ESTENSIONE ON LINE - Articolo M.Minoli , M.Mazzanti
La cellula neuronale e le sue funzioni

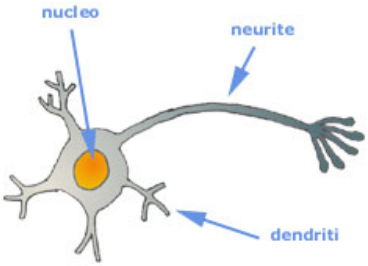

Figura 1: semplice struttura di un neurone

Il neurone è l'unità funzionale del sistema nervoso. Il compito del neurone in un organismo biologico è quello di comunicare, di trasferire cioè l'informazione che viene raccolta dall'ambiente esterno, di elaborarla e di promuovere l'azione conseguente.
Come tutte le cellule ha un corpo cellulare che contiene il nucleo e i diversi organuli (Figura 1). Dal corpo cellulare si dipartono due tipi di prolungamenti citoplasmatici: i dendriti e l'assone (o neurite). Queste propagini hanno funzioni diverse e danno la polarità alla cellula neuronale: nel trasferimento dell'informazione il segnale va sempre dai dendriti all'assone.

Classificazione dei neuroni
I neuroni vengono classificati in base alla loro forma e alla loro funzione. In Figura 2 sono rappresentati, da sinistra verso destra: un motoneurone, un neurone sensoriale, un interneurone

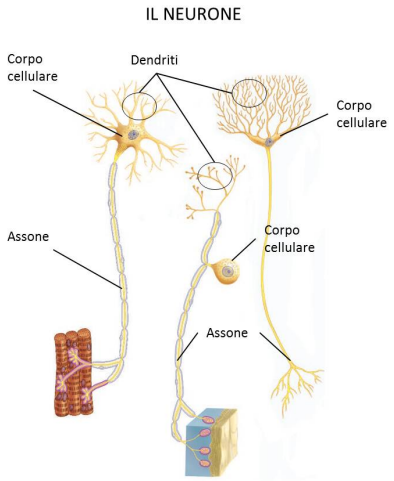

Figura 2: Tipi di neuroni diversi. Da sinistra verso destra: motoneurone, neurone bipolare o sensoriale, interneurone. http://www.sport100.it/sport/sport-e/anatomia/sistema-nervoso-caratteristiche-generali/sistema-nervoso-il-neurone.html

<u>I motoneuroni:</u> sono le cellule che eseguono i comandi che vengono dal sistema nervoso centrale e li trasmettono ai muscoli o alle ghiandole. I motoneuroni vengono classificati come multipolari, in quanto hanno molti dendriti, ma un singolo assone (Figura 2) prima cellula a destra).
<u>Neuroni sensoriali</u> Sono responsabili di portare le informazioni provenienti dall'ambiente esterno al sistema nervoso centrale. I neuroni sensoriali ricevono l'impulso nervoso dai recettori sensoriali e li trasmettono al sistema nervoso centrale (Figura 2 seconda cellula da destra)..
I neuroni sensoriali possono essere di due tipi:

1. Neuroni la cui terminazione ha morfologie diverse e assume il compito di recettore sensoriale vero e proprio come esempio i recettori tattili delle dita o i recettori del dolore.
2. Neuroni che contattano strutture più complesse a loro volta formate da cellule neuronali trasformate come i bastoncelli e i coni della retina nell'occhio. Nel caso della trasmissione dell'impulso visivo come in quello acustico l'organo stesso fornisce un primo stadio di eleborazione dell'informazione e il neurone sensoriale trasmette al sistema nervoso centrale l'informazione già parzialmente elaborata.

I neuroni sensoriali vengono classificati come unipolari. Nei neuroni unipolari le estensioni dal corpo cellulare si dividono in rami che terminano, una alla periferia, ed un altro che raggiunge il sistema nervoso centrale. Entrambi i rami vengono comunque classificati come il medesimo assone.
<u>Interneuroni.</u> Sono tipicamente presenti nel sistema nervoso centrale e mettono in comunicazione le diverse parti del sistema assicurando un'elaborazione superiore dell'informazione e la formazione di una azione volontaria o eleborano una risposta pesando tutti i diversi stimoli e informazioni provenienti dalla periferia. Gli interneuroni, sono neuroni tipicamente multipolari (Figura 2 ultima cellula e sinistra).

L'energia potenziale delle cellule neuronali
<u>La differenza di potenziale di membrana:</u> La cellula neuronale per poter compiere la funzione di comunicazione deve avere la possibilità di generare dei segnali. Questo significa che deve essere in grado di accumulare energia per rispondere a stimoli che provvengono dall'esterno o da altre cellule neuronali. Il neurone fa parte della categoria delle cellule eccitabili. Le cellule eccitabili vengono definite in questo modo perchè sono ingrado di rispondere ad uno stimolo adeguato con un'energia molto superiore allo stimolo stesso. L'energia per poter creare il messaggio è immagazzinata nel neurone sotto forma di energia potenziale e definita "differenza di potenziale di membrana". La differenza di potenziale tra esterno ed

interno delle cellula neuronale è immagazzinata sotto forma di accumuli di cariche di segno opposto ai due lati della membrana cellulare e può essere usata al momento opportuno. Per un principio fisico chiamato "dell'elettroneutralità delle soluzioni" le cariche di segno opposto non possono essere separate. La membrana cellulare è l'unica struttura che è in grado di stabilizzare delle differenze di cariche presenti in una soluzione. In questo caso la sua morfologia diventa di fondamentale importanza funzionale.

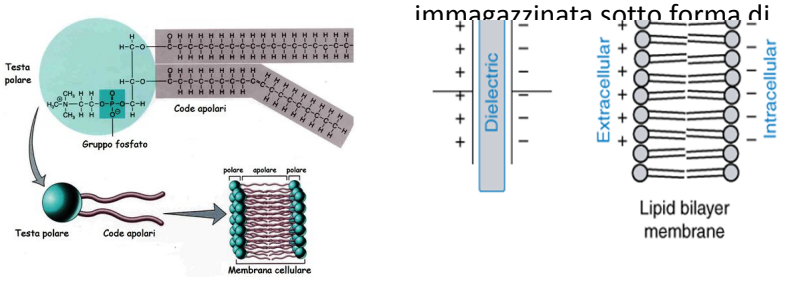

Figura 3: Struttura dei fosfolipidi e sua disposizione in membrane biologiche (a sinistra). La membrana biologica con funzioni di condensatore in grado di accumulare cariche elettriche. http://www.chimica-online.it/biologia/membrana-cellulare.htm

<u>L'aspetto funzionale delle membrane biologiche.</u> Le membrane biologiche sono costituite da una forma particolare di lipidi che presentano una testa polare e una coda apolare (Figura 3). Questa conformazione permette ai lipidi di formare doppi strati lipidi affrontando le code apolari ed eliminando l'acqua, stabilizzando la struttura. Per via dei diversi meccanismi molecolari di trasporto e permeabilità del doppio strato lipidico la cellula neuronale raggiunge uno stato di equilibrio dinamico lontano dall'equilibrio statico, quello dove il soluti e i solventi ai due lati della membrana sono uguali. Infatti nell'equilibri dinamico che viene instaurato in ogni cellula le concentrazioni ioniche sono diverse nelle due soluzioni che bagnano i lati della membrana. Questa è una condizione necessaria ma non sufficiente. Infatti se la membrana fosse completamente impermeabile il sistema cellula sarebbe isolato dall'esterno e impossibilitato di qualsiasi azione. Invece a cavallo della membrana cellulare parliamo di equilibrio dinamico in cui alcuni varchi di membrana sono aperti e possono chiudersi mentre altri possono passare da uno stato aperto a quello chiuso. Questi varchi sono delle proteine che fungono da vie di permeabilità ioniche denominati "canali ionici". E' importante capire che un sistema come questo è mantenuto sempre lontano dall'equilibrio statico a spese di energia chimica della cellula e in particolare di ATP che mantiene a lungo termine le diverse concentrazioni ioniche a cavallo della membrana. I diversi meccanismi che entrano in gioco nella formazione della differenza di potenziale possono essere ricondotti tutti alle propietà della membrana cellulare che non è solo un contenitore ma un sito funzionale determinante per la fisiologia delle cellule eccitabili e non.

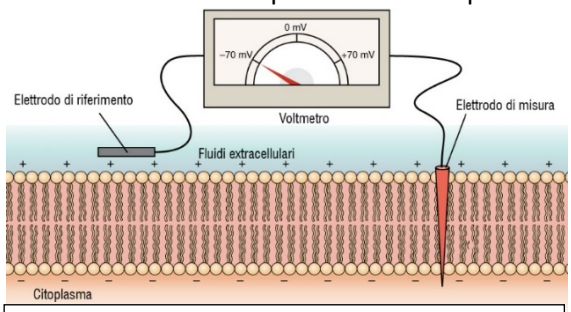

Figura 4: Misura della differenza di potenziale a cavallo della membrana di una cellula eccitabile a riposo. http://scuolanatomia.altervista.org/impulso-nervoso.html

<u>Equilibri ionici nelle soluzioni biologiche.</u> Nelle soluzioni extracellulari è prevalente lo ione sodio che è circa 30 volte più concentrato dello ione potassio. All'interno della cellula avviene esattamente il contrario: lo ione potassio è circa 15-20 volte più concentrato che lo ione sodio. È ovvio che la situazione rimarrebbe congelata qualora la membrana fosse completamente impermeabile. Se invece si aprissero dei varchi che permettono il passaggio di sodio e potassio, in men che non si dica i due ioni raggiungerebbero uguale concentrazione nei due ambienti a cavallo della membrana. Per le caratteristiche molecolari della membrana e dei canali ionici presenti sulla membrana questo non avviene. Se in questa situazione appena descritta apriamo solamente i canali ionici del potassio lo ione cercherebbe di condurre il potenziale a cavallo della membrana ad un potenziale che gli consenta di stare in equilibrio. Stesso discorso vale per lo ione sodio. Quindi se solo un tipo di canale ionico si apre, lo ione che permea raggiungendo il suo equilibrio, stabilisce il potenziale della membrana. In questo caso l'equilibrio è elettrochimico trattandosi di particelle cariche a diversa concentrazione ai due lati della membrana. Se misuriamo tramite un volmetro la differenza di potenziale che si trova a cavallo della membrana cellulare di un neurone abbiamo un valore negativo di circa -70 mV come mostrato in Figura 4.

<u>L'equazione di Nernst e i potenziali ionici di equilibrio.</u> Gli equilibri elettrochimici dei diversi ioni che si instaurano a cavallo di un separatore che contiene delle vie di permeazione per quella particolare specie ionica, sono calcolati con una semplice uguaglianza: l'equazione di Nernst (Figura 5). L'equazione dice che

uno ione che è libero di muoversi attraverso una membrana con diverse concentrazioni ai due lati, raggiunge l'equilibrio ad un certo potenziale elettrico. L'elemento più importante dell'equazione di Nernst è l'uguale. La lettura può essere fatta anche in questo senso: uno ione a diverse concentrazione ai due lati di una membrana e libero di muoversi da entrambe i lati raggiunge un flusso uguale a zero ad una data differenza di potenziale elettrico. Per i due ioni principali presenti nei liquidi fisiologici le differenze di potenziale sono -94 mV per lo ione potassio e +61 mV per lo inone sodio. Ne consegue che se la cellula presente un potenziale di circa -70 mV, in condizioni di riposo la differenza di potenziale elettrico a cavallo della membrana è data da una preponderante permeabilità dello ione potassio mentre lo ione sodio è molto poco permeabile. Molti libri e sopratutto molti siti internet scrivono che il potenziale di membrana è dato dalle differenti concentrazioni ioniche ai lati della membrana. Questa condizione è necessaria ma non sufficiente. Infatti una membrana impermeabile che avesse differenti concentrazioni ioniche ai suoi lati avrebbe comunque una differenza di potenziale tra interno ed esterno uguale a zero. La differenza di potenziale a cavallo di una membrana cellulare dipende dalla permeabilità ionica della stessa. Se lo ione potassio è molto più permeabile dello ione sodio, la differenza di potenziale si stabilizzerà prossima al potenziale di equilibrio del potassio. Se potassio e sodio hanno uguale permeabilità la differenza di potenziale si stabilizzerà a metà dei potenziali di equilibrio dei due ioni e quindi a circa -20 mV. Se dovesse prevalere la permeabilità dello ione sodio si avrà una differenza di potenziale positivo. Più una cellula ha la differenza di potenziale elevata e più è in grado di produrre segnali intensi. Una cellula eccitabile si riconosce perchè ha una differenza di potenziale a cavallo della membrana superiore a -50 mV.

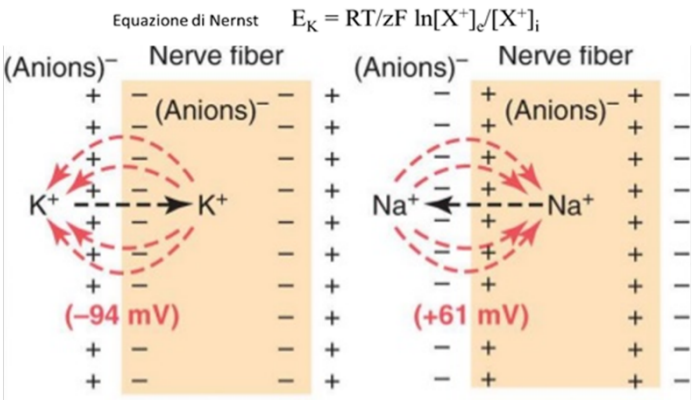

Figura 5: Equazione di Nernst. Nei pannelli sottostanti sono riportati le situazioni di concentrazione ionica di potassio e sodio dentro e fuori la cellula e a destra le relative equazioni di equilibrio per ogni tipo ionico.
http://www.slideshare.net/AnabellaDonati/metabolismo-celular-

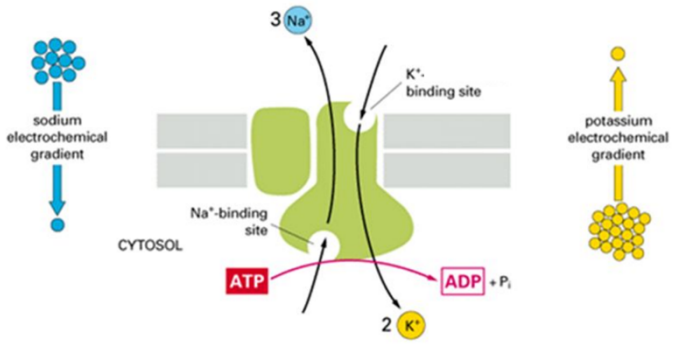

Figura 6: Funzionamento della pompa sodio/potassio di membrana.
http://www.vialattea.net/esperti/php/risposta.php?num=9142

<u>Trasporto attivo di ioni: la pompa Sodio/Potassio.</u> Fino ad ora non abbiamo parlato di energia chimica che negli organismi biologici è essenzialmente ATP. Il motivo è che nelle funzioni dettate da fenomeni elettrochimici, come l'instaurazione della differenza di potenziale a cavallo della membrana, le permeabilità ioniche seguono i pricipi fisici delle correnti elettriche che come sappiamo hanno velocità di eseguzione che si approssimano a quelle della luce. Ma in natura il sistema "differenza di potenziale di membrana" non è perfetto. Se il potassio mantiene la differenza di potenziale a cavallo della membrana prossimo al suo potenziale di equilibrio avendo una maggiore permeabilità, il sodio comunque ha la possibilità, anche se in minima parte, di entrare in cellula. Se il sistema viene lasciato a se stesso, anche se in tempi lunghi, comunque alla fine gli ioni sodio e potassio raggiungeranno uguale concentrazione ai due lati della membrana. Per questo motivo esiste una proteina di membrana che ha il compito di mantenere le diverse concentrazioni ioniche. Questa proteina prende il nome di pompa sodio/potassio. La proteina consuma ATP e viene quindi catalogato come trasportatore attivo primario dato che trasporta le due specie ioniche contro il loro gradiente chimico (Figura 6). Oltre a estrarre ioni sodio e iniettare nel citoplasma ioni potassio (lavoro chimico), la sua funzione risulta asimmetrica muovendo ad ogni ciclo ioni sodio e potassio in rapporto 3 a 2 e quindi lasciando una carica negativa libera all'interno della cellule (lavoro elettrogenico). Questa assimmetria è corresponsabile del potenziale negativo che si instaura a cavallo della membrana.

Bisogna prestare molta attenzione al fattore temporale degli eventi. Un canale ionico quando si apre fa passare ioni (se esiste una forza trainante per gli ioni di fluire) che ha tempi di picosecondi (10^{-12} secondi). Un trasportatore come la pompa sodio/potassio ha cicli di eseguzione che si sistemano temporalmente nell'intervallo di microsecondi (10^{-6} secondi). Tradotto in tempi comprensibili, sarebbe come paragonare 1 secondo ad un anno (circa 30.000.000 di secondi). Quindi nei fenomeni fisiologici delle cellule eccitabili il fattore tempo è estremamente importante.

Il potenziale d'azione

L'unità fisiologica della comunicazione neuronale. Il metodo utilizzato dalla cellula neuronale per comunicare è un fenomeno che prende il nome di "potenziale d'azione". Si tratta di una variazione transitoria della differenza di potenziale di membrana che ha una durata di 1-2 millisecondi. Il potenziale d'azione è un perfetto e importante meccanismo che riassume un principio che può essere generalizzato nelle funzioni biologiche. Nel mondo biologico un sistema viene mantenuto ad alta energia potenziale con dispensio di energia chimica per mezzo di vincoli rimovibili. Il sistema viene attivato da uno stimolo che possiede un'energia sufficiente per rimuovere i vincoli che tengono il sistema ad alto contenuto di energia potenziale. Il sistema è così libero di andare verso e l'equilibrio e lo fa con un tempo che è il più veloce possibile per quel particolare sistema. La meraviglia dei sistemi biologici è nella loro capacità di recuperare i livelli di alta energia potenziale con minimo impiego di energia chimica ma sfruttado a pieno l'efficienza del sistema dovuto alla sua organizzazione morfo-funzionale.

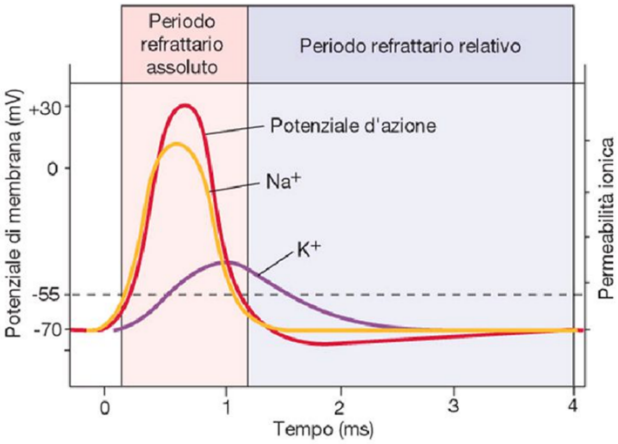

Figura 7. Potenziale d'azione nervoso (traccia rossa). Variazione nel tempo della conduttanza dello ione sodio (traccia gialla) e della conduttanza dello ione potassio (traccia viola).
http://www2.unibas.it/mcarmosino/05Sinapsi2011.pdf

Modulazione da voltaggio e tempo delle conduttanze ioniche di membrana. Nella cellula neuronale, come abbiamo visto precedentemente, l'energia potenziale è rappresentata dalla differenza di potenziale a cavallo della membrana che si instaura per la predominanza delle permeabilità dello ione potassio mentre le permeabilità di sodio, che rappresentano il vincolo che mantiene l'alto livello di energia potenziale, sono minimamente funzionanti. In questo caso il vincolo può venir rimosso dallo stimolo adeguato. Lo stimolo, che provoca una contenuta depolarizzazione, ha l'effetto di sincronizzate l'apertura dei canali selettivi per lo ione sodio. In questo modo la corrente entrante di ioni sodio diventa, in poche centinaia di microsecondi, la corrente ionica principale che attraversa la membrana. Il flusso di cariche ha l'effetto di spostate la differenza di potenziale della membrana verso l'equilibrio dello ione sodio (vedi Figura 5) che è positivo quindi si assite ad un'inversione del potenziale di membrana. La magia di questo meccanismo è che è a tempo. In poche centinaia di microsecondi i canali di sodio si inattivano. A questo punto la conduttanza di potassio, che è più lenta a attivarsi, diventa a sua volta la corrente predominante costringendo la differenza di potenziale della cellula a iperpolarizzarsi a potenziali negativi prossimi al potenziale di equilibrio dello ione potassio (Figura 7). L'onda di potenziale che ne deriva dura in tutto 1-2 millisecondi partendo e ritornando allo stesso valore di potenziale della membrana. É importante visualizzare bene la sequenza degli avvenimenti. In Figura 8 nel grafico in basso a destra sono riportati gli andamenti delle conduttanze attraverso la membrana durante il potenziale d'azione. Come si può notare il sodio aumenta molto velocemente e si spegne altrettanto velocemente. Quando la conduttanza dello ione potassio raggiungere il massimo la corrente di sodio è praticamente esaurita.

Il potenziale d'azione come evento minimo di comunicazione. Con questo meccanismo la cellula nervosa è in grado di inviare un segnale che non ha conseguenze sulla sua stabilità ma che nello stesso tempo è, dal punto di vista dell'ampiezza della variazione e dei tempi, compatibile con le risposte cellulari. Il linguaggio che viene utilizzato dal sistema nervoso è costituito da diverse frequenze di potenziali d'azione. Una scarica di potenziali d'azione può andare da frequenze estremamente basse (uno ogni 10-20 secondi) a centinaia di

Hertz (numero di eventi al secondo). É come comunicare con una musica. Le diverse note e tonalità sono a frequenze di onde sonore diverse.

La comunicazione tra cellule

Le sinapsi stimolatorie e inibitorie. Un neurone, nel sistema nervoso centrale, viene stimolato e a sua volta stimola altre cellule tramite dei contatti che prendono il nome di "sinapsi". Questi siti di incontro tra due cellule sono importanti punti di scambio di informazione ma anche luoghi dove l'informazione viene modulata e in alcune sinapsi, modificata. La cellula stimolatrice rilascia il neurotrasmettitore che diffonde nello spazio intersinaptico e raggiunge la membrana post-sinaptica dove si lega a dei recettori, che sono specifici per ogni neurotrasmettitore. I recettori sinaptici più diffusi nel sistema nervoso centrale sono i recettori glutamatergici e gabaergici. I primi sono stimolatori e utilizzano come neurotrasmettitore il glutammato; i secondi sono inibitori e vengono attivati dal GABA (acido gamma-ammmino-butirrico). Questi ultimi hanno il meccanismo più semplice. Il GABA legandosi al recettore è in grado di stimolare l'apertura di canali ionici selettivi per lo ione cloro. In accordo con il potenziale di equilibrio per questo ione nelle cellule del sistema nervoso centrale (-90 mV) l'apertura dei canali selettivi per lo ione cloro provocano una iperpolarizzazione della differenza di potenziale della membrana. Dal punto di vista funzionale questo significa che per attivare i canali del sodio, resposabili del potenziale d'azione, occorre uno stimolo più intenso. Quindi in questo caso la sinapsi è in grado di inibire la comunicazione. Per le sinopsi stimolatorie glutamatergiche il discorso è opposto. Un rilascio del glutammato provoca una depolarizzazione della cellula stimolata con l'aumento delle permeabilità per lo ione sodio e il conseguente potenziale d'azione. Vi sono diversi recettori del glutammato contemporaneamente present sulla membrana della cellula che riceve lo stimolo. I due principali sono i recettori AMPA (l'alfa-Amino-3-Idrossi-5-Metil-4-isoxazolone propionato è una molecola agonista specifica per il recettore AMPA) e NMDA (il recettore NMDA prende il nome da una molecola, N-Metil-D-Aspartato, che lo regola positivamente). I recettori AMPA sono i primi interessati dallo stimolo glutamatergico. Una intensa stimolazione dei recettori AMPA porta all'attivazione dei recettori NMDA.

La plasticita' neuronale

I circuiti del sistema nervoso sono in continuo riarrangiamento. La plasticità neuronale viene definita come il fenomeno di riarrangiamento delle connessioni del sistema nervoso centrale dettata dal sistematico uso di alcuni circuiti che vengono preferiti ad altri. I circuiti che non vengono utilizzati non sono dismessi ma semplicemente messi in uno stato quiescente che può essere recuperato se, in seguito a condizioni particolari, lo stesso circuito viene sollecitato. La plasticità sinaptica si verifica per motivi fisiologici tanto quanto che per motivi patologici.

La plasticità neuronale fisiologica. Nei motivi fisiologici possiamo annoverare sicuramente l'apprendimento, i comportamenti automatici, la razione a stimoli sia positivi che nocivi. Il sistema nervoso raggiunge il pieno sviluppo a circa 18 anni. Dalla nascita a questa età il nostro cervello è un laboratorio che stabilisce e distrugge continuamente connessioni tra le cellule. Come esempio si può riportare il rapporto tra l'azione prensile della mano e l'occhio che individua l'oggetto da cogliere. Un semplice esperimento è quello di muovere un giocattolo colorato davanti ad un bambino di pochi mesi in culla. Si noterà che la mano prende diverse direzioni che il più delle volte sono distanti dall'oggetto stesso. Nel momento in cui la presa ha successo l'azione viene premiata con un rafforzamento del circuito che orienta la mano nella giusta direzione del giocattolo. Nell'ambito dell'automazione possiamo sicuramente annoverare tutti i comportamenti che quotidianamente facciamo senza prestare la benchè minima attenzione come mettere un piede davanti ad un altro nel cammino o cambiare le marce della macchina durante la guida.

La plasticità neuronale in condizioni patologiche. Negli stati patologici invece più che di costruzione di nuovi circuiti si parla di sostituzione dei circuiti danneggiati. L'esempio dell'evento traumatico come una contusione alla testa piuttosto che un'ischemia cerebrale è illuminante. Una forte contusione alla testa tanto quanto l'assenza di ossigenazione di una parte del tessuto nervoso può provocare l'interruzione di un circuto consolidato con l'esperienza per via della morte delle cellule neuronali che compongono il circuito stesso. Il circuito può venire in certi casi sostituito da connessioni parallele che si formano in seguito ad un preciso e intenso lavoro di rieducazione. Per quanto riguarda le malattie neurodegenerative il discorso è

simile anche se in questo caso si ha una cronica progressione del danno cerebrale che raggiunge un livello in cui i circuiti non riescono più ad essere sostituiti. Il lento ma inesorabile progredire della moria neuronale arriva al punto che le cellule nervose si esauriscono e non si è più in grado di sostitutire le connessioni anche con un'intensa attività di rieducazione.

La memoria cellulare

Il fenomeno del potenziamento e depotenziamento sinaptico. La comprensione di come noi impariamo e immagazziniamo informazioni è uno dei capitoli più affascinanti della ricerca scientifica e nello stesso tempo è uno dei meccanismi meno conosciuti. L'ipotesi più accreditata al momento a livello cellulare per spiegare come un circuito riesca a modificare il suo funzionamento a seconda delle stimolazioni che riceve riguarda il meccanismo della "Long Term Potentiation" (LTP) e della "Long Term Depression" (LTD).

Nell'LTP si tratta di un potenziamento di connessioni sinaptiche che si traduce in un aumento della corrente ionica che fluisce nella membrana post-sinaptica facilitando in questo modo l'insorgenza di fenomeni di eccitabilità nella cellula bersaglio. Al contrario l'LTD si verifica per una diminuzione delle correnti attraverso la membrana post-sinaptica con conseguente depotenziamento della funzione della sinapsi. Questi fenomeni vengono promossi da intense stimolazioni a diverse frequenze che in regioni specifiche del sistema nervoso centrale riescono a promuovere sia LTP che LTD nella stessa simapsi. Ad esempio nelle cellule piramidali dell'ippocampo una stimolazione della cellula presinaptica con scariche di depolarizzazioni a 100 Hertz per pochi secondi risulta in un LTP mentre stimolazioni ad una frequenza di 1-2 Hertz hanno la capacità di indurre un LTD.