

LA GENESI DELL' IMPULSO NERVOSO

Il sistema nervoso parla un linguaggio essenzialmente basato sullo scambio di messaggi di natura elettrica, i quali consistono in modificazioni della frequenza di scarica dei neuroni. La genesi di tali segnali dipende da rapide variazioni della differenza di potenziale elettrico esistente ai capi delle membrane neuronali, a loro volta dovute a modificazioni transitorie dei flussi di correnti che entrano ed escono dalle cellule. Tali flussi sono controllati dai canali ionici che attraversano la membrana plasmatica e che, sulla base dei loro diversi ruoli funzionali, possono essere distinti in:

-canali passivi, il cui ruolo fondamentale è di mantenere costante il potenziale elettrico esistente ai capi della membrana, in assenza di trasmissione dei segnali (*potenziale di riposo*);
-canali attivi, che sono responsabili della genesi e della propagazione a carattere rigenerativo dell'impulso nervoso (*potenziale d'azione*).

Lo studio dei fenomeni elettrici alla base dell'attività nervosa si serve della tecnica della *registrazione intracellulare*, che impiega microelettrodi dalla punta inferiore a $1\mu\text{m}$ (si tratta di micropipette riempite di una soluzione di KCl, che vengono infilate attraverso la membrana cellulare). L'uso di questa tecnica ha consentito di fare luce sulle caratteristiche dei fenomeni elettrici che rappresentano gli antecedenti della genesi degli impulsi nervosi, a partire dall'esistenza di una differenza di potenziale tra l'esterno e l'interno di un neurone: il *potenziale di membrana a riposo*.

L'esistenza del potenziale di riposo dipende da due fattori: il primo, l'ineguale distribuzione di ioni carichi sulle due facce della membrana (gli ioni K^+ sono circa 50 volte più concentrati all'interno che all'esterno, mentre gli ioni Na^+ e Cl^- sono da 15 a 40 volte più concentrati all'esterno; infine, nel citosol si trovano elevate concentrazioni di anioni organici assenti nel liquido interstiziale); il secondo, è la permeabilità selettiva della membrana verso specifici ioni.

La **membrana plasmatica** è costituita da un doppio strato di fosfolipidi, molecole bipolari che si dispongono con le teste idrofiliche verso l'esterno (citosol o spazio extracellulare) e con le code idrofobiche verso l'interno del doppio strato, dove si viene a creare un ambiente impermeabile agli ioni carichi. I canali ionici, infatti, sono prevalentemente costituiti da domini ad α -elica transmembranosi ricchi di amminoacidi idrofobici e vanno a costituire una via di passaggio per le specie cariche. Essi, tuttavia, oltre a lasciar passare gli ioni, posseggono anche la proprietà importante di riconoscerli e selezionarli. La selettività generale di una membrana per le singole specie ioniche dipende dalle rispettive proporzioni con cui sono aperti i diversi canali ionici della cellula.

Il caso più semplice è quello delle cellule gliali, sulle cui membrane la massima parte dei canali passivi è permeabile quasi esclusivamente agli ioni K^+ . Prima di definire come la presenza dominante di canali selettivi per un certo ione determini o contribuisca al potenziale di riposo di una cellula, vediamo le caratteristiche generali dei canali passivi.

I **canali passivi** sono sempre aperti nelle cellule a riposo e, dunque, il loro accesso non è regolato; sono altamente selettivi (il canale passivo per K^+ responsabile del potenziale di riposo è circa 100 volte più permeabile a questo ione che al Na^+), pur conducendo a velocità elevatissima. La selettività dei canali ionici dipende sia dalle dimensioni dello ione (tanto più piccolo è lo ione, tanto minore è la sua mobilità: una carica localizzata genera un campo elettrico forte, che attrae una nuvola di idratazione molto ingombrante), sia dalle dimensioni del filtro molecolare (che è funzione del diametro del poro), sia da interazioni chimiche specifiche. Il riconoscimento chimico è regolato dalla legge di Coulomb: per esempio, all'interno del poro siti leganti che esercitano un forte campo negativo (gruppi carbossilici di acido glutammico e aspartico) legano selettivamente Na^+ , dotato di un raggio che permette un'interazione ravvicinata, per cui l'energia libera che ne deriva basta a supplire alla perdita dell'acqua di idratazione.

La selettività dei canali ionici passivi più rappresentati sulla membrana di un neurone condiziona il potenziale di riposo della cellula, in modo che esso tende al potenziale di equilibrio dello ione per il quale i canali sono selettivi. Per capire come ciò si realizzi, torniamo al semplice esempio delle cellule gliali a riposo, le cui membrane sono permeabili quasi esclusivamente agli ioni K^+ .

La permeabilità selettiva per i K^+ ioni determina l'instaurarsi di una corrente netta uscente attraverso la membrana, promossa dal gradiente di concentrazione dei K^+ (**forza motrice chimica**): il processo diviene però rapidamente autolimitante a causa del formarsi di una densità di carica positiva sulla facciata esterna della membrana che ostacola, per repulsione elettrica, l'ulteriore fuoriuscita degli ioni secondo il loro gradiente chimico (**forza motrice elettrica**). A un certo punto verrà raggiunta una condizione in cui le due forze, elettrica e chimica, si equilibrano: il potenziale di membrana al quale viene raggiunto tale equilibrio elettrochimico per un determinato ione è definito **potenziale di equilibrio** dello ione specifico. Conoscendo le concentrazioni esterne e interne alla membrana, si può calcolare il potenziale di equilibrio dello ione usando l'equazione di Nernst. Per esempio, per K^+ sarà: $E_K = RT/F \ln [K^+]_e/[K^+]_i$, dove R è la costante universale dei gas, T la temperatura assoluta, F la costante di Faraday. Il valore di E_K nelle cellule gliali è -75 mV; dunque, esso non coincide col potenziale di riposo normalmente misurato nelle cellule nervose, che è circa -60/-70 mV.

Già agli inizi del '900 Bernstein propose che il potenziale di riposo dipendesse dalle concentrazioni del K^+ intra- ed extra-cellulare e un punto centrale della sua teoria era che le membrane fossero impermeabili a Na^+ e Cl^- . Esperimenti successivi condotti con Na^+ marcato misero in crisi tale teoria, la quale a quel punto non risultava in grado di spiegare né i flussi di Na^+ attraverso le membrane, né il motivo per cui il potenziale di equilibrio del K^+ non raggiunge mai il potenziale di membrana a riposo. Oggi, infatti, sappiamo che la membrana cellulare risulta in certa misura permeabile a riposo anche agli ioni Na^+ , che tendono a entrare sospinti dal gradiente chimico di concentrazione e da una forza motrice elettrica dovuta alla differenza di potenziale favorevole. La forza che spinge gli ioni Na^+ all'interno, determinandone il flusso ionico, è espressa dalla relazione:

flusso ionico = (f.m. chimica + f.m. elettrica) * conduttanza ionica, dove f.m. indica la forza motrice (elettrica o chimica) e la conduttanza si riferisce alla misura in cui la membrana è permeabile e, quindi, in grado di veicolare le cariche.

A fronte delle basse permeabilità e conduttanza totali della membrana per gli ioni Na^+ la cellula è invece molto permeabile verso i K^+ (conduttanza totale elevata): deboli correnti uscenti da numerosi canali K^+ bilanciano gli intensi flussi entranti dai pochi canali Na^+ passivi aperti a riposo. L'equazione di Nernst risolta per Na^+ fornisce un valore di +55 mV. Ricordando che il potenziale di riposo della maggior parte dei neuroni è circa -65 mV, si può dire che la debole conduttanza della membrana per gli Na^+ sposta ben poco il potenziale di riposo da quello proprio dei K^+ verso quello dei Na^+ .

Cosa impedisce che la fuoriuscita di K^+ e il concomitante ingresso di Na^+ non conducano alla dissipazione dei gradienti delle due specie ioniche, riducendo così anche il potenziale di membrana?

Hodgkin e Keynes per primi dimostrarono che, oltre che dai fenomeni passivi, il potenziale di riposo dipende anche da fenomeni attivi, i quali implicano consumo di energia. Oggi non vi sono dubbi sul fatto che il trasporto di Na^+ all'esterno sia a carico della **pompa sodio-potassio**, che possiede siti di legame per ATP e Na^+ sulla faccia intracellulare e per K^+ all'esterno: la pompa sfrutta l'energia liberata dall'idrolisi di una molecola di ATP per il trasporto di tre Na^+ all'esterno e due K^+ all'interno della membrana. Perciò, essa viene anche detta elettrogenica. Solo se questo meccanismo non funzionasse, il K^+ potrebbe raggiungere il suo potenziale di equilibrio. Per quanto riguarda gli ioni Cl^- , nelle cellule nervose che non sono dotate di meccanismi di trasporto attivo per questo ione, i Cl^- tenderanno a disporsi ai capi della membrana secondo il proprio equilibrio elettrochimico ($E_{Cl} = V_m$).

Nelle cellule dotate di trasportatori di Cl^- (trasporto attivo secondario, che sfrutta l'energia accumulata da un preesistente gradiente) l'effetto dell'aumento del gradiente per i Cl^- è quello di rendere E_{Cl} più negativo del potenziale di membrana a riposo.

In conclusione, il potenziale di riposo è uno *stato stazionario* di depolarizzazione della membrana che dipende dal fatto che questa è molto più permeabile al Na^+ che al K^+ . Esso risulta dall'interazione tra flussi ionici opposti di sodio e potassio generati da forze elettrochimiche conservate dall'azione della pompa elettrogenica $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

L'equilibrio dei flussi ionici delle cellule nervose a riposo cambia totalmente quando la cellula viene depolarizzata oltre il valore soglia e modificazioni della permeabilità selettiva verso Na^+ e K^+ nel tempo possono determinare l'insorgenza del *potenziale d'azione*. Per la genesi e la propagazione del potenziale d'azione hanno un ruolo cruciale i **canali attivi voltaggio-dipendenti**. L'accesso di questi canali è regolato dalle variazioni della differenza di potenziale ai capi della membrana: il sensore del voltaggio si muove nel campo elettrico della membrana e il movimento delle sue cariche (dovute alla presenza di residui acidi o basici) causa una variazione netta di energia libera che modifica l'equilibrio esistente tra stato aperto e chiuso del canale. È noto da tempo che i canali ionici voltaggio-dipendenti selettivi per Na^+ , K^+ e Ca^{2+} hanno tutti una struttura simile: contengono quattro ripetizioni di un modulo di base (subunità α), ciascuno costituito da sei domini ad α -elica transmembranososi (S1-S6), uniti in un'unica catena polipeptidica (canale per Na^+) o separati in subunità distinte (canale per K^+). Le eliche S5 e S6 sono unite da un'ansa, regione P, che affondando nella membrana va a costituire il filtro di selettività del canale. Studi recenti di cristallografia ai raggi X (Mac Kinnon, 2003) hanno chiarito la natura del **sensore del voltaggio**: la porzione S3b del dominio S3, insieme con il dominio S4, va a costituire la “pala-sensore del voltaggio”, la cui rotazione dall'interno verso l'esterno della membrana produrrebbe uno spostamento delle cariche di attivazione del canale (*cariche d'accesso*) e, dunque, l'apertura dello stesso mediata dal movimento delle eliche S5. Il movimento delle cariche d'accesso genera le *correnti d'accesso*: piccole correnti capacitative che accompagnano l'attivazione e l'inattivazione dei canali Na^+ .

Infatti, i canali voltaggio-dipendenti possono assumere tre stati funzionali diversi: *riposo* (il canale è chiuso ma attivabile), *attivo* (aperto) e *inattivo*. L'inattivazione segue un periodo di prolungata attivazione ed è dovuta a cambiamenti conformazionali intrinseci al canale, controllati da una subunità diversa da quella che ne determina l'attivazione: si parla di “porte” di attivazione e di inattivazione. Esperimenti di patch-clamp hanno dimostrato che le cinetiche di transizione tra stato aperto e chiuso dei canali voltaggio-dipendenti si compiono istantaneamente (in meno di 10 μsec), originando una brusca variazione a gradino e con carattere tutto-o-nulla della corrente che attraversa il canale. In generale, le proprietà dei canali del sodio e del potassio determinano le caratteristiche del potenziale d'azione: sia per quanto concerne le loro analogie funzionali (apertura in risposta a impulsi depolarizzanti a gradino di V_m , aumento della probabilità e della frequenza di apertura all'aumentare dell'intensità dello stimolo depolarizzante), sia relativamente alle loro differenze funzionali, quali la diversa velocità di apertura (i canali Na^+ sono più rapidi) e le divergenti risposte verso le depolarizzazioni protratte nel tempo (i canali per Na^+ si inattivano, ma non quelli per K^+).

Già Cole e Curtis nel 1939 avevano osservato che la conduttanza della membrana aumenta notevolmente nel corso del potenziale d'azione. Hodgkin e Huxley dimostrarono sull'assone gigante di Calamario che l'ampiezza del potenziale d'azione si riduce se si diminuisce la concentrazione

extracellulare di Na^+ . Questi AA impiegando la tecnica del **blocco del voltaggio** per studiare le correnti ioniche dimostrarono che la depolarizzazione che innesca il potenziale d'azione induce un transitorio, drastico incremento della conduttanza di membrana per Na^+ che entra nella cellula sovrastando e oscurando il normale flusso uscente di K^+ . Il vantaggio principale di questa tecnica consiste nel fatto che la corrente di membrana può venire agevolmente separata nelle sue componenti ioniche (i_k e i_{Na}) e capacitive (i_c , si tratta di una brevissima corrente che fluisce solo quando è in corso una variazione di V_m e scarica istantaneamente la capacità della membrana, nella misura richiesta dalla variazione a gradino del potenziale imposto).

Più recentemente, esperimenti di blocco del voltaggio nei quali la depolarizzazione della cellula veniva effettuata in presenza di tetrodotossina (blocca la corrente Na^+), tetraetilammonio (blocca la corrente K^+) e pronasi (enzima proteolitico che impedisce l'inattivazione dei canali Na^+) hanno mostrato che tre meccanismi distinti sono responsabili dell'aumento di permeabilità del Na^+ , del K^+ e dell'inattivazione della permeabilità al Na^+ , come previsto dal *modello di Hodgkin e Huxley*.

Secondo tale modello, un potenziale d'azione comporta la seguente successione di eventi. Una depolarizzazione della membrana induce la rapida apertura dei canali Na^+ e la comparsa di una corrente entrante dello stesso ione; tale corrente, scaricando la capacità della membrana, provoca un'ulteriore depolarizzazione che fa aprire un numero ancora maggiore di canali Na^+ , a cui consegue un ulteriore aumento della corrente entrante. Dunque, si innesca un processo rigenerativo che spinge il potenziale di membrana verso E_{Na} e che rappresenta la base fisiologica della *branca ascendente del potenziale d'azione*: si tratta evidentemente di un fenomeno di "tutto-o-nulla" che è funzione del superamento di una soglia di V_m . Il processo rigenerativo scatta solo se si supera la soglia corrispondente a quel valore di V_m al quale la corrente ionica netta cambia di senso, diventando entrante da uscente che era. Per quanto riguarda l'ampiezza dei potenziali d'azione, essa è indipendente dall'intensità dello stimolo applicato: il potenziale insorge con le sue caratteristiche standard, compresa l'ampiezza, solo se lo stimolo depolarizzante è sopra la soglia. La depolarizzazione, però, innesca anche meccanismi autolimitanti, che sono alla base della *fase discendente* del potenziale d'azione: da una parte, l'inattivazione dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti con ordine stocastico; dall'altra, l'apertura dei canali K^+ voltaggio-dipendenti, che promuovono i flussi ionici in grado di ripolarizzare rapidamente la membrana.

Nella maggior parte delle cellule nervose la chiusura ritardata dei canali K^+ (dopo che V_m è tornato al potenziale di riposo) causa una iperpolarizzazione transitoria detta *potenziale postumo*, per cui V_m si avvicina ad E_k . Inoltre, l'inattivazione residua dei canali Na^+ e l'aumento del numero dei canali K^+ aperti causano anche un periodo di refrattarietà della durata di pochi millisecondi, che può essere distinto in due fasi: *refrattarietà assoluta*, in cui è impossibile eccitare la cellula, e *refrattarietà relativa*, in cui sono richiesti stimoli di intensità maggiore, affinché insorga un nuovo potenziale d'azione. Il periodo refrattario fissa la frequenza massima del codice nervoso, che sarà costituito da segnali discontinui e discreti: il potenziale d'azione è un evento a frequenza limitata.

Le diverse zone del neurone partecipano alla genesi dei segnali elettrici eseguendo compiti diversi, che dipendono dal corredo di canali ionici che esse esprimono. La soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione raggiunge il suo livello più basso in corrispondenza della *zona d'innescio* del neurone, dove la densità dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti è particolarmente elevata e sono anche presenti canali con una sensibilità alle piccole deviazioni del potenziale di riposo superiore alla norma.

La conduzione del potenziale d'azione lungo l'*assone* viene mediata soprattutto da canali voltaggio-dipendenti Na^+ e K^+ e mostra le caratteristiche di un **potenziale propagato**, cioè che si trasmette lungo la fibra senza subire modificazioni di ampiezza. Al contrario dei potenziali propagati, i **potenziali elettrotonici** sono quelli trasmessi passivamente, che si attenuano con la distanza .

In molti tipi di neuroni anche i *dendriti* posseggono canali ionici voltaggio-dipendenti che, una volta attivati, permettono sia la propagazione in senso retrogrado del potenziale d'azione dalla zona d'innescamento (cioè influenza i processi di integrazione che si svolgono a livello dei dendriti), sia, quando la densità dei canali è abbastanza elevata, la propagazione ortodromica di un impulso dendritico al soma cellulare e al cono d'emergenza dell'assone.

Insieme al corredo di canali ionici presenti a densità variabile a livello delle diverse porzioni di una cellula nervosa, altre **proprietà passive** di questa sono importanti sia nel determinare la velocità con cui viene condotto un potenziale d'azione, sia nel condizionare i “processi decisionali” del neurone rispetto alla genesi del potenziale d'azione: la resistenza d'ingresso e la capacità della membrana, nonché la resistenza assiale intracellulare dei dendriti e dell'assone, determinano l'andamento temporale e l'ampiezza delle variazioni dei potenziali di membrana innescati dalla corrente sinaptica e stabiliscono se un potenziale sinaptico, che ha preso origine in un dendrite, determinerà o no una depolarizzazione sopra soglia a livello della zona d'innescamento.

Iniettando una corrente negativa è possibile osservare che nella maggior parte dei neuroni esiste una relazione lineare tra l'entità della corrente negativa iniettata e il valore finale di iperpolarizzazione raggiunto ($\Delta V = I \cdot R_{IN}$). Tale relazione si mantiene nell'ambito dei voltaggi iperpolarizzanti e di quelli depolarizzanti sotto soglia: essa rappresenta la **resistenza d'ingresso** del neurone, R_{IN} , che è funzione sia del numero di canali passivi per unità di superficie della membrana, sia della superficie della membrana stessa (una superficie maggiore implica una minore resistenza).

Tuttavia, se si osserva un tracciato che descrive l'incremento del potenziale di membrana successivo all'applicazione di uno stimolo ad onda quadra si nota che la variazione di potenziale in risposta a una corrente sotto soglia fa pensare al comportamento di un semplice resistore per entità, ma non per andamento temporale: le **proprietà capacitive della membrana** (assimilabili a quelle di un condensatore in grado di mantenere la separazione tra cariche di segno opposto accumulate sulle armature in numero proporzionale al valore di ogni potenziale dato) riducono la velocità con cui varia il potenziale di membrana in risposta a un impulso di corrente. Quindi, la membrana presenta caratteristiche sia resistive che capacitive: l'iniezione di una corrente costante induce una variazione iniziale del potenziale corrispondente a quella di un elemento capacitivo (separazione di cariche), ma si approssima poi al tracciato di un ipotetico elemento resistivo (flusso ionico), del quale assume ampiezza e pendenza finali.

Il tempo impiegato dal potenziale di membrana a raggiungere il 63% del valore finale costante di potenziale erogato da un elettrostimolatore a onde quadre (ovvero a discendere al 37% di esso) è detto **costante di tempo**.

La resistenza d'ingresso e la capacità della membrana sono proprietà passive che influenzano i segnali elettrici soprattutto a livello del corpo cellulare. La **resistenza assiale** dei dendriti e dell'assoplasma, invece, influenza l'efficienza con cui vengono condotti i segnali elettrici: l'ampiezza di un potenziale elettrotonico sotto soglia che venga condotto lungo i dendriti o l'assone di un neurone decresce progressivamente con la distanza dal suo luogo d'origine. L'entità di tale decremento dipende

dalle proprietà resistive intrinseche del citoplasma e dall'area della sezione del processo (oltre che dalla distanza, ovviamente): quanto minore sarà la sezione dell'assone in ogni segmento tanto maggiore sarà la resistenza assiale, poiché una sezione ampia garantisce un minor numero di collisioni tra ioni.

Lo spazio percorso dall'origine della corrente fino al punto in cui la ddp decade al 37% del valore iniziale definisce la **costante di spazio** di una fibra. Il valore di tale costante dipende anche dalle proprietà di isolamento della membrana della fibra stessa. La costante di spazio è una misura dell'efficienza della conduzione elettrotonica, la quale ha due importanti implicazioni: da una parte, influenza l'integrazione dei segnali a livello della zona d'innescò (**sommazione spaziale**); dall'altra, incide sulla propagazione del potenziale d'azione. In generale, le proprietà passive della membrana e le caratteristiche geometriche dell'assone influenzano la velocità di propagazione del potenziale d'azione.

Per esempio, le fibre con diametro maggiore conducono con velocità più elevata (la resistenza assiale è minore). D'altra parte, la mielinizzazione rappresenta un valido espediente al fine di velocizzare la trasmissione sinaptica, senza aumentare il calibro delle fibre nervose: la guaina mielinica fornisce un mezzo isolante che limita la dispersione di correnti ioniche lungo la membrana (accresce la resistenza della membrana); essa, inoltre, fa aumentare lo spessore della membrana assonale, anche di 100 volte riducendone la capacità. Lungo l'assone la guaina mielinica si interrompe ogni 1-2 mm a livello dei nodi di Ranvier, caratterizzati da un'elevata concentrazione di canali Na^+ voltaggio-dipendenti. La mielinizzazione delle fibre è responsabile della cosiddetta **conduzione saltatoria**: il potenziale d'azione, che si propaga molto rapidamente lungo i tratti internodali per via della bassa capacità della guaina mielinica, rallenta quando deve superare i tratti di membrana nudi dei nodi, che invece hanno una capacità elevata. Di conseguenza, un potenziale d'azione sembra saltare di nodo in nodo.

Come è noto, alterazioni della mielina possono determinare la comparsa di gravi disturbi delle funzioni motorie e sensitive. La malattia di Charcot-Marie-Tooth è la neuropatia periferica ereditaria più comune. Essa è caratterizzata da una velocità di conduzione dei tronchi nervosi periferici particolarmente ridotta e dall'alternarsi di cicli di demielinizzazione e rimielinizzazione. La causa della malattia è la duplicazione del gene PMP22 del cromosoma 17 (codificante una proteina transmembrana della mielina periferica), che determina un aumento dei livelli di proteina prodotta.

Per concludere, possiamo sottolineare il fatto che i potenziali d'azione hanno la particolare proprietà di essere del tutto uniformi. Nel 1920 Edgar Allan, uno dei primi a compiere studi di neurofisiologia a livello cellulare, osservò che "...tutti gli impulsi sono assolutamente uguali..."

Cosa permette a un linguaggio così semplice di mediare informazioni tanto complesse? Sebbene la funzione di ciascun neurone sia in gran parte dovuta alle relazioni anatomiche che esso intrattiene con gli altri neuroni, anche le sue proprietà biofisiche hanno un ruolo cruciale. Se i neuroni che compongono un circuito nervoso possiedono un largo spettro proprietà funzionali diverse, allora anche la capacità di analisi del circuito viene esaltata. Per esempio, il modo in cui ciascun neurone risponde a un certo segnale d'ingresso sinaptico dipende dalle proporzioni dei diversi tipi di canali voltaggio-dipendenti che esso possiede nelle zone di integrazione e di innescò. Cellule caratterizzate da tipi diversi di canali rispondono in modo diverso a un segnale eccitatorio costante: con un solo potenziale d'azione, con una scarica di potenziali di frequenza costante, con un treno di impulsi che può aumentare o diminuire di frequenza...

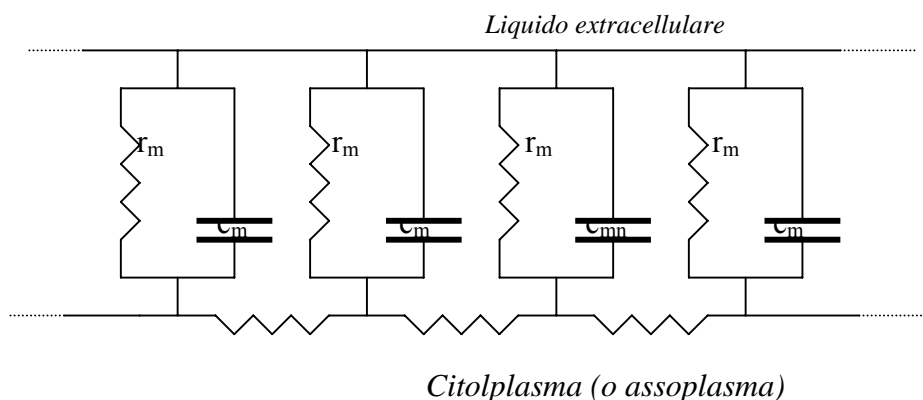
D'altra parte, sebbene il meccanismo di base della genesi dell'impulso nervoso sia stato descritto oltre mezzo secolo fa da Hodgkin e Huxley e risulti universalmente valido per qualsiasi cellula eccitabile, sappiamo oggi che i singoli neuroni del sistema nervoso centrale esprimono una gamma straordinariamente ampia di canali voltaggio dipendenti, a garanzia di una complessità e flessibilità di analisi delle informazioni molto maggiore rispetto a quella dell'assone gigante di Calamaro, dotato di due soli tipi di canali. La diversità dei canali voltaggio-dipendenti per Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , rispetto alle caratteristiche cinetiche, alla sensibilità al voltaggio, alla differente suscettibilità verso gli elementi modulatori (subunità β , γ , δ), può venire ascritta a uno dei seguenti meccanismi genetici: 1) più di un gene può codificare subunità α correlate all'interno di ciascuna classe di canali, 2) gli mRNA che codificano la subunità α possono derivare da splicing alternativi dello stesso trascritto primario, 3) ciascuna delle quattro subunità α che formano un canale può essere codificata da un gene diverso e i prodotti eterogenei si mescolano a formare sottoclassi diverse di canali etero-multimerici, 4) ogni subunità α può accoppiarsi a subunità β , γ o δ diverse, 5) anche la subunità β può essere codificata da geni diversi o essere tradotta a partire da prodotti di splicing alternativi di uno stesso trascritto primario.

Queste sorgenti di diversità conferiscono al sistema nervoso una vasta gamma di opportunità per diversificare le proprietà funzionali dei singoli neuroni e caratterizzare il loro ruolo nella genesi e nella trasmissione degli impulsi nervosi.

CIRCUITO ELETTRICO EQUIVALENTE

Le proprietà funzionali del neurone possono venire rappresentate mediante un modello di circuito elettrico equivalente. La membrana cellulare, intesa come superficie isolante in grado di mantenere separate le cariche, positive da una parte e negative dall'altra, e di custodirle sulle facce citoplasmatica ed extracellulare, è assimilabile a un *condensatore* con capacità C_m . I canali ionici ohmici, che ne fanno un cattivo condensatore, conducendo ioni alla velocità di 10^8 ioni/sec, possono essere rappresentati da *conduttori* (o resistori) caratterizzati da una conduttanza, $\gamma (=1/R)$, e attraversati da una corrente $i = \gamma \cdot V$. Il gradiente di concentrazione degli ioni costituisce la *sorgente di ddp*, mantenuta dalla pompa sodio-potassio che, dunque, rappresenta il generatore di f.e.m. chimica (*batteria*).

Per ogni "segmento" di membrana tutti gli elementi conduttori (o resistori, cioè i canali ionici) attivi e passivi possono essere riuniti in un unico elemento con resistenza r_m , posto in parallelo con un condensatore (c_m) che specifica la capacità di accumulo e separazione di cariche della membrana stessa (di solito $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ in tutte le membrane biologiche).



In questo modo è possibile pensare la membrana come costituita da numerosi segmenti unitari successivi dotati di proprie r_m e c_m : tutti i segmenti sono connessi da un **cortocircuito** (conduttore a resistenza nulla) che rappresenta il *liquido extracellulare* e da un **cortocircuito in serie con resistenze successive** che rappresenta la *resistenza assiale opposta dal citosol* al passaggio della corrente: *quanto minore sarà la sezione dell'assone in ogni segmento tanto maggiore sarà la resistenza assiale*, poiché una sezione ampia garantisce un minor numero di collisioni tra ioni e un maggior numero di vettori di cariche per unità segmentale.