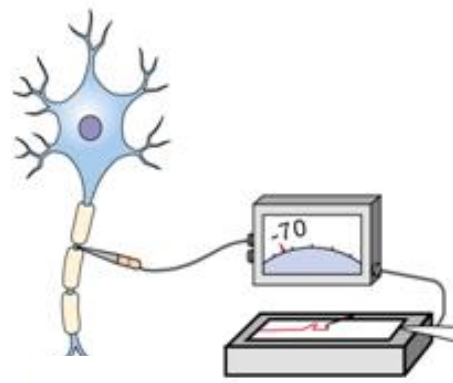
- avviati da potenziali graduati  $\geq$  valore al soglia
- segnali elettrici di depolarizzazione (eccitazioni)
- sono fenomeni *tutto-o-nulla*: la loro ampiezza è fissa e indipendente dall'entità dell'evento che li scatena
- si propagano molto rapidamente (fino a 100 m/s) e per lunghe distanze (anche fino a 3 m)
- lungo il loro percorso, ampiezza e durata rimangono costanti

insorgono per l'*ingresso di ioni  $\text{Na}^+$*  nel LIC (flusso passivo, lungo gradiente) conseguente alla depolarizzazione della membrana cellulare che attiva i canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{Na}^+$  ( $\rightarrow$  modificazione della  $P_{\text{membrana}}$ )

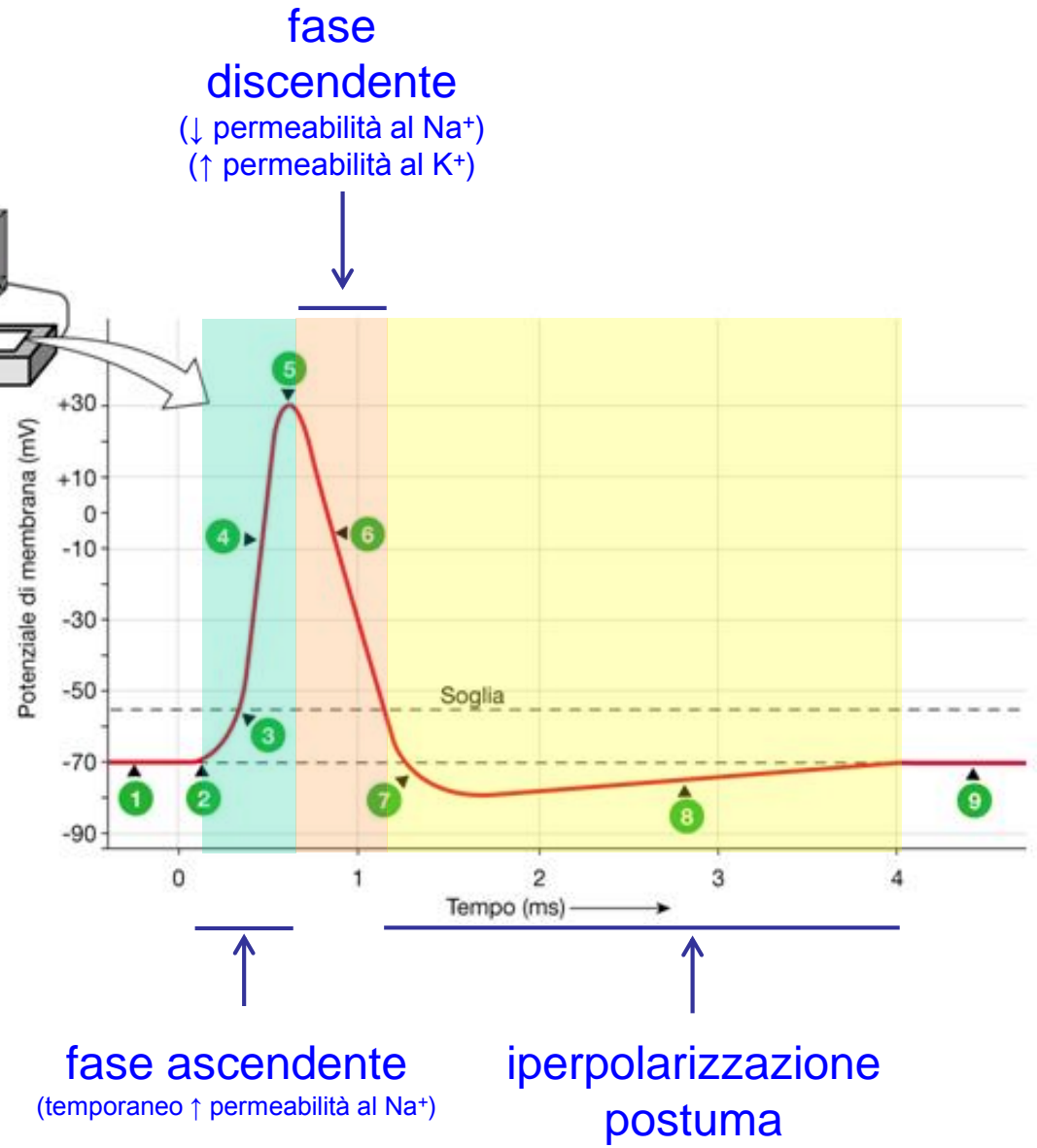


*La bassa soglia di attivazione dei canali per il  $\text{Na}^+$  contribuisce sensibilmente alla rapida insorgenza dei potenziali d'azione*

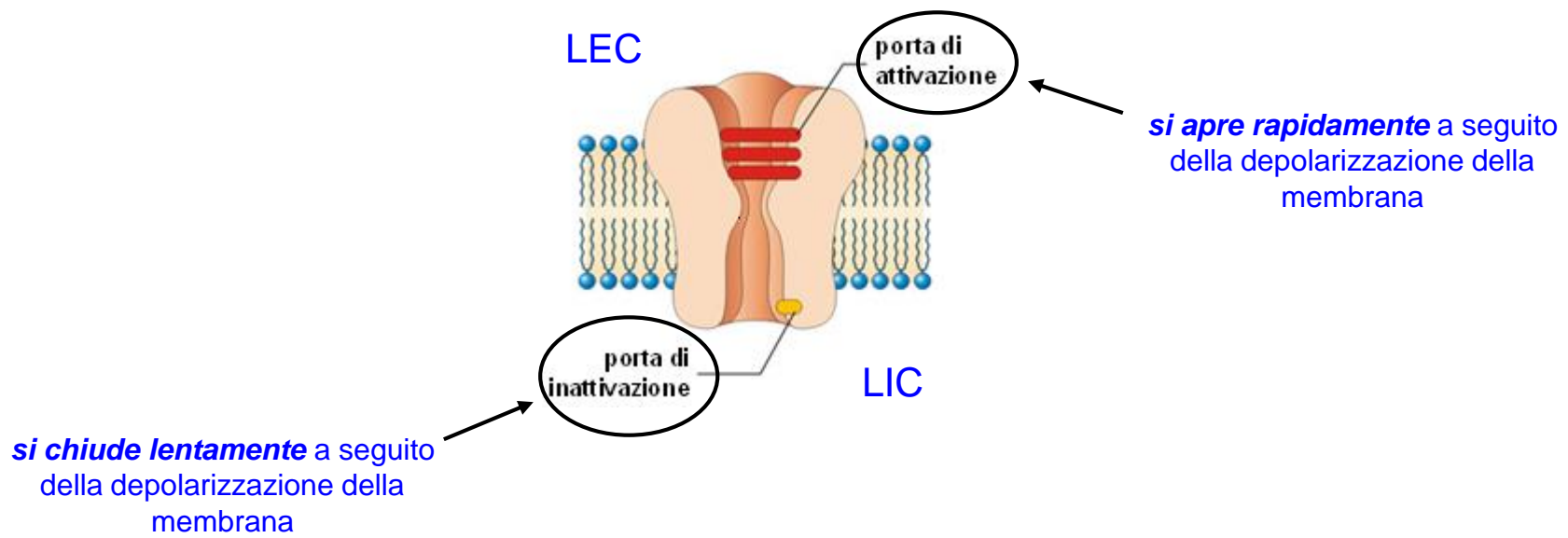
# Potenziali d'azione



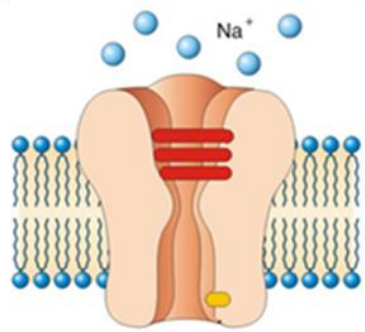
- 1 Potenziale di membrana a riposo
- 2 Stimolo depolarizzante
- 3 La membrana si depolarizza fino alla soglia: i canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{Na}^+$  si aprono e il  $\text{Na}^+$  entra nella cellula. I canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{K}^+$  cominciano ad aprirsi più lentamente
- 4 Il rapido ingresso di  $\text{Na}^+$  depolarizza ulteriormente la cellula
- 5 I canali per il  $\text{Na}^+$  si chiudono  
I canali per il  $\text{K}^+$ , più lenti, si aprono
- 6 Il  $\text{K}^+$  passa dalla cellula al LEC
- 7 I canali per il  $\text{K}^+$  restano aperti e il  $\text{K}^+$  continua a uscire dalla cellula, iperpolarizzandola
- 8 I canali per il  $\text{K}^+$  si chiudono: la fuoriuscita di  $\text{K}^+$  si riduce
- 9 La cellula torna al potenziale di membrana a riposo



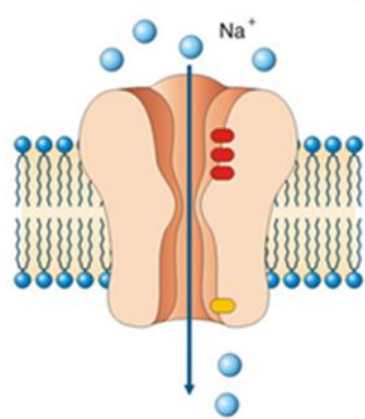
La capacità dei canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{Na}^+$  di bloccare il flusso ionico nonostante si mantenga lo stato di depolarizzazione della membrana è dovuto a **meccanismi intrinseci di *gating***



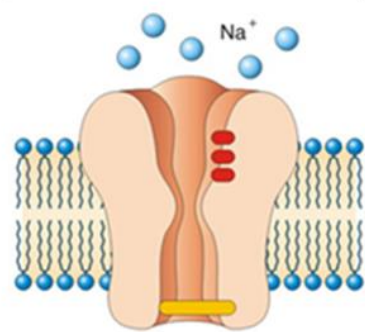
chiuso



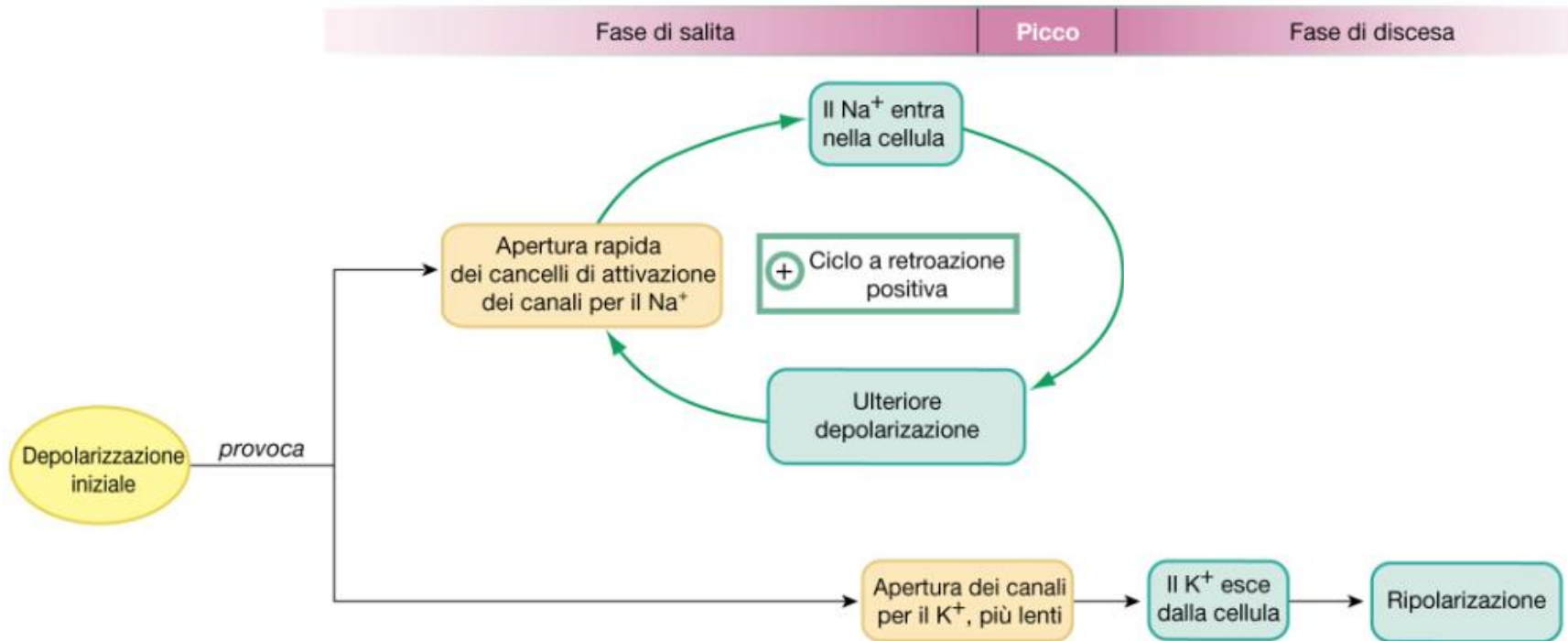
aperto



refrattario







**N.B.**

*Grazie ai meccanismi di gating dei canali voltaggio-dipendenti per il Na<sup>+</sup>, una volta che un potenziale d'azione è avviato è impossibile innescarne un altro prima che sia trascorso un dato intervallo di tempo:*

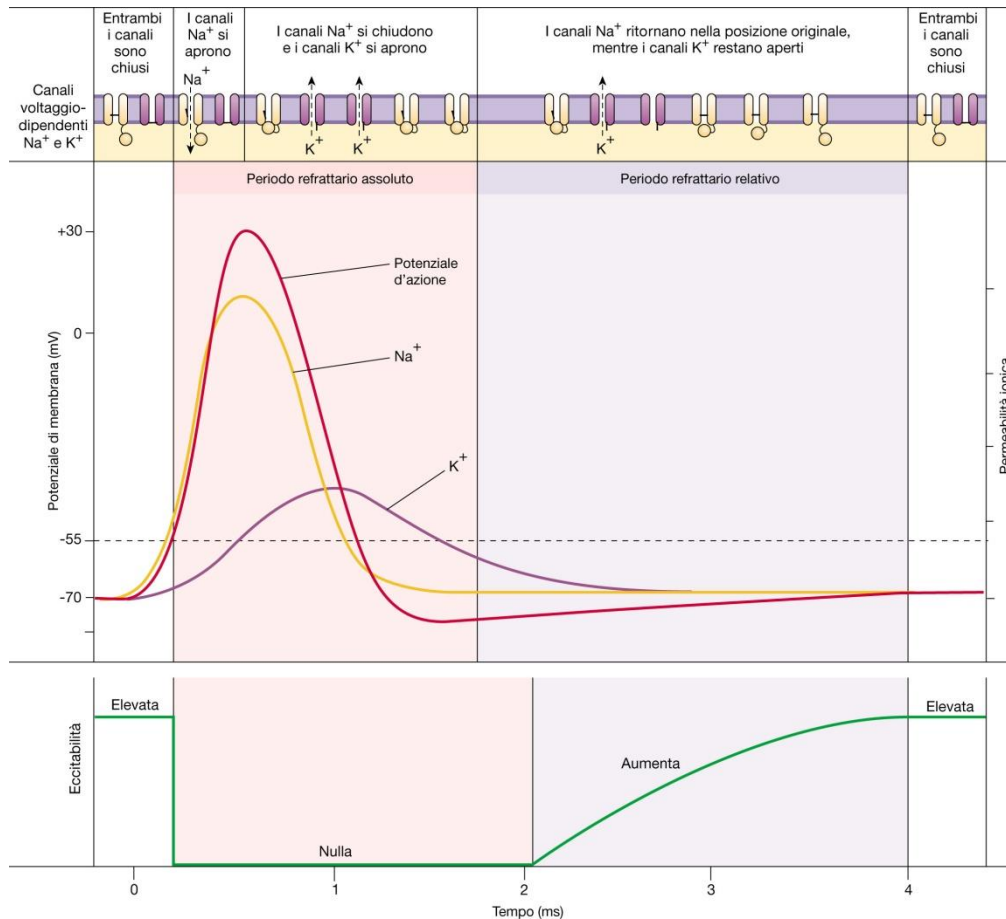
# Periodo refrattario

## Periodo refrattario assoluto

tempo necessario ai canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{Na}^+$  per tornare a riposo, sono inibiti nuovi potenziali d'azione

## Periodo refrattario relativo

può insorgere un nuovo potenziale d'azione, **ma** solo a seguito di un potenziale graduato più intenso del normale



## Perché

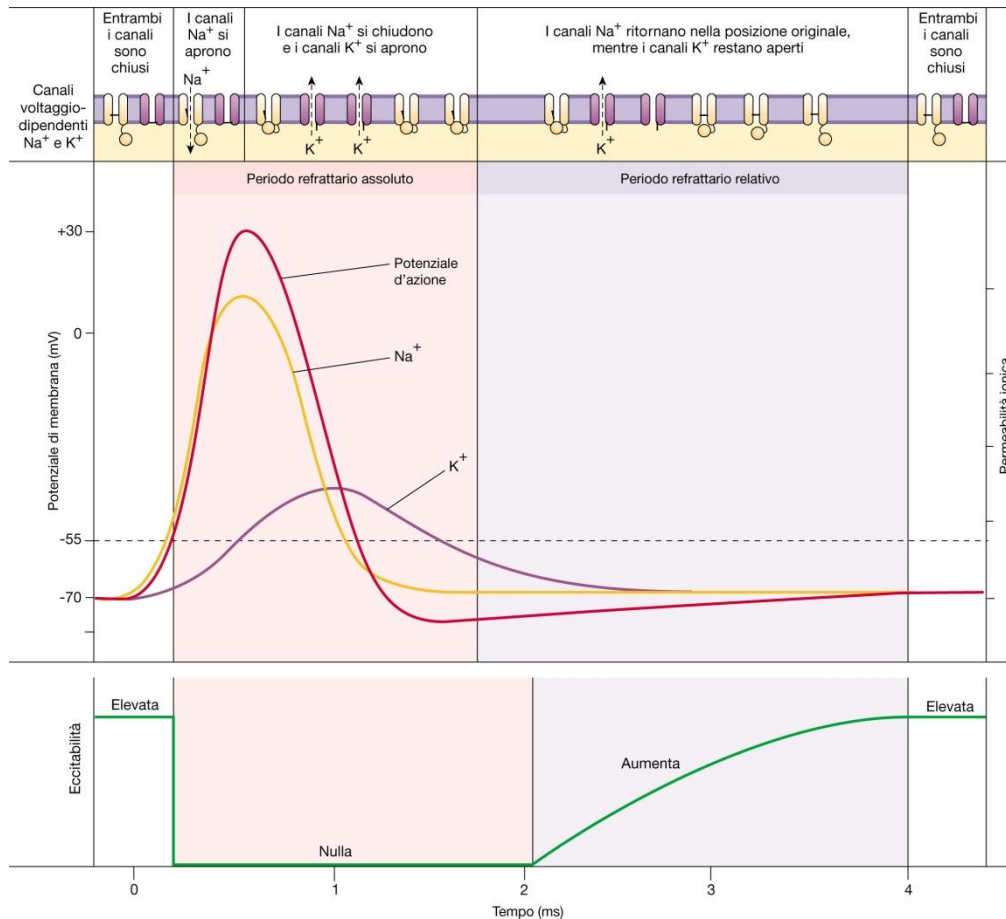


- canali  $\text{K}^+$  sono aperti
- la membrana è iperpolarizzata
- i canali  $\text{Na}^+$  già nello stato chiuso possono aprirsi
- i cationi ( $\text{Na}^+$ ) che entreranno a seguito di una nuova depolarizzazione saranno bilanciati da quelli che stanno uscendo ( $\text{K}^+$ )
- *la depolarizzazione della membrana raggiungerà la soglia solo se il potenziale graduato che la genera è più ampio del normale*

# Significato funzionale della refrattarietà

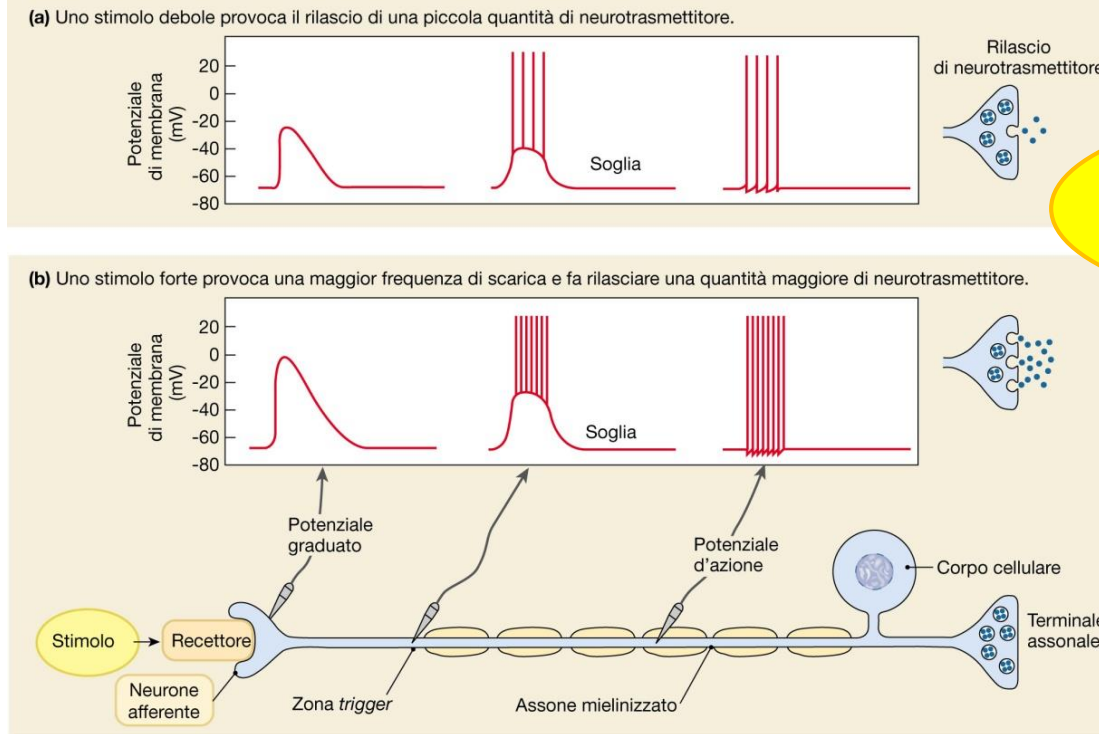
- ✓ *unidirezionalità* della propagazione del segnale dalla zona trigger al terminale assonale
- ✓ *insovrapponibilità* dei potenziali d'azione
- ✓ *pone un limite alla frequenza di scarica dei neuroni*

*unico fattore di regolazione del potenziale d'azione*  
(infatti forma e durata dei potenziali di azione sono costanti!)



*In virtù dei meccanismi di gating dei canali voltaggio-dipendenti per il Na<sup>+</sup>, un nuovo potenziale d'azione non può avviarsi prima che sia trascorso un dato intervallo di tempo (refrattarietà assoluta) dall'avvio del precedente.*

- lungo le vie sia afferenti che efferenti, l'*intensità* dello stimolo viene trasmessa dalla *frequenza di scarica* dei potenziali d'azione



**unico fattore di regolazione del potenziale d'azione**  
(infatti forma e durata dei potenziali di azione sono costanti!)

La quantità di neurotrasmettitore rilasciato è proporzionale al numero totale di potenziali d'azione che giungono nel terminale assonale nell'unità di tempo