

SNC: CENTRO DI CONTROLLO

COSCIENZA

MEMORIA

PIANIFICAZIONE



RESPIRAZIONE

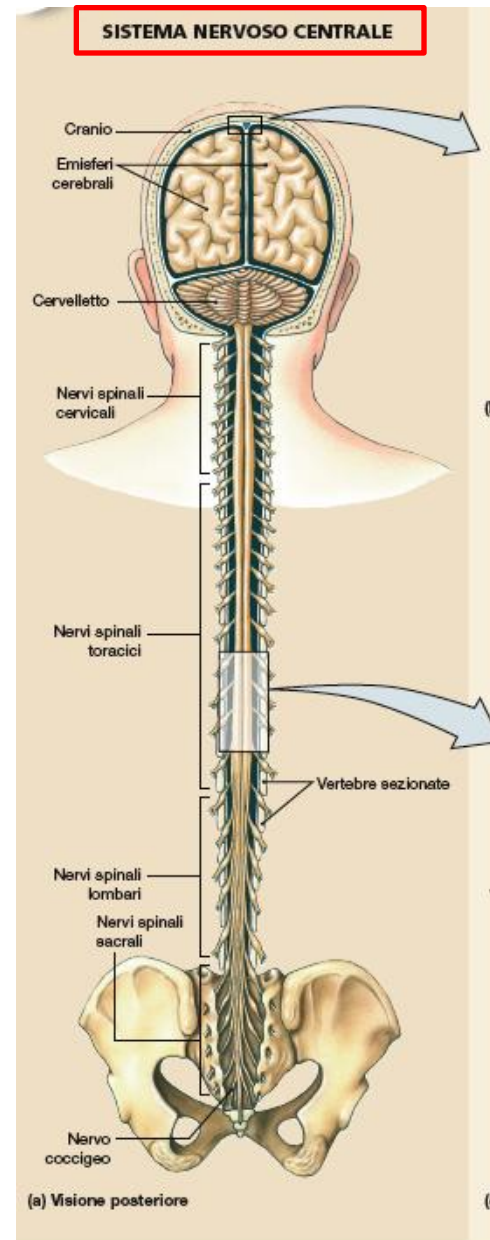
VELOCITA' DEL CUORE

PRESSIONE ARTERIOSA

SISTEMA PERIFERICO: fibre nervose che connettono questo con il resto del corpo

Nei vertebrati
l'**encefalo**
è racchiuso nel
cranio osseo

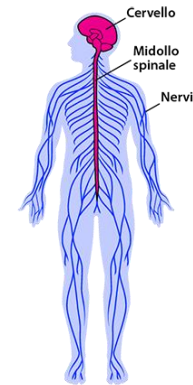
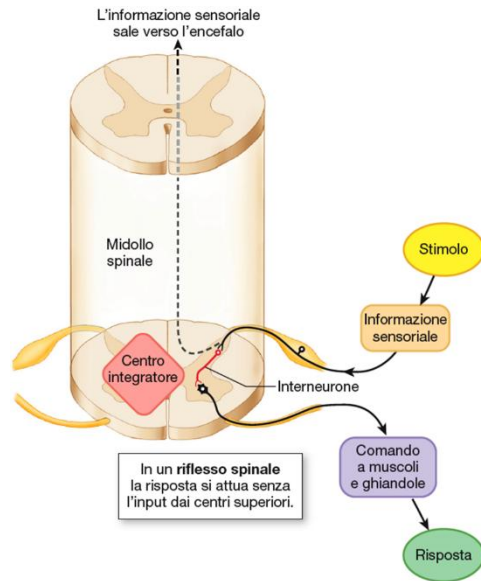
Il **midollo spinale**
decorre in un
canale della
colonna
vertebrale



Sistema nervoso periferico

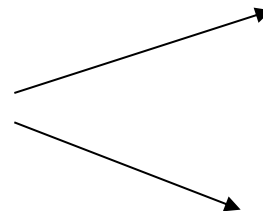
Neuroni sensoriali (afferenti)

monitorano le condizioni all'interno ed esterno del corpo e informano il SNC.



■ Sistema Nervoso Centrale (SNC)
■ Sistema Nervoso Periferico (SNP)

Neuroni efferenti



Sezione motoria somatica
muscoli scheletrici

Sezione autonoma

Trasportano segnali dal SNC per regolare la funzione di:

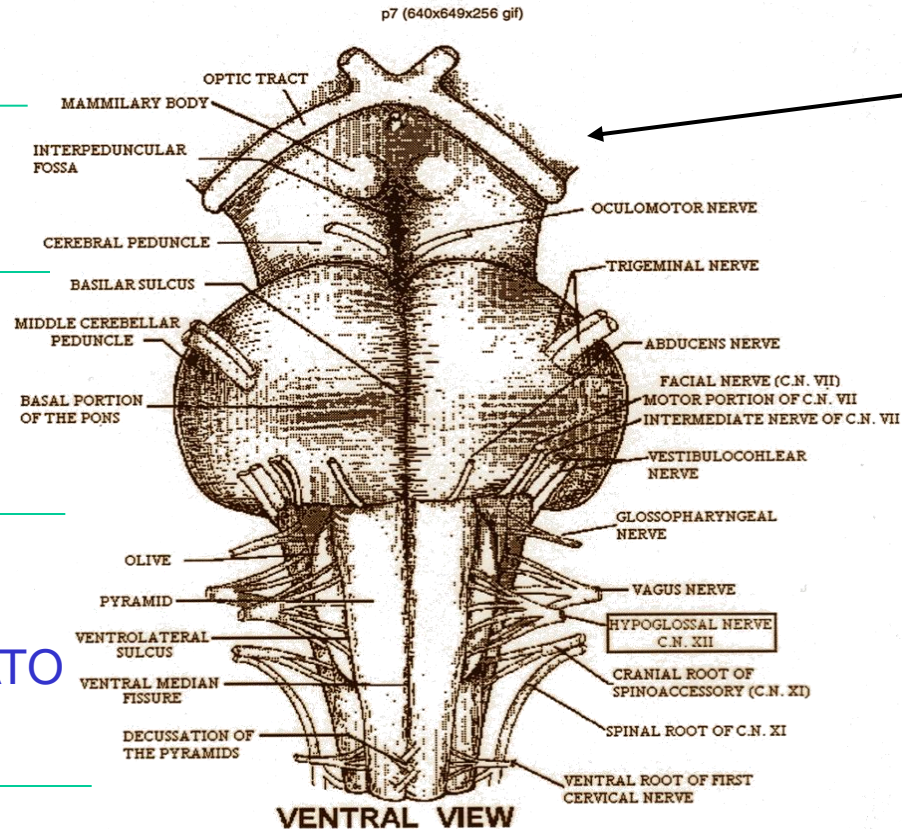
muscolatura liscia
miocardio
ghiandole

Tronco encefalico

MESENCEFALO

PONTE

MIDOLLO ALLUNGATO



Dall'encefalo partono **12 paia di nervi cranici (I-XII)** che permettono l'innervazione della testa e del collo. 10 nascono nel TRONCO ENCEFALICO. All'interno del tronco encefalico nuclei sono coinvolti in:

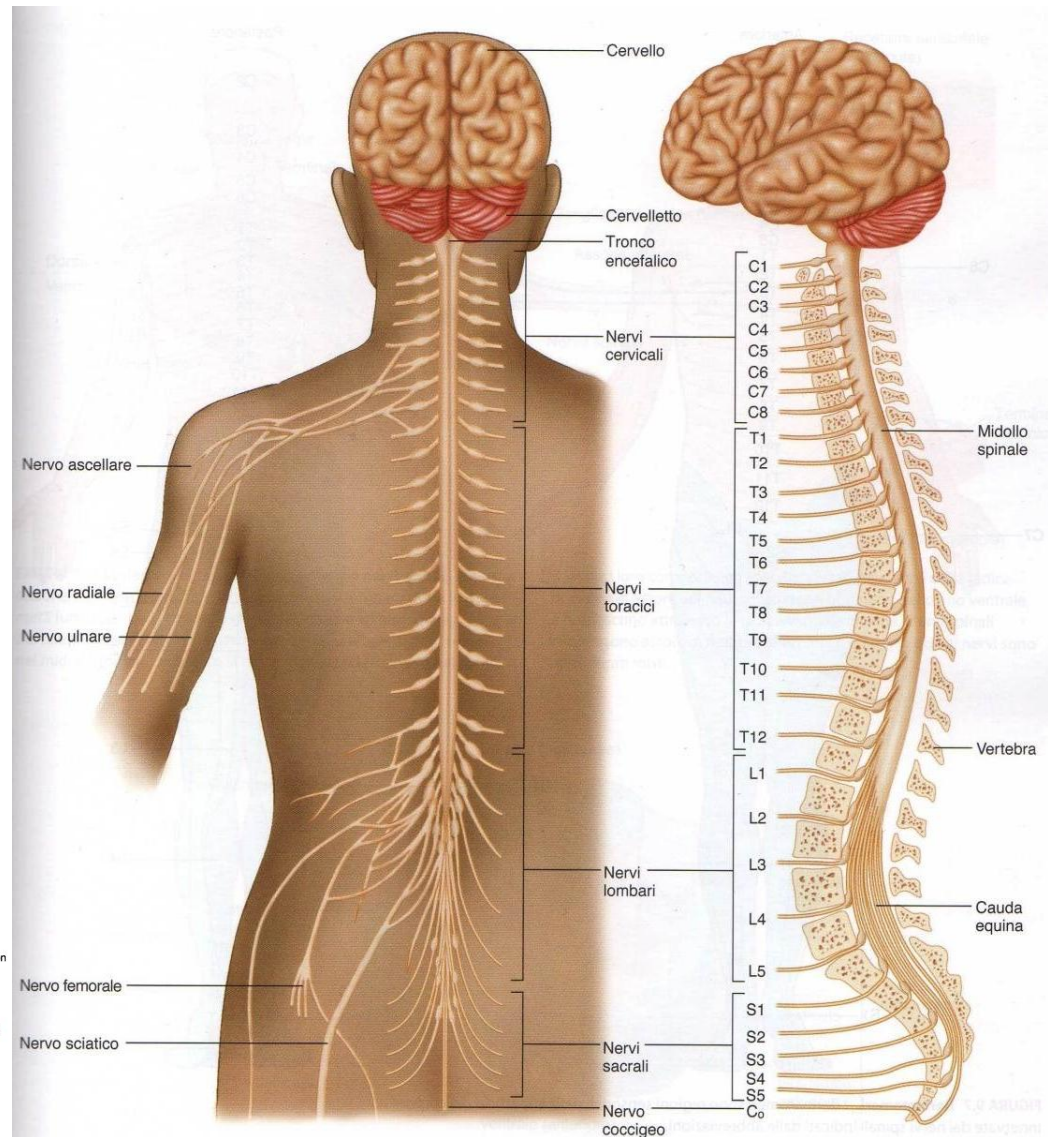
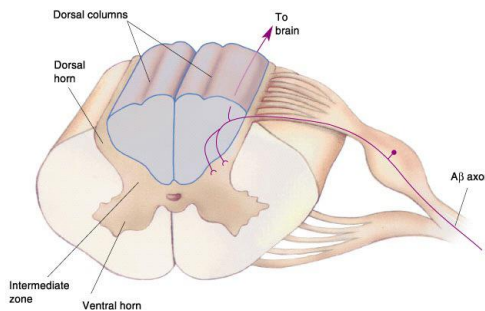
regolazione sonno-veglia, origine del ritmo respiratorio, regolazione della pressione arteriosa, modulazione del dolore.

Dal MIDOLLO SPINALE si dipartono 31 paia di NERVI SPINALI.

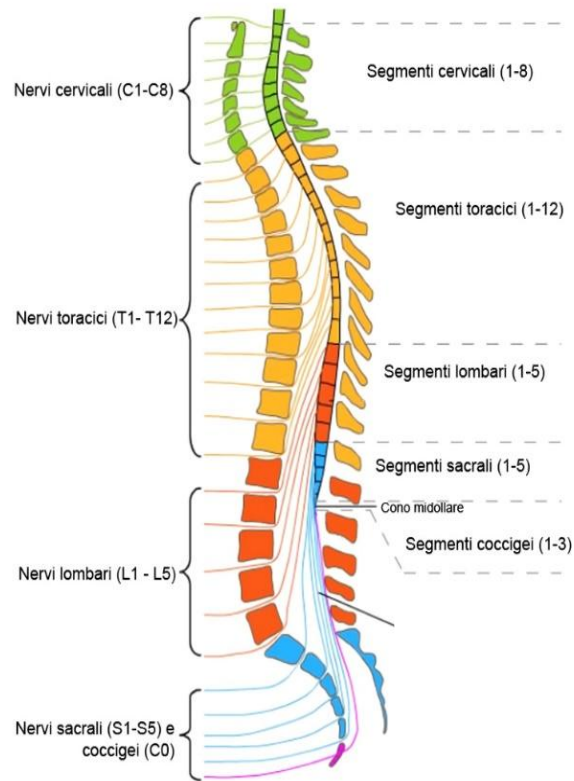
Assoni afferenti ed efferenti viaggiano insieme in nervi spinali separandosi in diversi fasci all'entrata e all'uscita dal midollo spinale

• I nervi spinali sono:

- 8 cervicali
- 12 toracici
- 5 lombari
- 5 sacrali
- 1 coccigeo

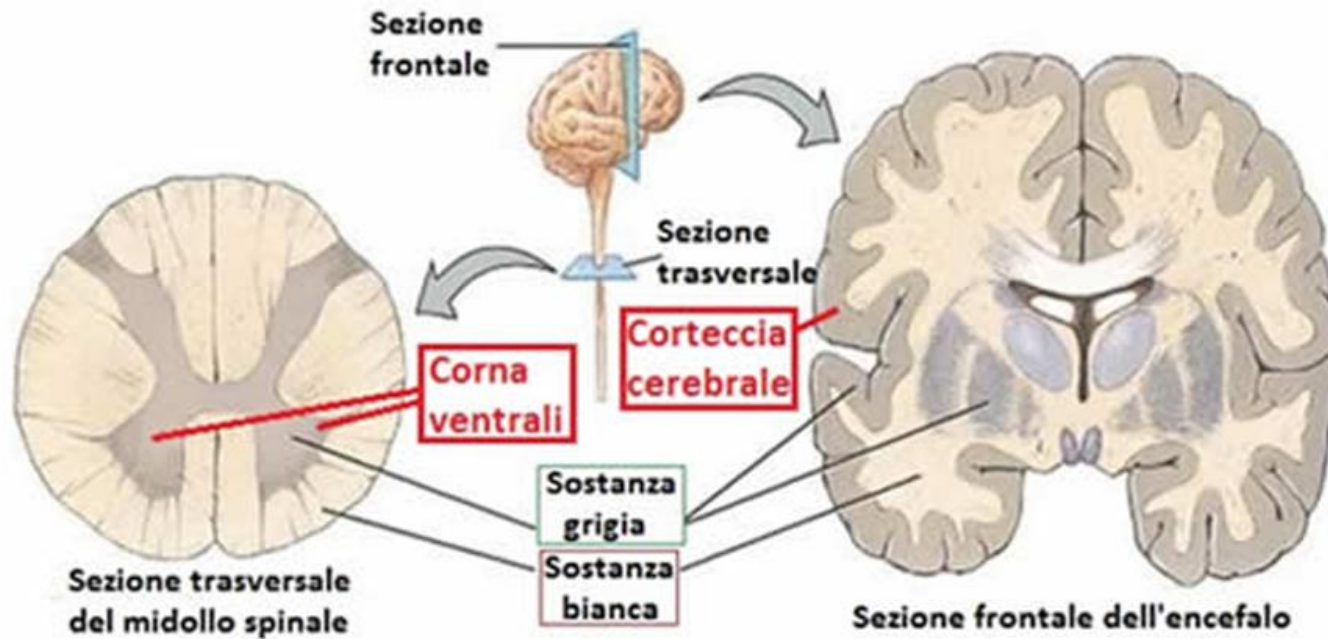


31 paia di nervi spinali



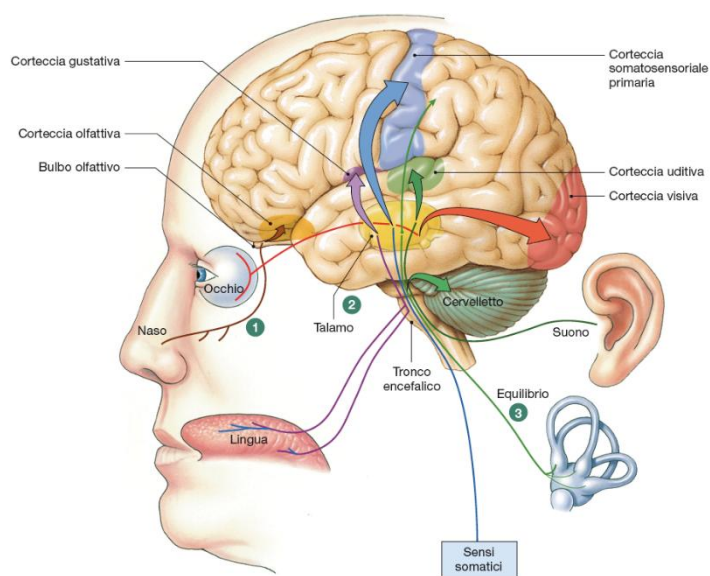
Uno stimolo meccanico applicato ad una zona ristretta della superficie corporea porta a potenziali d'azione condotti in una o al massimo due radici dorsali.

Sostanza grigia e sostanza bianca

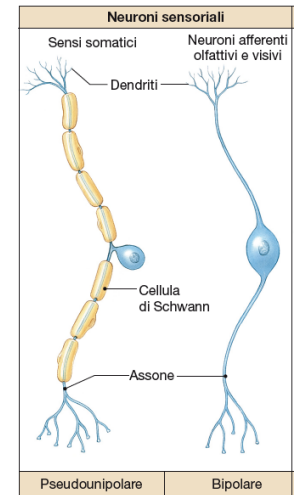
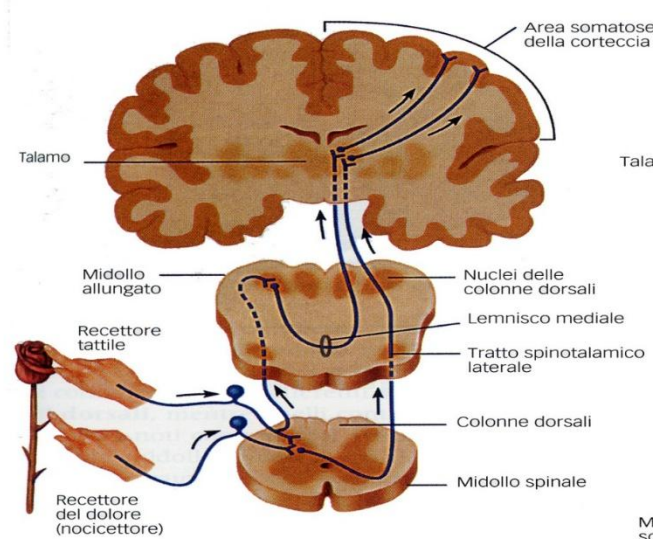


Midollo spinale

Encefalo

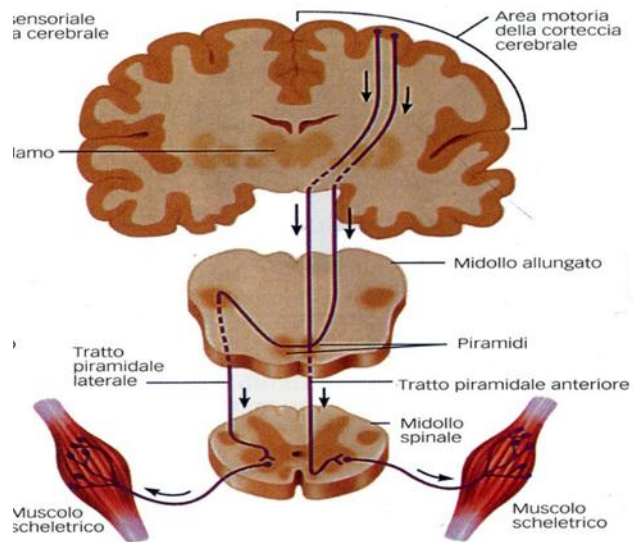


Il SNC riceve gli stimoli



(a) I neuroni pseudounipolari hanno un singolo processo chiamato assone. Durante lo sviluppo, il dendrite si è fuso con l'assone.

(b) I neuroni bipolari hanno due processi più o meno uguali che si dipartono dal corpo cellulare posto al centro.



li elabora
e genera risposte appropriate

Encefalo

Telencefalo (detto comunemente cervello):

-Corteccia cerebrale	Percezione, movimento e coordinazione muscoli volontari
-Nuclei della base	Regolazione movimento
-Sistema limbico	Emozione, memoria, apprendimento

Diencefalo:

Talamo	Stazione di passaggio per informazioni motorie e sensoriali
Ipotalamo	Comportamenti istintivi, secrezione ormonale
epifisi	Secrezione melatonina

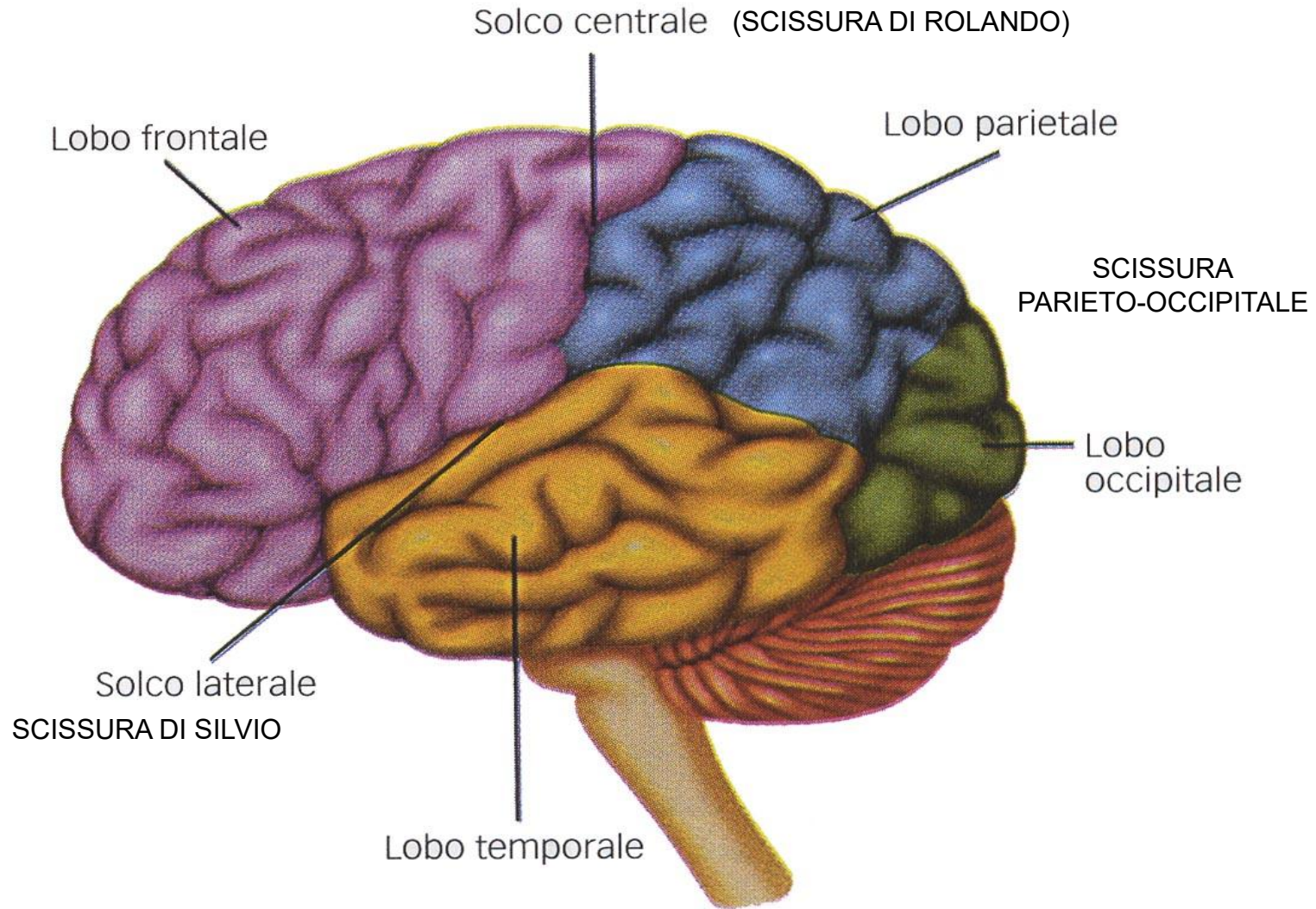
Cervelletto

Coordinazione del movimento

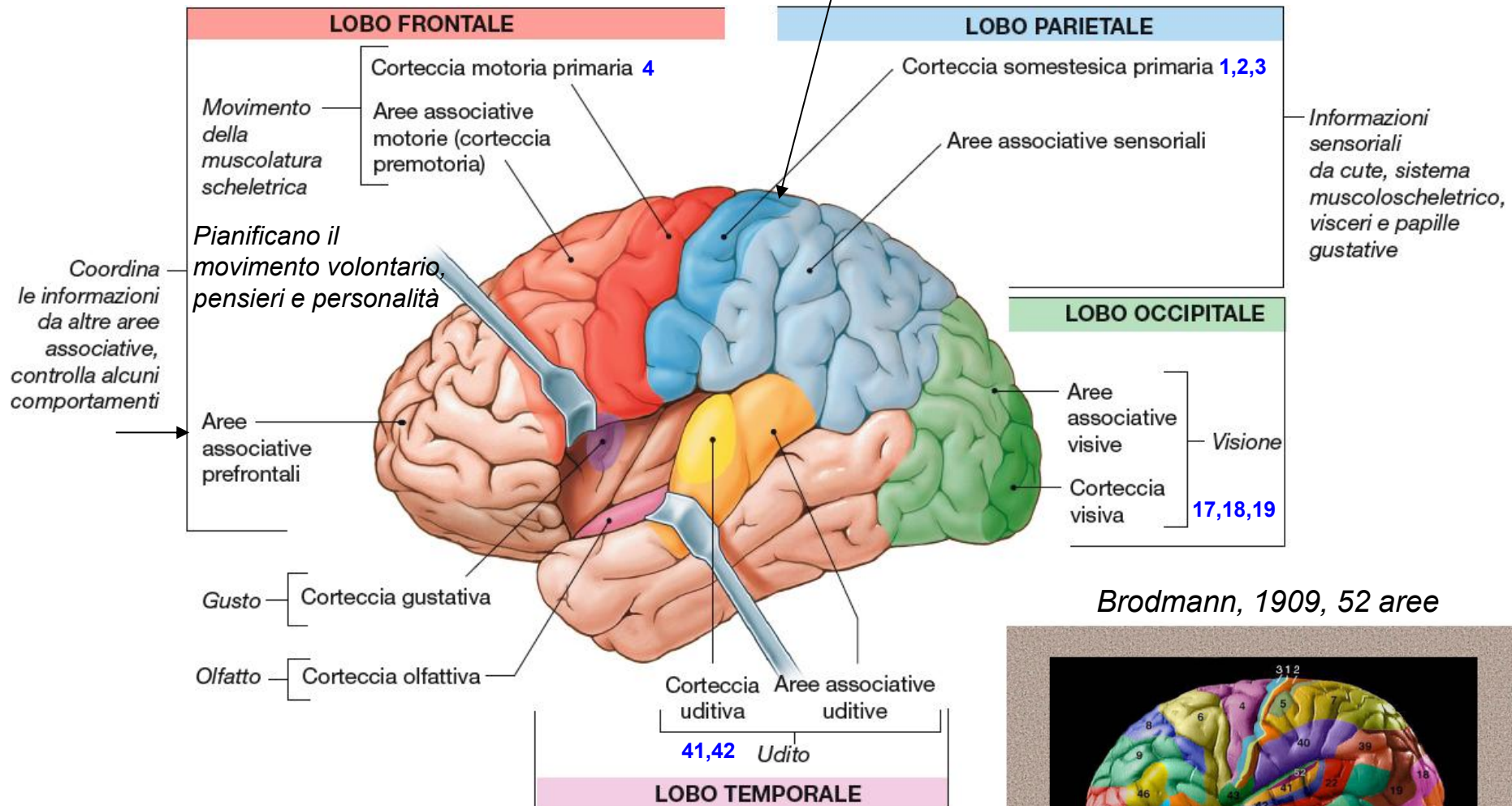
Tronco encefalico:

Mesencefalo	Movimenti oculari, coordinazione riflessi uditivi e visivi
Ponte	Stazione di passaggio tra cervello e cervelletto
Midollo allungato	Controllo del respiro e funzioni viscerali
Sostanza reticolare	Stato di coscienza, cicli sonno-veglia, tono muscolare

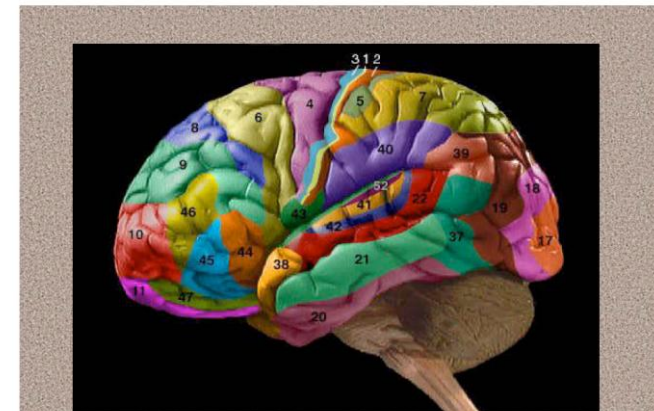
Il cervello è costituito da due emisferi cerebrali suddivisi in LOBI



Le aree funzionali non corrispondono sempre ai lobi anatomici



Brodmann, 1909, 52 aree



L'emisfero **DOMINANTE** è in genere il sinistro, controlla:

- . Linguaggio e parola
- . Scrittura e lettura
- . Calcolo matematico
- . Abilità logiche
- . Controllo motorio della parte opposta del corpo

Il destro controlla:

- . Percezione spaziale e orientamento
- . Creatività e immaginazione
- . Capacità musicali e artistiche
- . Intuizione e riconoscimento delle emozioni

Diverse strategie utilizzate da uomini e donne ad es. nel ricordare eventi emozionali

- Il cervello degli uomini è più lateralizzato, meno connessioni tra gli emisferi
- Negli uomini attivazione del giro ippocampale SX
- Nelle donne attivazione della corteccia prefrontale e corteccia insulare DX

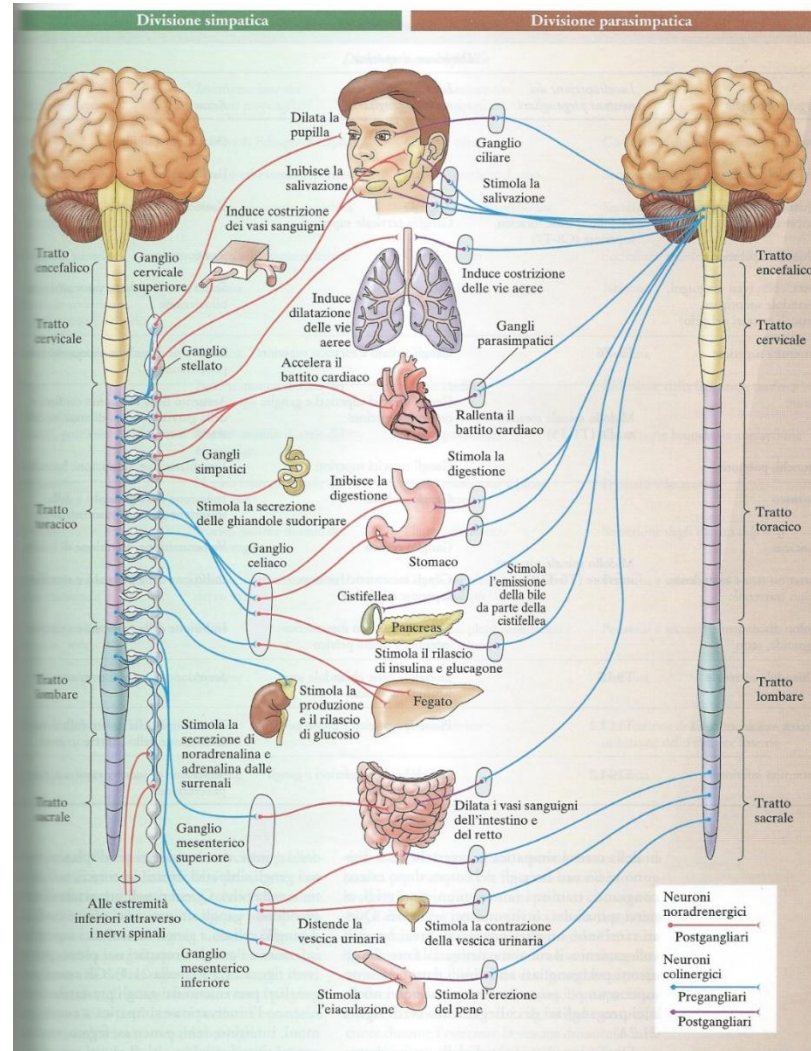


L'emisfero DX, legato alle abilità spaziali e visuo-motorie, tende ad essere più dominante negli uomini rispetto alle donne. Le donne sembrano avere maggiori facilità nel linguaggio, comprensione emotiva

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO:

Simpatico

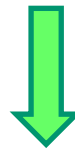
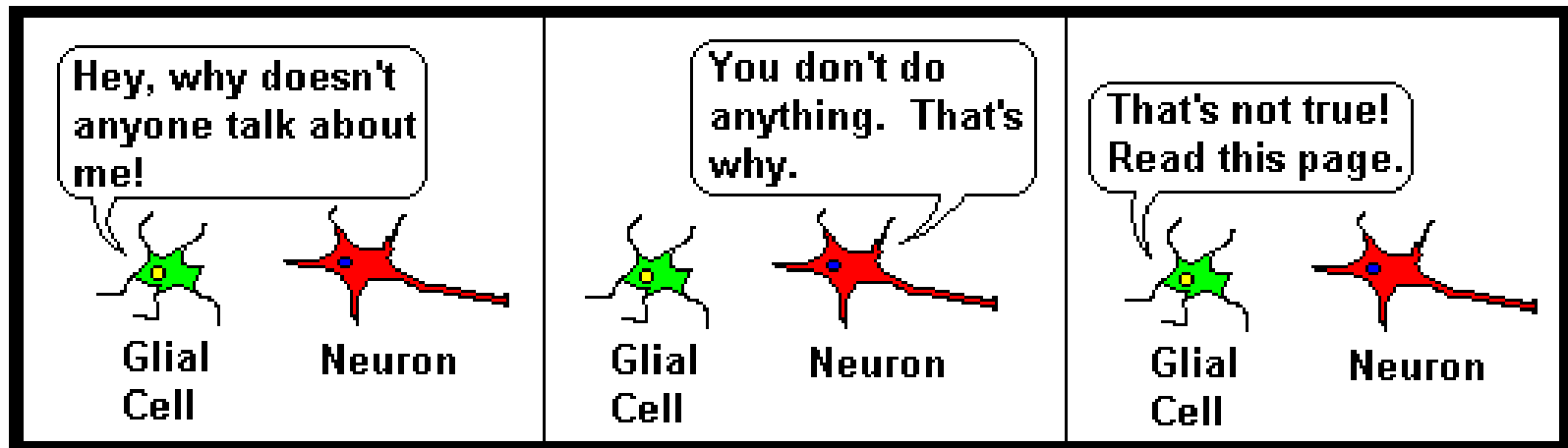
Parasimpatico



Al SNA appartengono i neuroni che controllano la contrazione dei muscoli lisci, del muscolo cardiaco e l'attività secretoria delle ghiandole.

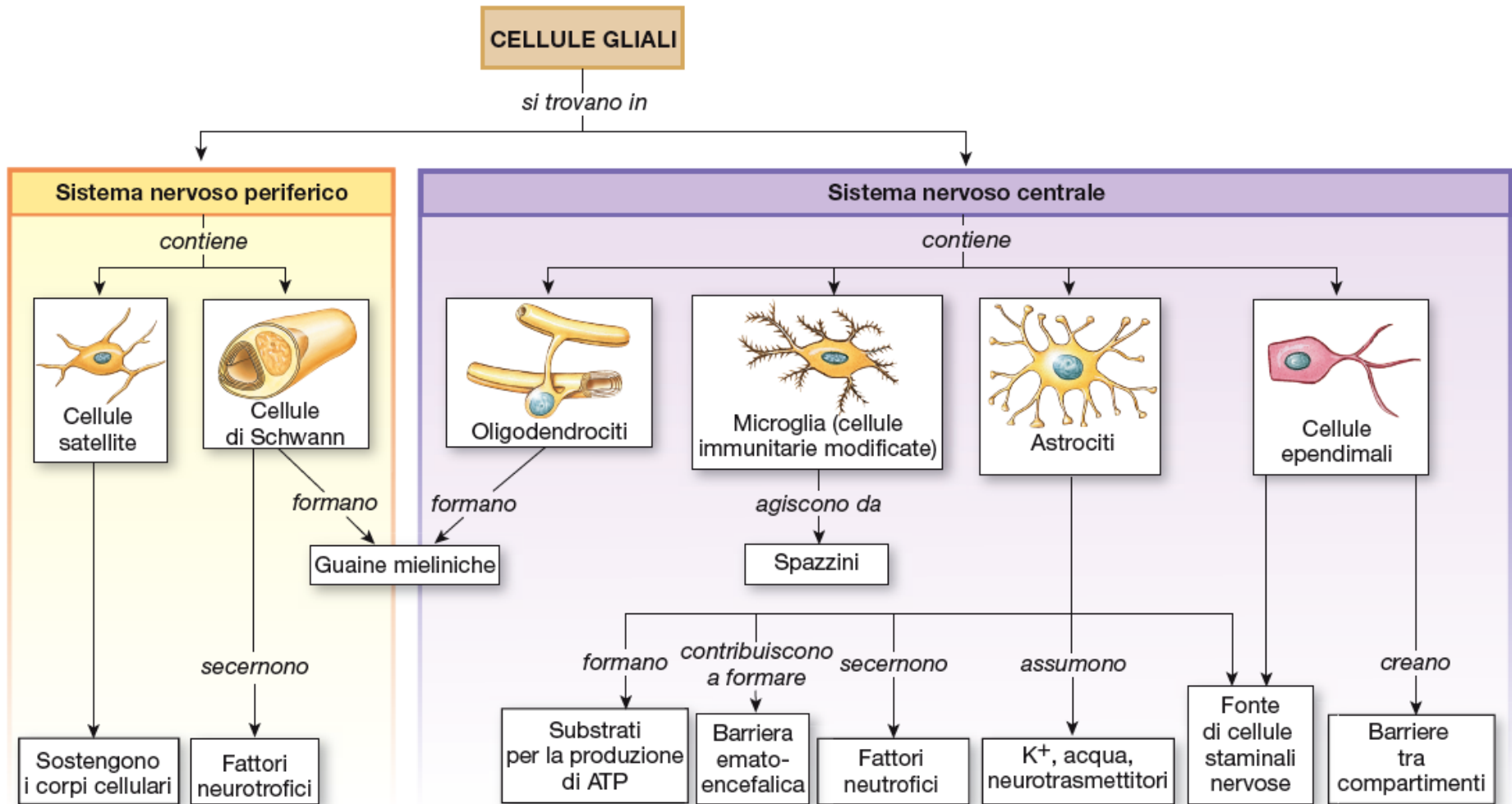
Fibre pregangliari rilasciano ACh, le postgangliari parasimpatiche ACh, le postgangliari simpatetiche NA.

Le cellule della glia, «eroi» dimenticati

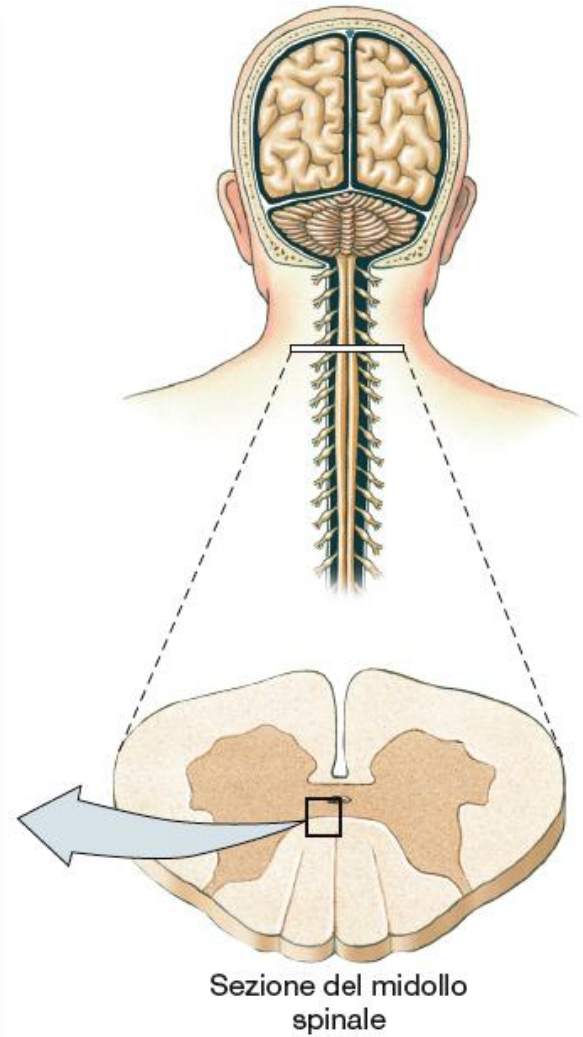
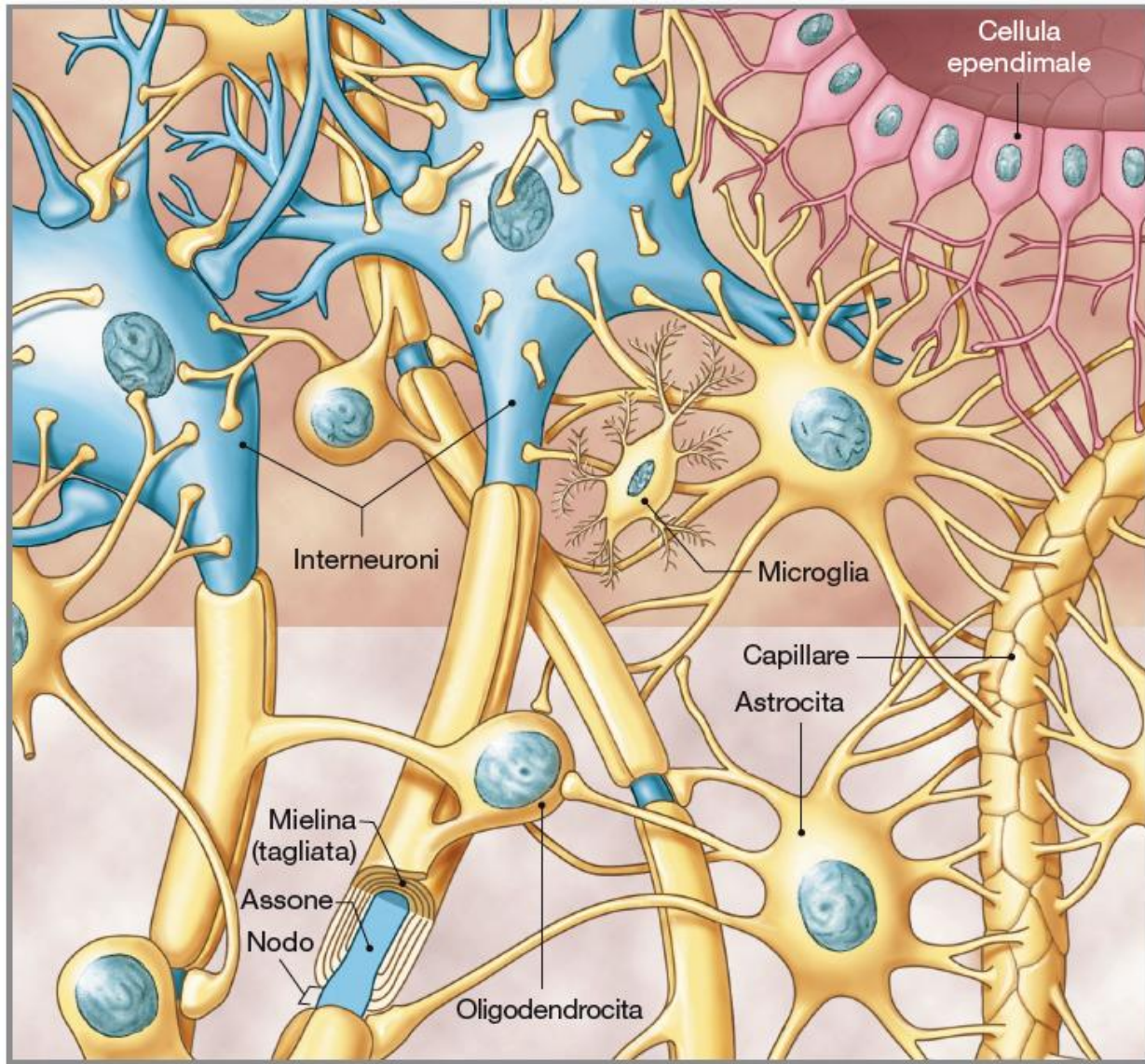


Cellule gliali

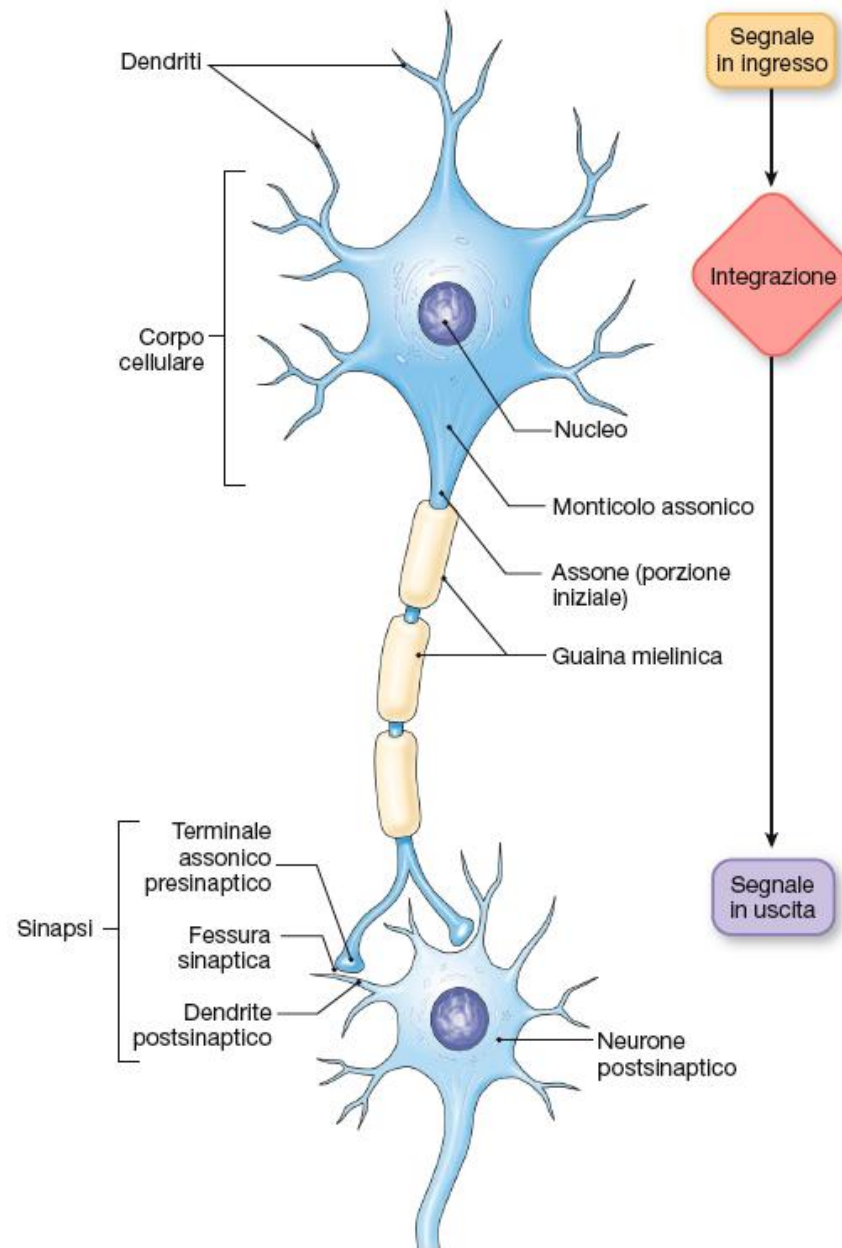
- cellule più piccole dei neuroni ma con complessi prolungamenti
- non sono in grado di produrre potenziali d'azione ma hanno canali ionici voltaggio-dipendenti e ligando-dipendenti
- regolano la composizione ionica del liquido extracellulare
- sono capaci di riprodursi anche nell'adulto
- durante lo sviluppo del SN guidano la migrazione dei neuroni
- possiedono trasportatori per neurotrasmettitori



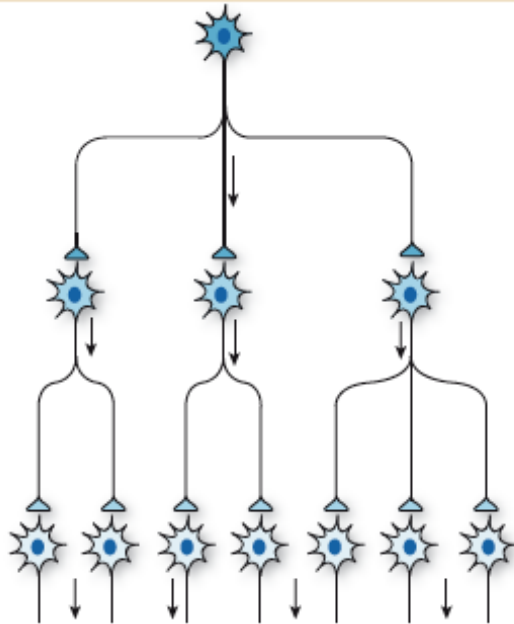
(b) Le cellule gliali e le loro funzioni



(a) Cellule gliali del sistema nervoso centrale

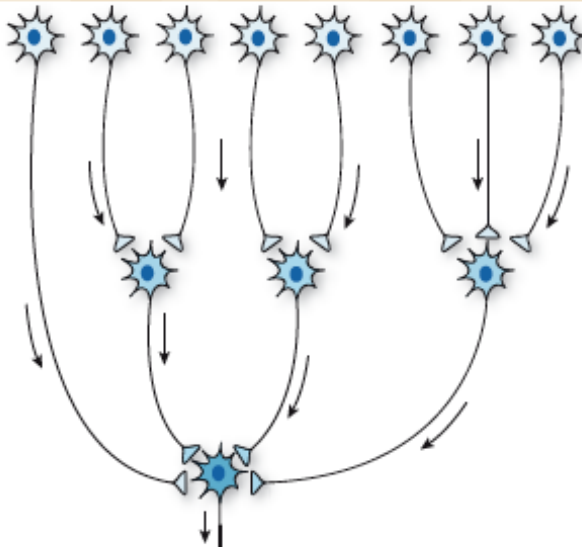


(a) In un **circuito divergente**, un neurone presinaptico si ramifica andando a influenzare un gran numero di neuroni postsinaptici.

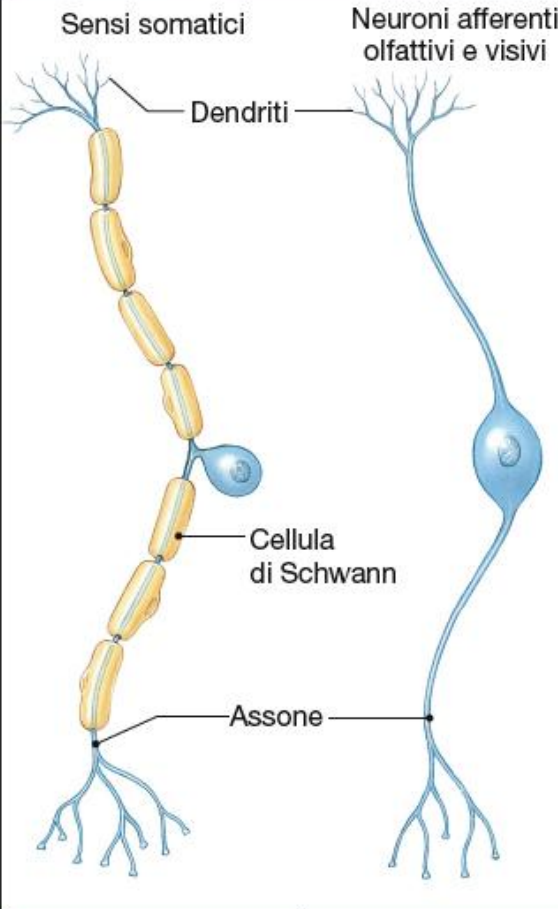
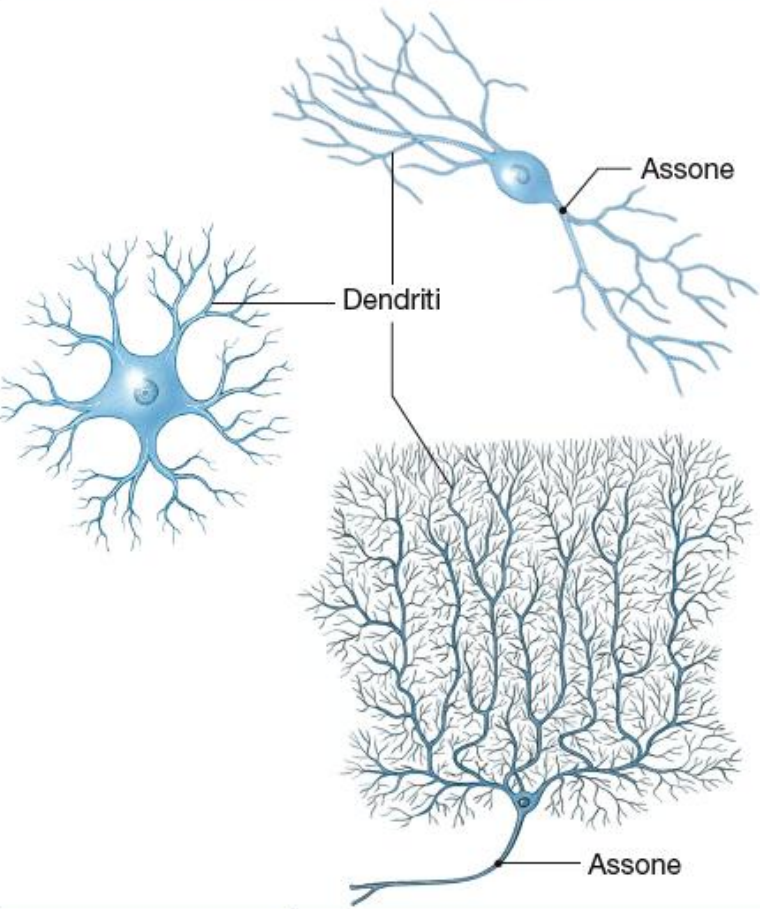
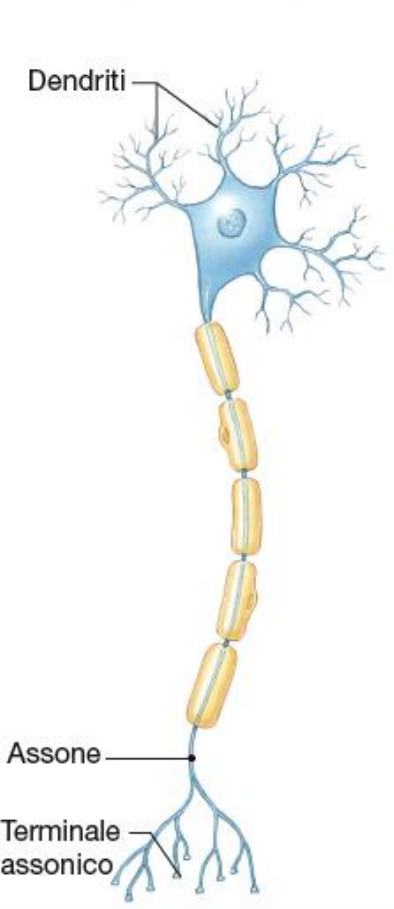


CIRCUITO DIVERGENTE

(b) In un **circuito convergente**, molti neuroni presinaptici convergono, influenzando così pochi neuroni postsinaptici.



CIRCUITO CONVERGENTE

Neuroni sensoriali		Interneuroni del SNC		Neuroni efferenti
Sensi somatici Neuroni afferenti olfattivi e visivi 				
Pseudounipolare	Bipolare	Anassonico	Multipolare	

(a) I neuroni pseudounipolari hanno un singolo processo chiamato assone. Durante lo sviluppo, il dendrite si è fuso con l'assone.

(b) I neuroni bipolari hanno due processi più o meno uguali che si dipartono dal corpo cellulare posto al centro.

(c) Gli interneuroni anassonici del SNC non hanno assoni evidenti.

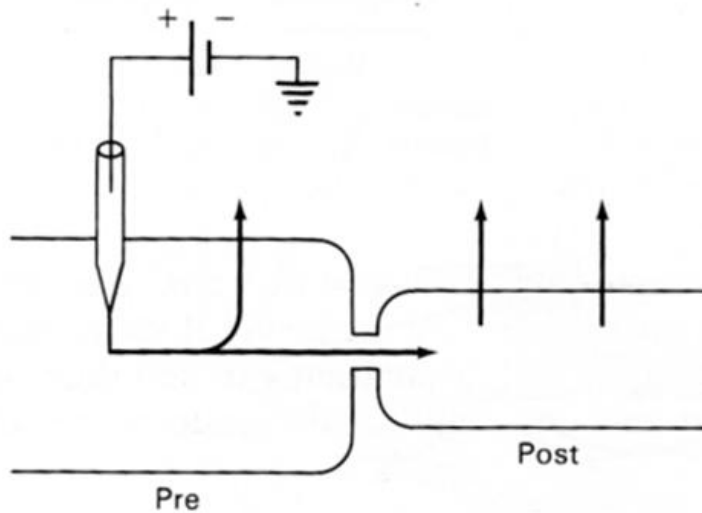
(d) Gli interneuroni multipolari del SNC sono molto ramificati, ma non hanno processi lunghi.

(e) Un neurone efferente multipolare tipico ha dai 5 ai 7 dendriti, ognuno dei quali si ramifica da quattro a sei volte. Ogni singolo, lungo assone si può ramificare più volte e finisce con delle dilatazioni, i terminali assonici.

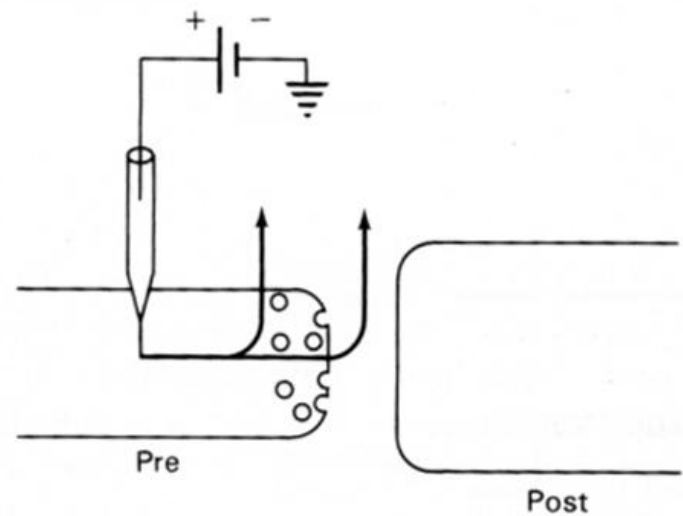
Sinapsi elettriche: alta velocità di trasmissione, attività stereotipata

Sinapsi chimiche: eccitatorie o inibitorie, più flessibili

A Electrical



B Chemical

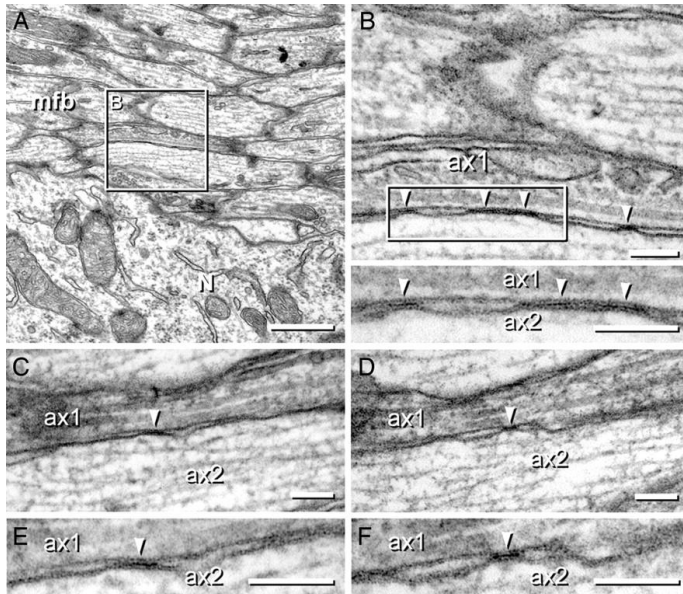


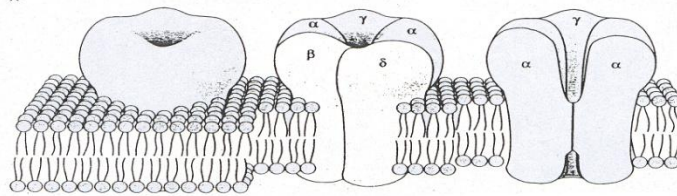
Nel 1972 Sloper pubblicava un articolo sulla presenza di sinapsi elettriche nella corteccia di primati.

Fino ad allora tali sinapsi, **dendro-dendritiche e dendro-somatiche**, si pensava che fossero caratteristiche di invertebrati o vertebrati in basso nella scala evolutiva. Sono state individuate anche **sinapsi elettriche tra terminali assonici e somo-somatiche**.

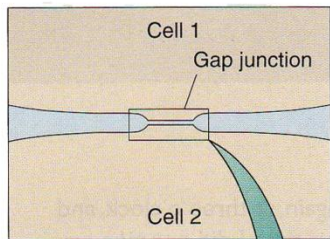
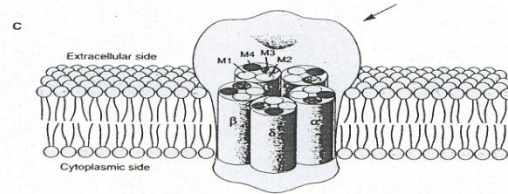
Condividono lo stato della cellula accoppiata

Sinapsi elettriche sono in genere caratteristiche di alcuni neuroni che sono anche coinvolti in sinapsi chimiche.





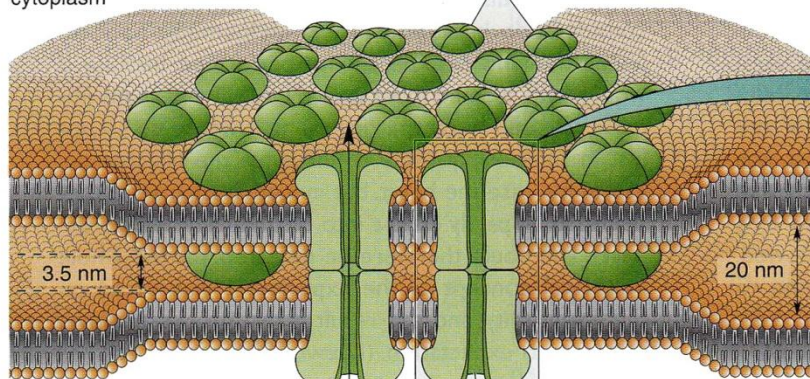
Ligand-gated channels



(a)

Cell 1
cytoplasm

Gap junction channels

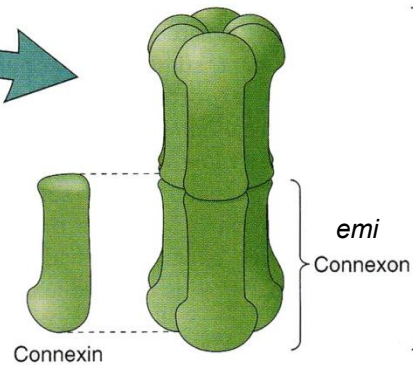


Cell 2
cytoplasm

Ions and
small molecules

Channel formed by pores
in each membrane

(b)



(c)

Gap junctions

Proprietà	Sinapsi elettriche	Sinapsi chimiche
Distanza tra membrane pre- e post-	3.5 nm	30-50 nm
Continuità citoplasmatica	sì	no
Componenti ultrastrutturali	canali di giunzione	zone attive, vescicole, recettori post-sinaptici
Mediatori di trasmissione	corrente ionica	mediatore chimico
Ritardo sinaptico	virtualmente assente	0.3-5 ms
Direzione di trasmissione	uni- e bi- direzionale	unidirezionale

- Le **SINAPSI ELETTRICHE** favoriscono la rapida diffusione di segnali, ciò sincronizza l'attività di una rete.
- Permettono la diffusione di molecole che fungono da segnali chimici tra cellule adiacenti (ioni, ATP, IP_3)
- Il loro *pattern* di espressione può variare nello sviluppo

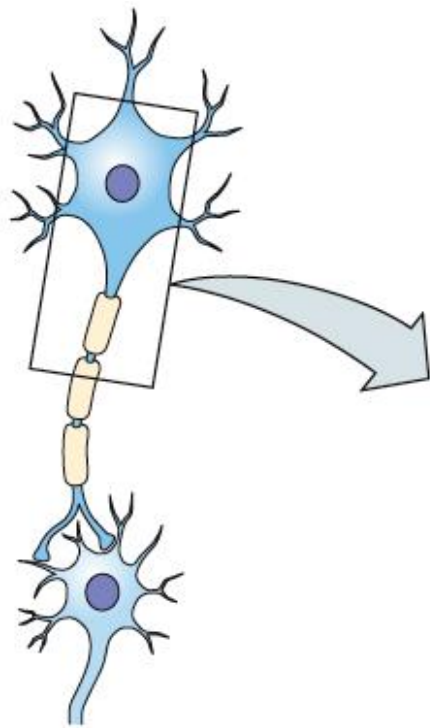
Troviamo sinapsi elettriche in:

cellule nervose (Cx36, Cx45, Cx50, Cx57)

cellule gliali

muscolo cardiaco e liscio

Segnali come un abbassamento del pH o l'incremento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} in una delle due cellule inducono la chiusura del canale. Modulate da neurotrasmettitori



SINAPSI CHIMICHE

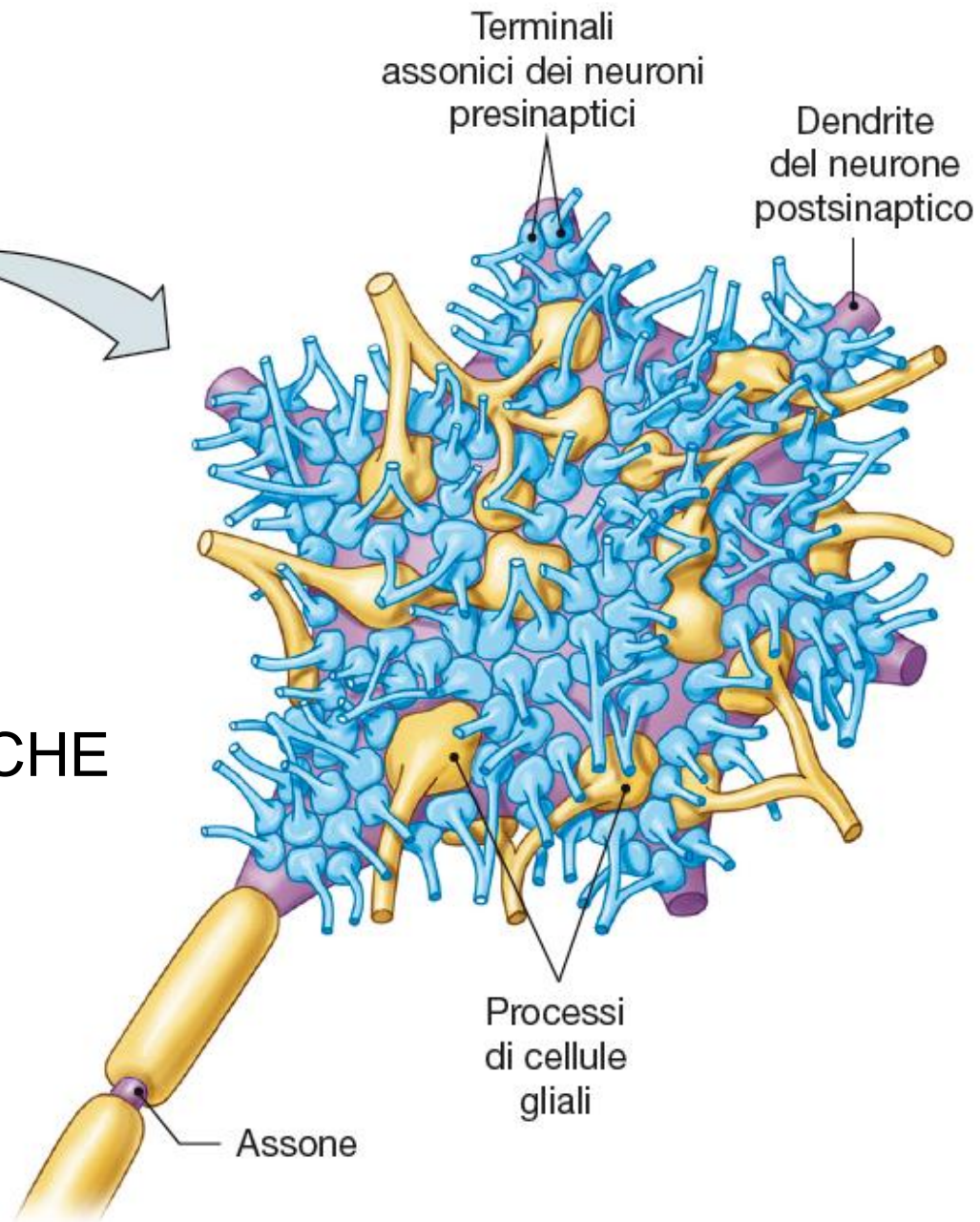
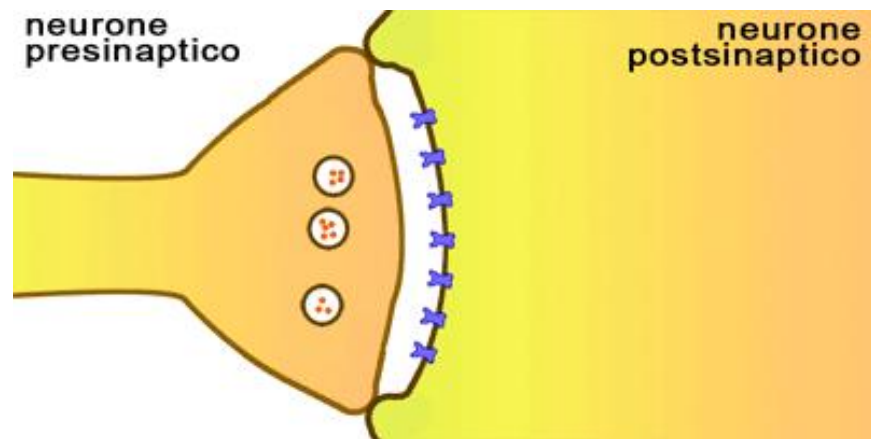
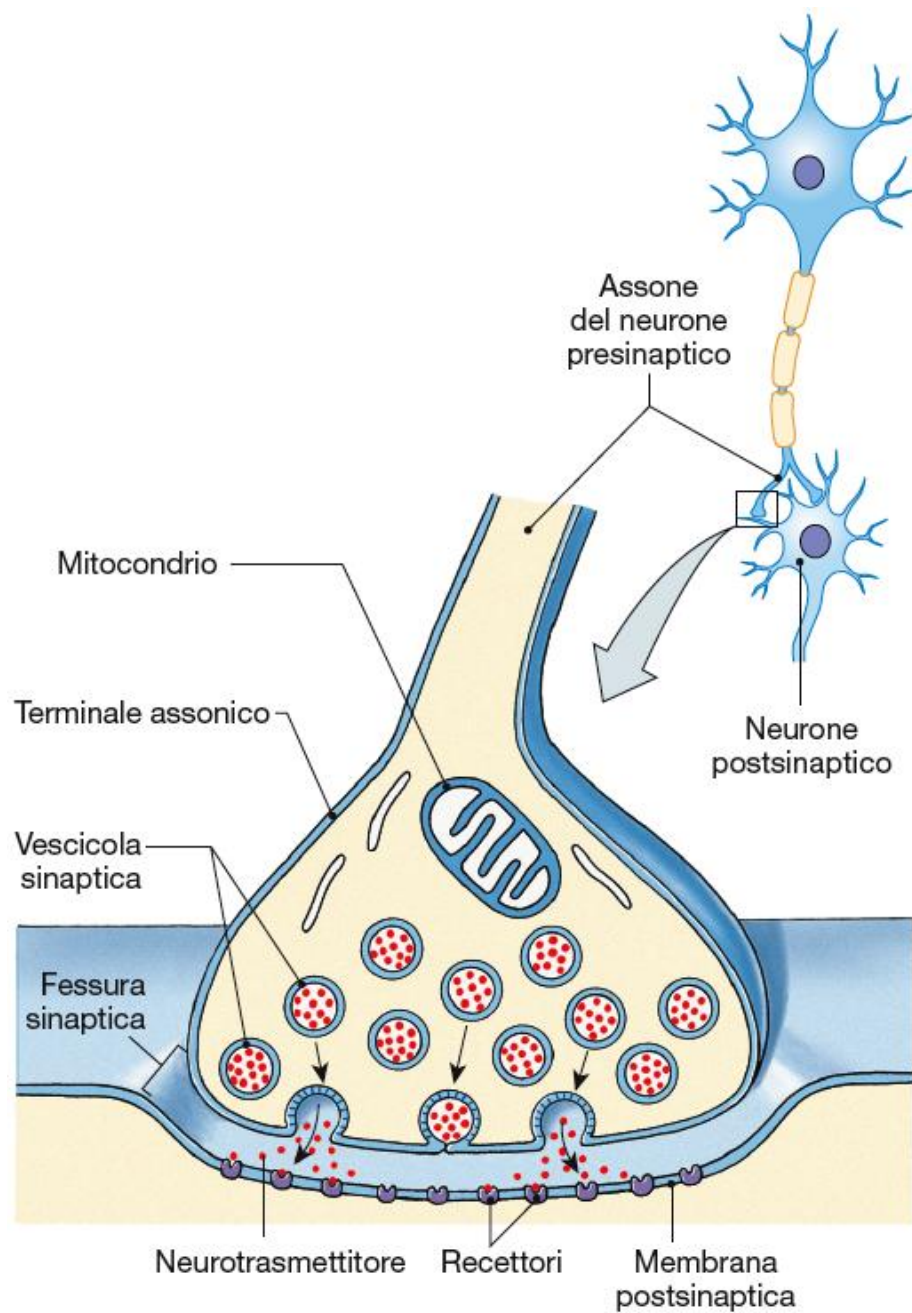
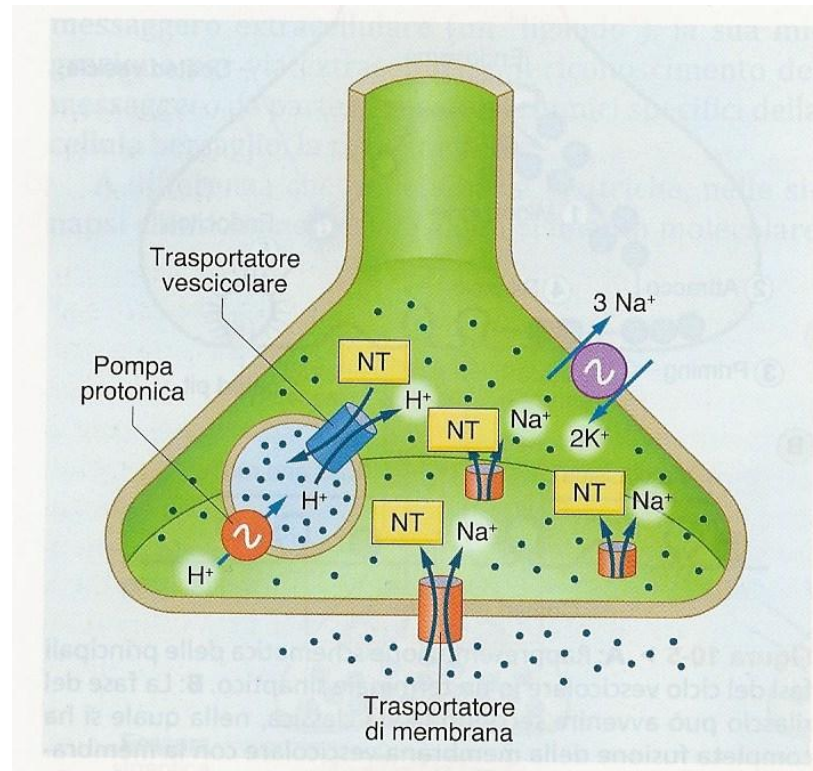


Figura 8.26



Controtrasporto H^+ -dipendente
grazie alla pompa protonica H^+

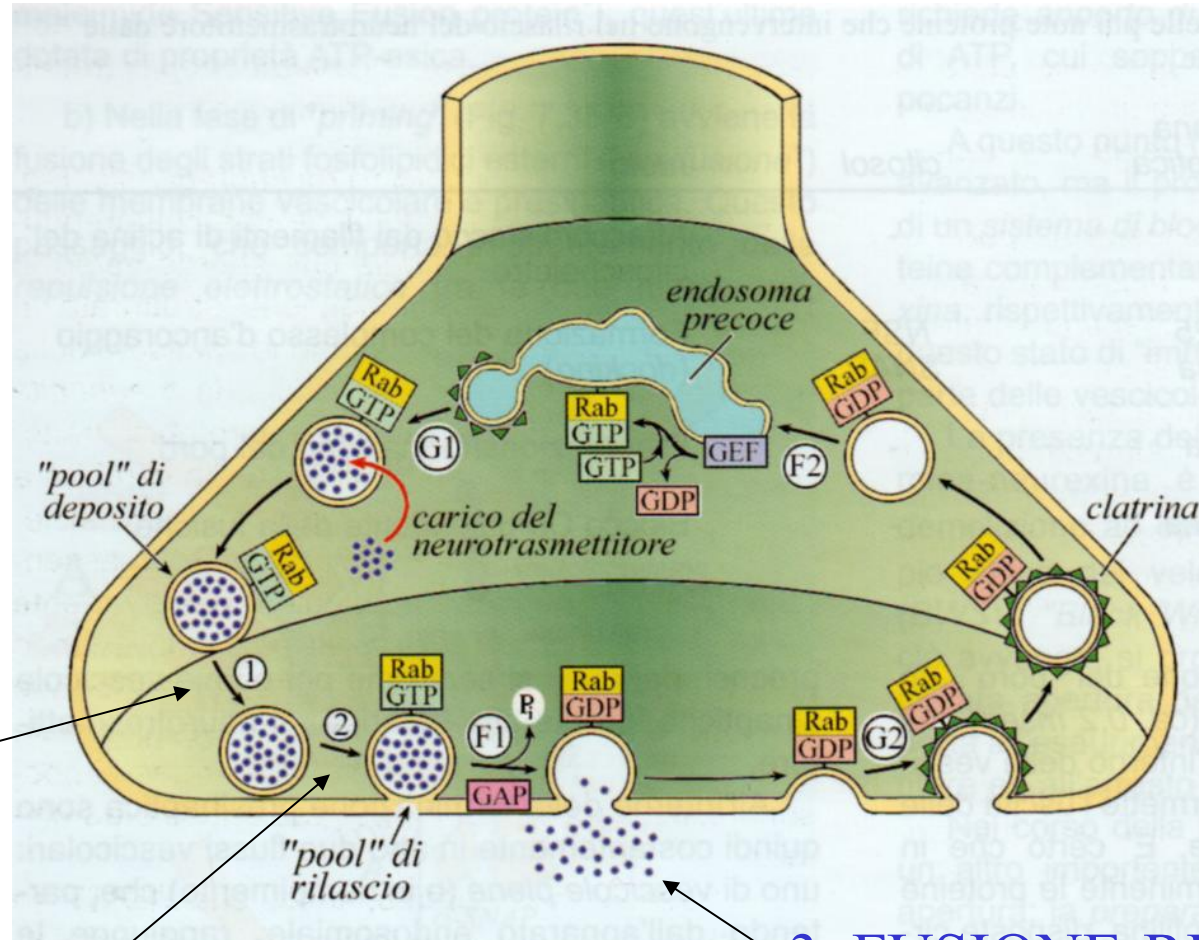


Perchè conservare il neurotrasmettitore in vescicole?

- Protezione da degradazione, hanno la funzione di contenere il neurotrasmettitore
- Garantiscono un meccanismo di regolazione
- Il neurotrasmettitore può essere trasferito alle zone attive

Sequenza della secrezione di neurotrasmettitore

1. DOCKING - attracco delle vescicole



2. PRIMING - fase di ancoraggio

3. FUSIONE-RILASCIO

Particolare di vescicola sinaptica

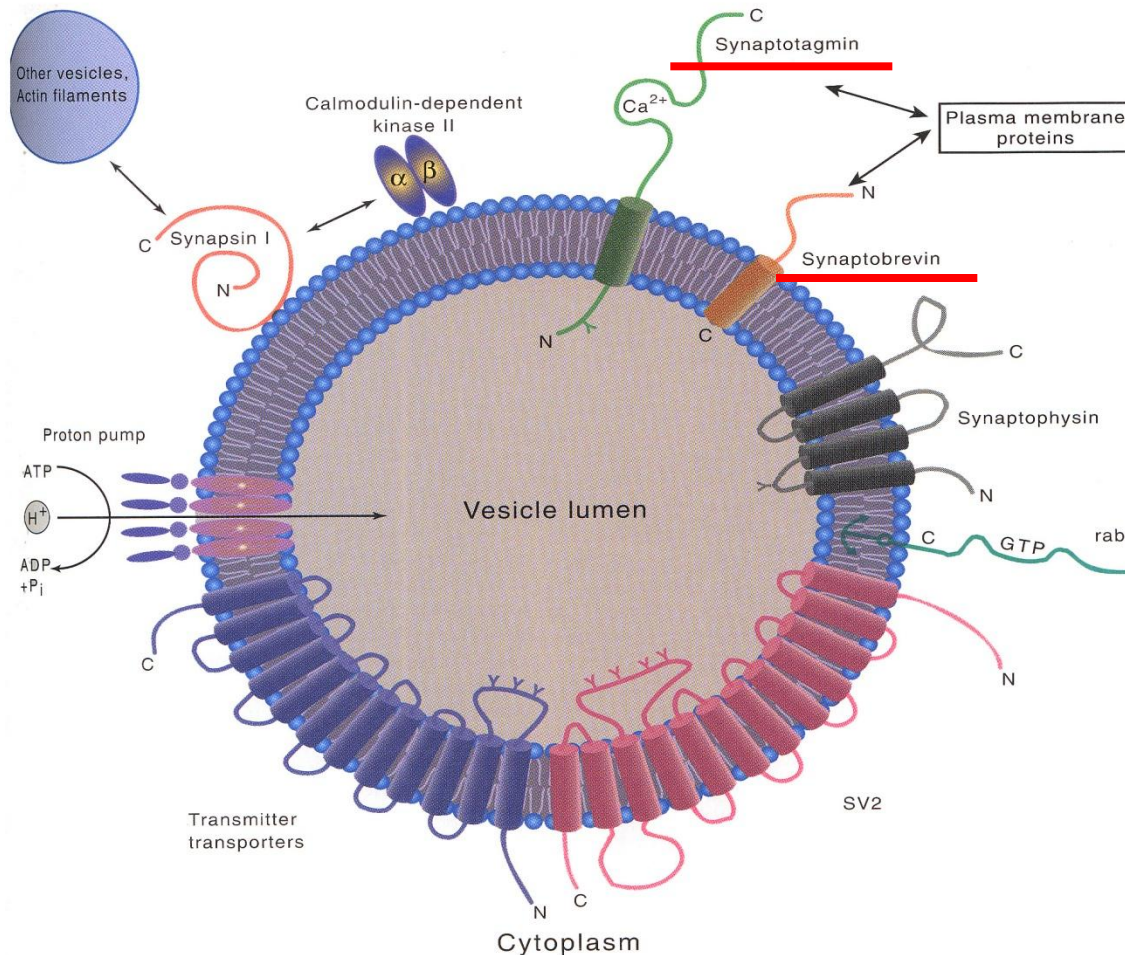
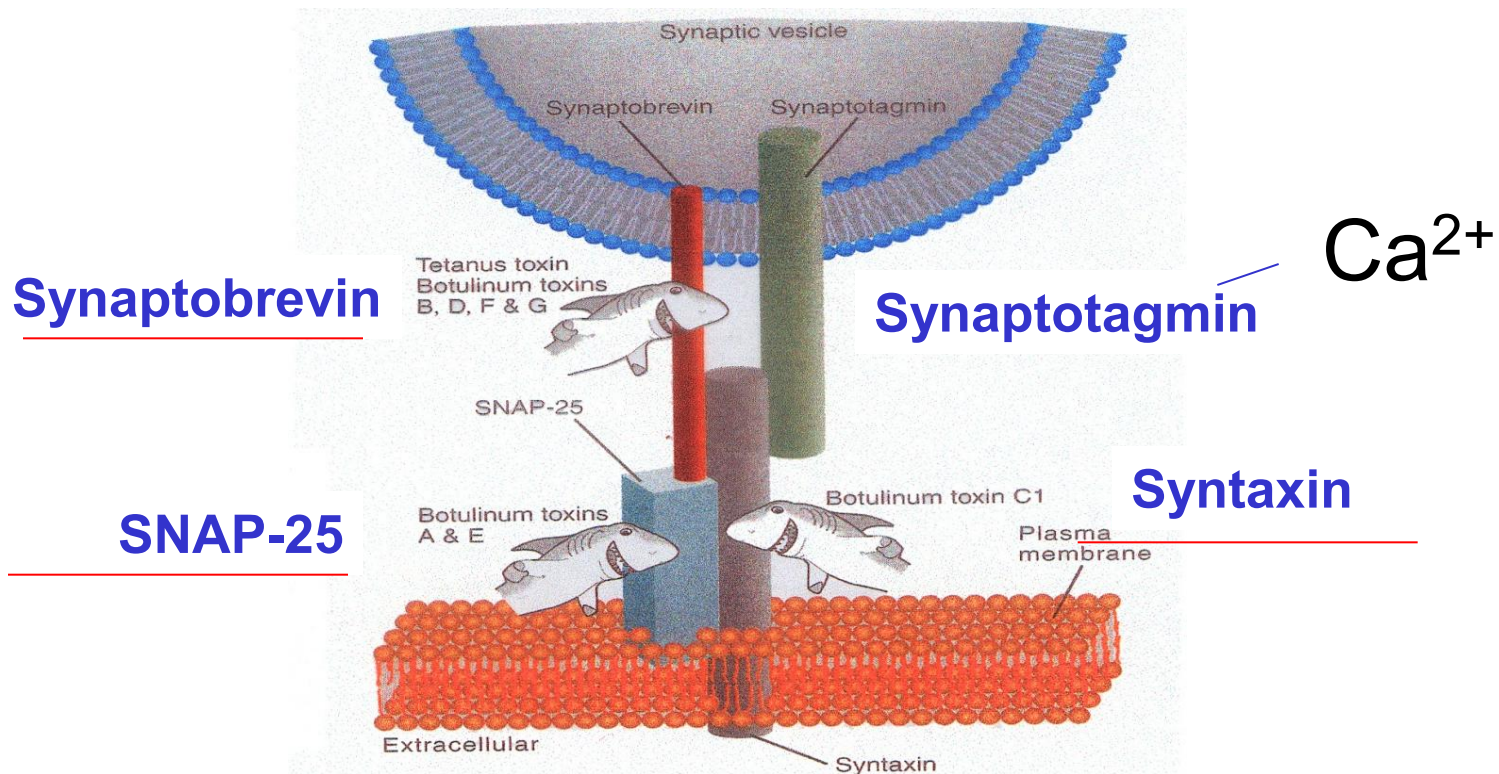


FIGURE 7.4 Schematic representation of the structure and topology of the major synaptic vesicle membrane proteins (see also Table 7.1). N, amino, and C, carboxy termini.

N.B. La SINAPSINA è una proteina citoplasmatica che, nella sua forma **defosforilata**, mantiene le vescicole adese ai filamenti di actina. L'ingresso di Ca^{2+} induce fosforilazione della proteina ad opera della protein chinasi Ca^{2+} /calmodulina dipendente

Studi biochimici hanno identificato complessi proteici coinvolti nell'ancoraggio delle vescicole sinaptiche



La **sinaptotagmina** è un sensore per il Ca^{2+} , il legame di Ca^{2+} aumenta l'affinità con la syntaxina. L'assenza di sinaptotagmina non blocca l'esocitosi ma inibisce un'esocitosi rapida.

Sinaptobrevina, SNAP-25 e syntaxina sono target di neurotossine (tossina del tetano, tossina botulinica) prodotte da batteri del genere *Clostridium*.

- 1 Un potenziale d'azione depolarizza un terminale assonico.
- 2 La depolarizzazione apre i canali per il Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e il Ca^{2+} entra nella cellula.
- 3 L'ingresso del calcio provoca l'esocitosi del contenuto della vescicola sinaptica.
- 4 Il neurotrasmettitore diffonde attraverso la fessura sinaptica e si lega ai recettori sulla cellula postsinaptica.
- 5 Il legame del neurotrasmettitore con i recettori avvia una risposta nella cellula postsinaptica.

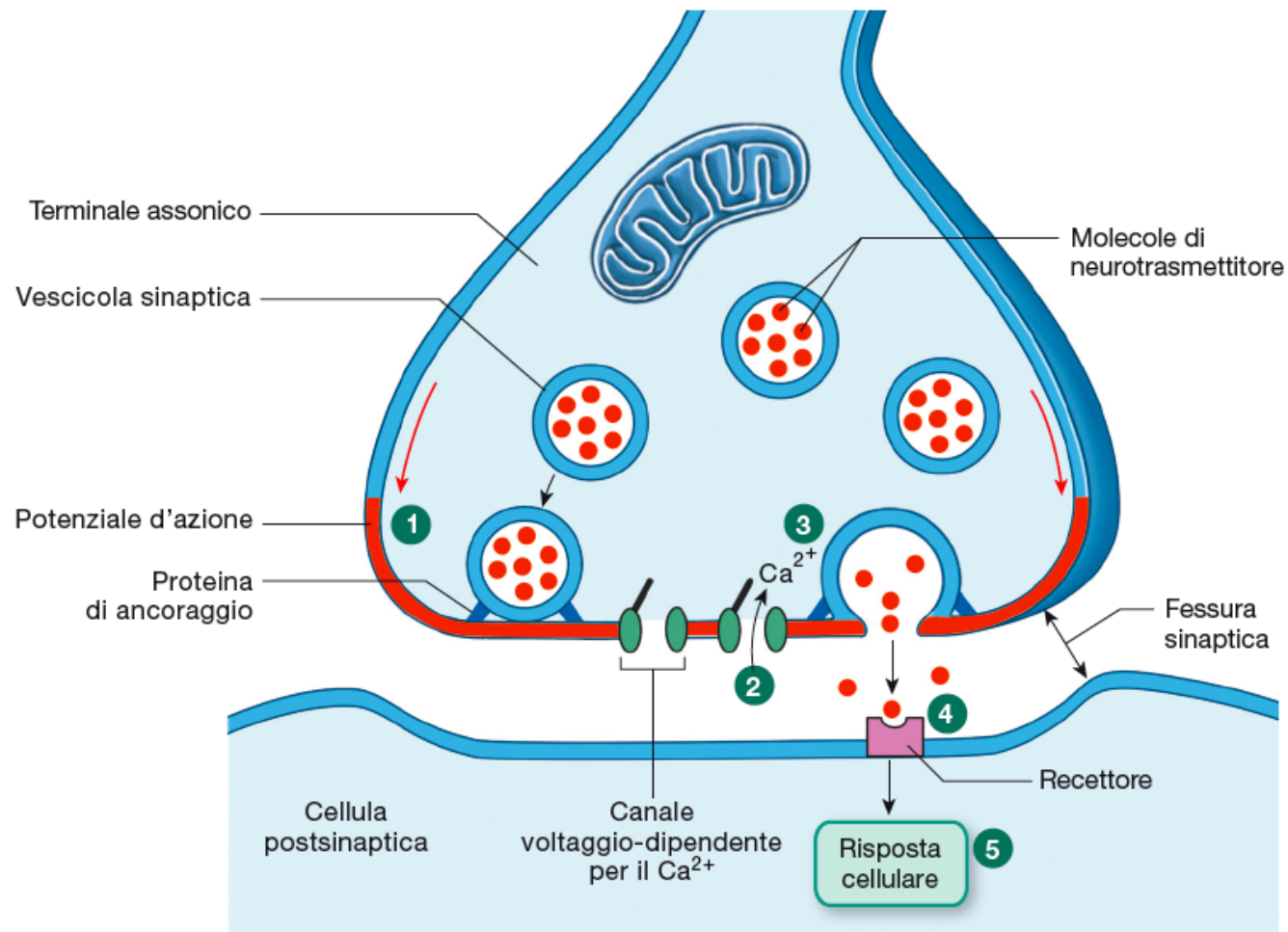
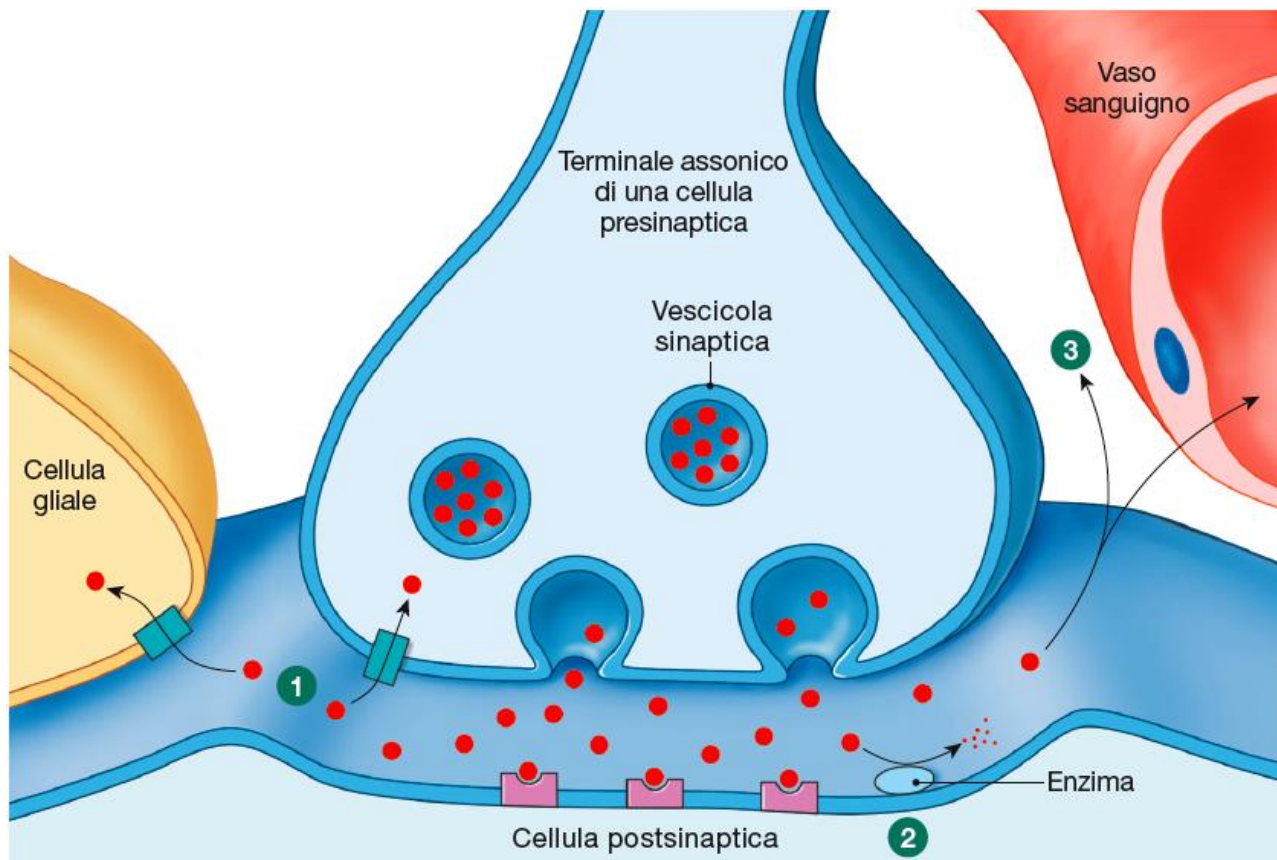


Figura 8.21

L'attività sinaptica termina per:

- diffusione del neurotrasmettitore
- scissione enzimatica del neurotrasmettitore
(ACh $\longrightarrow$ colina + acetato)
- **ricaptazione o degradazione** del neurotrasmettitore



1 I neurotrasmettitori possono essere riassorbiti dalle cellule gliali oppure dai terminali assonici per essere riutilizzati.

2 Gli enzimi inattivano i neurotrasmettitori.

3 I neurotrasmettitori possono diffondere al di fuori della fessura sinaptica.

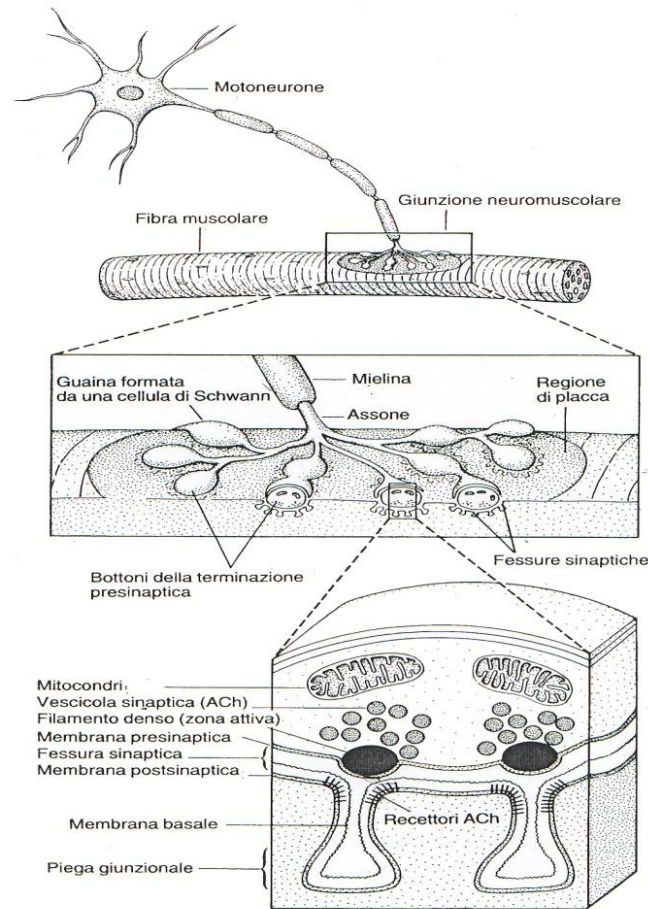
La **COCAINA** impedisce il *re-uptake* delle catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina)

FARMACI “TRICICLICI” impiegati per curare la depressione, sono inibitori del *re-uptake* delle catecolamine

INIBITORI DI COLINESTERASI impiegati per curare carenze colinergiche

INIBITORI DI COLINESTERASI sono alcuni insetticidi a base di organofosfati

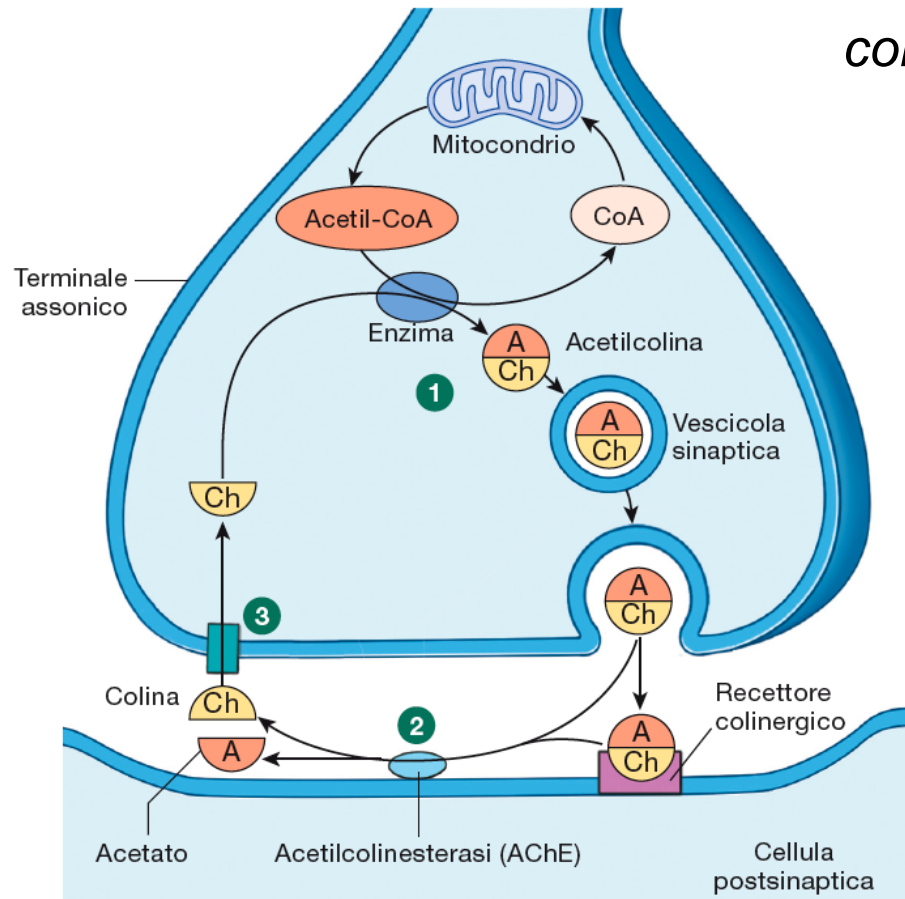
La giunzione neuro-muscolare



Kandel et al., Principles of Neural Science, Elsevier



colina acetiltransferasi



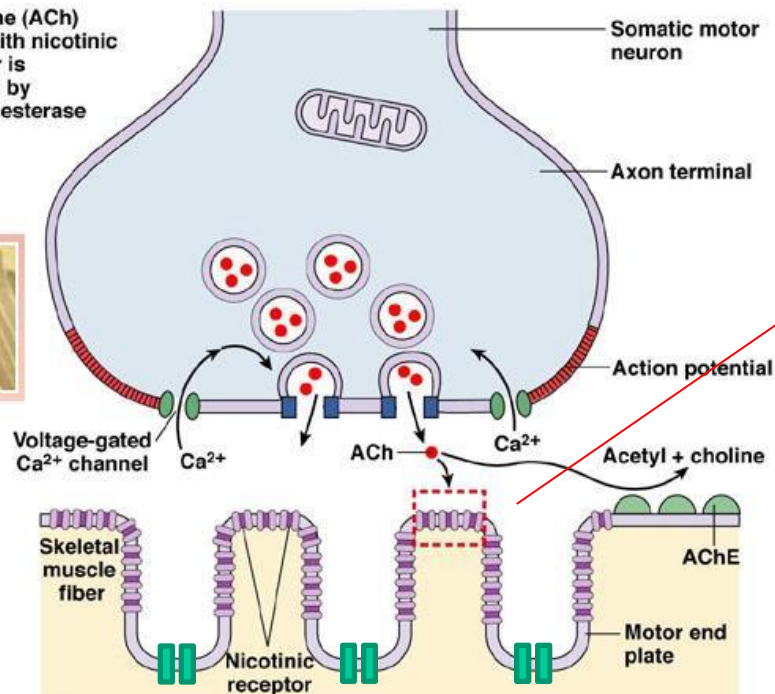
1 L'acetilcolina (ACh) è sintetizzata a partire da colina e acetil-CoA.

2 Nella fessura sinaptica l'ACh viene rapidamente degradata dall'enzima acetilcolinesterasi.

3 La colina viene trasportata di nuovo nel terminale assonico e utilizzata per produrre ancora ACh.

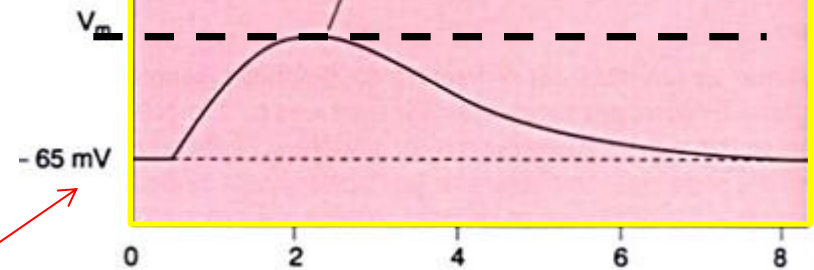
Potenziale di placca (EPP) quando si aprono i canali ACh

(a) Acetylcholine (ACh) combines with nicotinic receptors or is metabolized by acetylcholinesterase (AChE).



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Potenziale di placca o
pot post sinaptico eccitatorio



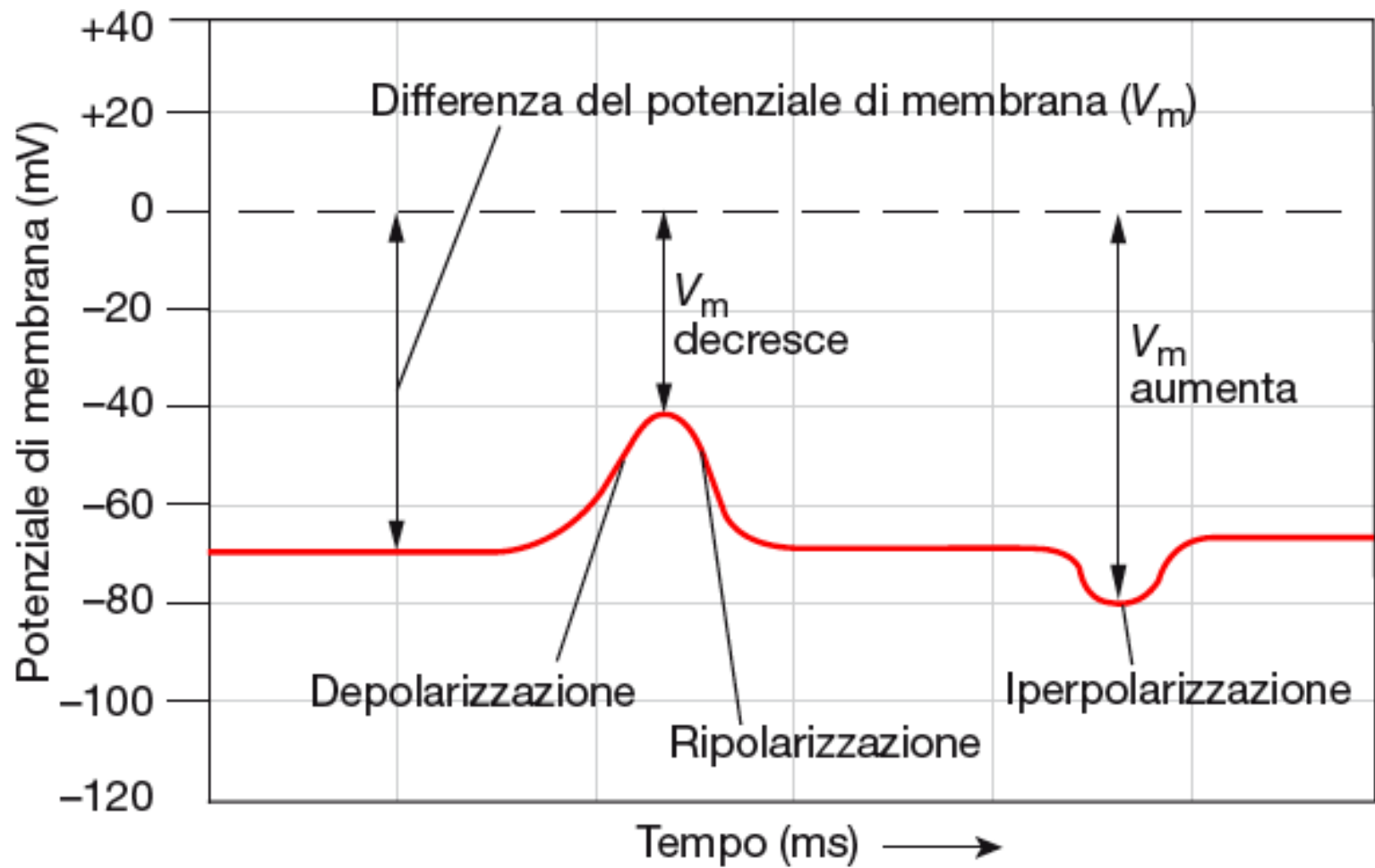
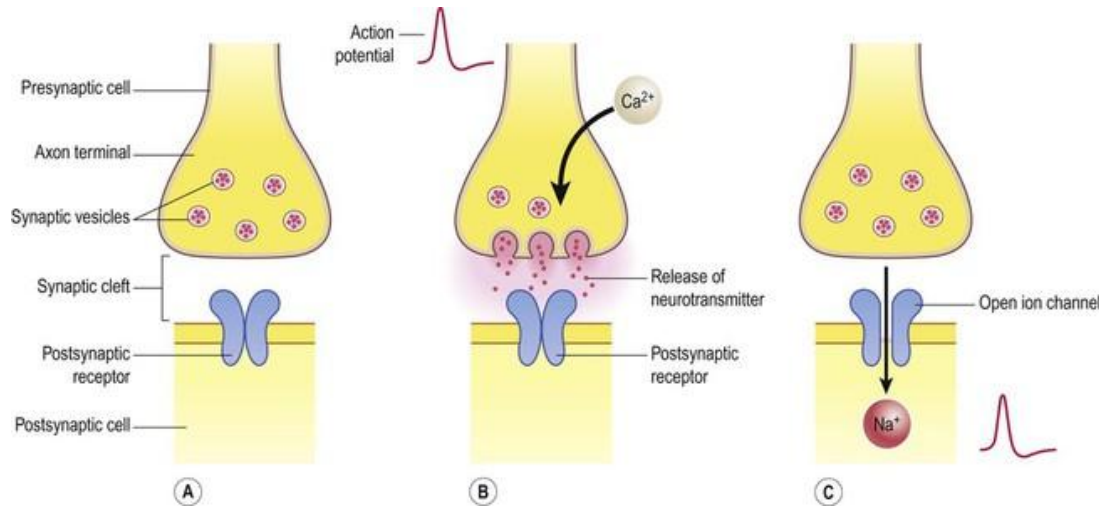
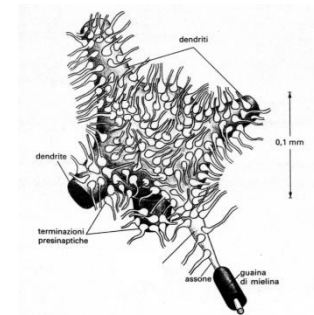
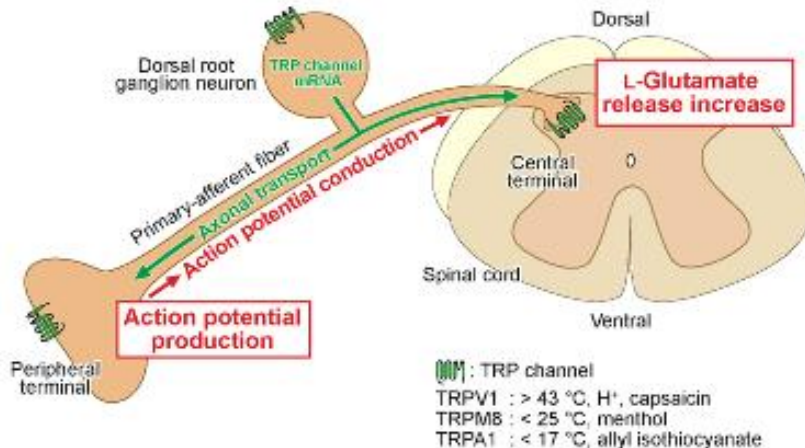


Figura 5.34

Potenziali graduati



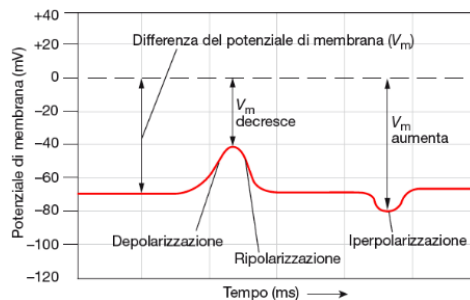
Nelle sinapsi chimiche, nel SNC formazione di potenziali post-sinaptici eccitatori o inibitori durata 5-100 ms

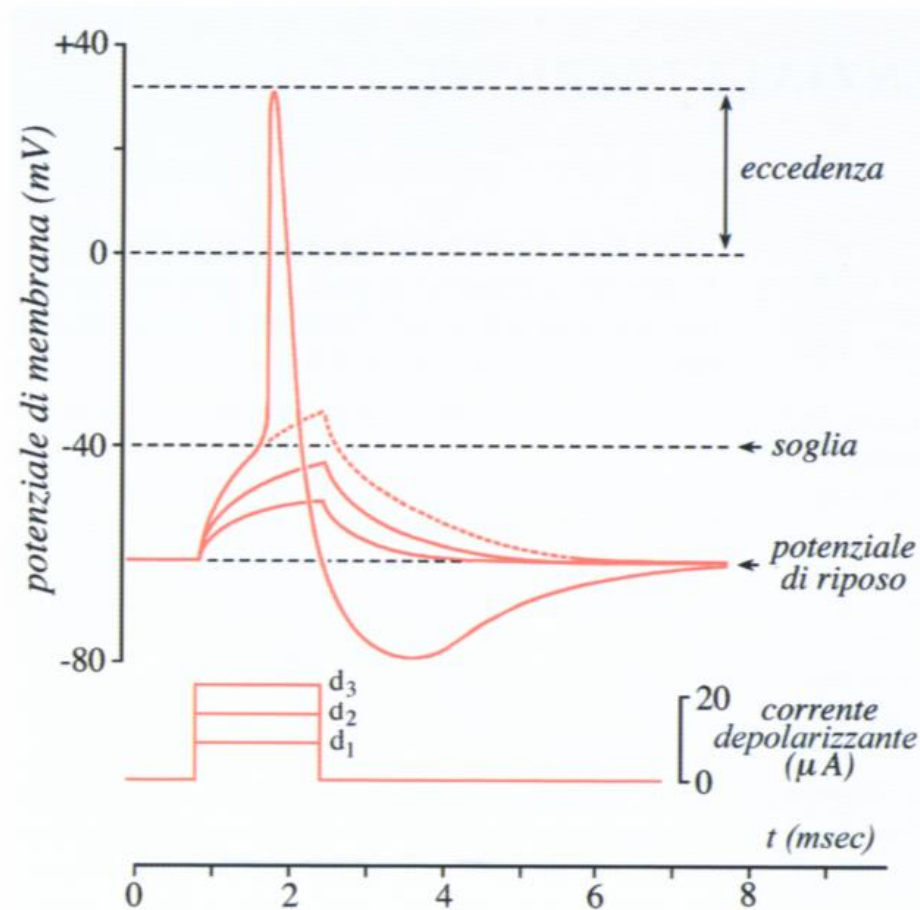


Alla periferia, trasduzione di segnale con formazione di potenziali di recettore

Potenziali graduati

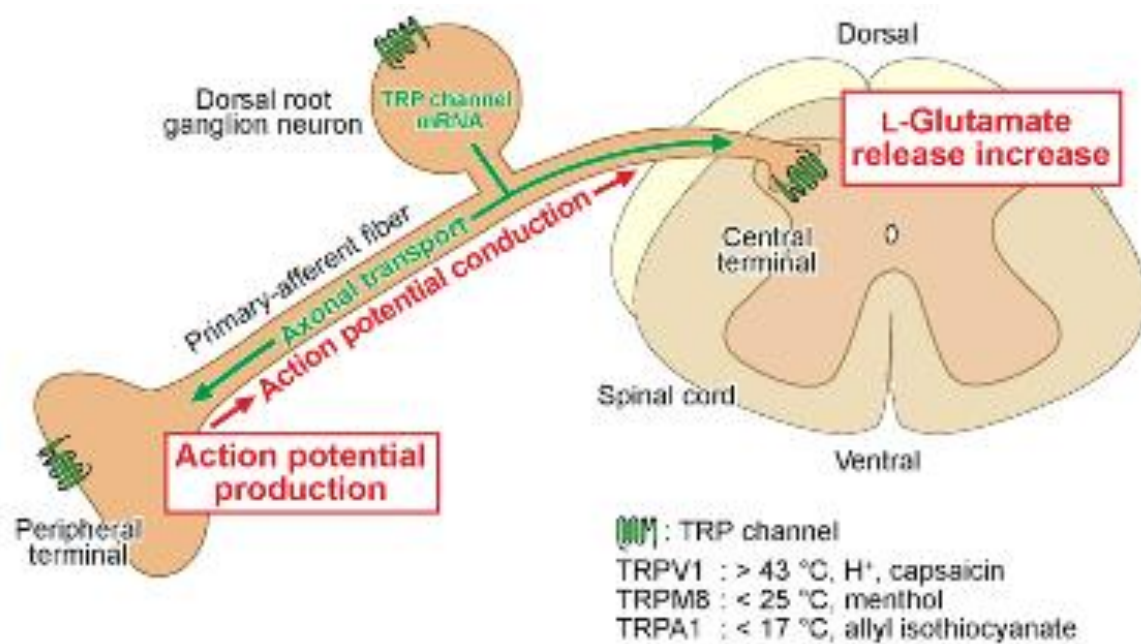
- ❖ «**Graduati**» perchè l'ampiezza varia in funzione dell'intensità dello stimolo che li ha generati
- ❖ Piccoli segnali elettrici che agiscono a breve distanza perchè diminuiscono d'intensità man mano che ci si allontana dal sito della loro genesi
- ❖ Hanno una durata simile a quella dello stimolo
- ❖ Si formano in seguito ad apertura-chiusura di canali legando-dipendenti o in seguito a stimolo pressorio o luminoso su un recettore sensitivo
- ❖ Ci sono potenziali graduati depolarizzanti e iperpolarizzanti
- ❖ Sono sommabili temporalmente e spazialmente



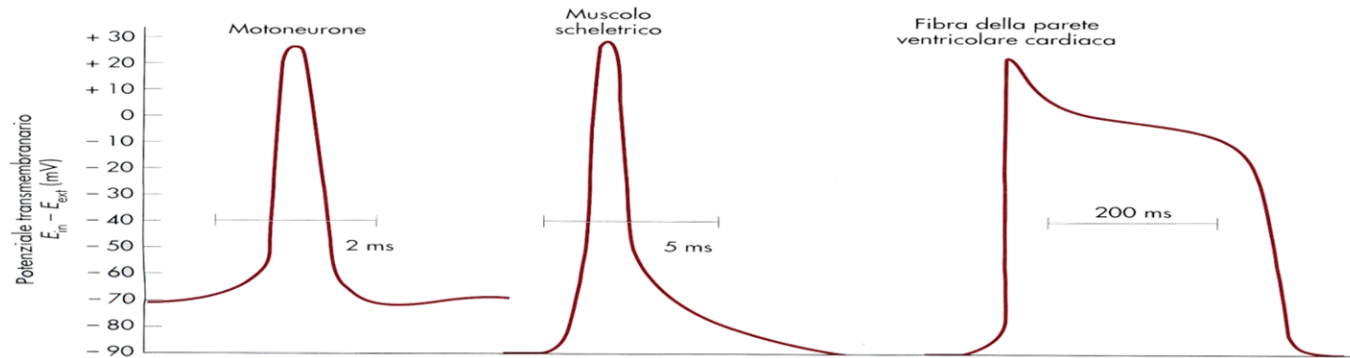


Due fasi: depolarizzazione e ripolarizzazione

Soglia: livello critico di innesco del potenziale d'azione



Il potenziale d'azione: rapida variazione del potenziale di membrana



■ **Figura 3-1** Potenziali d'azione (notare le diverse scale temporali) prodotti da tre diversi tipi di cellule di vertebrati. [Ridisegnato da Flickinger CJ et al: *Medical cell biology*, WB Saunders, Philadelphia 1979.)

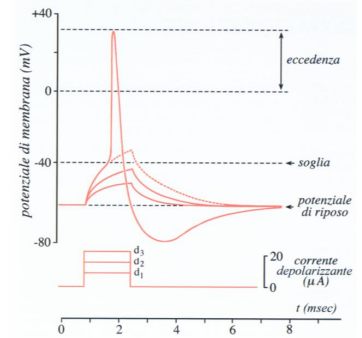
Taglietti, Casella, Principi di fisiologia e biofisica della cellula

Nelle cellule nervose funzionano da segnali che, propagandosi lungo il neurite consentono la trasmissione di messaggi nelle vie che connettono i centri nervosi tra loro o con le formazioni periferiche recettoriali ed effettrici.

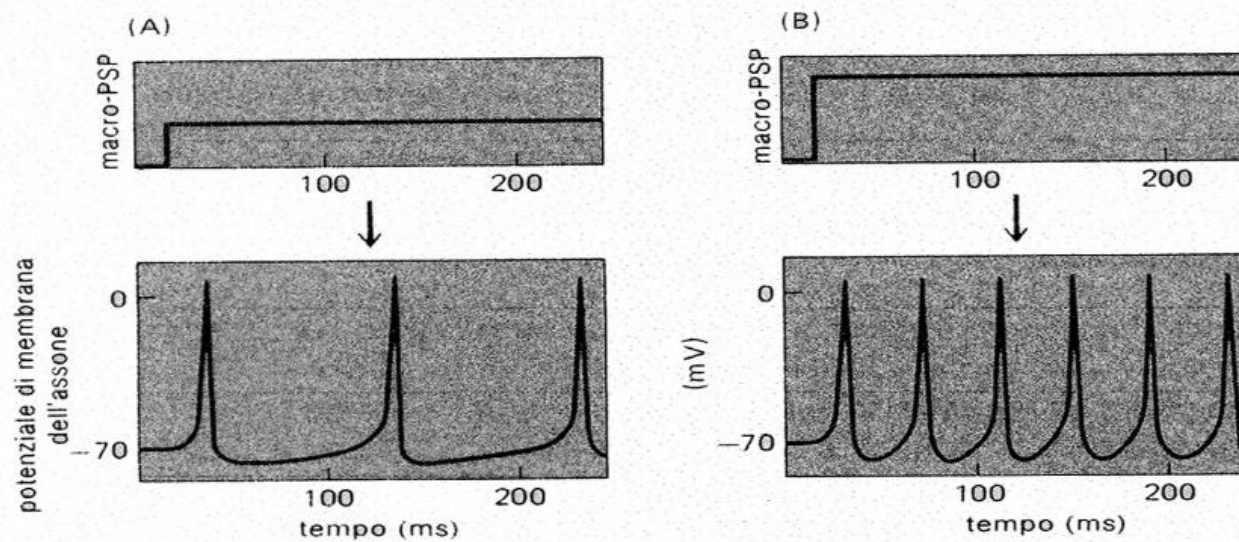
Nelle cellule muscolari innescano il processo di contrazione, manifestazione meccanica caratteristica di queste cellule.

Potenziali d'azione

- ❖ *Si propagano con velocità elevata*
- ❖ *Hanno un'ampiezza invariabile che non dipende dall'ampiezza dello stimolo purchè superi un valore critico: la «soglia» del potenziale d'azione*
- ❖ *Sono transitori: hanno sempre il carattere di un impulso di breve durata*
- ❖ *Non sono sommabili in ampiezza*
- ❖ *Presentano la refrattarietà: mentre sta generando un potenziale d'azione la membrana diviene temporaneamente ineccitabile*

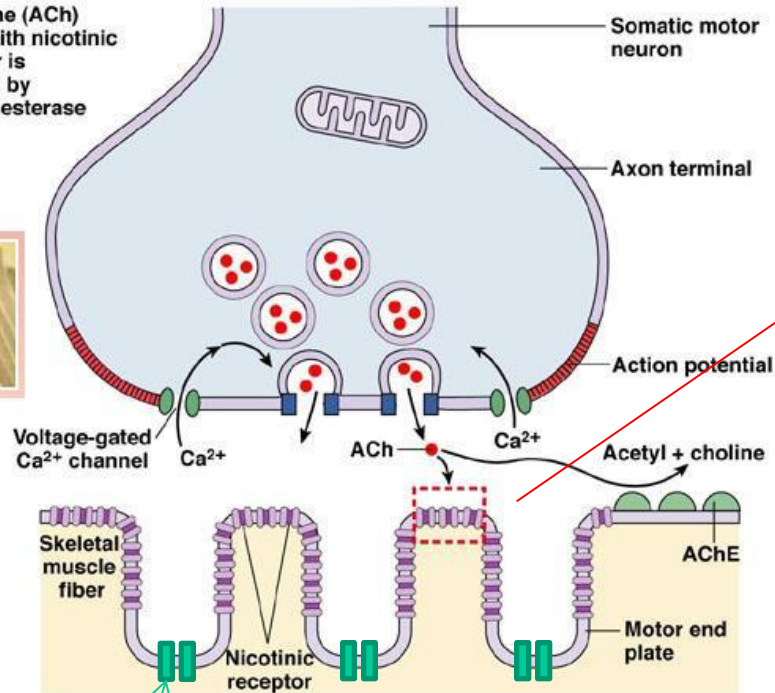


- ❖ *La frequenza con la quale i potenziali d'azione si ripetono è l'unico parametro variabile che cresce in funzione dell'intensità dello stimolo*



Potenziale di placca (EPP) quando si aprono i canali ACh potenziale d'azione quando si attivano i canali Na^+ volt-dep

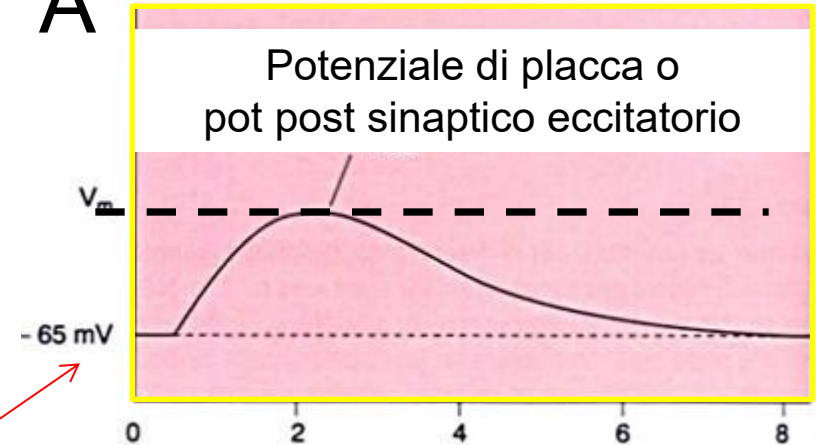
(a) Acetylcholine (ACh) combines with nicotinic receptors or is metabolized by acetylcholinesterase (AChE).



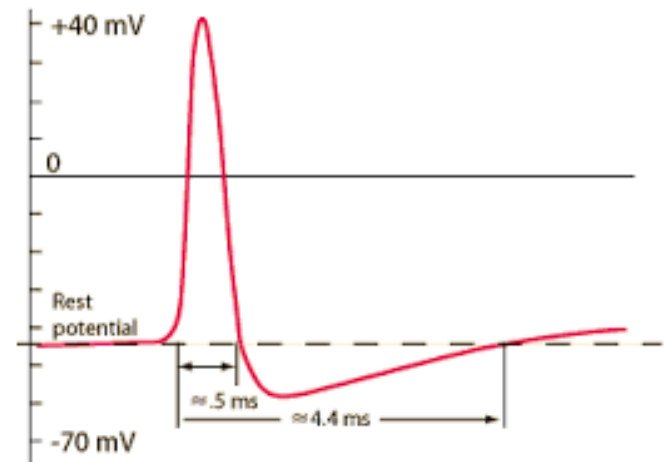
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Canali Na^+ volt-dep

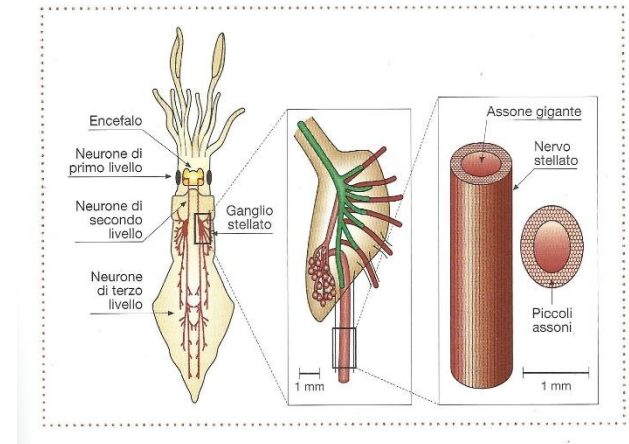
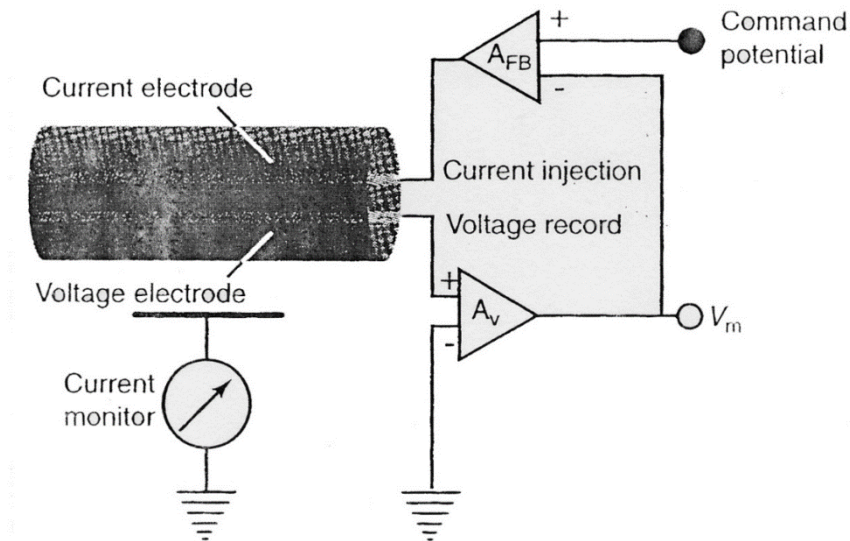
A



B



La tecnica del “voltage clamp”



Fisiologia, Casa Ed. Ambrosiana

Nella tecnica del voltage-clamp vengono inseriti 2 elettrodi indipendenti nell'assone gigante di calamaro: uno serve per registrare la differenza di potenziale attraverso la membrana e l'altro per iniettare la corrente nella cellula.

Questi elettrodi sono connessi ad un circuito a feedback che paragona il voltaggio misurato attraverso la membrana con il voltaggio desiderato dallo sperimentatore. Se questi due valori differiscono, la corrente viene iniettata nell'assone per compensare la differenza. Questo ciclo a feedback continuo, in cui si misura il voltaggio e si inietta corrente, porta la membrana ad un particolare voltaggio.

All'apertura dei canali ionici il flusso di corrente in ingresso e in uscita dall'assone è compensato tramite iniezione di corrente positiva o negativa nell'assone attraverso uno degli elettrodi. La corrente iniettata è uguale alla corrente che fluisce attraverso i canali ed è quella che viene registrata dallo sperimentatore.

Correnti ioniche che sottintendono il potenziale d'azione:

voltage clamp in assone gigante di calamaro

Analisi di Hodgkin-Huxley (premi Nobel per la Fisiologia e la Medicina 1963)

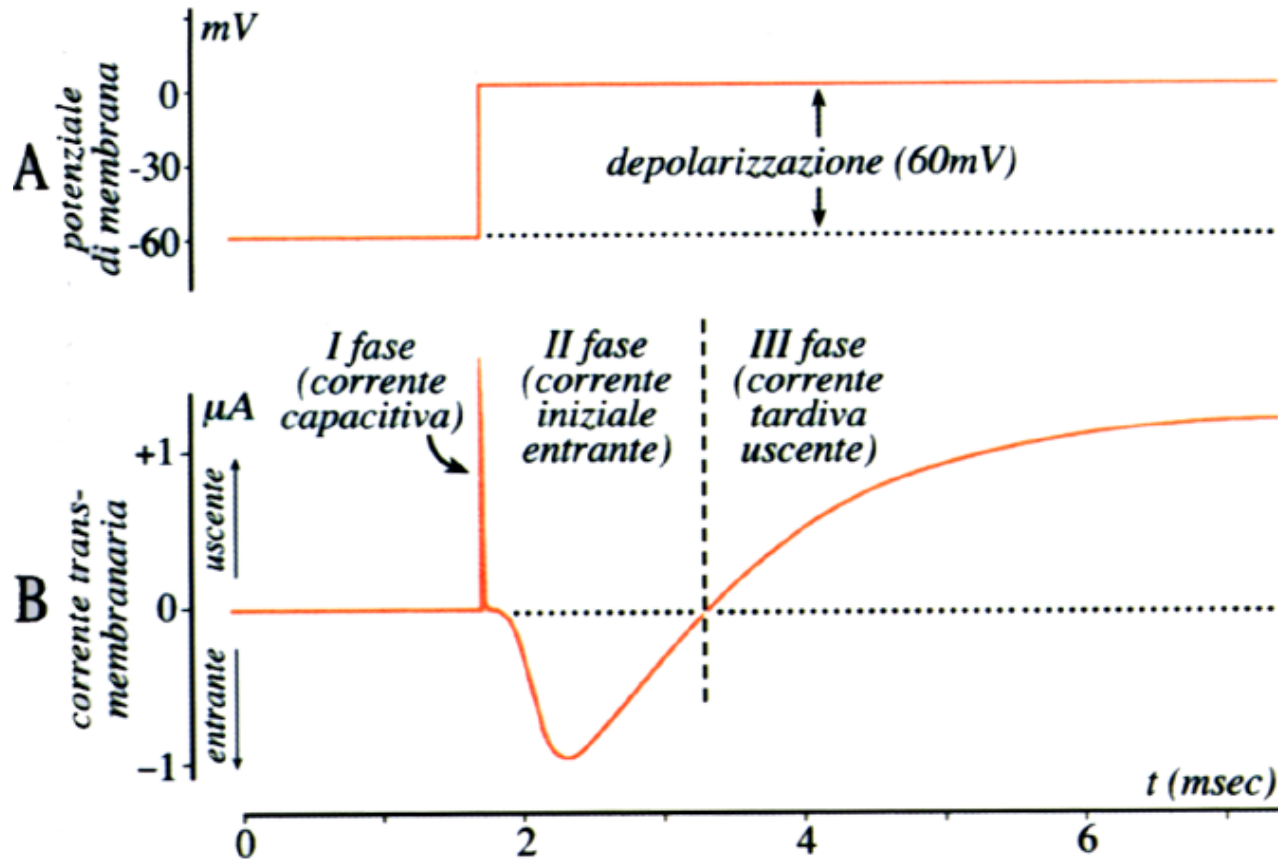
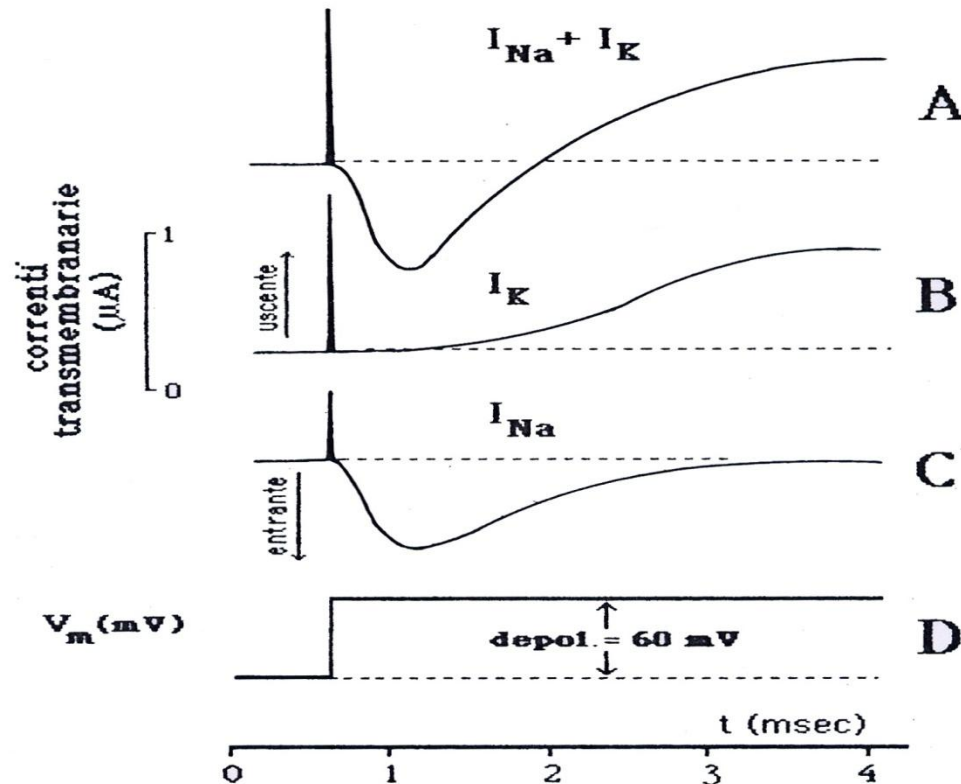


Fig. 5.22 - Registrazione in condizioni di "voltage clamp" della corrente trans-membranaria da un assone gigante di calamaro, quando il potenziale di membrana venga portato istantaneamente dal valore di riposo (-60 mV) al potenziale "di clamp" di 0 mV. L'assone è immerso in acqua di mare, che ha praticamente la stessa composizione dei liquidi extracellulari di questo Cefalopode.

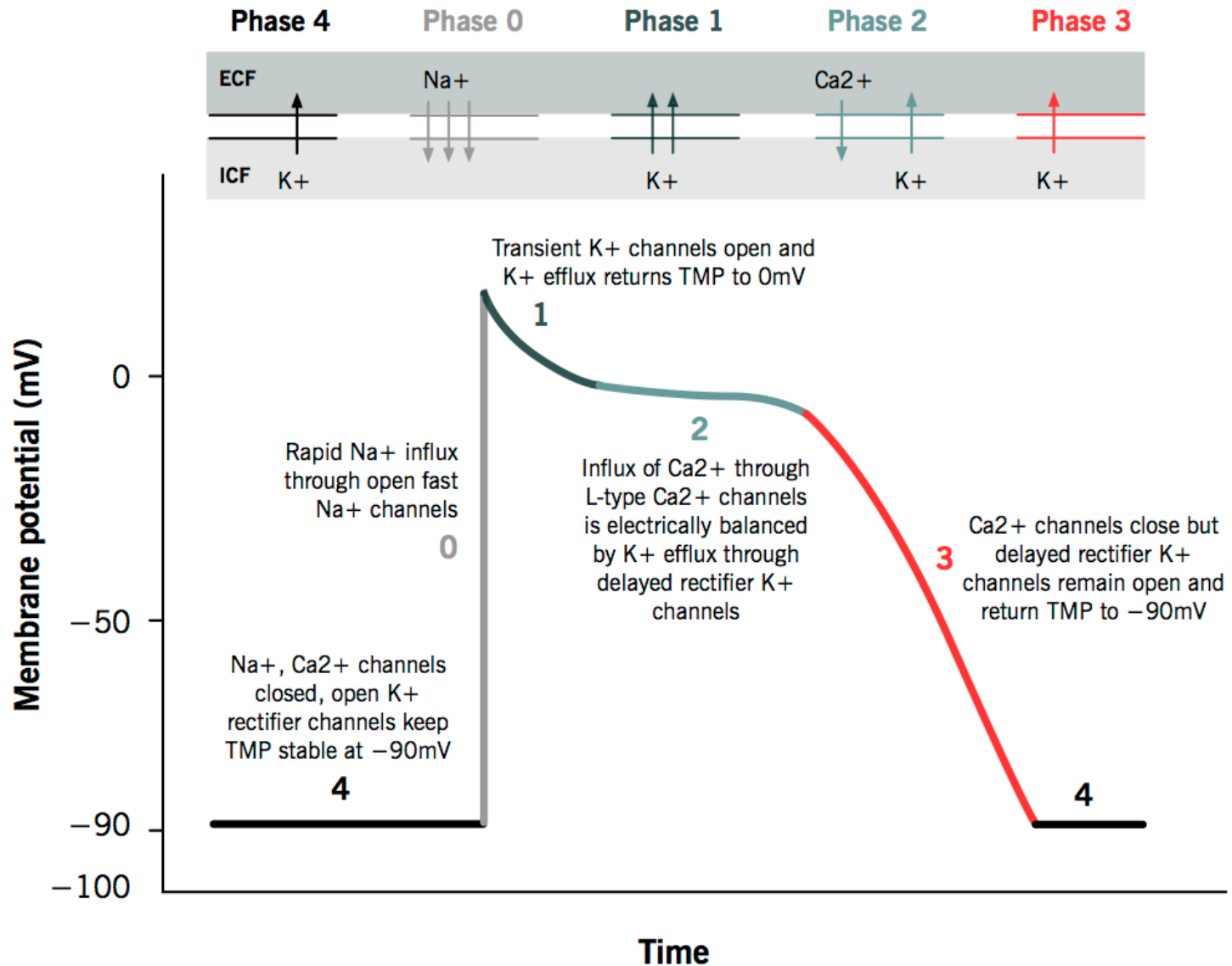
Correnti ioniche che sottintendono il potenziale d'azione:
voltage clamp in assone gigante di calamaro
Analisi di Hodgkin-Huxley



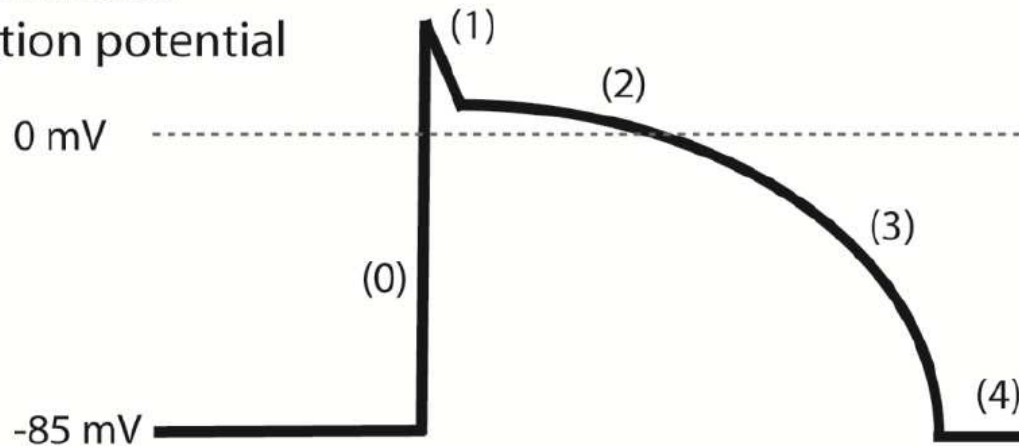
- Registrazione separata della corrente entrante di Na^+ e della corrente uscente di K^+ , in un esperimento di *voltage clamp* in cui la membrana assonica viene "bloccata" a 0 mV partendo dal potenziale di riposo di -60 mV. **A:** Registrazione della corrente transmembrana totale nei normali liquidi fisiologici, che risulta dalla somma ($I_{Na} + I_K$). **B:** Corrente I_K isolata, ottenuta aumentando la concentrazione extracellulare di Na^+ fino ad uguagliare quella intracellulare (o bloccando i canali del Na^+ con Tetrodotossina). **C:** Corrente I_{Na} isolata, calcolata per sottrazione di B da A.

Action potential of cardiac muscles

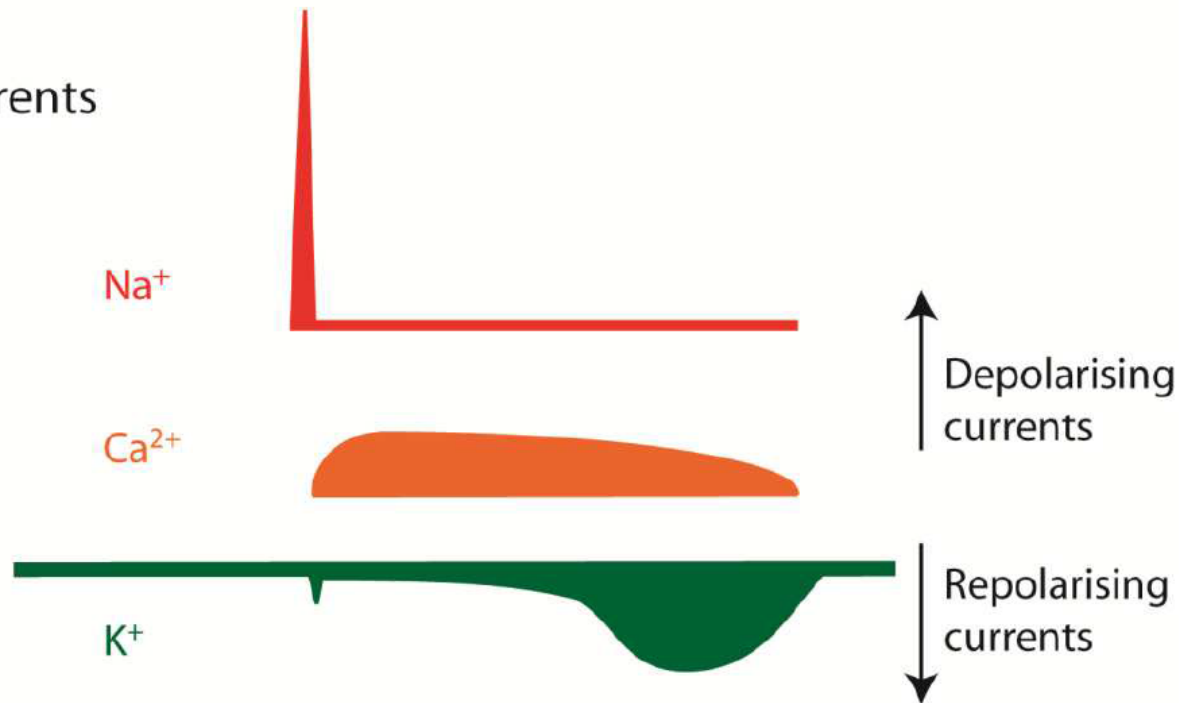
Grigoriy Ikonnikov and Eric Wong



Ventricular action potential



Ionic currents

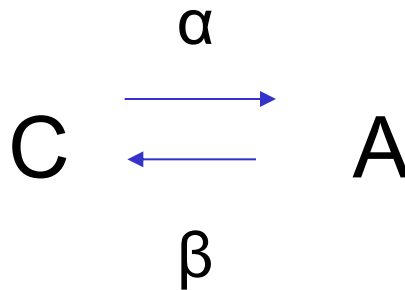


Teoria di H&H dell'ECCITABILITA' CELLULARE

Hodgkin & Huxley non sapevano dell'esistenza di canali ionici !!! La tecnica del patch-clamp viene messa a punto 20 anni dopo.

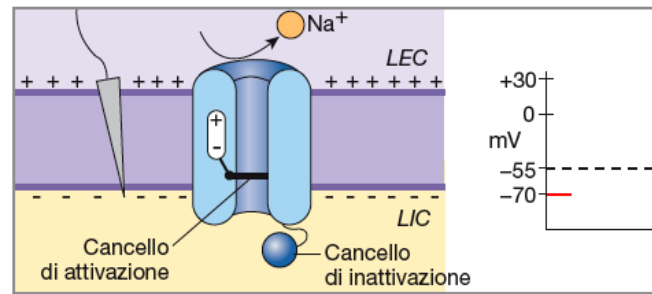
La genialità di H&H?

L'aver individuato la dinamica del V_m e ipotizzato la presenza in membrana di molecole conduttive dotate di cancelli con 2 possibili transizioni

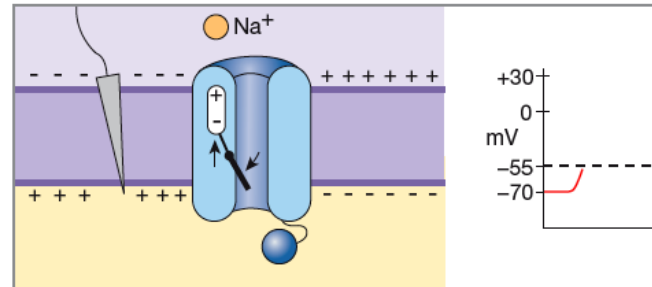


A questi stati competono energie diverse se immaginiamo che la barriera energetica che li separa sia voltaggio-dipendente

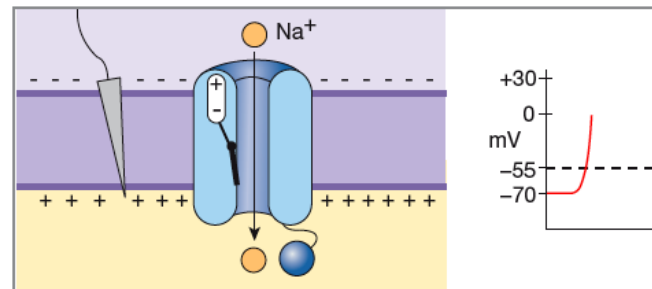
Canale Na^+ durante il potenziale d'azione



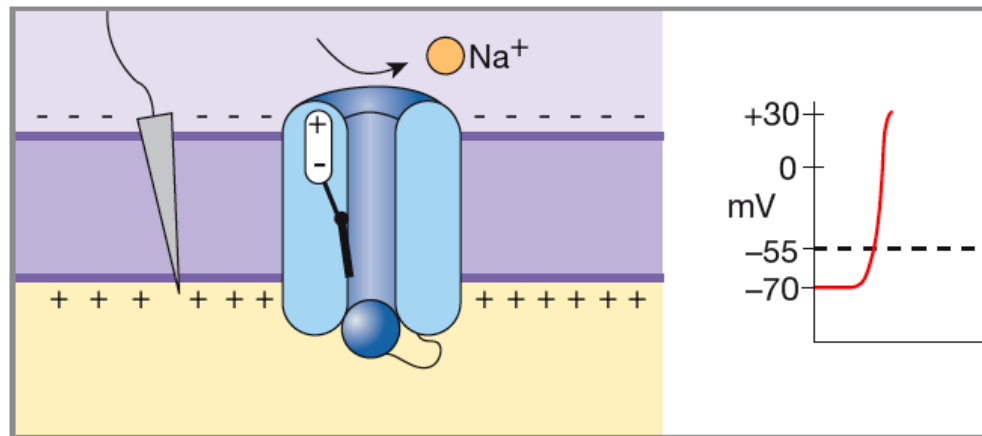
(a) In condizioni di potenziale di membrana di riposo, il cancello di attivazione è chiuso.



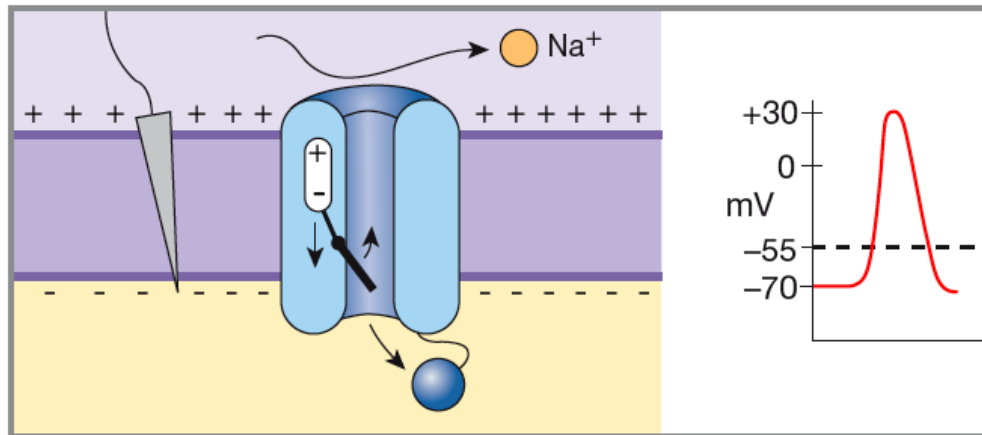
(b) Lo stimolo depolarizzante raggiunge il canale. Il cancello di attivazione si apre.



(c) Con il cancello di attivazione aperto, il Na^+ entra nella cellula.

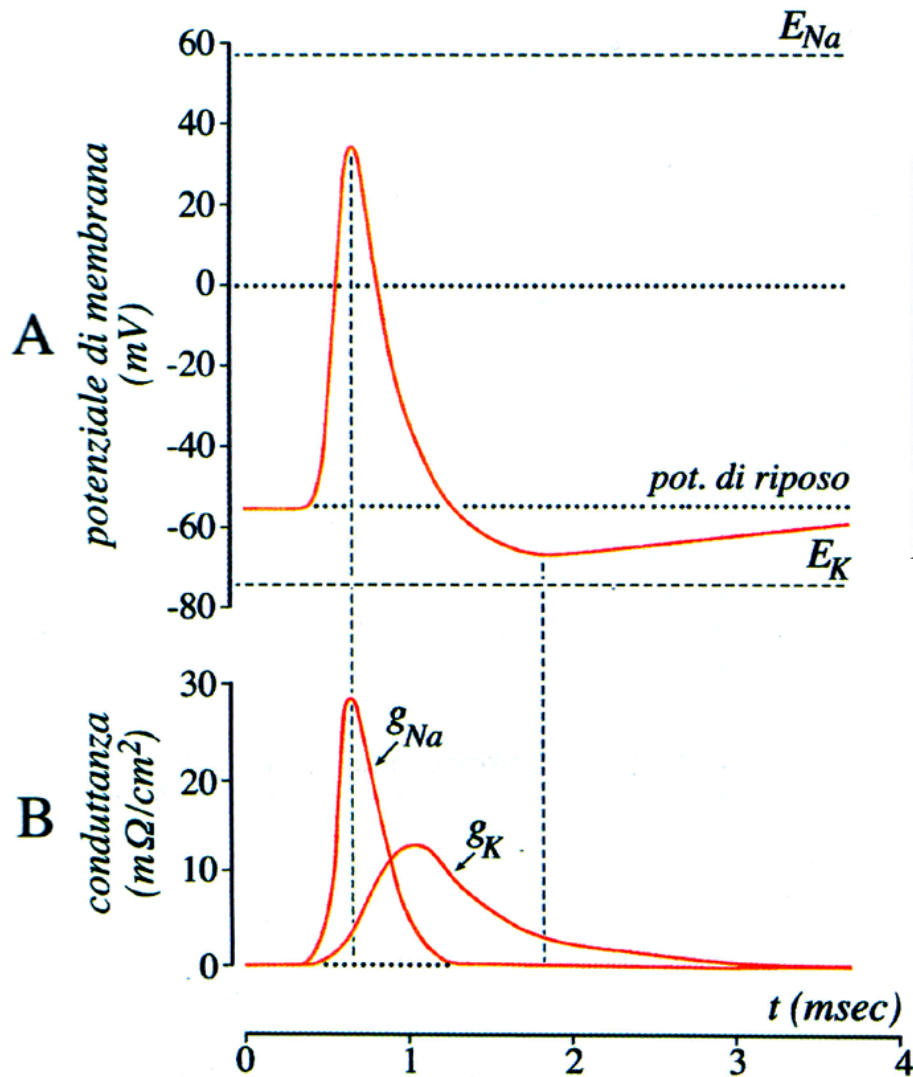


(d) Il cancello di inattivazione si chiude e l'ingresso di Na^+ cessa.



(e) Durante la ripolarizzazione, provocata dall'uscita di K^+ , i due cancelli ritornano alle loro posizioni originarie.

Effetto dell'apertura dei canali Na^+ e K^+ sul V_m

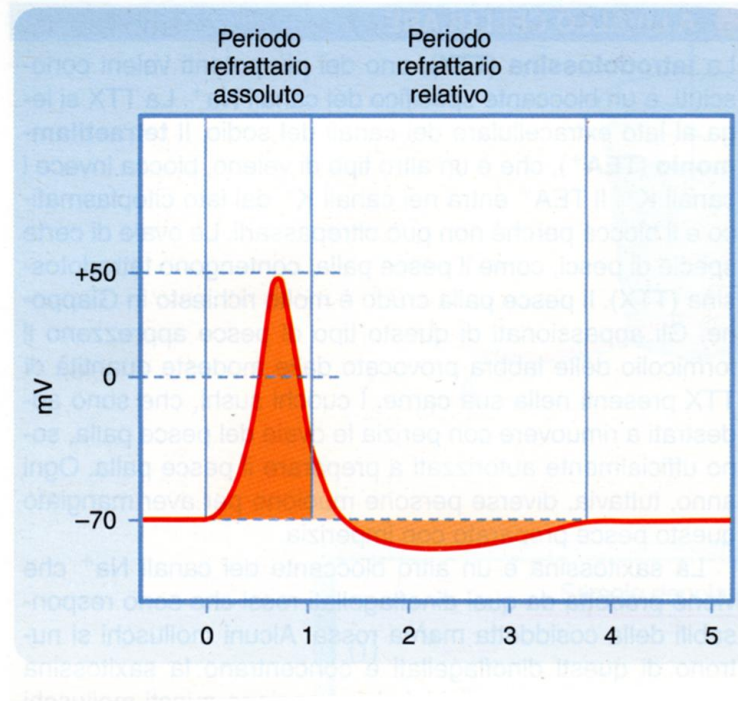


$$g_{\text{K}} = G_{\text{K}} n^4$$

$$g_{\text{Na}} = G_{\text{Na}} \max m h$$

Fig. 5.25 - Andamento del potenziale d'azione dell'assone gigante di calamaro (A) ricostruito da Hodgkin ed Huxley sulla base delle variazioni di g_{Na} e di g_{K} illustrate in B. Nel diagramma sono anche indicati i potenziali d'equilibrio per il Na^+ ed il K^+ (E_{Na} ed E_{K}).

Refrattarietà del potenziale d'azione



Berne & Levi, Fisiologia

La **refrattarietà assoluta** è dovuta al fatto che una buona frazione di canali Na^+ è inattivata.

Durante la fase finale del potenziale d'azione la cellula può generare un altro potenziale d'azione se lo stimolo è più intenso del normale (**refrattarietà relativa**). Questa è dovuta alla iperpolarizzazione postuma

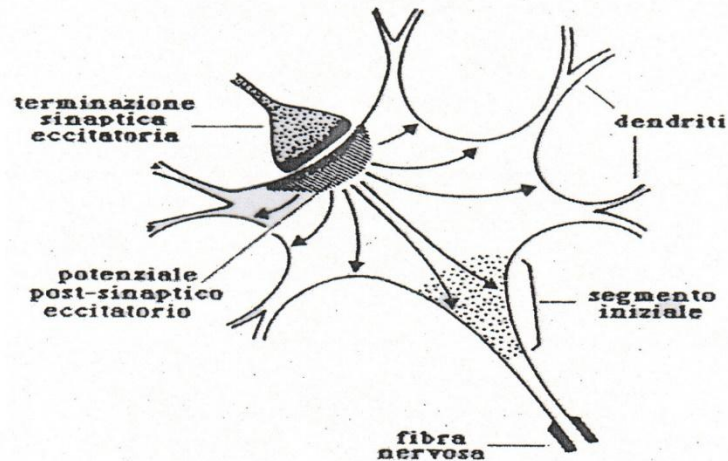


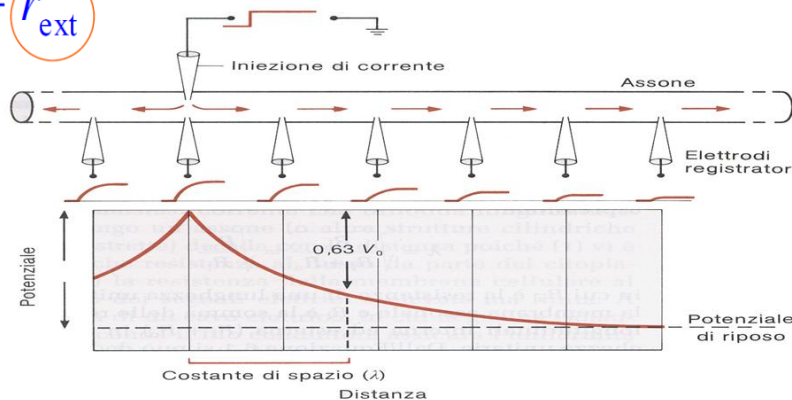
Fig. 7.17 - In alto: le frecce indicano il decorso, nel soma di un neurone, delle correnti elettrotoniche originate dall'attivazione di un'ideale sinapsi eccitatoria; esse interessano la membrana del cono di emergenza in senso depolarizzante. In basso è rappresentata la registrazione delle variazioni del potenziale di membrana del neurone in risposta ad un'attivazione sottoliminare (A) oppure sopraliminare, ottenuta per sommazione temporale (B). Nella fase di depolarizzazione del potenziale d'azione sono indicati i due tratti (IS e SD) corrispondenti rispettivamente all'attivazione del cono di emergenza e delle strutture somato-dendritiche.

Propagazione dei potenziali graduati

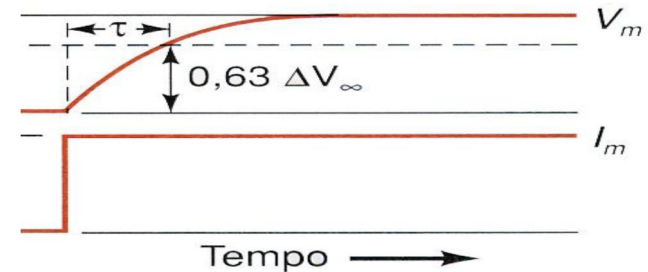
CONDUZIONE PASSIVA o ELETTROTONICA

La membrana del dendrite è un isolante imperfetto
parte della corrente che fluisce nel citoplasma esce
attraverso la membrana

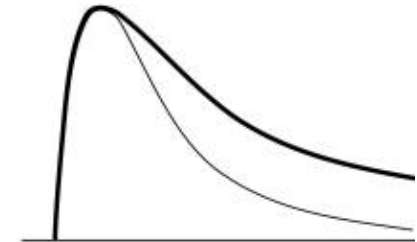
$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{r_i + r_{\text{ext}}}}$$

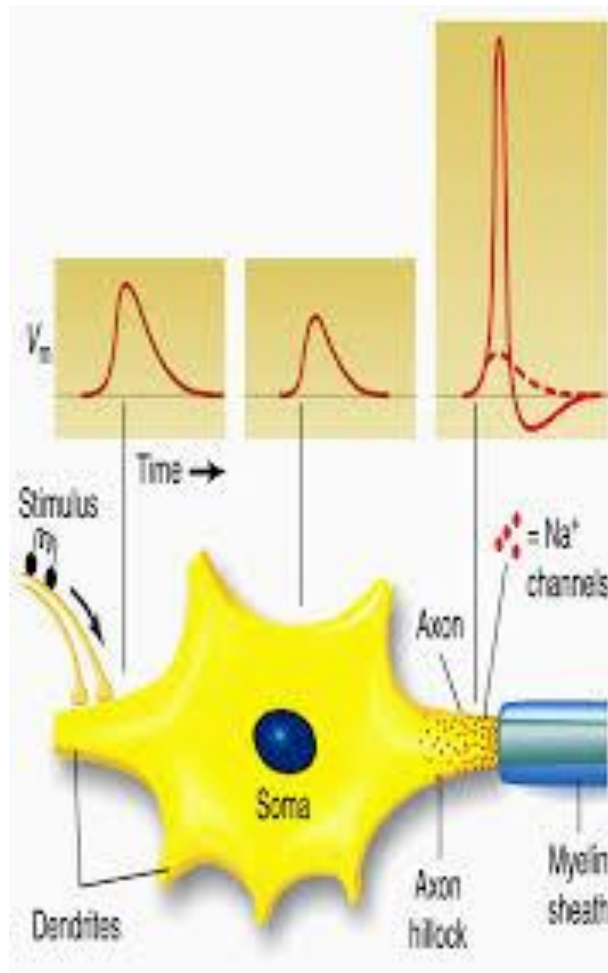


$$\tau = R_m C_m$$



Decadimento esponenziale dei potenziali graduati

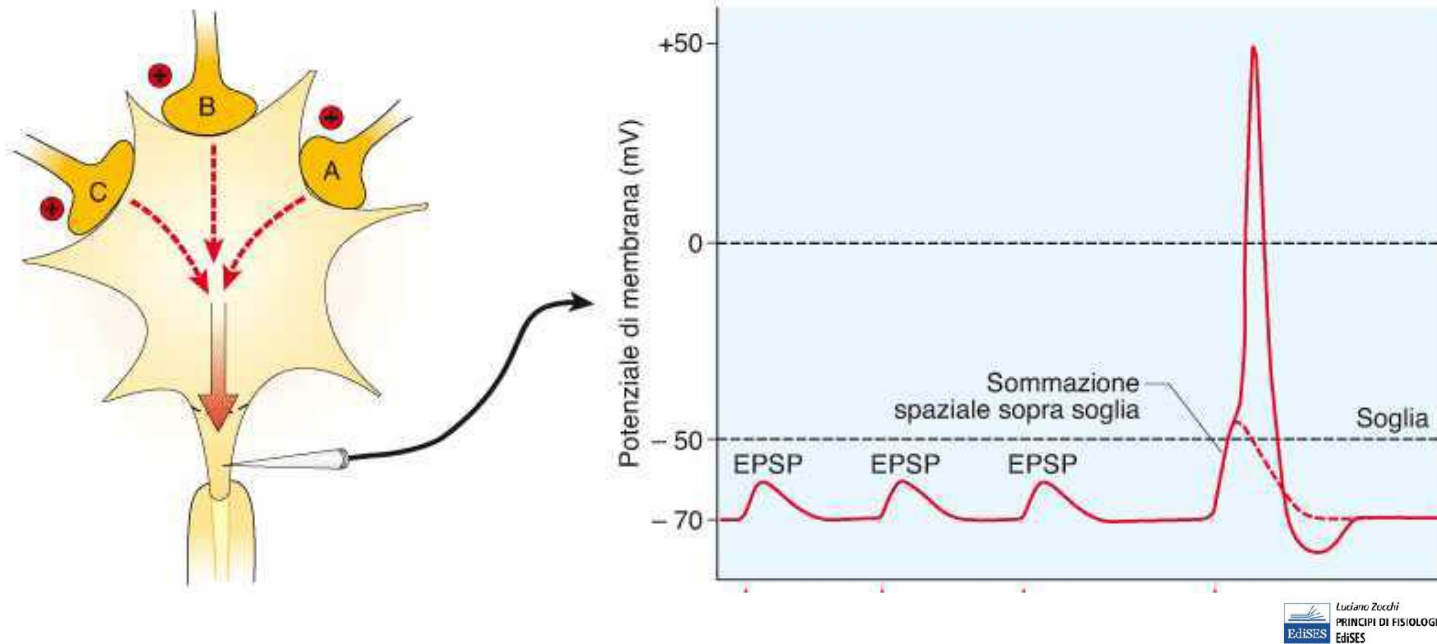




Il potenziale graduato è un potenziale locale con una durata di 5-100 ms

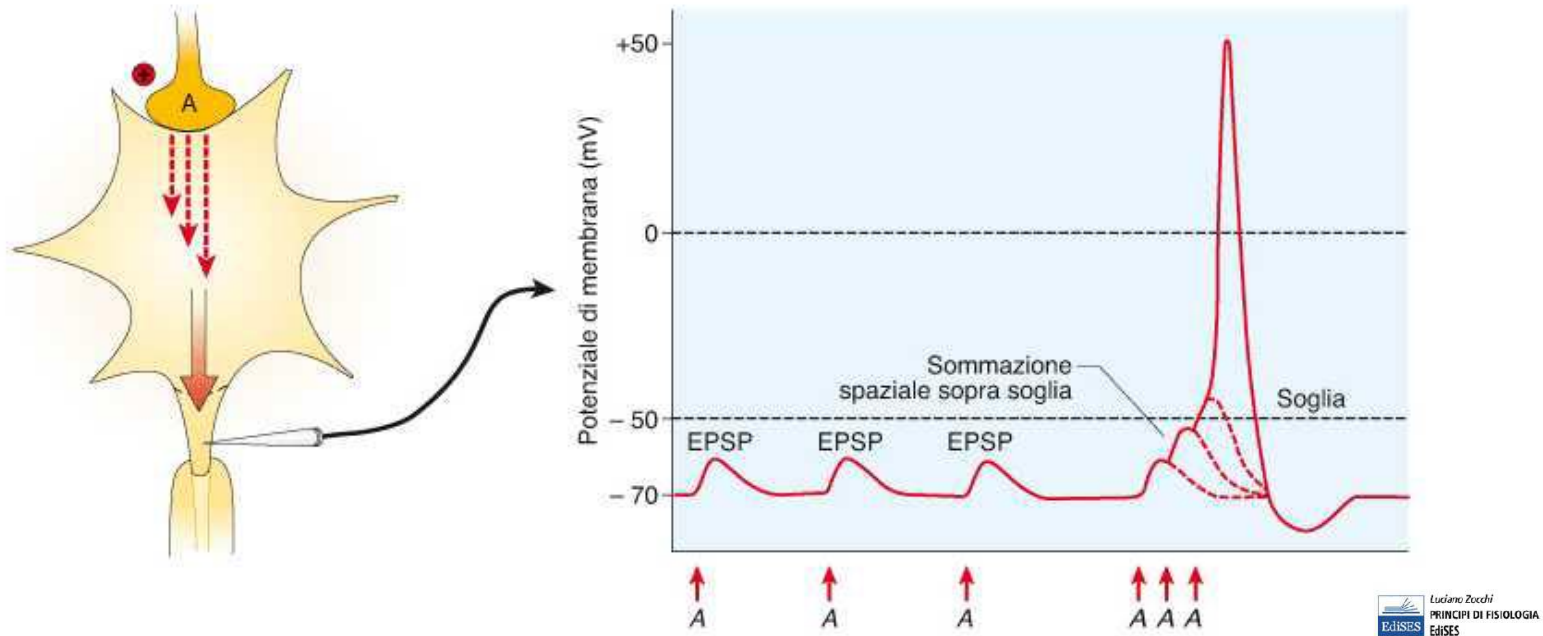
Il potenziale d'azione origina nel monticolo assonico, grazie ad una integrazione dei potenziali sinaptici eccitatori e inibitori, nel neurone dura 2 ms

Sommazione spaziale dei potenziali graduati



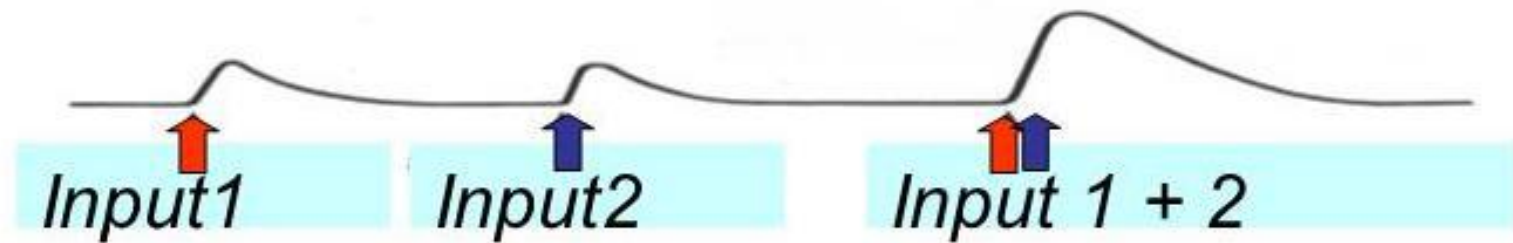
Più segnali nati contemporaneamente in punti diversi del neurone, grazie all'attività di più sinapsi, si sommano generando una depolarizzazione che se arriva al monticolo assonico con un'intensità sufficiente da raggiungere la soglia, dà origine ad un potenziale d'azione.

Sommazione temporale

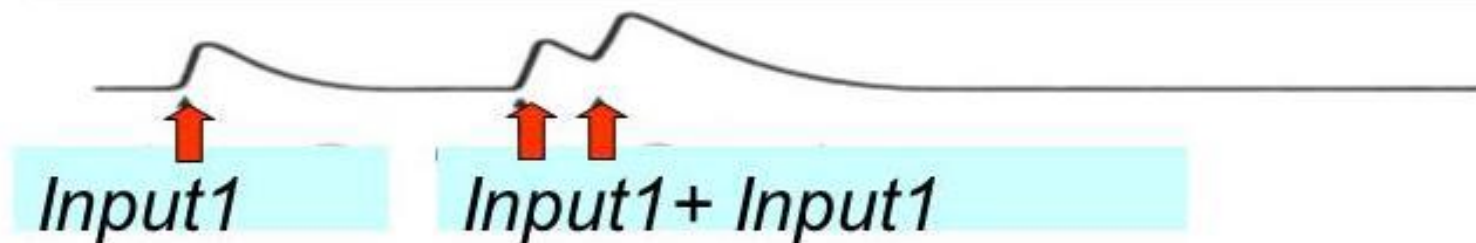


In un singola sinapsi la successione ad elevata frequenza di PA nella cellula presinaptica dà origine a potenziali graduati postsinaptici che si sommano. Si genera una depolarizzazione che, se arriva al segmento iniziale con un'intensità sufficiente al raggiungimento della soglia, origina un **Potenziale d'Azione**.

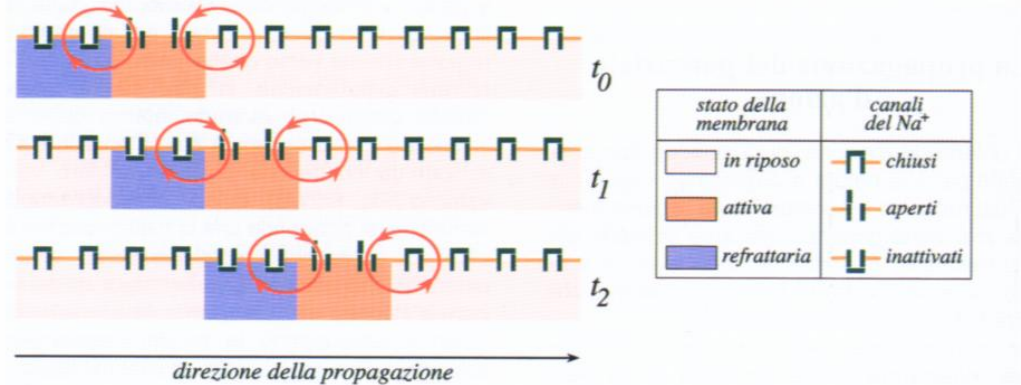
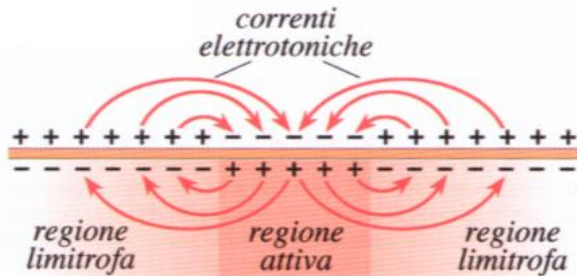
Sommazione spaziale



Sommazione temporale

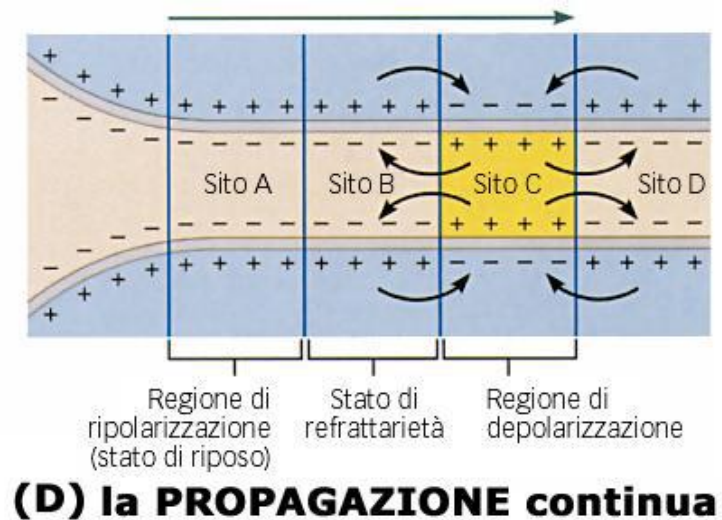
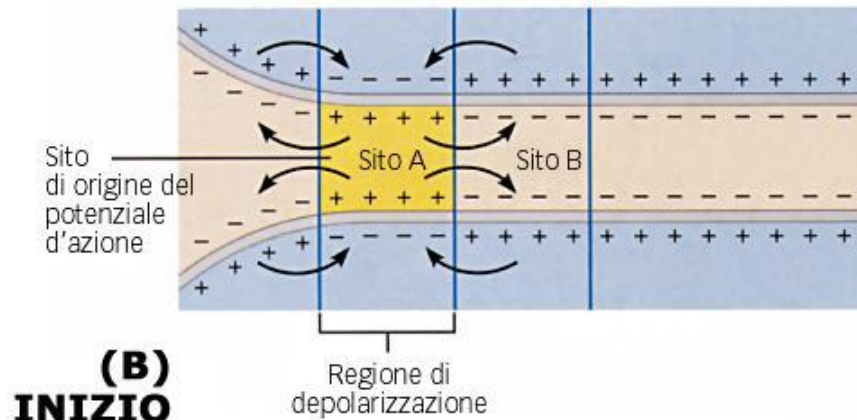
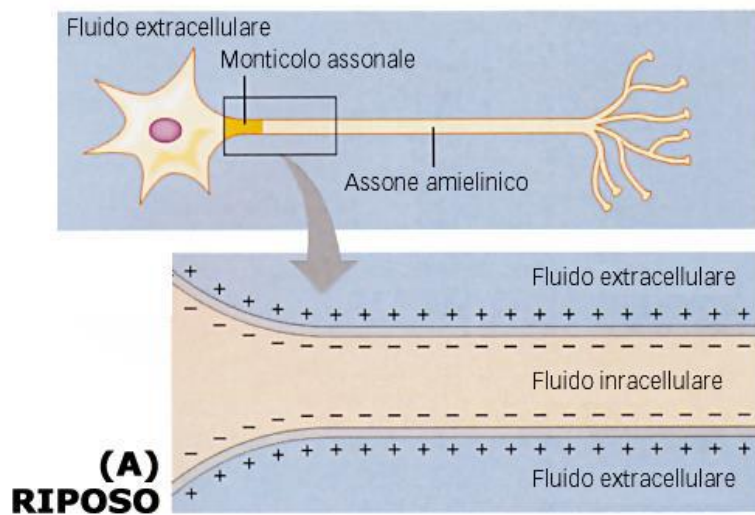


In virtù del processo rigenerativo alla base della sua genesi il potenziale d'azione si propaga sempre uguale a se stesso



Taglietti, Casella, Principi di fisiologia e biofisica della cellula, La Goliardica

Il periodo di refrattarietà assoluta
impedisce al potenziale d'azione di propagarsi in
maniera retrograda
assicurando la **PROPAGAZIONE UNIDIREZIONALE**



10-20, fino a 160 lamelle

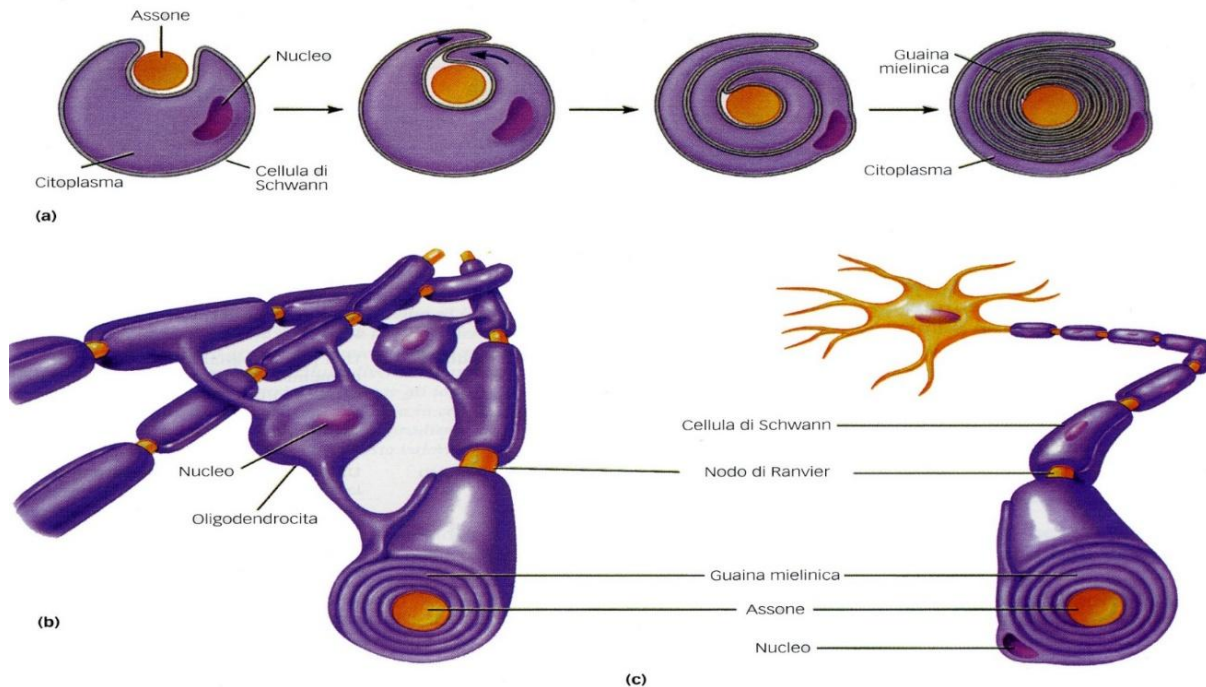


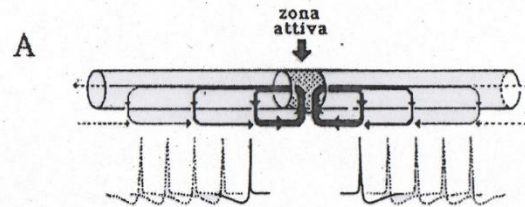
FIGURA 6.5 Formazione ed origine delle guaine mieliniche. (a) Formazione della guaina mielinica da parte delle cellule di Schwann. La mielina, che è formata da strati concentrici di membrana citoplasmatica forniti dalle cellule di Schwann oppure dagli oligodendrociti, forma uno strato isolante intorno all'assone. (b) Formazione delle guaine mieliniche ad opera degli oligodendrociti nel SNC. Un singolo oligodendrocita invia processi citoplasmatici che formano rivestimenti di mielina attorno a molti cilindri. Notate i nodi di Ranvier, che rappresentano zone sprovviste di mielina. (c) Avvolgimento degli strati di mielina formati dalle cellule di Schwann nel sistema nervoso periferico. Una singola cellula di Schwann avvolge soltanto un singolo assone.

Fisiologia umana, EdiSES

Gli assoni mielinici, avendo un aumento di resistenza nelle zone internodali, hanno velocità di conduzione maggiore di quelli amielinici dello stesso calibro

Il dispendio energetico per la propagazione del potenziale d'azione è minore nelle fibre mieliniche

Conduzione continua
(fibre amieliniche)



Conduzione saltatoria
(fibre mieliniche)

velocità fino a 100 m/s

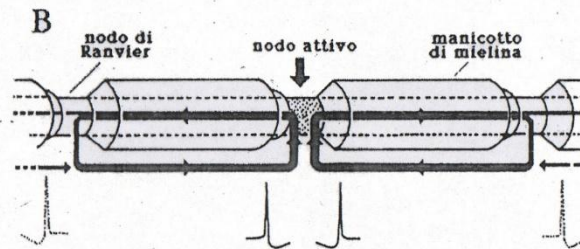
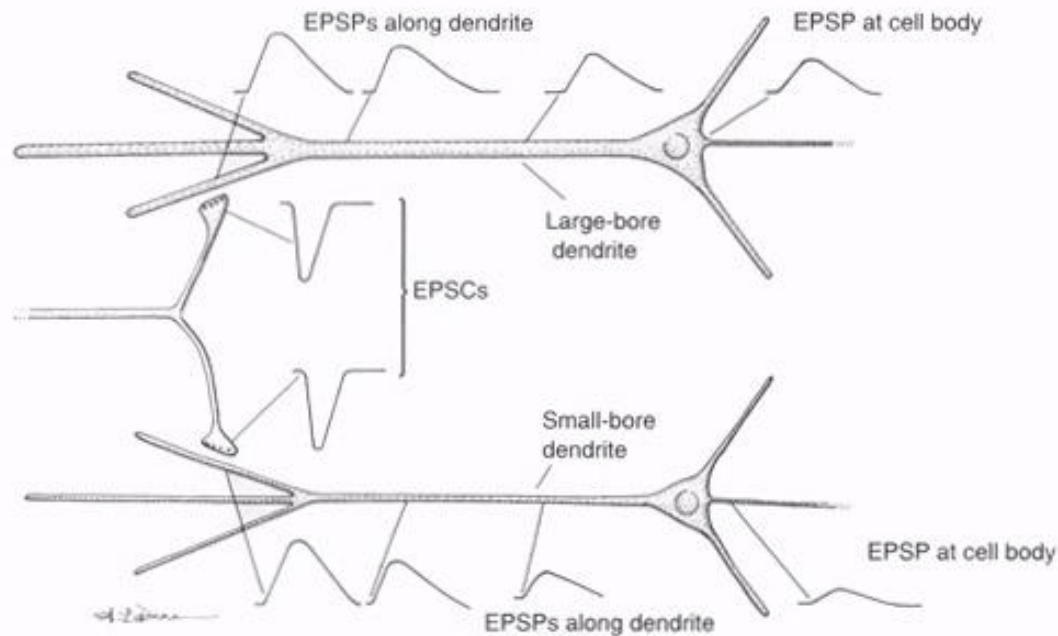


Fig. 7.8 - Confronto schematico tra le modalità di conduzione "continua" tipica delle fibre amieliniche (A) e di conduzione "saltatoria" tipica delle fibre mielinizzate (B). Le correnti elettrotoniche sono indicate da linee di spessore proporzionale alla loro intensità. La forma speculare dei potenziali d'azione ad un lato ed all'altro del punto di origine sta ad indicare che la loro propagazione (nel caso qui ipotizzato) avviene in direzioni opposte (legge della "conduzione indifferente").

Nelle fibre amieliniche la velocità di conduzione del potenziale d'azione è proporzionale alla resistenza e alla capacità di membrana R_m , C_m e alla radice quadrata del raggio.

(la velocità raddoppia quando il raggio quadruplica, quindi diminuisce la resistenza assiale)



$$V \sim \sqrt{r}$$

Fibre mieliniche e amieliniche

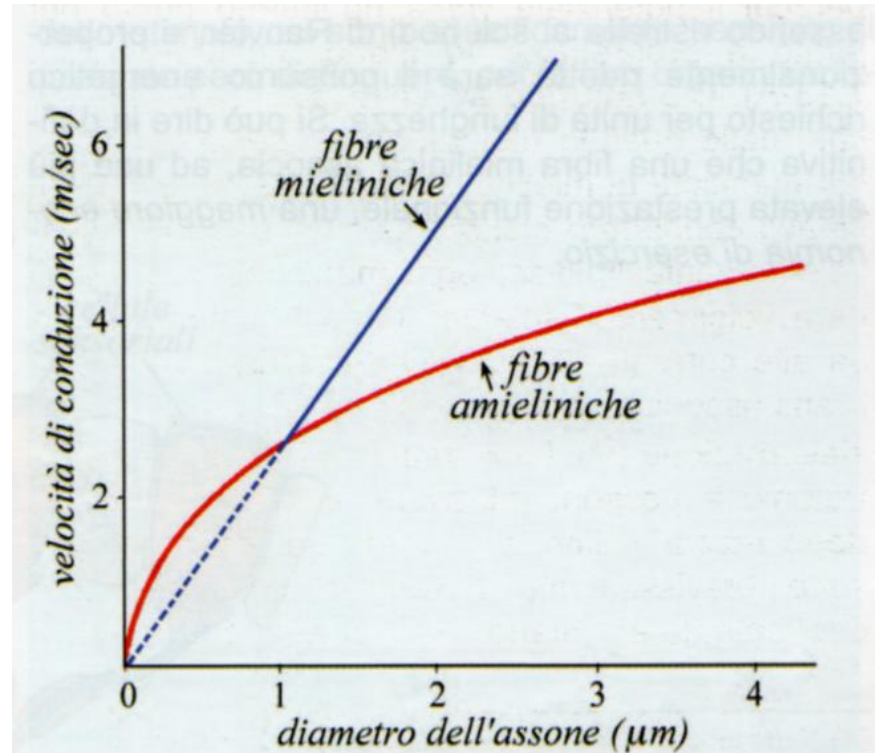


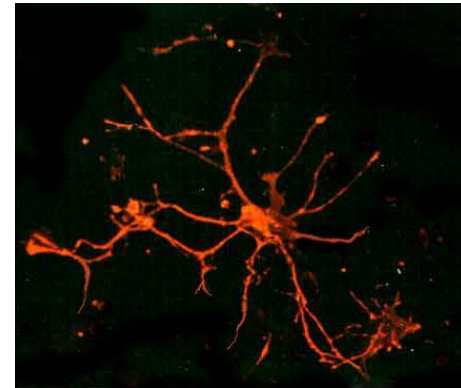
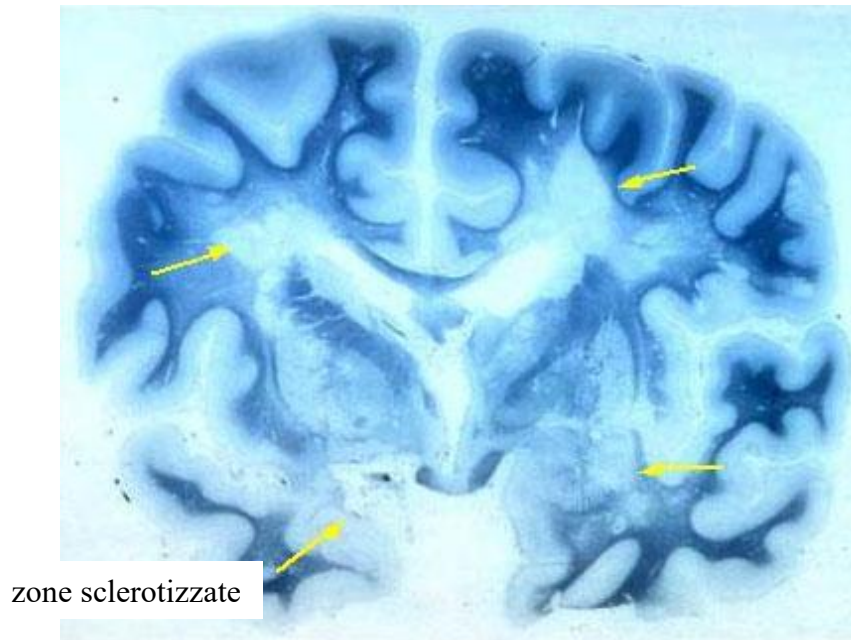
Fig. 7.14 – Il grafico illustra la diversa dipendenza dal diametro della velocità di conduzione nelle fibre amieliniche (ove è proporzionale alla radice quadrata del diametro) e nelle fibre mieliniche (ove è semplicemente proporzionale al diametro). La porzione tratteggiata della retta indica l'ambito in cui le fibre mieliniche, se esistessero, avrebbero, a parità di diametro, una velocità di conduzione minore di quella delle fibre amieliniche.

COMUNICAZIONE ELETTRICA E FUNZIONE NERVOSA

Tab. 7.1 - Classificazione delle fibre dei nervi spinali di Mammifero.

<i>Dimensione (μ)</i>	<i>Velocità (m/sec)</i>	<i>Tipo e funzione</i>
12-20	70-100	<i>Mieliniche</i> . Fibre efferenti (motrici) ed afferenti "propriocettive"; ambedue deputate al controllo motorio.
1-12	5-70	<i>Mieliniche</i> . Fibre afferenti per varie forme di sensibilità cutanea (tattile, termica fine, ecc.) e per il dolore puntorio.
0.2-1	0.5-5	<i>Amieliniche</i> . Fibre afferenti per il dolore profondo (articolare e viscerale) e la sensibilità termica grossolana, fibre efferenti vegetative (postgangliari, motorie ed eccitosecretorie).

Un'alterazione patologica a livello della mielina può ridurre quindi la conduzione del potenziale d'azione tra i nodi di Ranvier. Sindromi demielinizzanti



oligodendrociti

La **SCLEROSI MULTIPLA** o “sclerosi a placche” patologia neurodegenerativa demielinizzante. Patologia multifattoriale infiammatoria del SNC, in particolare delle cellule di oligodendroglia.

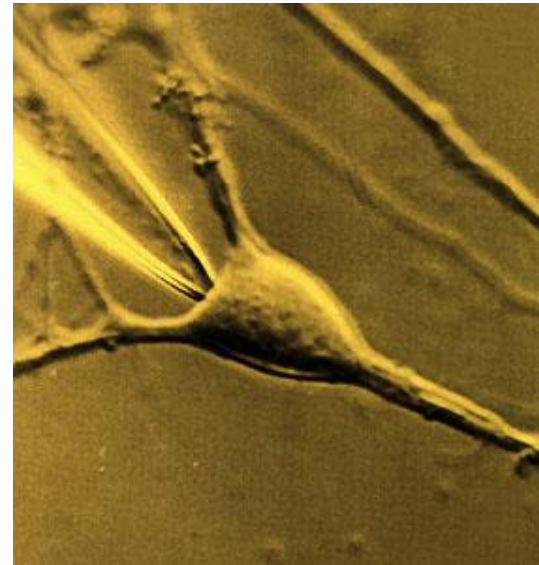
La Tecnica del *Patch Clamp*



**The Nobel Prize in Physiology
or Medicine 1991**

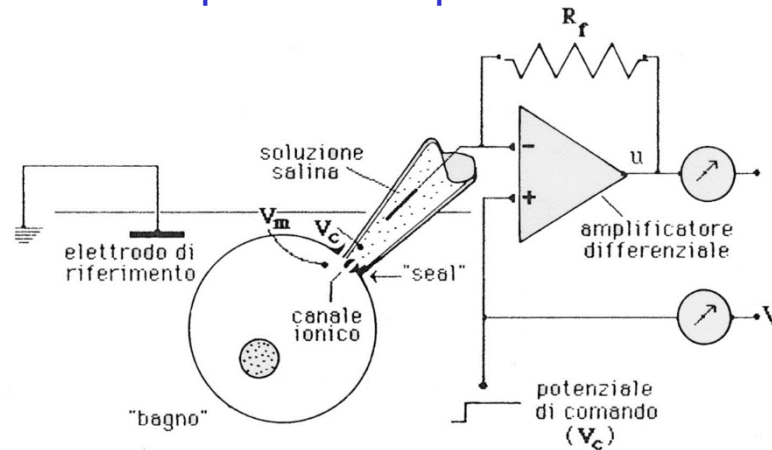


Bert Sakmann Erwin Neher



Amplificatori elettronici con sensibilità elevata e basso rumore di fondo rivelano le correnti che attraversano i singoli canali

Il patch-clamp

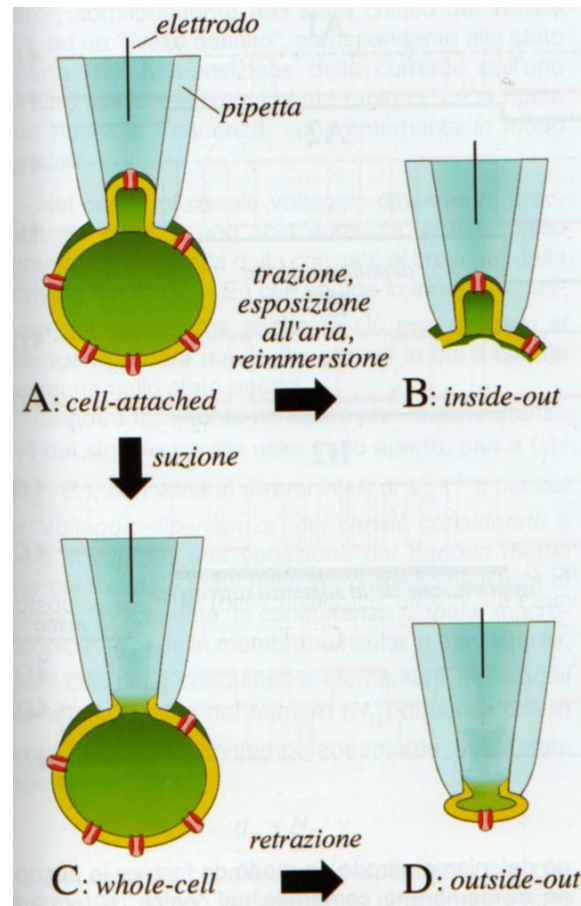


- Rappresentazione schematica del principio del "patch clamp".

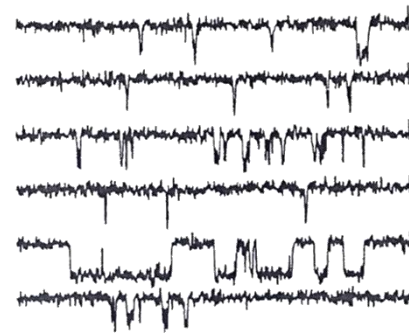
Si isola elettricamente una piccola area di membrana.

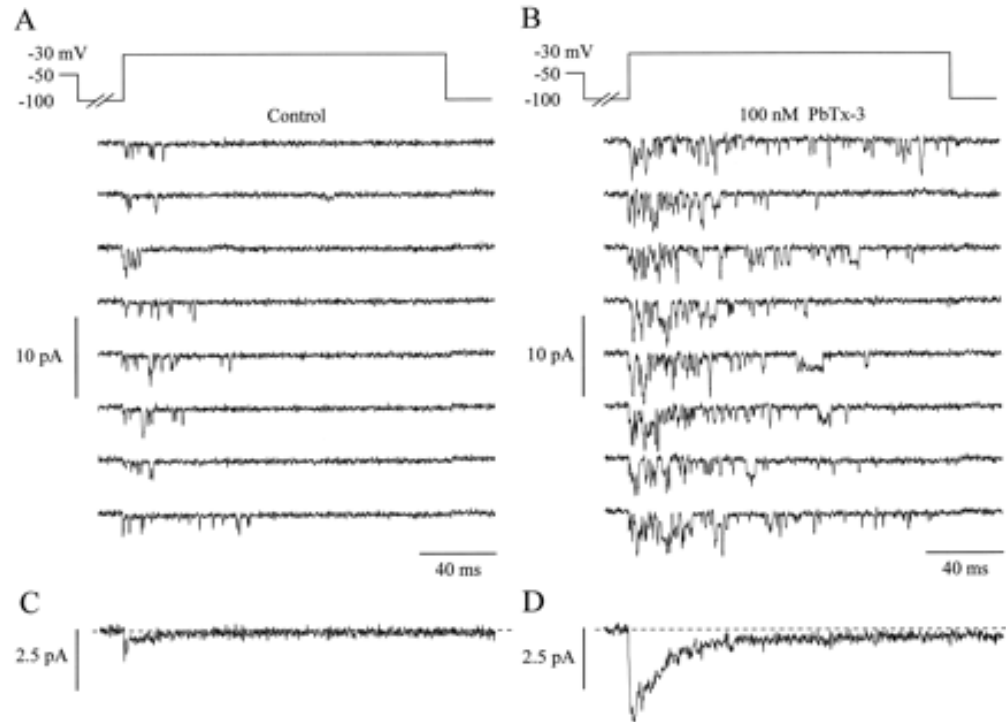
La corrente raccolta dal microelettrodo viene inviata all'ingresso invertente (-) di un amplificatore differenziale che svolge la funzione di "convertitore corrente-voltaggio": fornisce cioè all'uscita (u) una differenza di potenziale proporzionale all'intensità della corrente raccolta dall'ingresso invertente. Al secondo ingresso (+) può essere applicato un potenziale di comando (V_c) ottenuto da un generatore esterno regolabile al quale si vuole bloccare il potenziale di membrana nell'area del patch. L'amplificatore differenziale opera in modo da rendere uguali i potenziali dei due ingressi (+ e -).

Configurazioni del patch-clamp

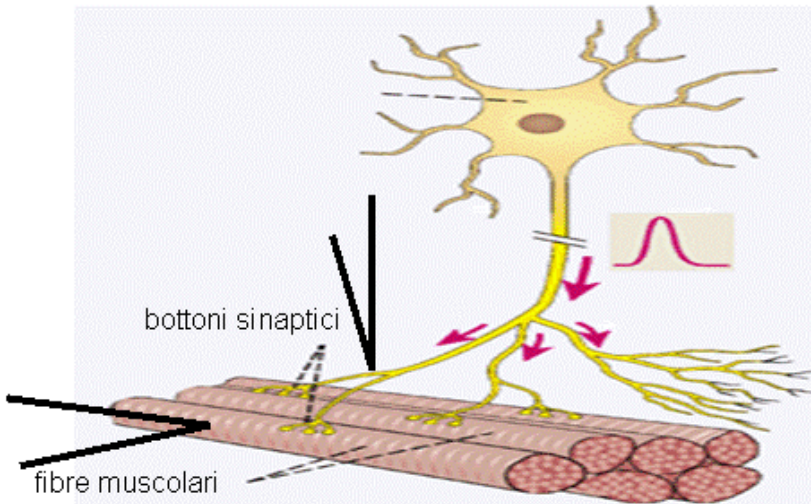


-50





Brevetoxin 3 (PbTx-3) proveniente da dinoflagellati, si lega al canale Na^+ voltaggio-dipendente, inibisce l'inattivazione e aumenta il tempo medio di apertura

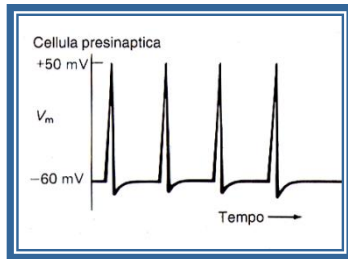
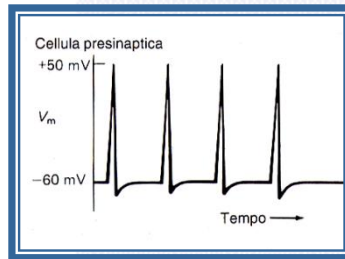
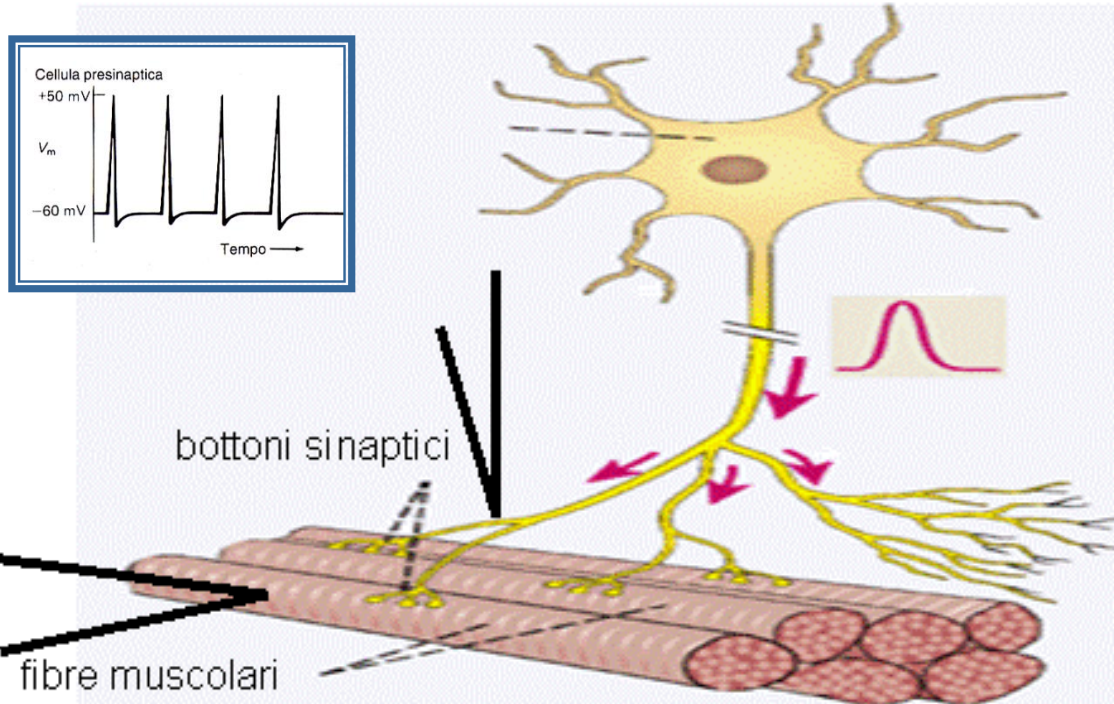


Nella giunzione neuromuscolare un singolo potenziale d'azione presinaptico può rilasciare **300 quanti in 1.5 msec.**

I recettori legano i trasmettitori aprendo da **1000 a 2000 canali (2 molecole di trasmettitore si devono legare contemporaneamente per aprire un canale).**

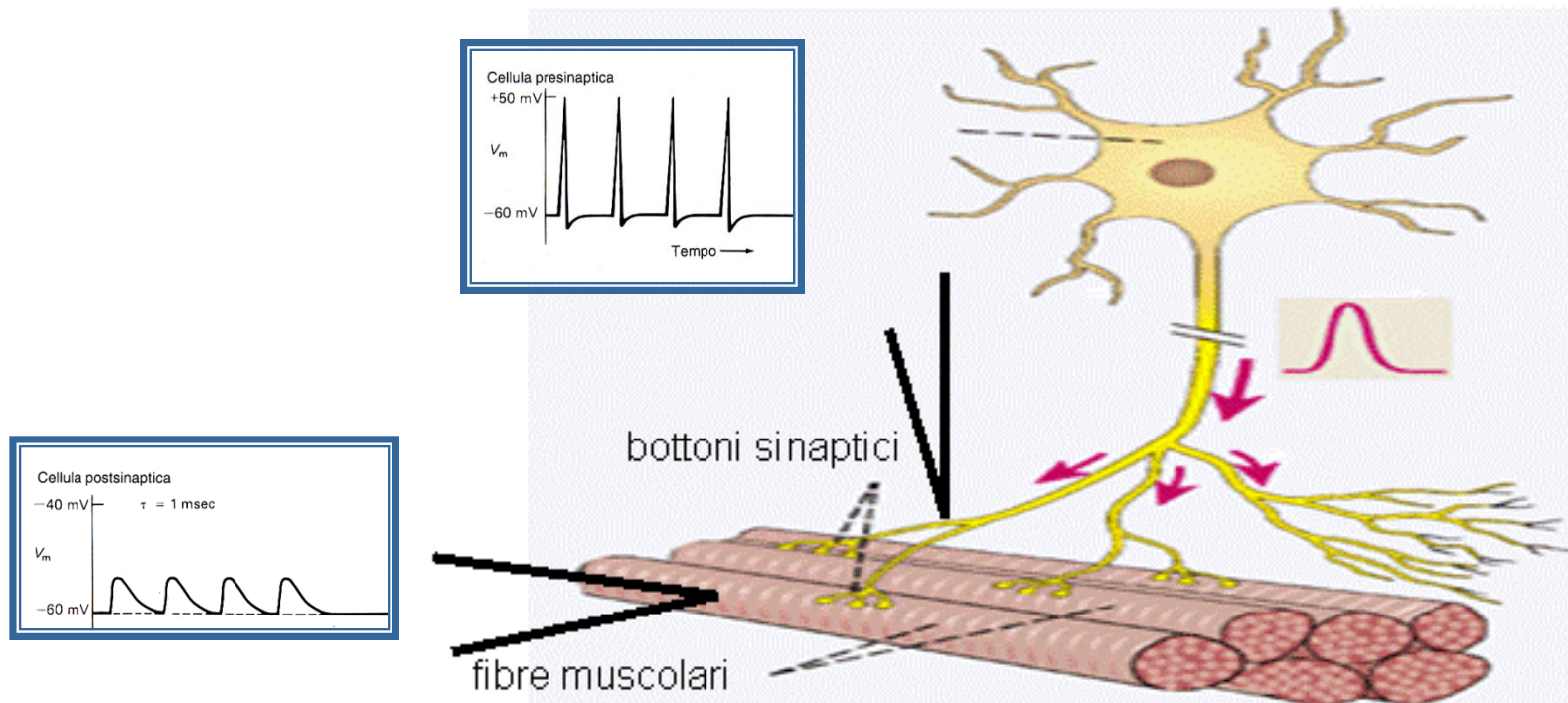
La depolarizzazione postsinaptica, che comincia dopo un ritardo sinaptico di 0.5 msec, è generalmente sufficiente per generare un potenziale d'azione nella fibra muscolare scheletrica.

Giunzione neuro-muscolare



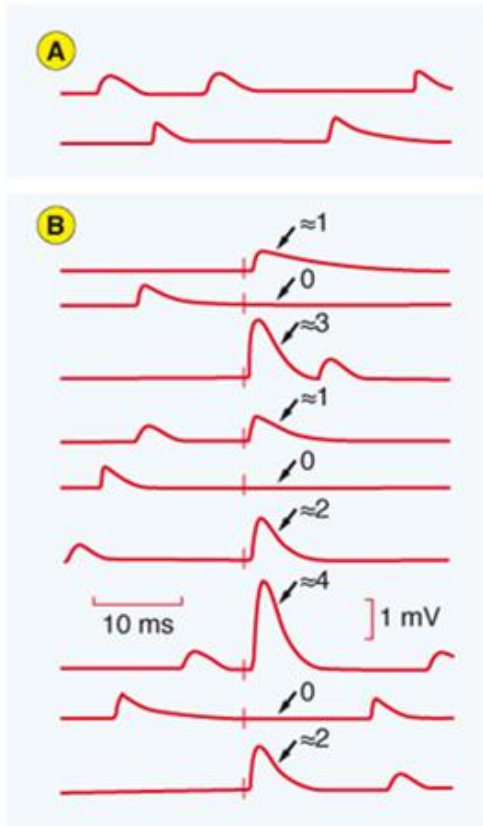
Giunzione neuro-muscolare-basso $[Ca^{2+}]_o$

se nel mezzo extracellulare si abbassa $[Ca^{2+}]_o$ sostituito in parte alzando $[Mg^{2+}]_o$
si riduce il numero di vescicole rilasciate

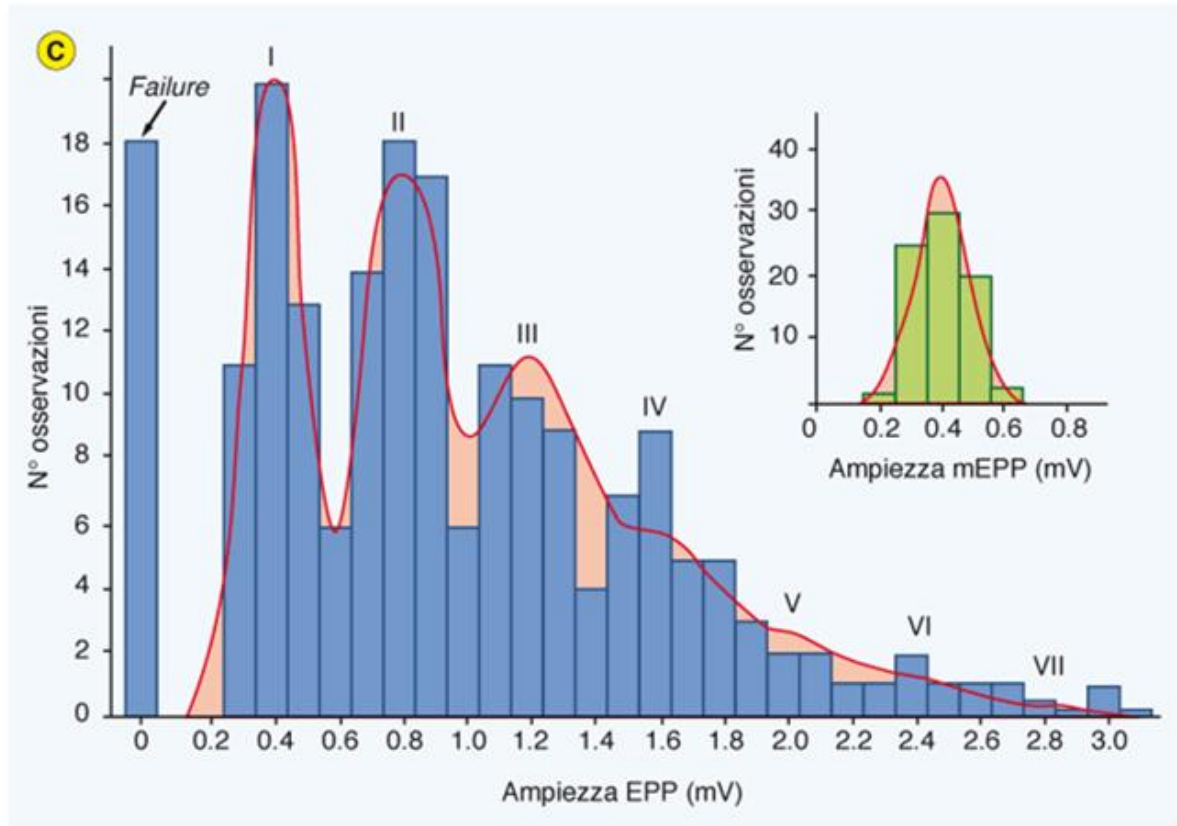


Liberazione quantale di neurotrasmettitore / sinapsi neuromuscolare

Katz, anni '50 YNM rana

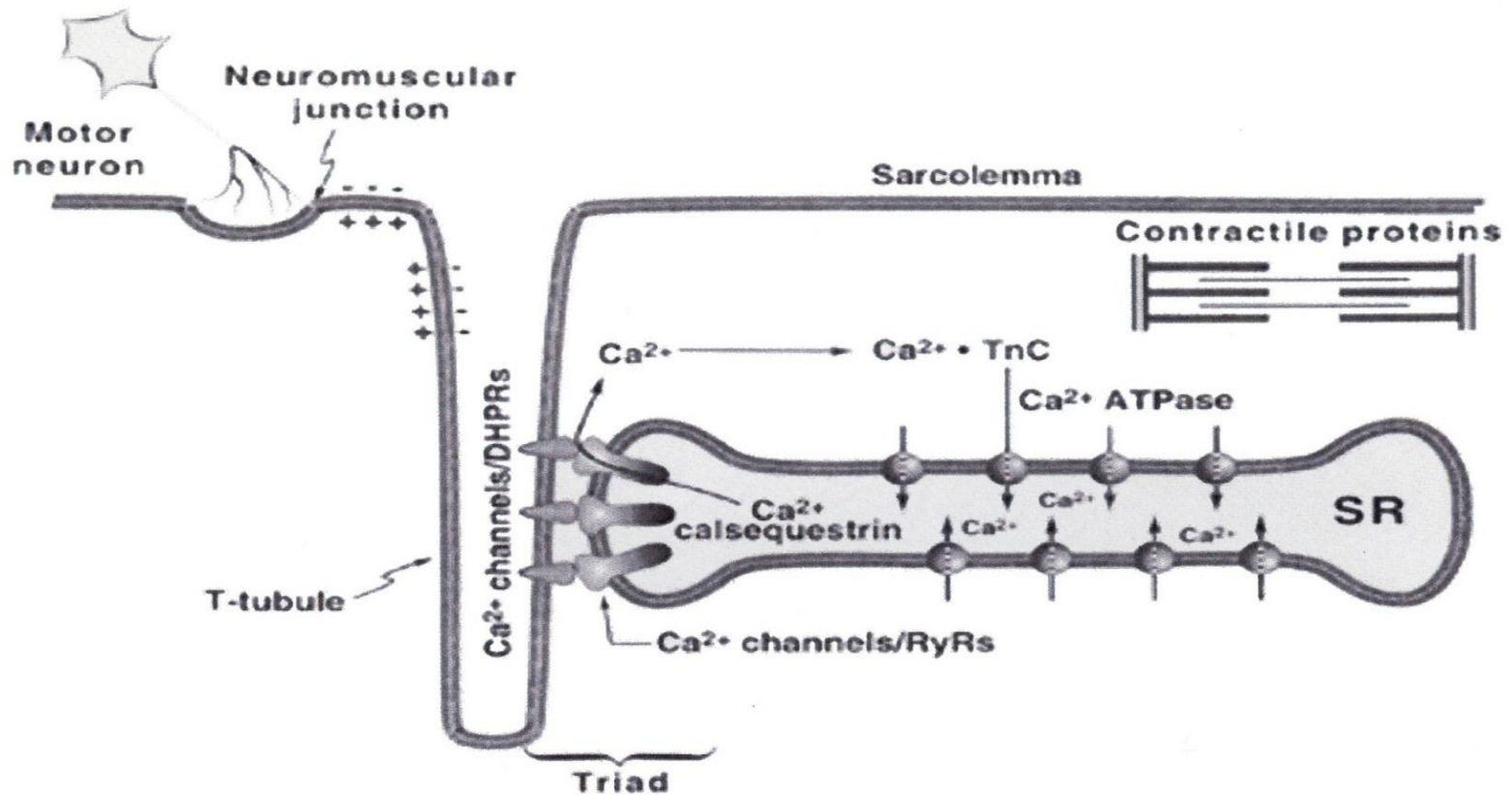


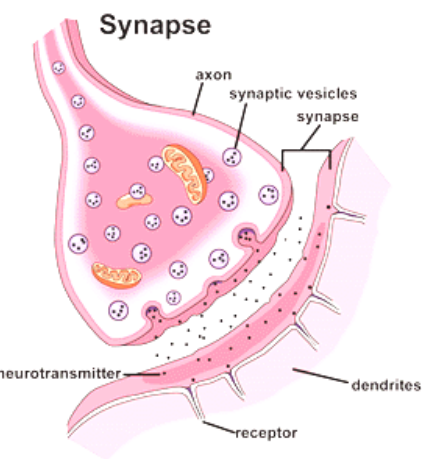
potenziali di placca
evocati da stimolazione
del motoneurone



Il rilascio di un certo numero di vescicole è un evento probabilistico, ogni quanto viene rilasciato con una certa probabilità che è molto bassa a riposo ma aumenta con l'arrivo del PA presinaptico

L'eccitazione del motoneurone spinale porterà alla contrazione della fibra muscolare scheletrica





Come riconoscere un neurotrasmettitore

La sostanza deve essere presente nel neurone presinaptico.

La dimostrazione che enzimi e substrati richiesti per sintetizzare la sostanza sono presenti nel neurone presinaptico costituisce una prova che la sostanza è utilizzata come neurotrasmettitore.

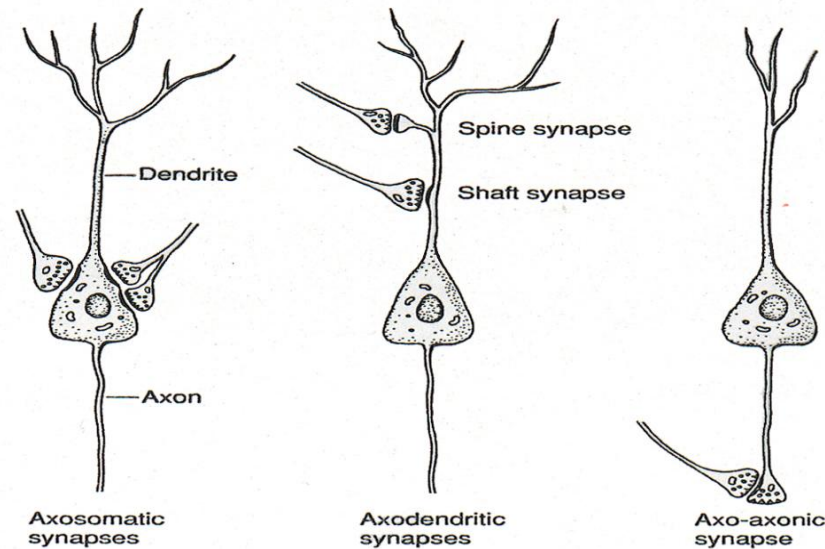
Il criterio non può essere generalizzato (es. glutammato)

La sostanza deve essere rilasciata in seguito a stimoli fisiologici in concentrazione sufficientemente elevata da indurre una risposta post-sinaptica

Sulla cellula post-sinaptica devono esserci **recettori specifici** per la sostanza di interesse.

Il **composto esogeno** deve dimostrare **identità di azione con il trasmettitore** e la risposta alla sua attività deve essere bloccata dagli stessi agenti farmacologici che bloccano la trasmissione naturale in quella data sinapsi.

Sinapsi centrali



Kandel et al., Principles of Neural Science, Elsevier

Nelle **sinapsi centrali (glutammatergiche o GABAergiche)** ogni potenziale d'azione presinaptico rilascia da **5 a 10 quanti** che attivano circa **30 canali** ionici. Alle sinapsi eccitatorie la liberazione di neurotrasmettitore, generata da un potenziale d'azione, dà origine ad un EPSP sottosoglia, di 1 mV.

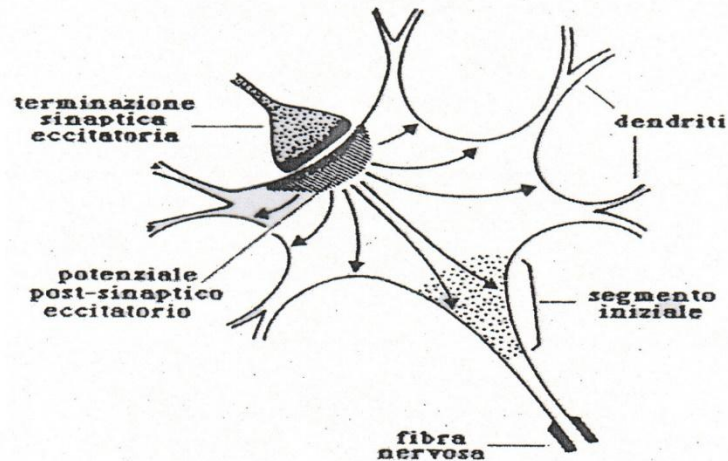


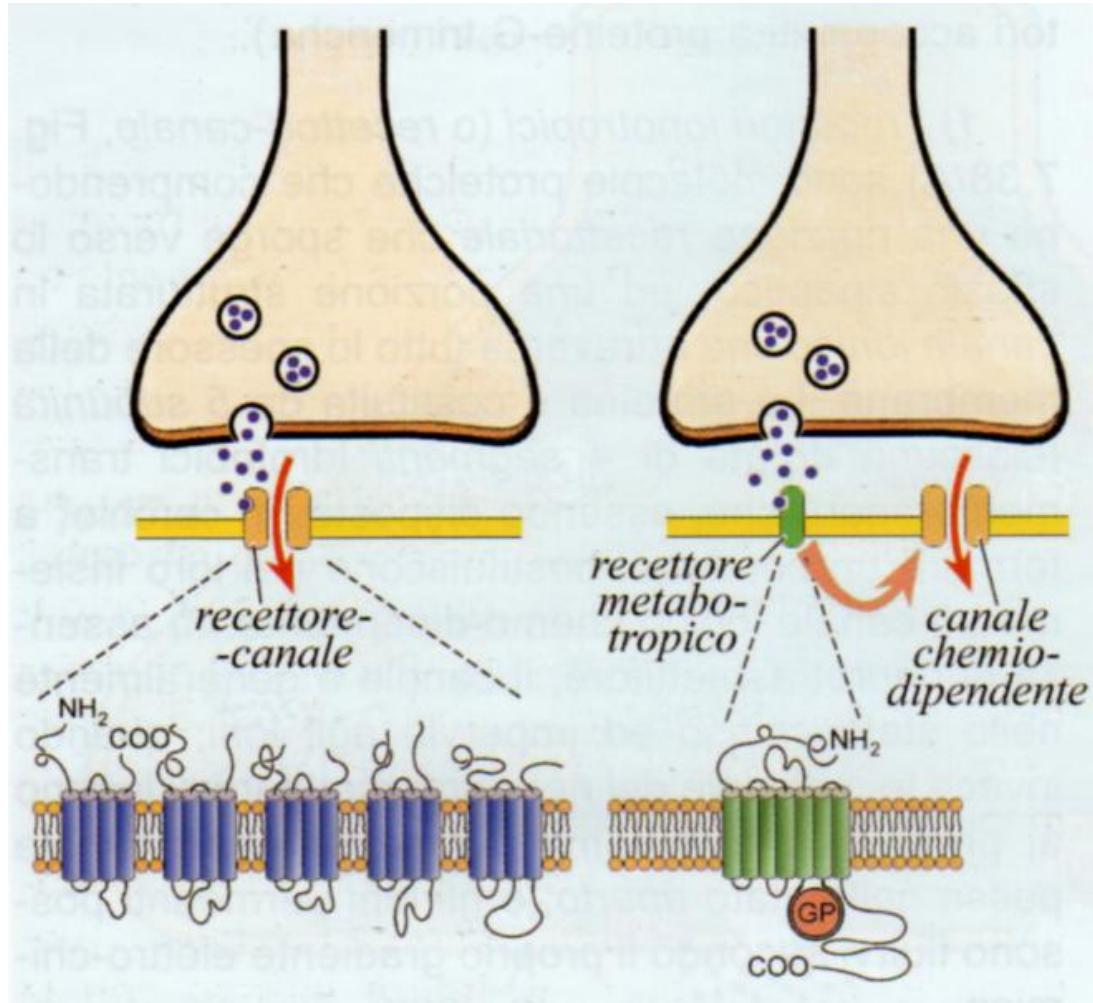
Fig. 7.17 - In alto: le frecce indicano il decorso, nel soma di un neurone, delle correnti elettrotoniche originate dall'attivazione di un'ideale sinapsi eccitatoria; esse interessano la membrana del cono di emergenza in senso depolarizzante. In basso è rappresentata la registrazione delle variazioni del potenziale di membrana del neurone in risposta ad un'attivazione sottoliminare (A) oppure sopraliminare, ottenuta per sommazione temporale (B). Nella fase di depolarizzazione del potenziale d'azione sono indicati i due tratti (IS e SD) corrispondenti rispettivamente all'attivazione del cono di emergenza e delle strutture somato-dendritiche.

Tabella 6.2 I piccoli neurotrasmettitori e le molecole ad azione neuromodulatoria sono ampiamente distribuiti attraverso molti phyla

<i>Neurotrasmettitore</i>	<i>Sito di azione</i>	<i>Tipo di azione</i>
Acetilcolina (ACh)	GNM dei vertebrati	E
	Sistema nervoso autonomo dei vertebrati:	
	neuroni pregangliari e postgangliari	E
	Neuroni parasimpatici	E o I
	SNC dei vertebrati	E
Noradrenalina	Molti invertebrati	E o I
	Neuroni simpatici postgangliari dei vertebrati	E o I
	SNC dei vertebrati	E o I
Acido glutammico	SNC dei vertebrati	E
	SNC e SNP dei crostacei	E
Acido γ -amminobutirrico (GABA)		
	SNC dei vertebrati	I
	SNC e SNP dei crostacei	I
	SNC e SNP degli anellidi	I
Serotonina (5-idrossi-triptamina)		
	SNC di vertebrati ed invertebrati	I, M
Dopamina	SNC e SNP di vertebrati, anellidi ed artropodi	E o I(?)
Glicina		
	Midollo spinale dei vertebrati	I

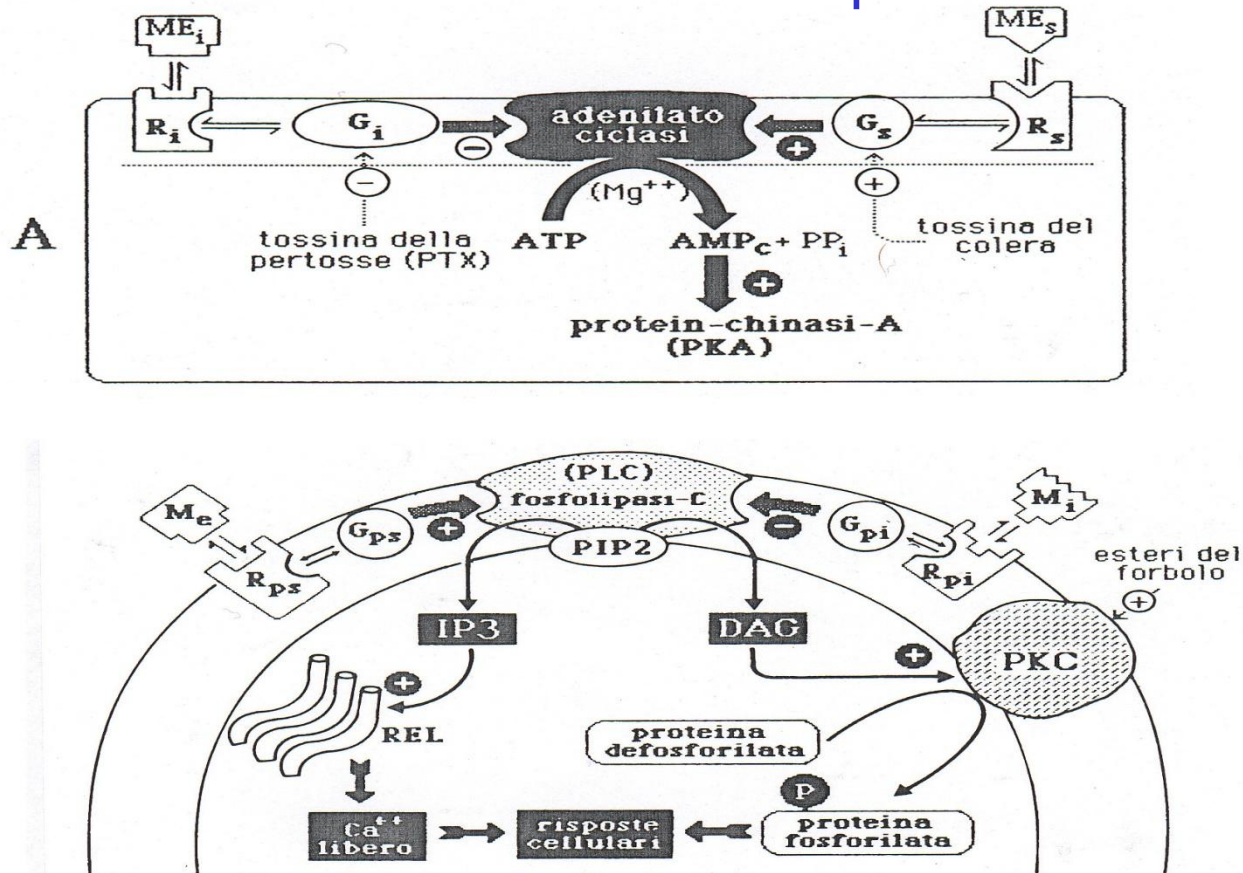
Abbreviazioni: GNM, giunzione neuromuscolare; SNC, sistema nervoso centrale; SNP, sistema nervoso periferico; E, eccitatoria; I, inibitoria; M, modulatoria.

Recettori ionotropici e metabotropici



Taglietti, Casella, *Principi di Fisiologia e biofisica della cellula*, La Goliardica pavese

Catene metaboliche coinvolte nell'attività dei recettori metabotropici



In alto: Rappresentazione schematica dell'attivazione e inibizione di un'adenilato ciclasi tramite recettori R e proteine G. I due processi contrapposti aumentano o riducono rispettivamente la concentrazione intracellulare di AMP ciclico.

In basso: Rappresentazione schematica della formazione ad opera della fosfolipasi C (PLC) del DAG e dell'IP₃ e del loro meccanismo d'azione.

Struttura molecolare dei canali voltaggio-dipendenti

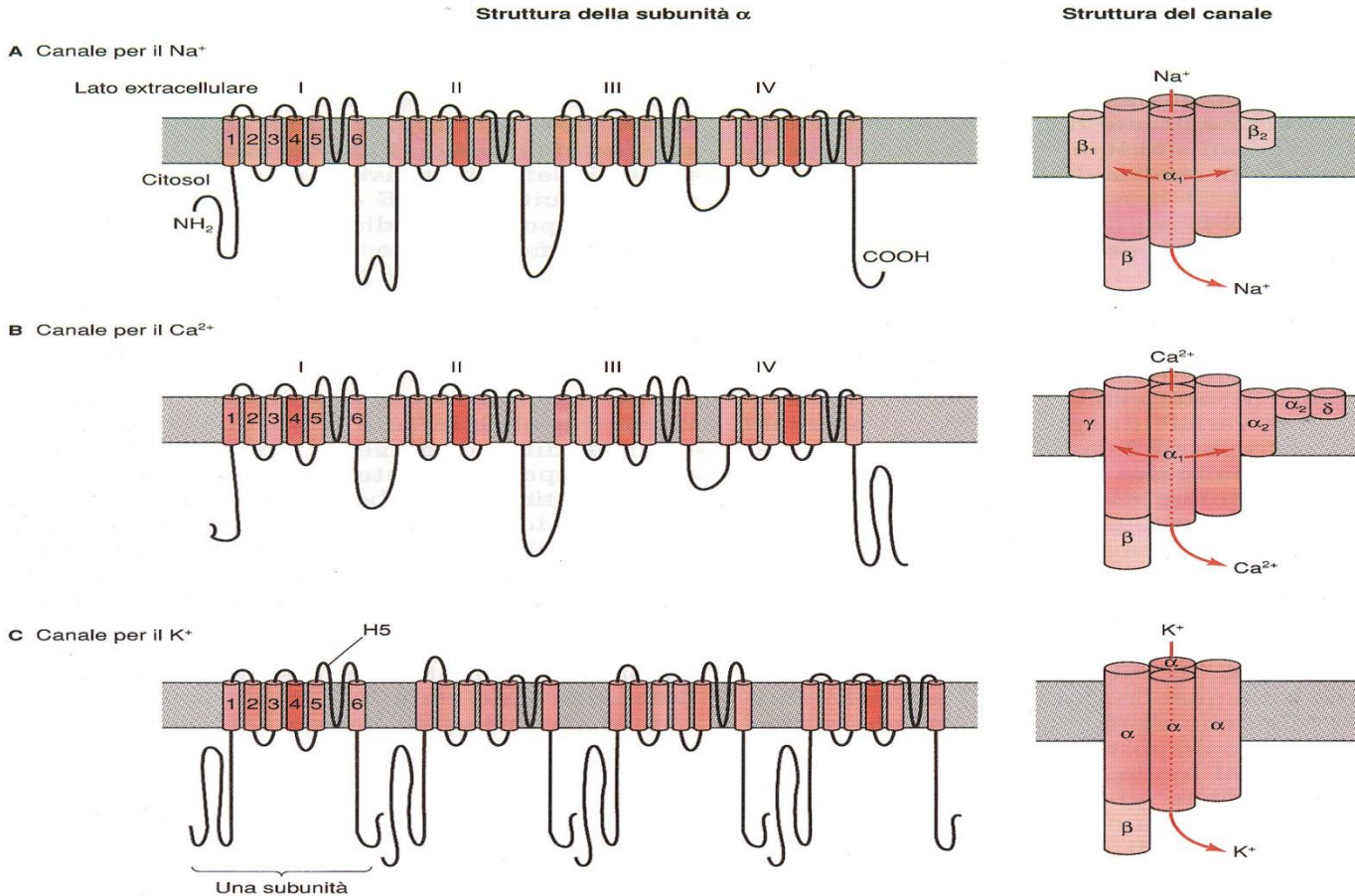
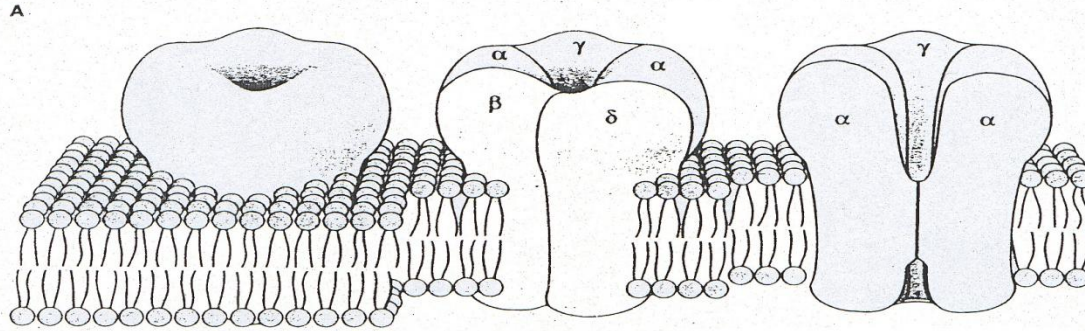
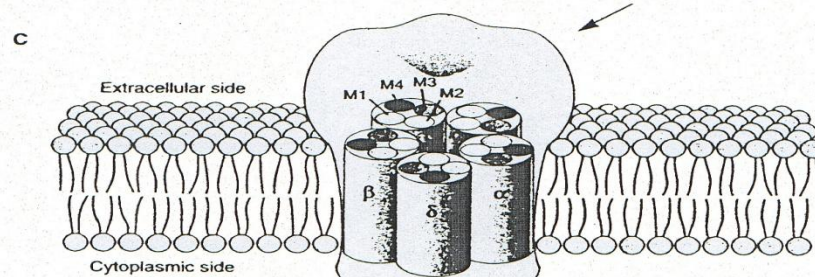


Figura 5.28 Le strutture molecolari dei canali voltaggio-dipendenti per il Na^+ , K^+ e Ca^{2+} sono simili. (A, B) Ogni canale per il Na^+ e per il Ca^{2+} contiene una grossa subunità proteica (α o α_1) che può formare canali funzionali quando viene espressa in condizioni sperimentali negli oociti di *Xenopus* (sinistra). La subunità α in ciascun canale contiene quattro ripetizioni omologhe (I-IV) di regioni ad α elica (1-6), ciascuna delle quali si pensa attraversi il doppio strato lipidico della membrana. È probabile che il sensore di voltaggio sia localizzato sull' α elica indicata col numero 4. Si ritiene che le quattro ripetizioni costituite dalle regioni ad α elica si associno tra loro disponendosi a formare il poro conduttivo del canale (destra). Ogni cilindro, che appare nei modelli dei canali disegnati sulla destra corrisponde ad una subunità α . Una o più proteine più piccole (indicate con varie lettere greche) sono inoltre associate con le subunità α per completare la struttura del canale. Queste piccole subunità, che sono diverse a seconda che si tratti dei canali per il Na^+ o per il Ca^{2+} , contribuiscono a definire le proprietà fisiologiche degli stessi canali. (C) La subunità α del canale per il K^+ ha un peso molecolare che è circa un quarto di quello delle subunità α nei canali per il Na^+ e per il Ca^{2+} . Questa contiene sei regioni ad α elica che sono omologhe a quelle di una ripetizione delle subunità α degli altri due tipi di canali. Nei canali per il K^+ sono note alcune variazioni nelle sequenze delle regioni ad α elica. Un canale funzionale per il K^+ è costituito dall'associazione di quattro subunità α , che possono avere sequenze identiche o diverse (in basso a destra). Le piccole subunità β associate alle subunità α concorrono a determinare le proprietà fisiologiche di questi canali. [Adattato da Lodish et al., 1995, e da Hall, 1992.]

Recettore nicotinico dell'acetilcolina: eteropolimero con 5 subunità

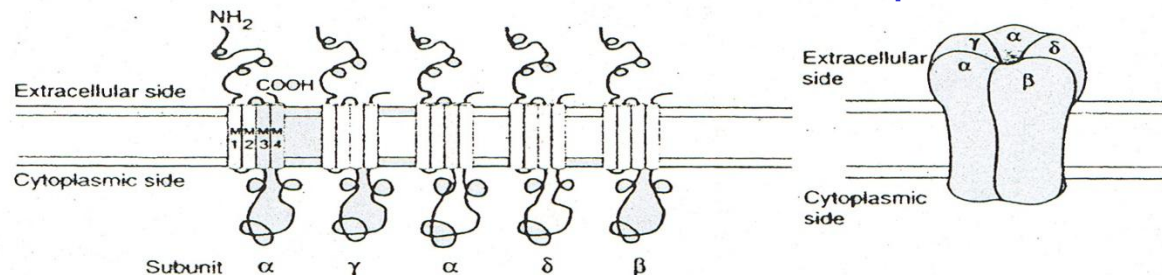


permeabile a Na^+ , K^+ , Ca^{2+}



B Transmitter-gated channel (ACh receptor)

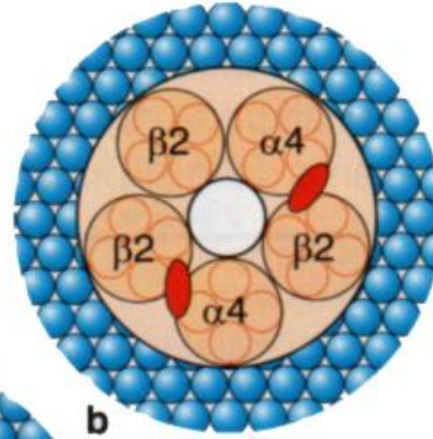
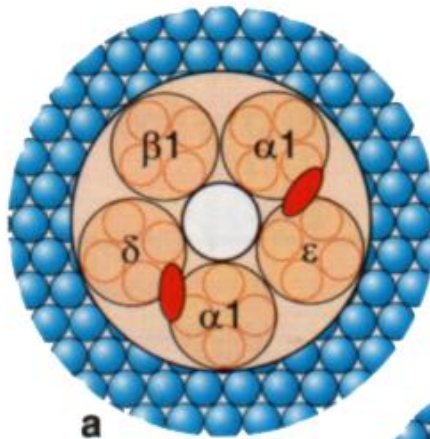
2 siti per ACh su subunità α



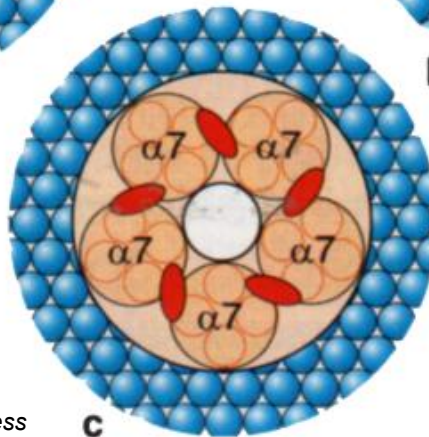
Struttura dei recettori nicotinici dell'ACh eteromerici e omomerici

PERIFERICI

CENTRALI
ETEROMERICI



CENTRALI
OMOMERICI



Architettura generale dei recettori ligando-dipendenti:

la combinazione delle subunità caratterizza la funzionalità del canale

Recettore	AMPA	NMDA	Kainato	GABA	Glicina	nACh	Serotonina	Purine
Subunità (combi- nazione di 4 o 5 subunità richieste per ogni tipo di recettore)	Glu R1	NR1	Glu R5	α_{1-7}	$\alpha 1$	α_{2-9}	5-HT ₃	P _{2X1}
	Glu R2	NR2A	Glu R6	β_{1-4}	$\alpha 2$	β_{1-4}		P _{2X2}
	Glu R3	NR2B	Glu R7	γ_{1-4}	$\alpha 3$	γ		P _{2X3}
	Glu R4	NR2C	KA1	δ	$\alpha 4$	δ		P _{2X4}
		NR2D	KA2	ϵ	β			P _{2X5}
				ρ_{1-3}				P _{2X6}
								P _{2X7}

Myasthenia gravis 1:10.000

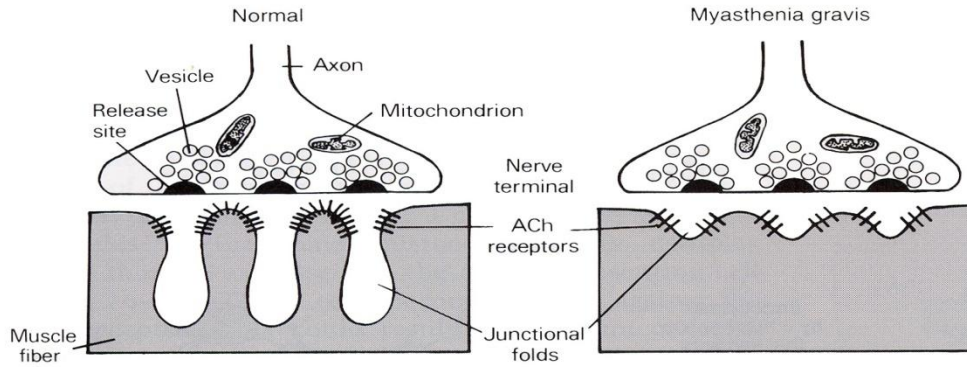
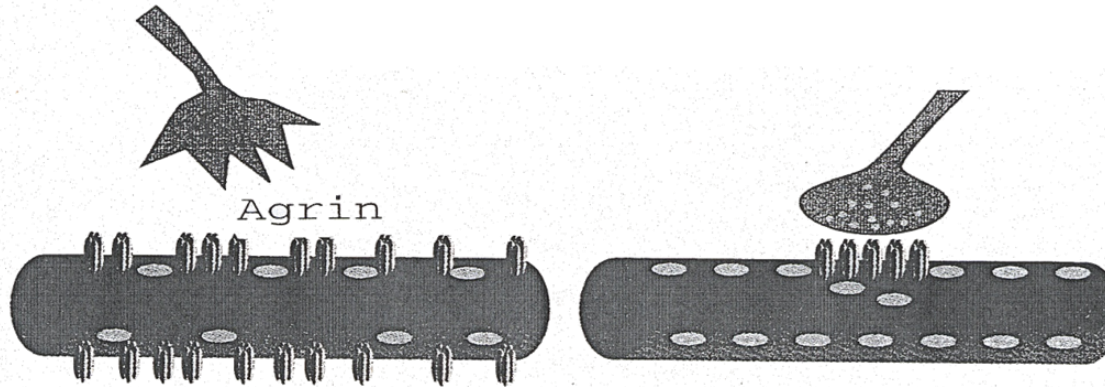


FIGURE 16-6

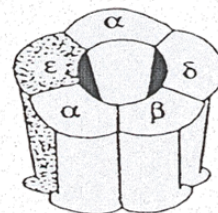
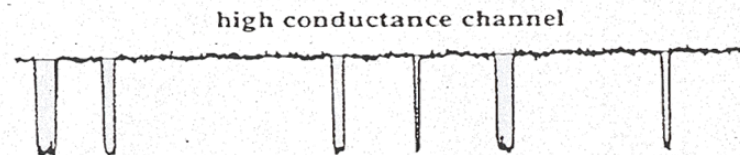
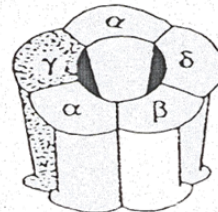
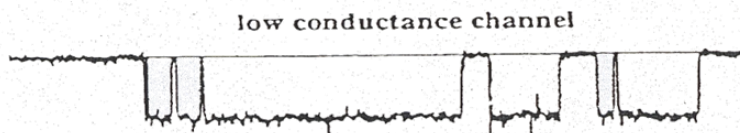
In myasthenia, morphological changes in the neuromuscular junction reduce the likelihood of synaptic transmission. The myasthenic junction has a normal nerve terminal but the number of ACh receptors is reduced, the junctional folds are sparse and shallow, and the synaptic space is widened. (Adapted from Drachman, 1983.)

Recettore nicotinico fetale ed adulto nel muscolo scheletrico



Agrin induces the redistribution of AChRs. (Left) Motor neurons synthesize and secrete agrin into the synaptic basal lamina. Before innervation, AChRs (green) are spread diffusely over the surface of the myotube. (Right) The release of agrin by the motor neuron results in the redistribution of previously unclustered AChRs to synaptic sites, immediately adjacent to the nerve terminal. Through the clustering of existing AChRs and the increased synthesis of new AChRs, the concentration of receptors at the synapse greatly exceeds that in extrasynaptic regions.

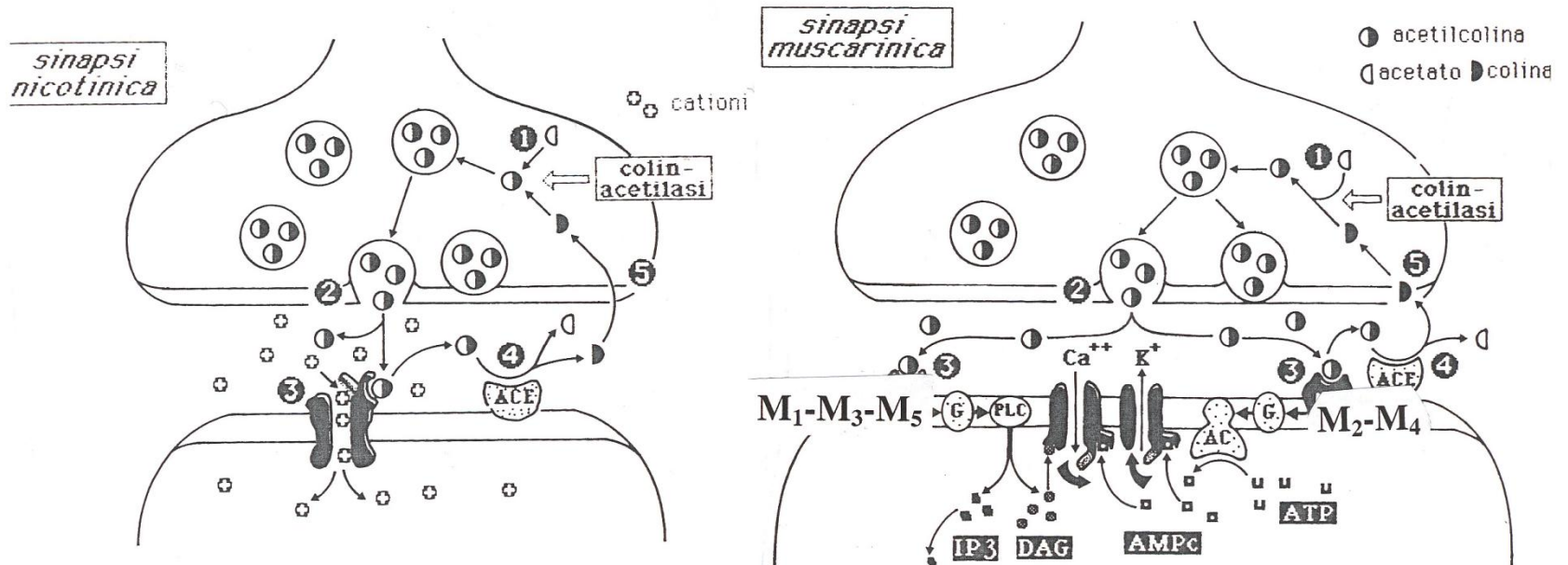
recettori fetali $2\alpha, \beta, \delta, \gamma$



Schematic diagram of immature ($\alpha_2, \beta, \delta, \gamma$) and mature ($\alpha_2, \beta, \delta, \epsilon$) forms of AChR and patch-clamp records of single-channel openings illustrating differences in conductance and open times of these 2 forms of ACh receptor channel. [After Brehm and Henderson (65).]

recettori adulti $2\alpha, \beta, \delta, \epsilon$

Recettori nicotinici e muscarinici



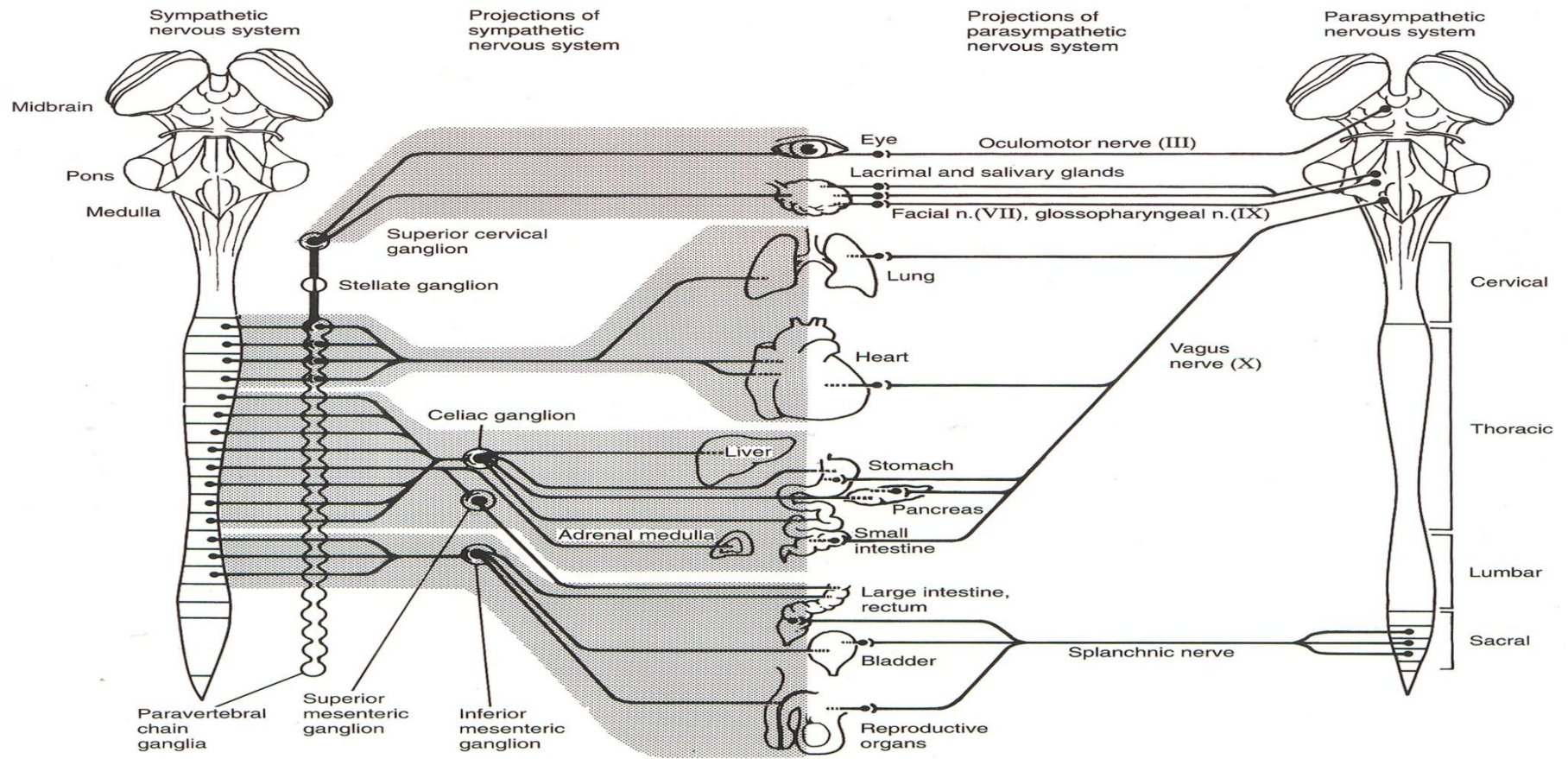
- Farmacologia delle sinapsi colinergiche

Azione		Nicotiniche	Muscariniche
a livello postsinaptico	attivazione dei recettori (agonisti).	Acetilcolina	
		nicotina tetra-metil-ammonio	muscarina pilocarpina oxotremorina
	blocco dei recettori (antagonisti)	d-tubocurarina gallamina esametonio pentolinio α -bungarotossina	atropina scopolamina (ioscina) pirenzepina

SIMPATICO

PARASIMPATICO

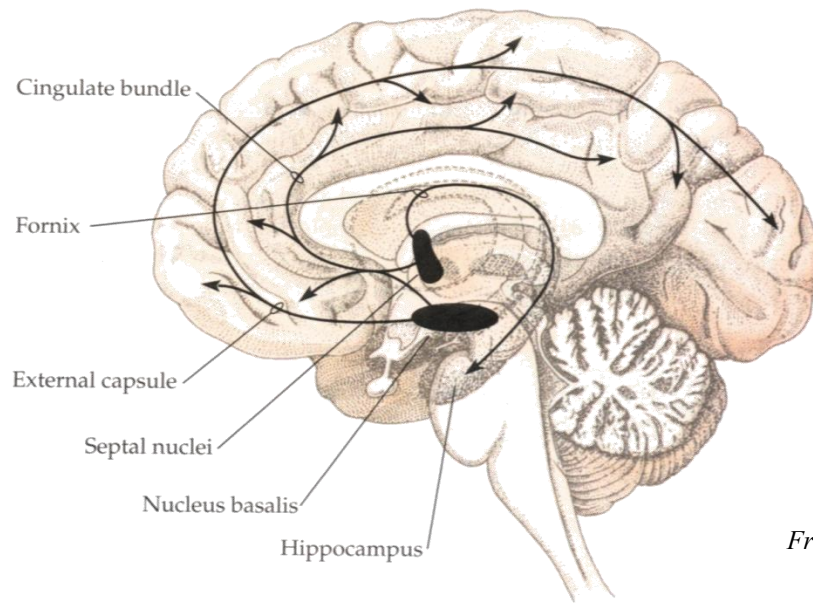
Organizzazione del SNA



Kandel et al., Principles of Neural Science, Elsevier

Al SNA appartengono i neuroni che controllano la contrazione dei muscoli lisci, del muscolo cardiaco e l'attività secretoria delle ghiandole.

Fibre pregangliari rilasciano ACh, le postgangliari parasimpatiche ACh, le postgangliari simpatiche NA.



From NEURON to BRAIN, Sinauer Associates

L'ACh è l'unico neurotrasmettitore a basso peso molecolare che non sia o che non derivi direttamente da un aminoacido.

E' il neurotrasmettitore usato da tutti i **motoneuroni del midollo spinale**.

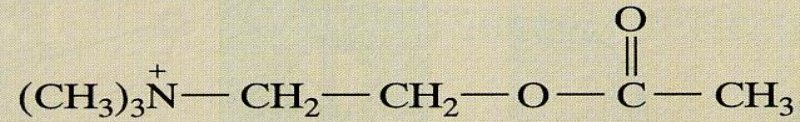
Nel SNA è il neurotrasmettitore di tutti i **neuroni pregangliari e di quelli postgangliari parasimpatici**.

L'ACh è presente a livello di molte sinapsi cerebrali, in particolare nel NUCLEO BASALE e nel SETTO che proiettano diffusamente a ippocampo, amigdala, talamo, tronco encefalico.

I neuroni colinergici sono importanti per fenomeni come apprendimento, memoria, processi cognitivi.

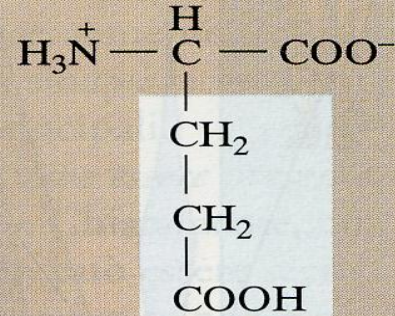
NEUOTRASMETTITORI A BASSO PESO MOLECOLARE

Acetilcolina

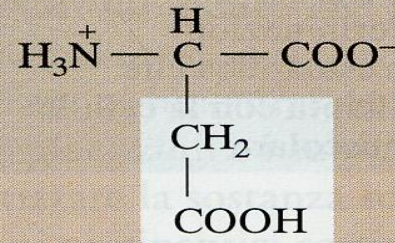


AMMINOACIDI

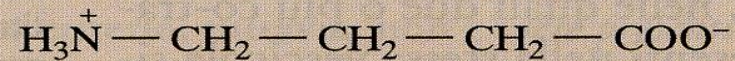
Glutammato



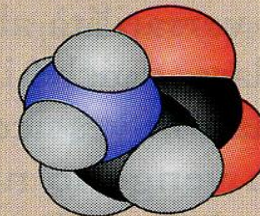
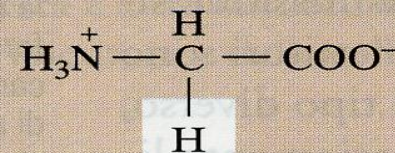
Aspartato



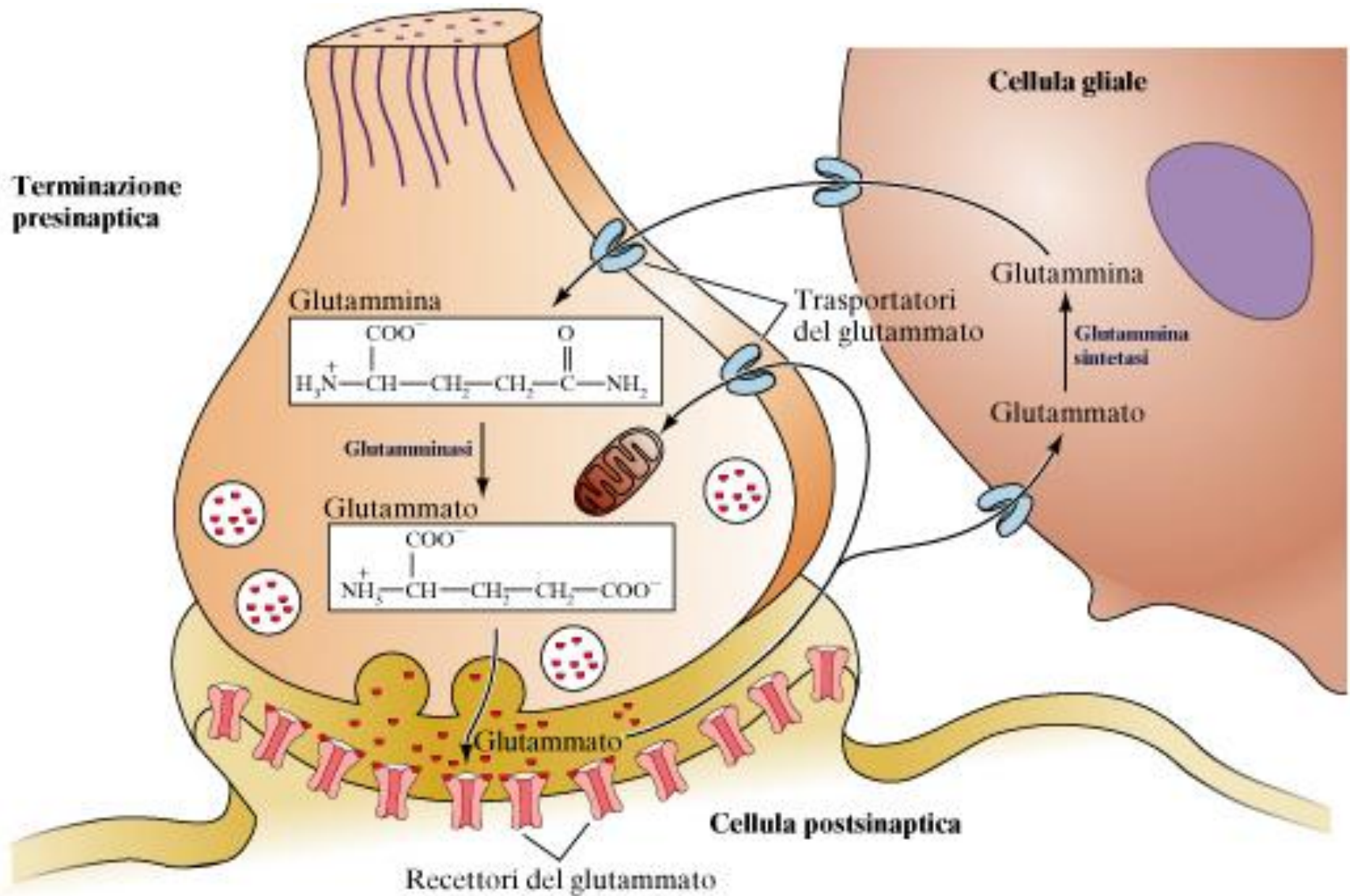
GABA



Glicina



Sinapsi glutammatergica



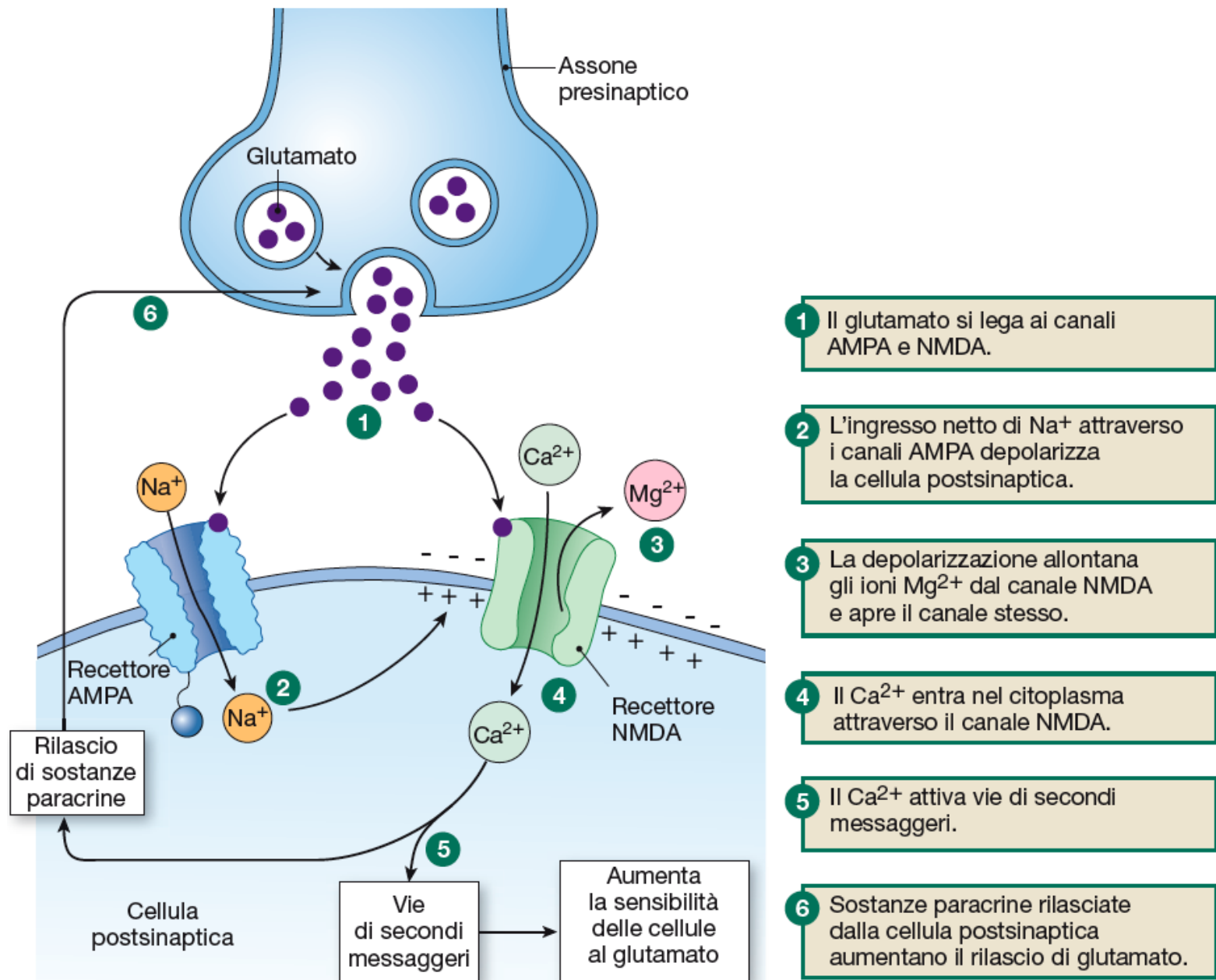
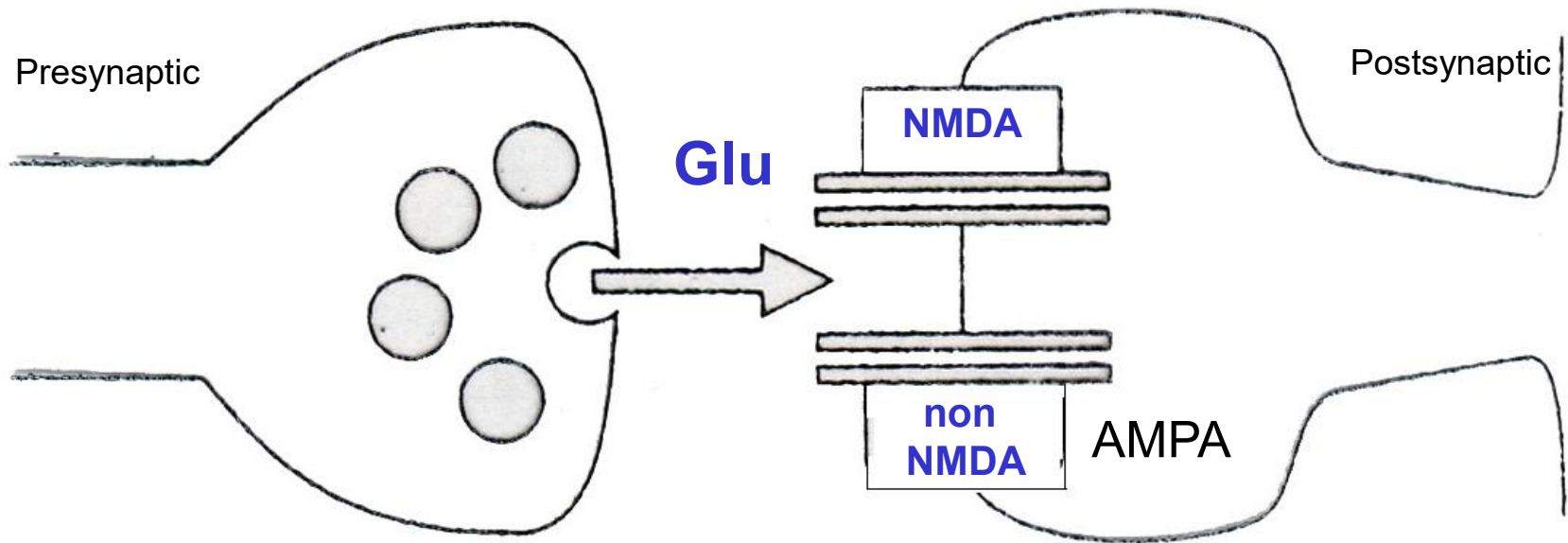
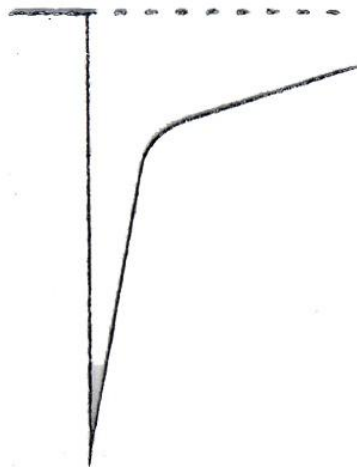


Figura 8.32

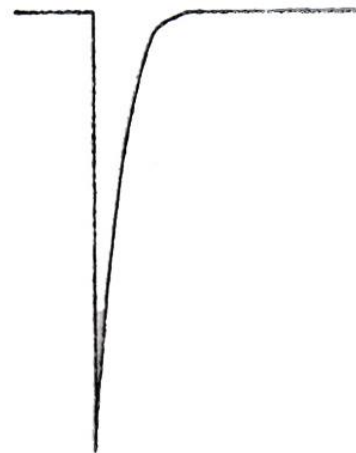
Recettori ionotropici del glutammato: NMDA e non NMDA



Control EPSC



non NMDA EPSC



NMDA EPSC



Legando endogeno

acido glutammico

Agonisti:	NMDA	non-NMDA (AMPA, KA)
-----------	------	------------------------

Antagonisti:	D-APV CPP	CNQX DNQX
--------------	--------------	--------------

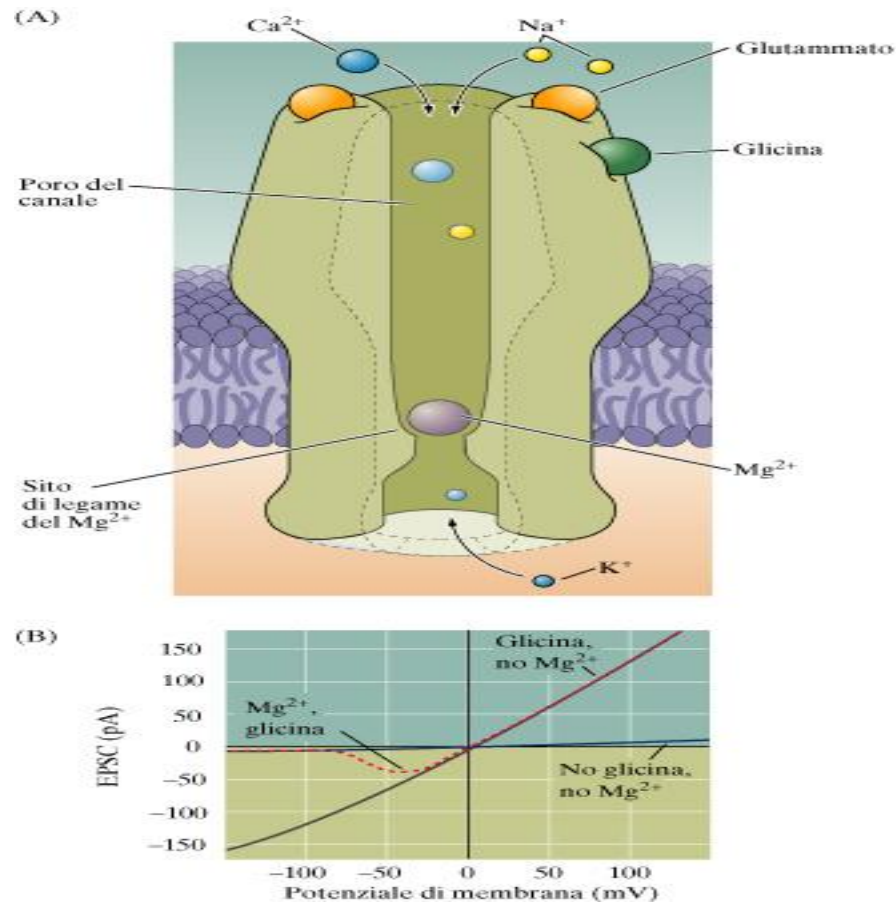
Bloccanti del canale: Ketamina
PCP
MK801

Antagonisti del sito
della Glicina
(non competitivi)

7-Chorokynurenic acid

NMDA	N-methyl-D-aspartate
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalone-propionate
D-APV	D-2-amino-5-phosphonopentanoate
CNQX	6-cyano-7-nitroquinoxaline-dione
DNQX	Dinitroquinoxaline-dione
CPP	(2-carboxypiperazine-4-yl)propyl-1-phosphonic acid
PCP	Phencyclidine
MK801	5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzocyclohepten-5,10-imine maleate

Recettori NMDA e non-NMDA (AMPA / kainato)



Neuroscienze, Zanichelli

- A. Recettori NMDA hanno un sito di legame per glutammato e per il coattivatore glicina, nonché un sito di legame per il Mg^{2+} nel poro.
- B. Dipendenza da glicina e blocco voltaggio-dipendente da Mg^{2+} .
- C. Cinetiche diverse per recettori NMDA e AMPA / kainato.

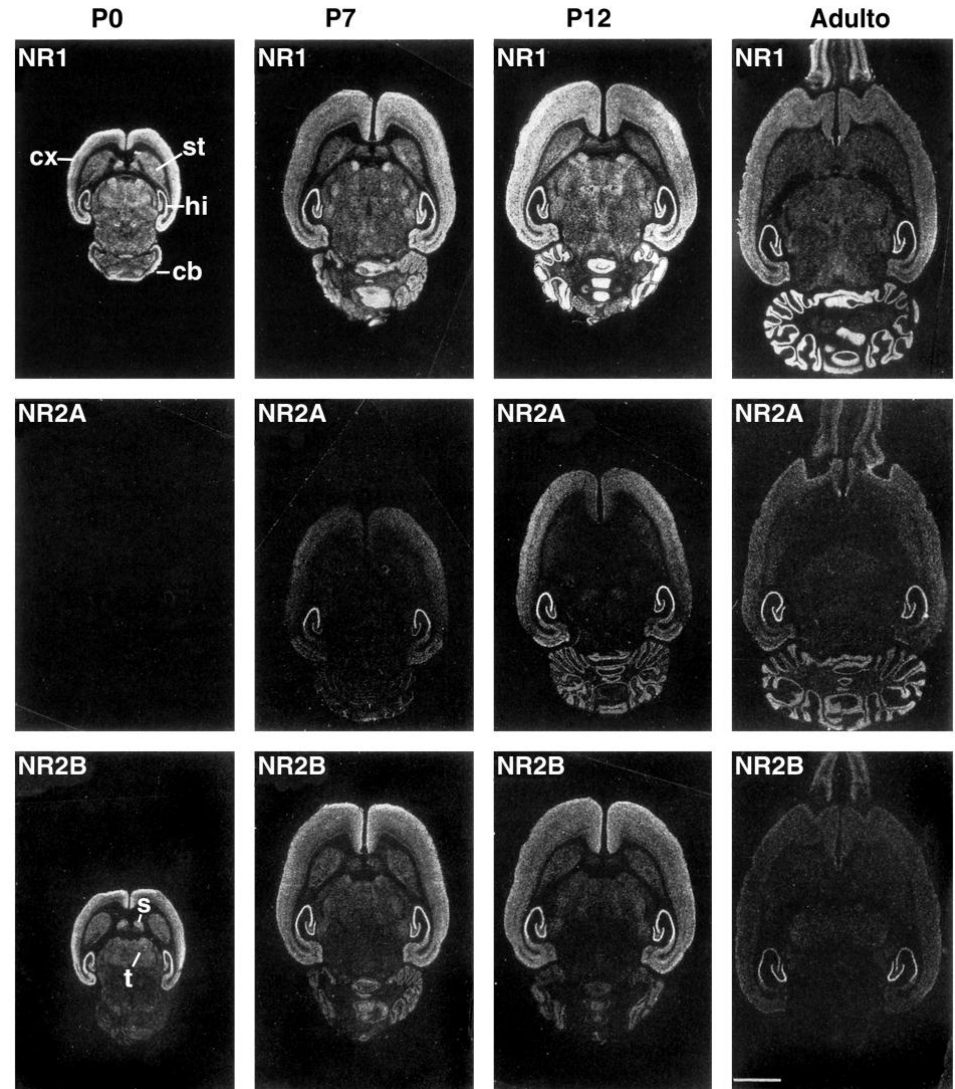
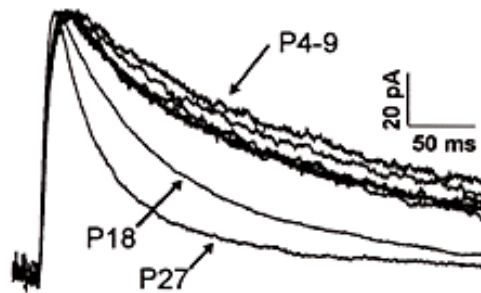
Cambiamenti nell'espressione di subunità del recettore NMDA durante lo sviluppo

thalamocortical synapses

NR1+NR2B



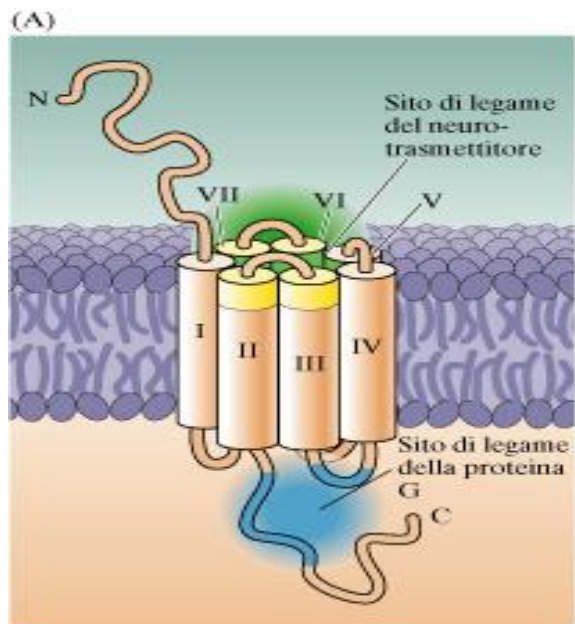
NR1+NR2A



OGBA © 2005 edi.ermes milano

Barth and Malenka, 2001

Struttura dei recettori metabotropici monomeri con 7 segmenti transmembrana

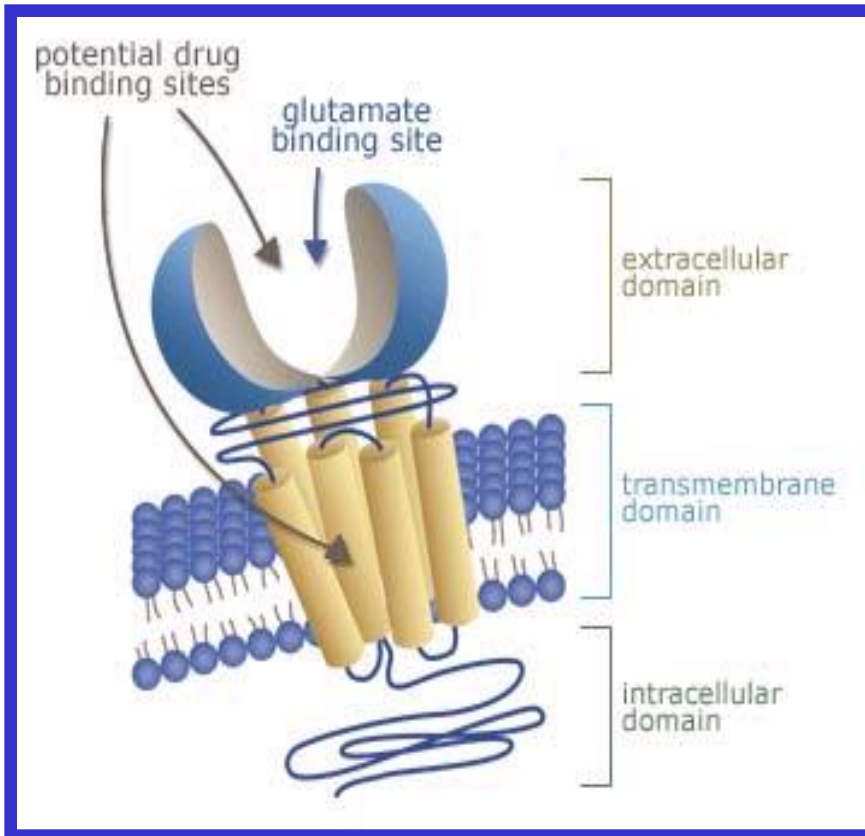


(B)

Classe del recettore	Glutammato	GABA _B	Dopamina	NE, Epi	Istamina	Serotonina	Purine	Muscarinico
Sottotipo recettoriale	Classe I	GABA _B R1	D1 _A	α1	H1	5-HT 1	Tipo A	M1
	mGlu R1	GABA _B R2	D1 _B	α2	H2	5-HT 2	A1	M2
	mGlu R5		D2	β1	H3	5-HT 3	A2a	M3
	Classe II		D3	β2		5-HT 4	A2b	M4
	mGlu R2		D4	β3		5-HT 5	A3	M5
	mGlu R3					5-HT 6	Tipo P	
	Classe III					5-HT 7		
	mGlu R4							
	mGlu R6							
	mGlu R7							
	mGlu R8							

Risposte mediate dai recettori GLU metabotropici

3 gruppi differenti sulla base di omologia di sequenza e accoppiamento a specifici sistemi enzimatici

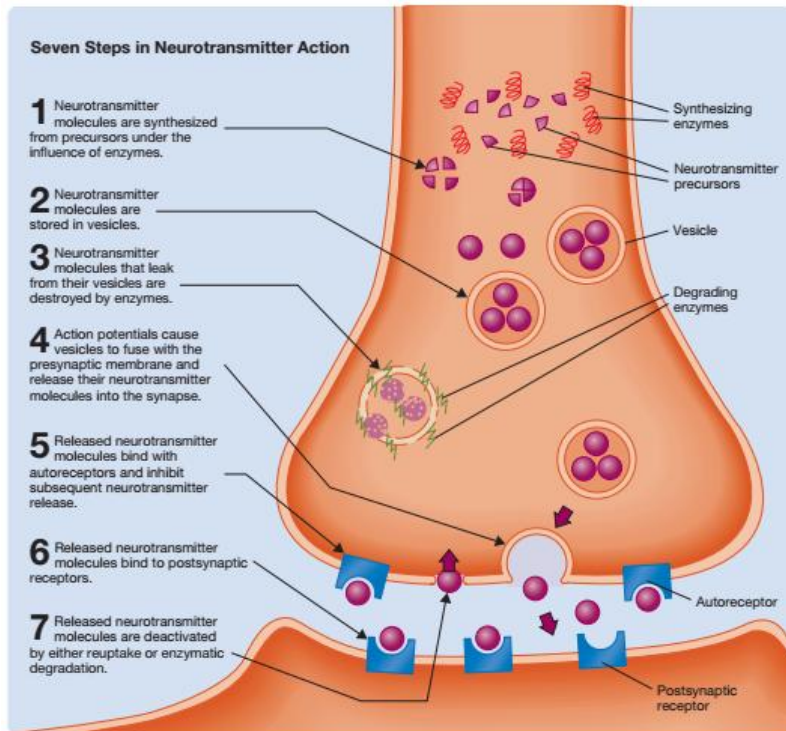


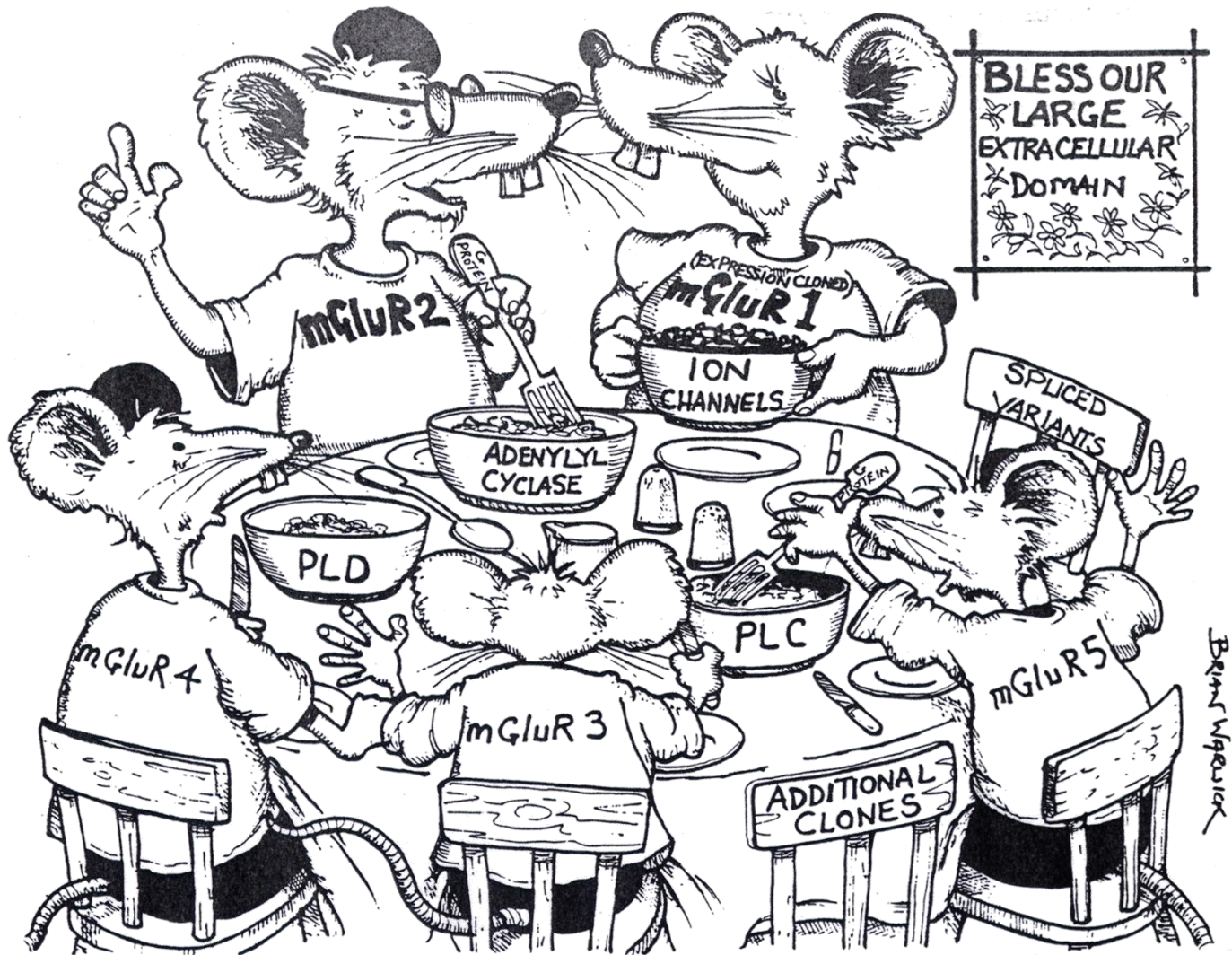
Gruppo I: attivazione fosfolipasi C
(mGluR1, mGluR5)

Gruppo II: riduzione adenilatociclastasi,
 I_{Ca} , aumento I_k
(mGluR2, mGluR3)

Gruppo III: riduzione adenilatociclastasi,
 I_{Ca} , aumento I_k
(mGluR4, mGluR7,
mGluR8, mGluR6)

mGluR presinaptici e postsinaptici

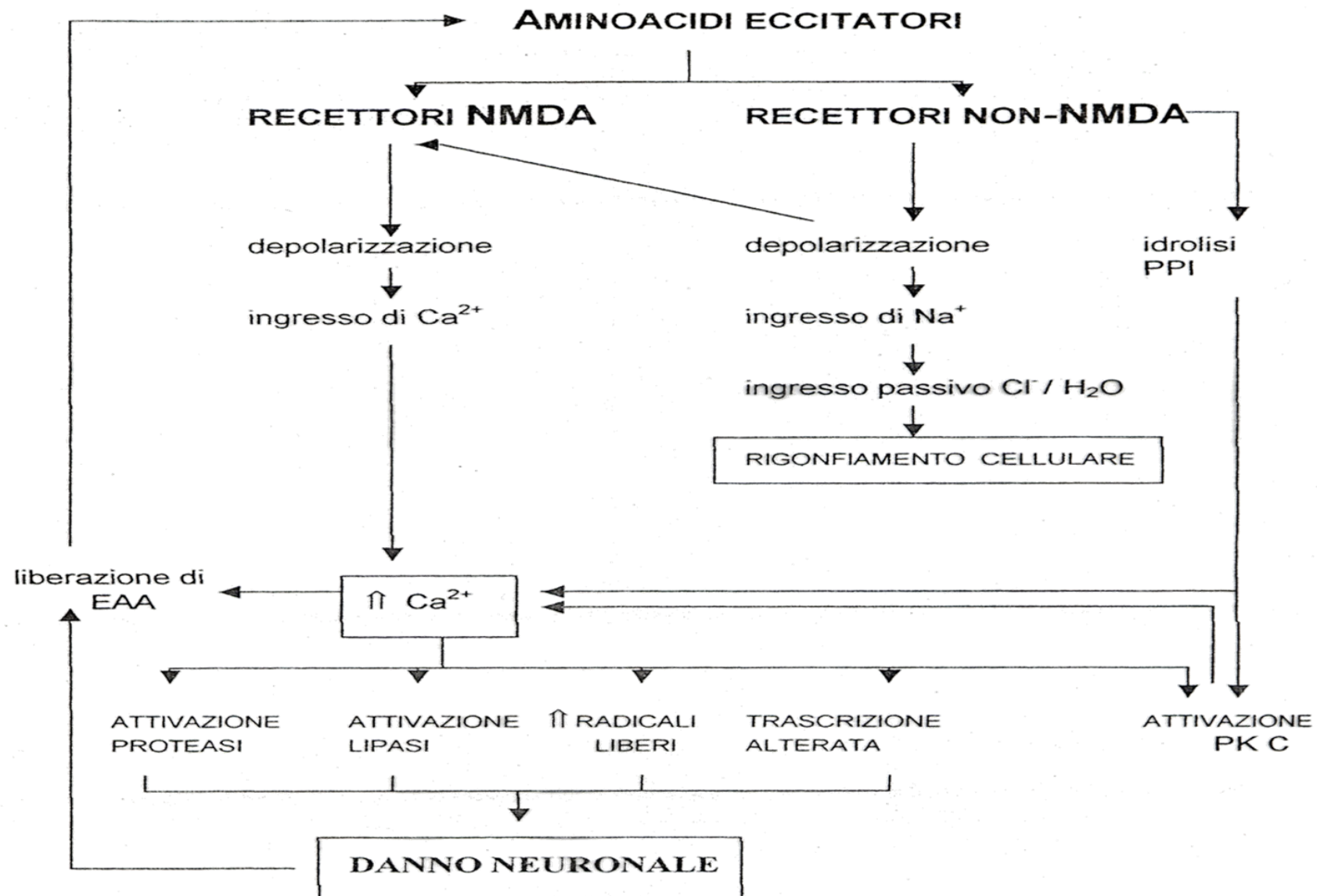




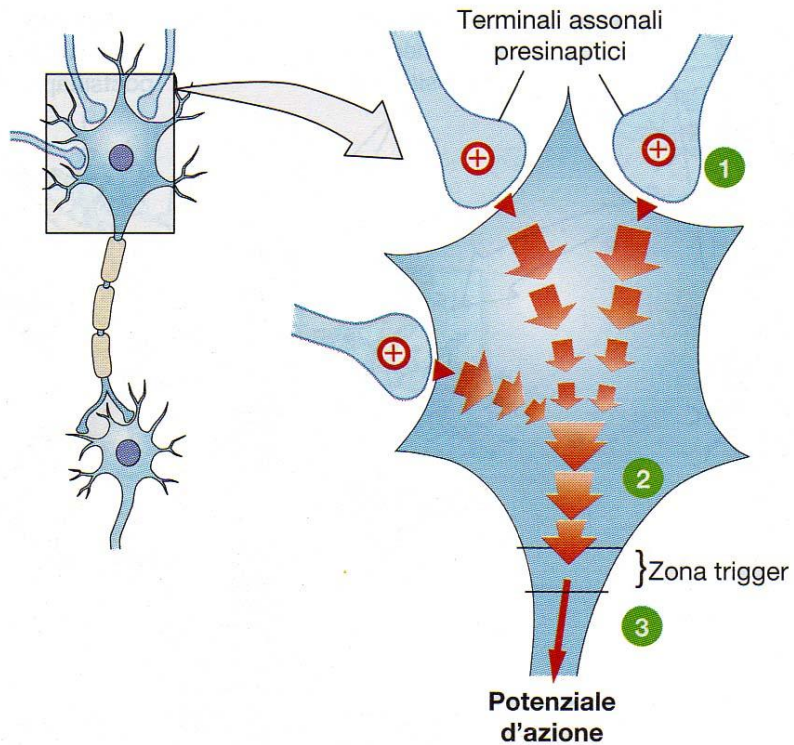
A family of mGluRs (from an idea by Darryle D. Schoepp and P. Jeffrey Conn).

Anomalie della funzione dei neurotrasmettitori danno origine ad un'ampia serie di disturbi neurologici e psichiatrici.

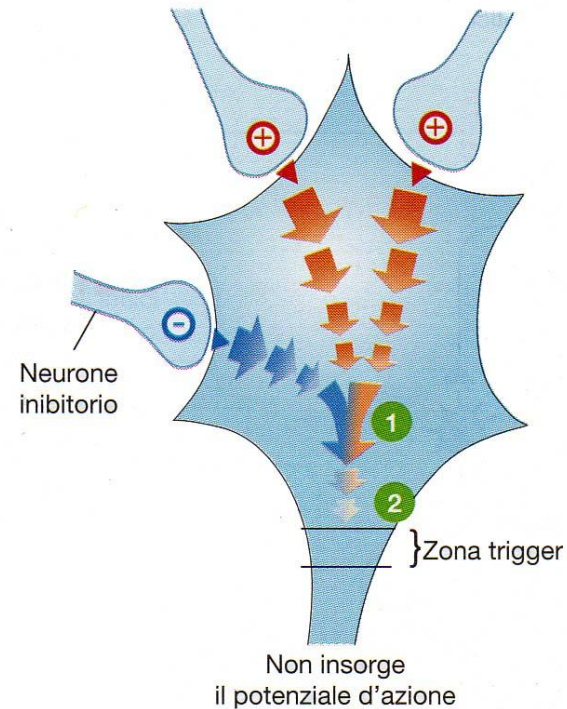
Alterazioni del rilascio dei neurotrasmettitori, del loro legame ai recettori e della loro riassunzione o rimozione mediante farmaco o altri mezzi possono essere importanti per molte strategie terapeutiche.



Sommazione PSP- integrazione sinaptica

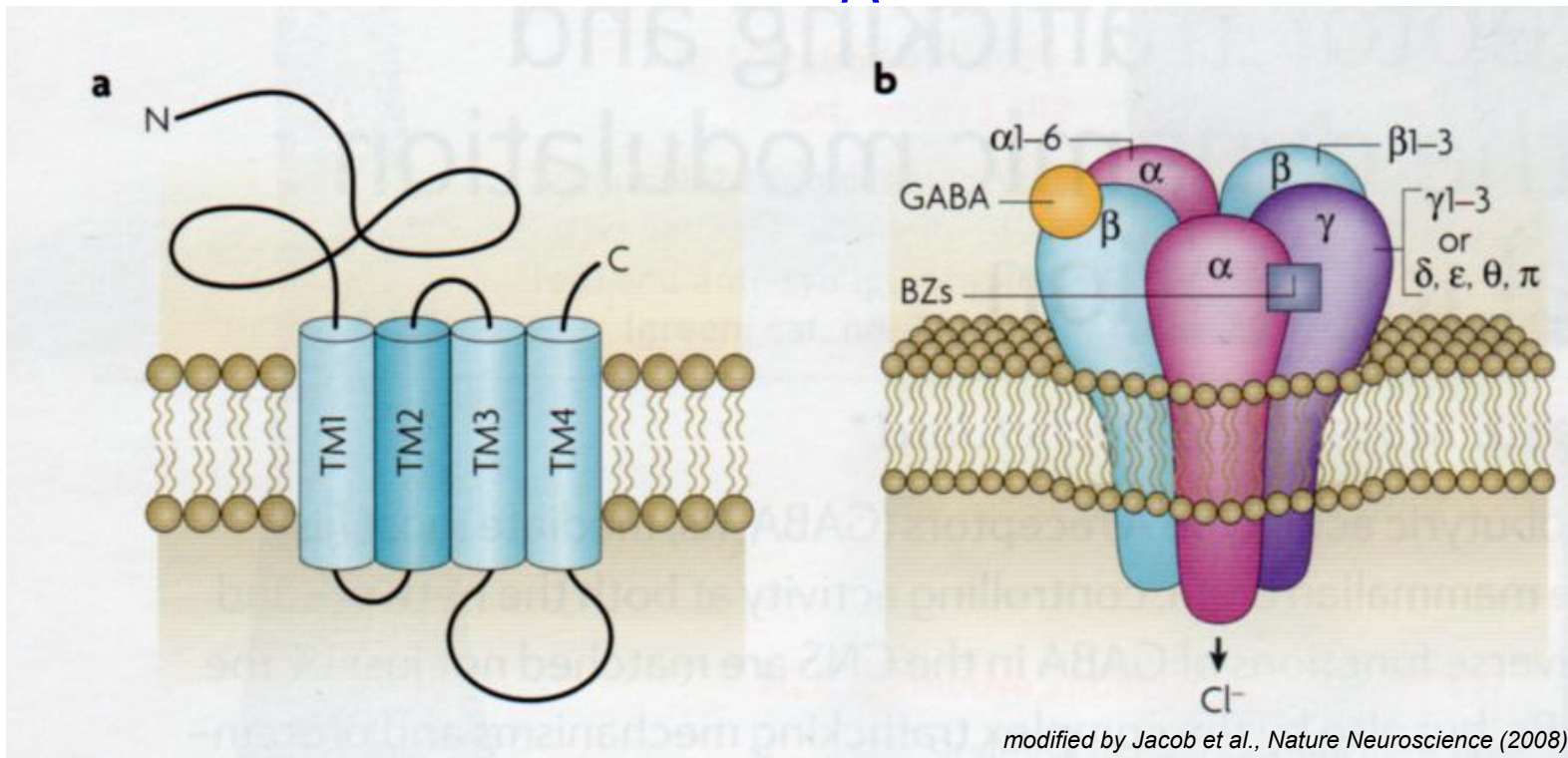


Gli EPSP arrivano contemporaneamente alla zona trigger e si sommano dando origine ad un potenziale soprasoglia



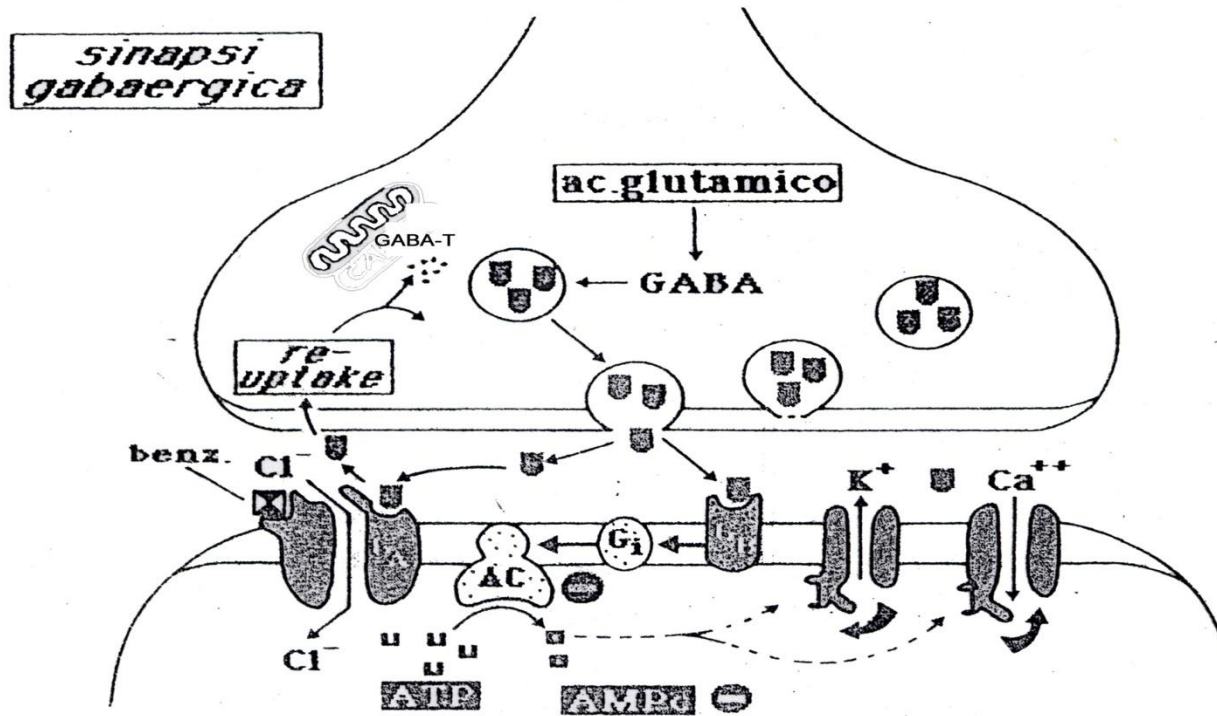
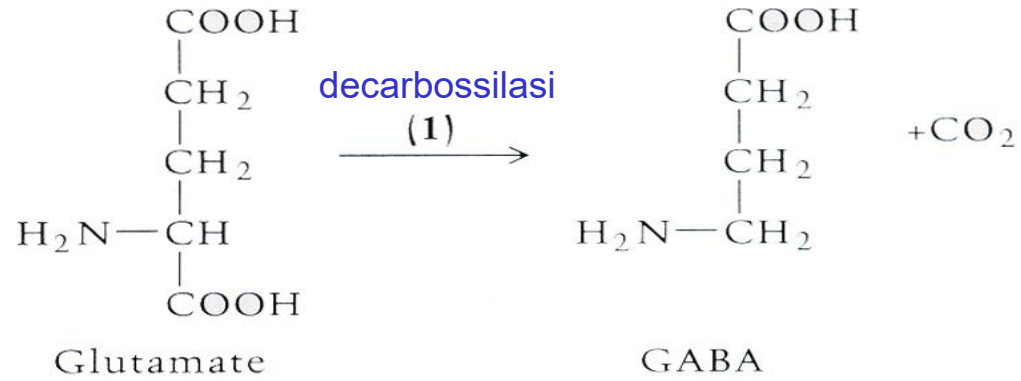
Gli PSP sommati sono sottosoglia, non parte un potenziale d'azione.

GABA_A R



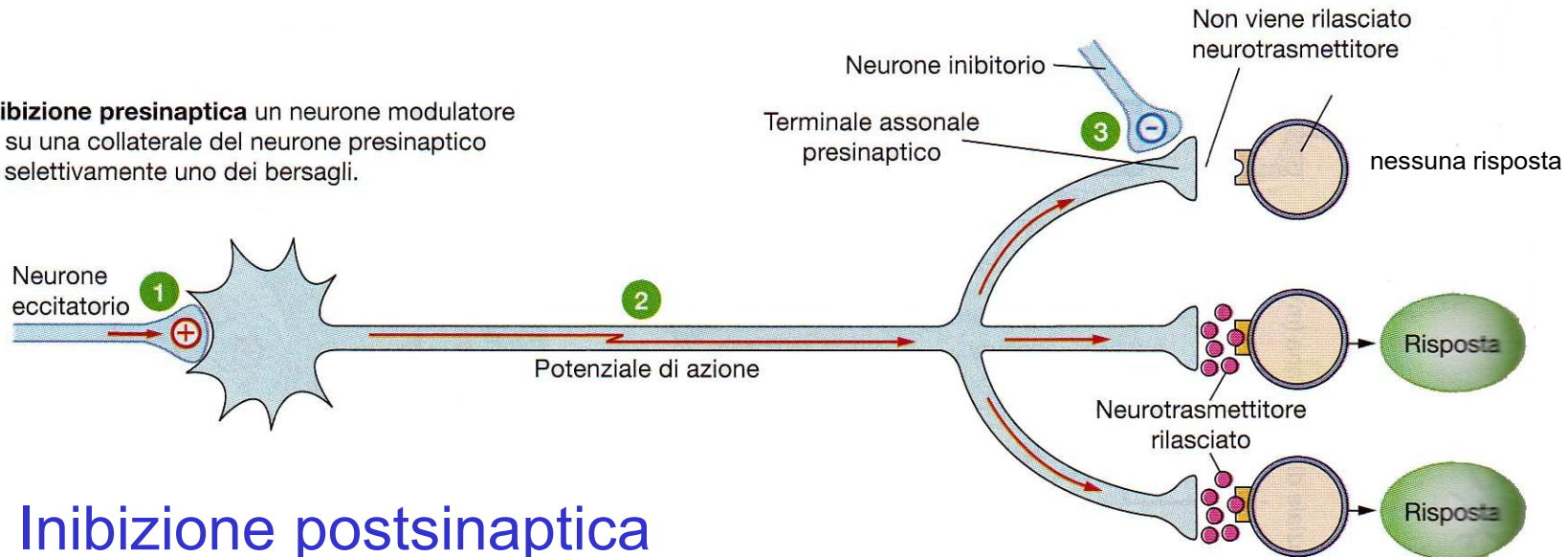
Struttura pentamerica

α (1-6), β (1-3), γ (1-3), δ , ϵ (1-3), θ and π .



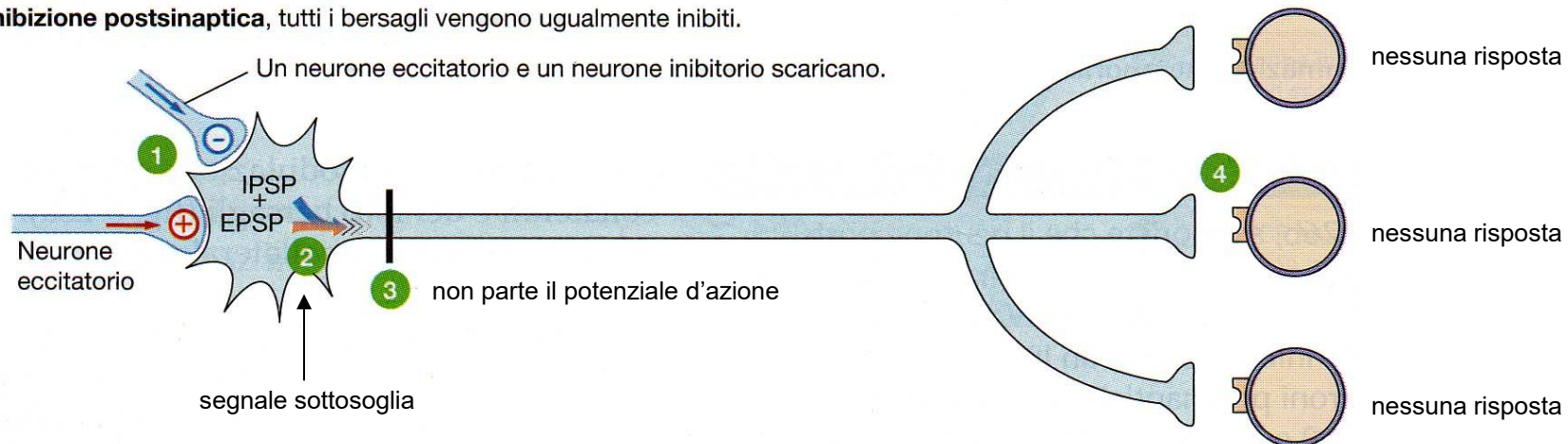
Inibizione presinaptica

(a) Nell'**inibizione presinaptica** un neurone modulatore fa sinapsi su una collaterale del neurone presinaptico e inibisce selettivamente uno dei bersagli.



e Inibizione postsinaptica

(b) Nell'**inibizione postsinaptica**, tutti i bersagli vengono ugualmente inibiti.

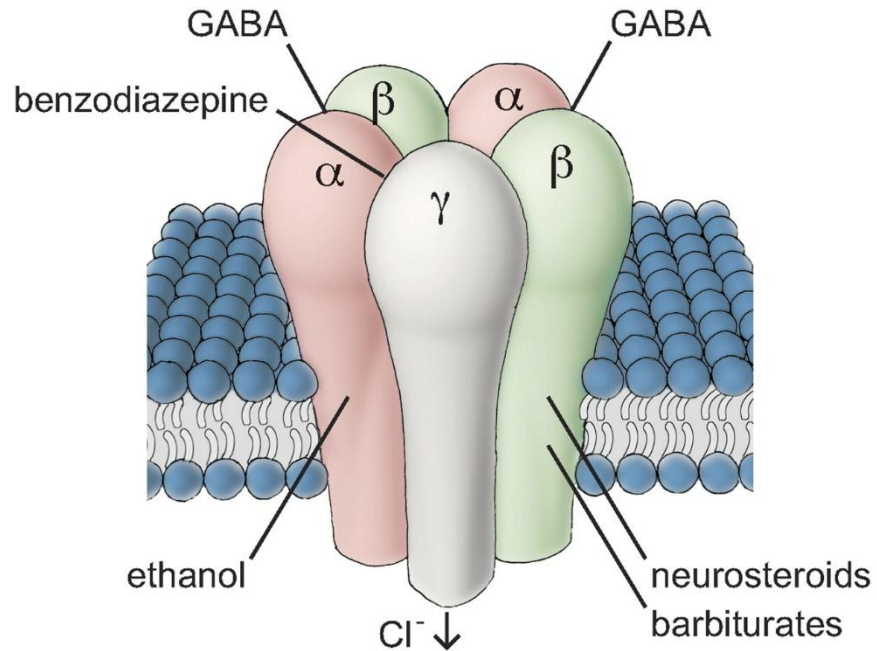


Il GABA si trova in prevalenza nei circuiti locali di interneuroni ...ma anche le cellule del Purkinje del cervelletto sono neuroni GABAergici.

Il GABA nell'adulto rappresenta il neurotrasmettitore inibitorio più rappresentato a livello encefalico. La glicina è utilizzata a livello di midollo spinale e tronco encefalico.

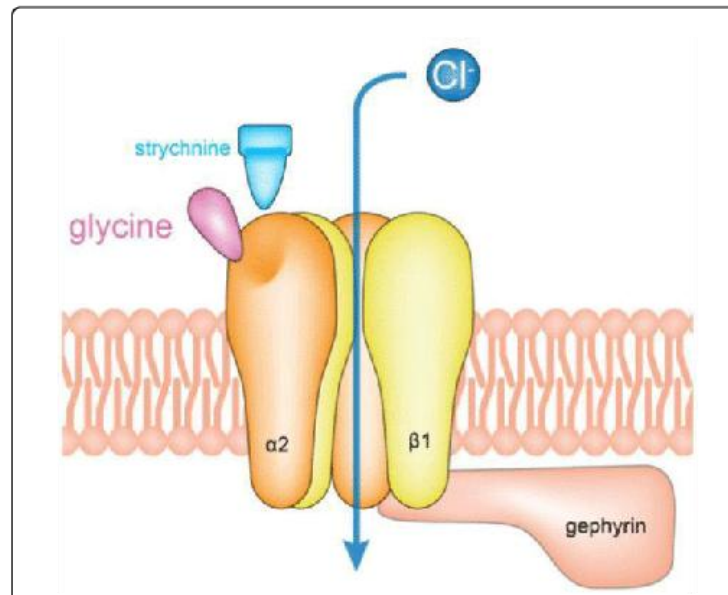
Antagonisti di recettori GABA e GLICINA:

la bicucullina che blocca i recettori GABA_A, la stricnina blocca i recettori della glicina, la picrotossina blocca entrambi.



Farmaci che agiscono da agonisti o modulatori dei recettori post-sinaptici GABAergici, come le **benzodiazepine** e i **barbiturici**, sono usati in clinica nel trattamento dell'epilessia e sono efficaci anche come sedativi e anestetici. Le benzodiazepine aumentano la probabilità di apertura dei canali, i barbiturici inducono "burst".

Il recettore della Glicina è costituito in genere da 3 subunità α e 2 β



Noto neurotrasmettitore inibitorio del SNC presente soprattutto nel midollo spinale e tronco encefalico
GlyR permeabili al Cl⁻, bloccati da stricnina e picrotossina

Il SN secerne una serie di PEPTIDI che fungono da
Neurotrasmettitori
neuromodulatori
Neuormoni

Sostanza P coinvolta in vie nocicettive
Peptidi oppioidi (encefaline, endorfine)

Fungono da neuormoni e neurotrasmettitori la
colecistochinina, la vasopressina, il peptide
natriuretico seno-atriale