

## *Mecanisme celulare și moleculare ale excitabilității*

### **Excitabilitate**

*Excitabilitate - capacitatea  
(condiția) unui sistem viu de a  
capta semnale specifice, ca  
formă de actualizare a  
informației, necesară  
organizării lui întru  
adaptabilitate și continuitate*

***Cum și de ce a evoluat viața  
pe Terra?***

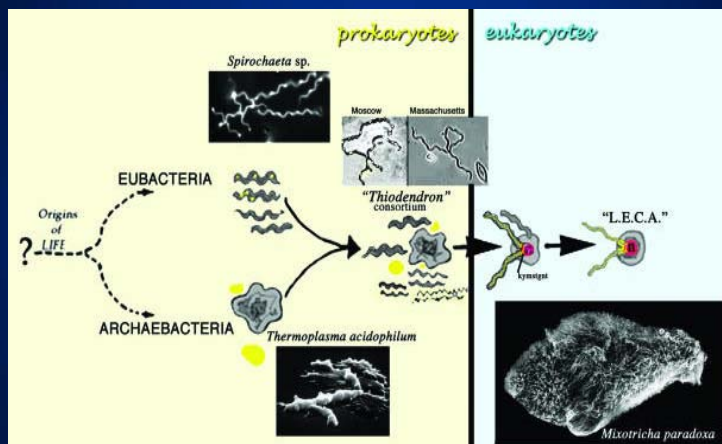
***Care au fost alegerile/  
schimbările făcute?***



## Cel mai realist robot umanoid

Cercetătorii japonezi au încercat să depășească granița dintre om și mașină cu ajutorul celui mai recent robot creat de ei, denumit Geminoid DK. Acesta este cel de-al treilea robot android din seria Geminoid, creată de profesorul Hiroshi Ishiguro de la Universitatea Osaka și echipa sa de la Institutul Internațional de Cercetare Avansată a Telecomunicațiilor din Nara.

Geminoid DK a fost construit astfel încât să semene cât mai bine cu profesorul Henrik Scharfe de la Universitatea Aalborg din Danemarca și este primul robot din această serie care a imitat chipul unei persoane din afara Japoniei. Hiroshi Ishiguro a început cu o copie a lui însuși, pe care a botezat-o Geminoid HI-1, și a continuat cu o clonă automatizată a unui manechin din Japonia, numită Geminoid F.



Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Aug 29;103(35):13080-5. Epub  
2006 Aug 22.

**The last eukaryotic common  
ancestor (LECA): acquisition of  
cytoskeletal motility from  
aerotolerant spirochetes in the  
Proterozoic Eon.**

Margulis L, Chapman M, Guerrero R, Hall J.  
Department of Geosciences, University of Massachusetts,  
Amherst, 01003, USA

- Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003  
Jan 29;358(1429):59-83; discussion 83-5.
- **On the origins of cells: a hypothesis for  
the evolutionary transitions from  
abiotic geochemistry to  
chemoautotrophic prokaryotes, and  
from prokaryotes to nucleated cells**



Halobacterium salinarium



## The Nature of Consciousness

The Structure of Life and the Meaning of Matter



Towards a Unified Understanding  
of Mind, Life and Matter

PIERO SCARUFFI

**On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells.** *W. Martin and M J. Russell, The Royal Society 2002*

Physical compartmentation from the environment and self-organization of self-contained redox reactions are the most conserved attributes of living things, hence inorganic matter with such attributes would be life's most likely forebear.

**The naturally arising, three-dimensional compartmentation observed within fossilized seepage-site metal sulphide precipitates indicates that these inorganic compartments were the precursors of cell walls and membranes found in free-living prokaryotes.**

**The known capability of FeS and NiS to catalyse the synthesis of the acetyl-methylsulphide from carbon monoxide and methylsulphide, constituents of hydrothermal fluid, indicates that pre-biotic syntheses occurred at the inner surfaces of these metal-sulphide-walled compartments, which furthermore restrained reacted products from diffusion into the ocean, providing sufficient concentrations of reactants to forge the transition from geochemistry to biochemistry.**

**A chimeric cell evolved via symbiogenesis by syntrophic merger between an archaeobacterium and a eubacterium**  
**The archaeobacterium, a thermoacidophil resembling extant *Thermoplasma*, generated hydrogen sulfide to protect the eubacterium, a heterotrophic swimmer comparable to *Spirochaeta* or *Hollandina* that oxidized sulfide to sulfur.**

**The chimeric eukaryote: Origin of the nucleus from the karyomastigont in amitochondriate protists**  
*Lynn Margulis, Michael F. Dolan, and Ricardo Guerrero.*  
**Proceedings of the National Academy of Sciences.**  
**June 20, 2000 vol. 97 no. 13**

**The universal ancestor we infer was not a free-living cell, but rather was confined to the naturally chemiosmotic, FeS compartments within which the synthesis of its constituents occurred. The first free-living cells are suggested to have been eubacterial and archaeobacterial chemoautotrophs that emerged more than 3.8 Gyr ago from their inorganic confines.**

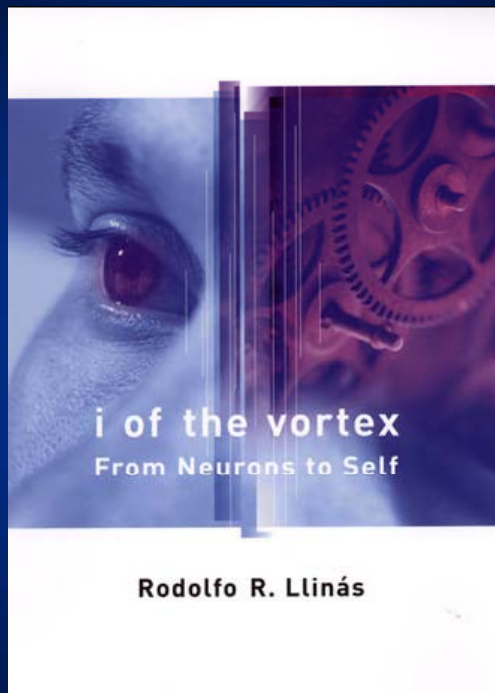
**We propose that the emergence of these prokaryotic lineages from inorganic confines occurred independently, facilitated by the independent origins of membrane-lipid biosynthesis: isoprenoid ether membranes in the archaeobacterial and fatty acid ester membranes in the eubacterial lineage.**

*The eukaryotes, all of which are ancestrally heterotrophs and possess eubacterial lipids, are suggested to have arisen ca. 2 Gyr ago through symbiosis involving an autotrophic archaeobacterial host and a heterotrophic eubacterial symbiont, the common ancestor of mitochondria and hydrogenosomes*

*The chemistry of what is known as the RNA-world could have taken place within these naturally forming, catalytic walled compartments to give rise to replicating systems*

***Cum și de ce a evoluat  
sistemul nervos?***

***Care au fost alegerile/  
schimbările făcute?***



*How the mind came to us or we to it is a rich and beautiful story that is over 700 million years old – and, like all things biological, is still being written*

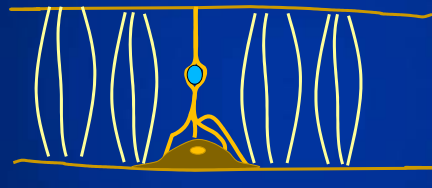
*Simultaneity of neuronal activity, brought into existence not by chance but by intrinsic oscillatory electrical activity, resonance and coherence are at the root of cognition. Indeed, such intrinsic activity forms the very foundation of the notion that there is such a thing called our “selves”*

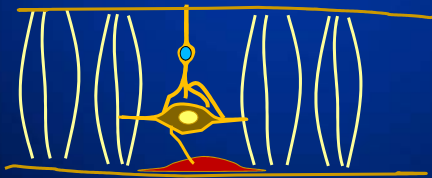
***The nervous system function may actually operate on its own, intrinsically, (private or “closed” component) and that sensory system input (open component) modulates rather than informs this intrinsic system.***

***Because the brain operates for the most part as a closed system, it must be regarded as a reality emulator than a simple translator***

***The central generation of movement and generation of mindness are deeply related; they are in fact different parts of the same process... Mindness is the internalization of movement***

 -spongiforme

 -anemone



Ramon y Cajal 1911



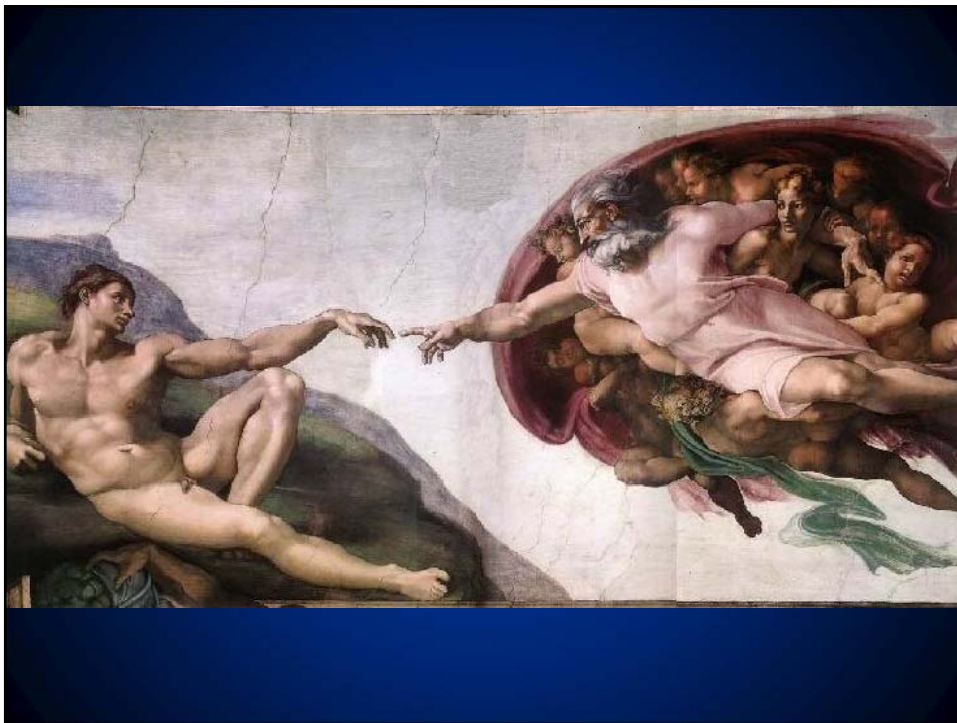
Sea squirt  
-statocite  
-notocord



Prediction is ultimate  
Function of the Brain

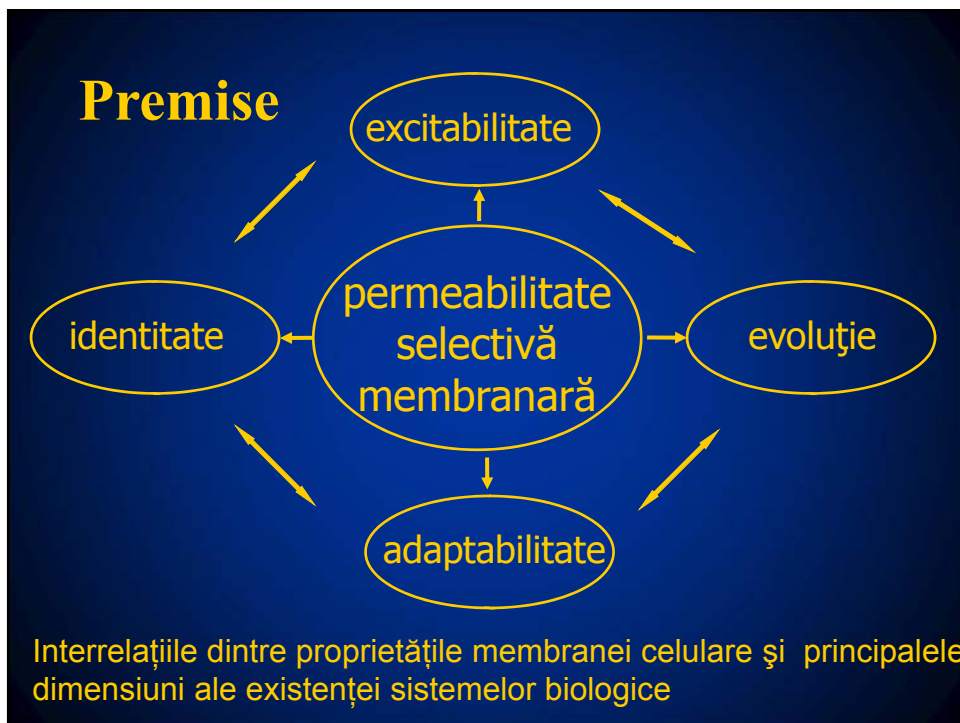
***Cum și de ce a evoluat  
sistemul nervos?***

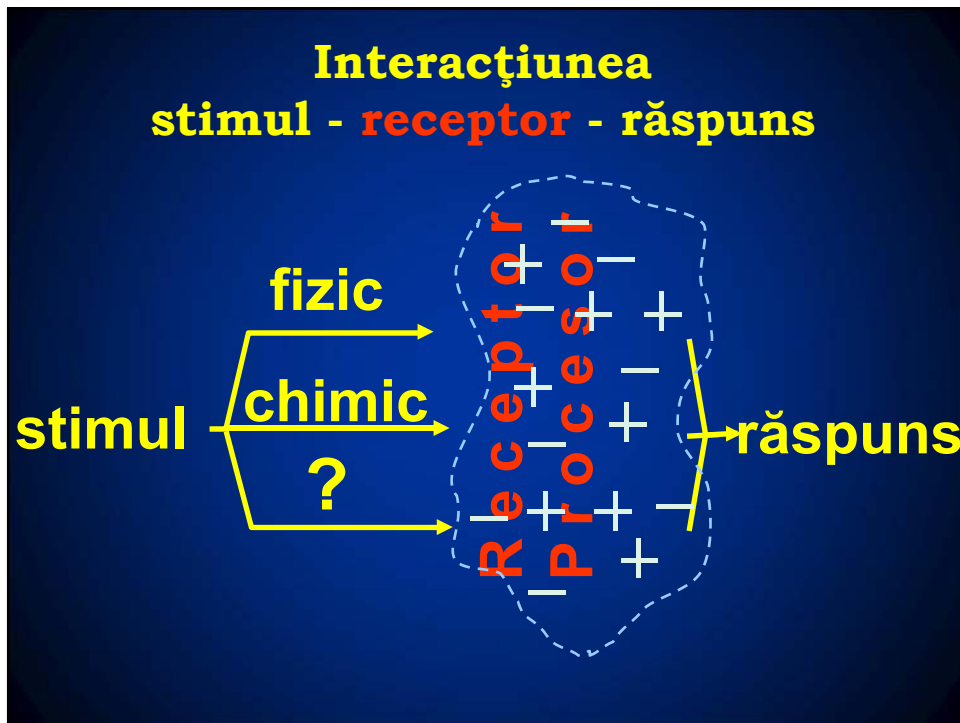
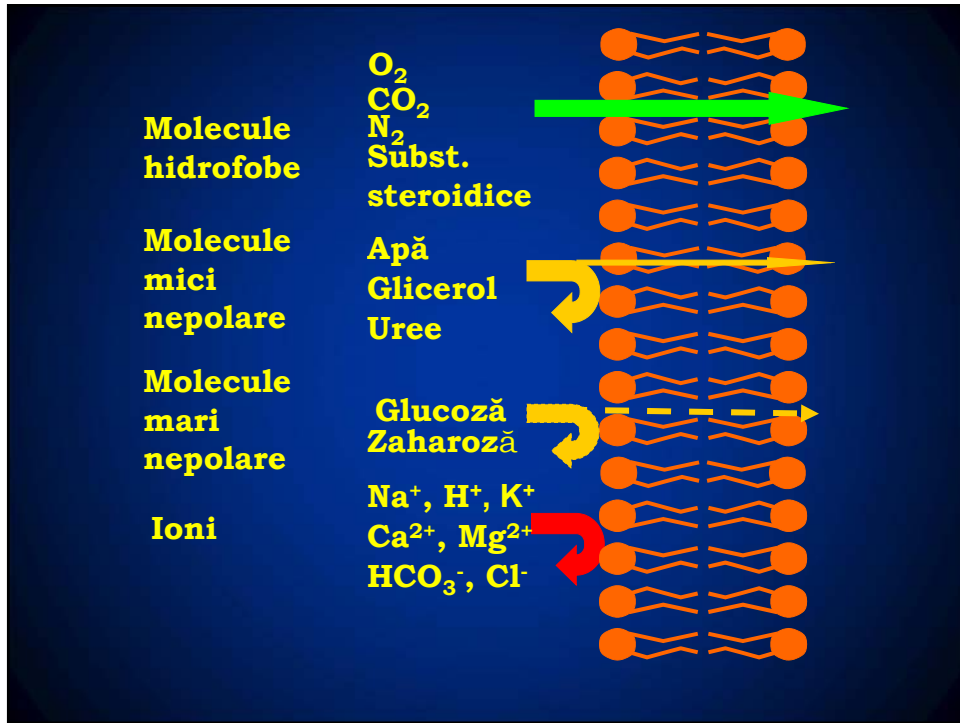
***Care au fost alegerile/  
schimbările făcute?***



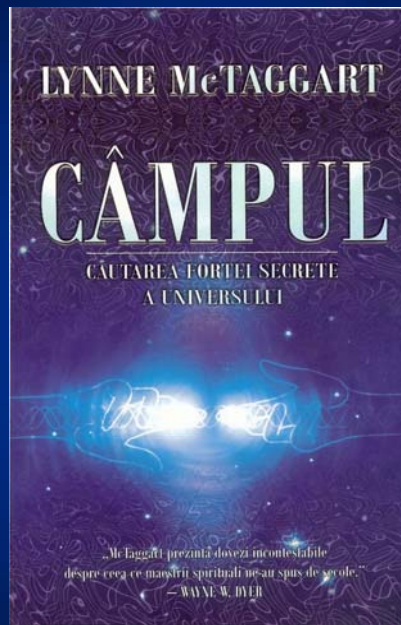
***Mecanisme celulare și  
moleculare ale  
excitabilității celulei  
nervoase***

***Generarea, transmiterea și  
procesarea semnalului în  
sistemul nervos***



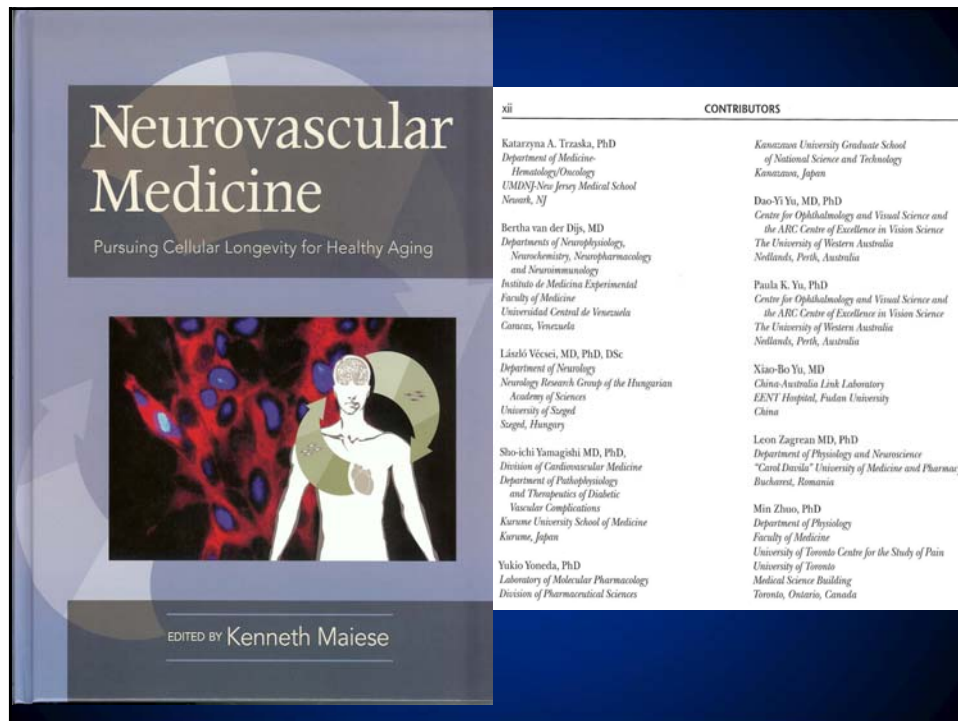


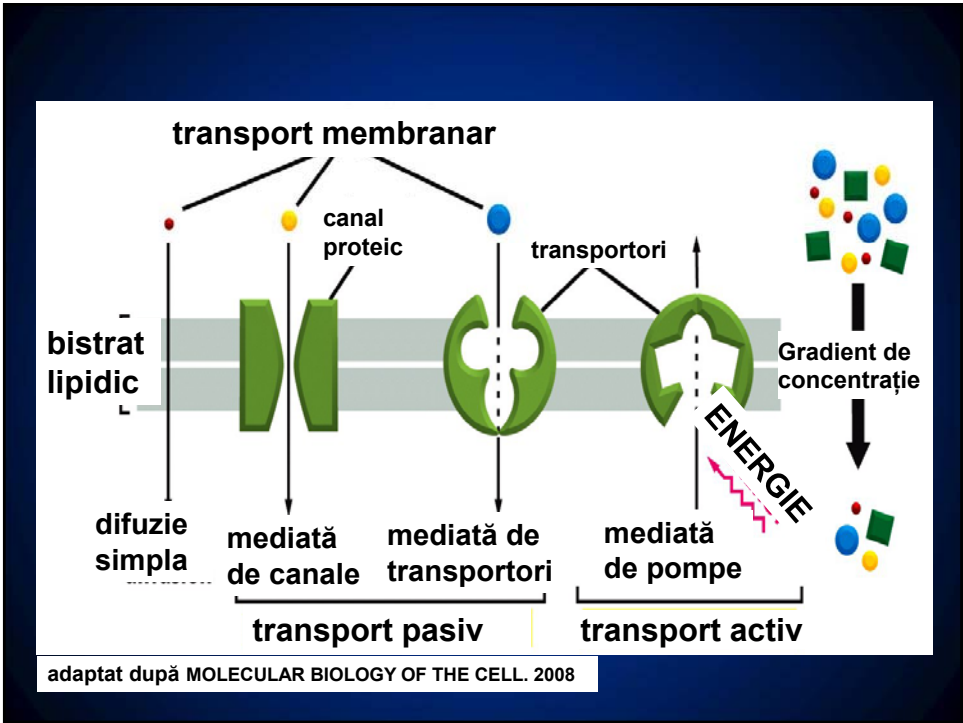
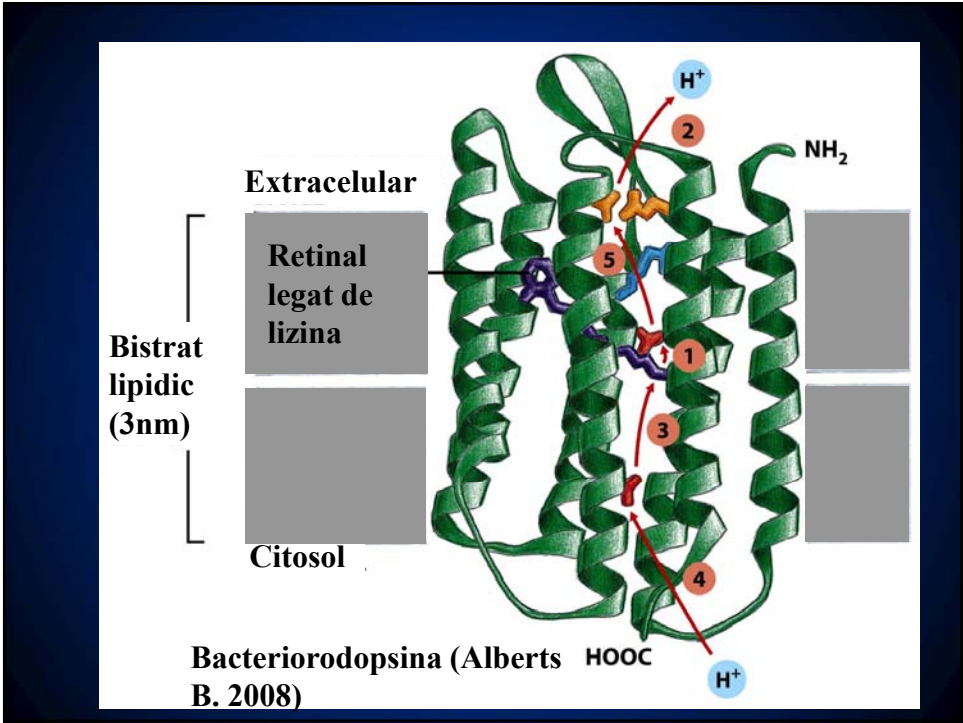
***La nivelul cel mai elementar, noi  
nu suntem o reacție chimică ci o  
sarcină electrică...***



# Sistemul de transport ionic membranar (STIM)

- Canale ionice
- Pompe ionice
- Transportori ionici





## Canale ionice

Carlo Matteucci (1811-68) a conceput termenul și a înregistrat curentul de leziune

Emil du Bois-Reymond (1818-1896) – țesutul viu este compus din “molecule electrice”

## Canale ionice

Sidney Ringer (1836-1910) Rolul Ca în contracția musculară

În 1902, Julius Bernstein (1839-1917) - celula excitabilă este mărginită de o membrană selectiv permeabilă pentru K în repaus și devine permeabilă pentru alți ioni în timpul excitării

În 1907, John Newton Langley (1852-1925) a introdus conceptul de moleculă receptor pe suprafața celulelor nervoase și musculare

## Canale ionice

**Definiție** - structuri proteice transmembranare, celulare sau subcelulare ce permit transportul ionic conform gradientului electrochimic(**pasiv**)

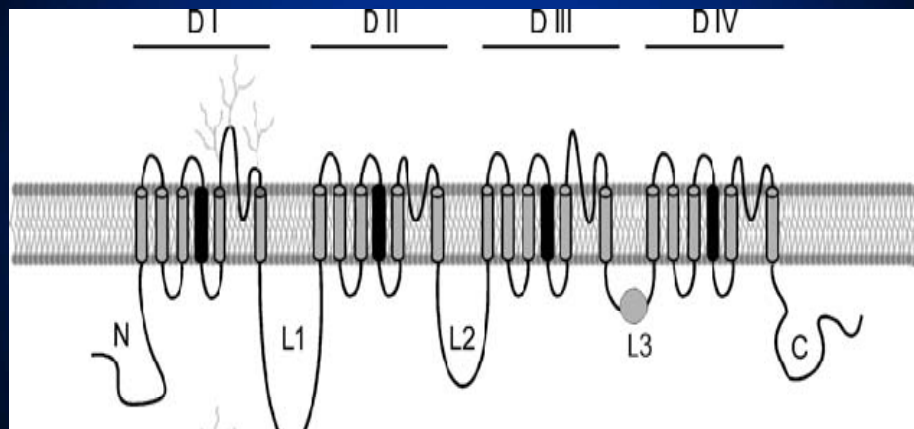
**Clasificare - f(x) mec. de funcționare:**

- canale ionice fără poartă, necontrolate (nongated)
- canale ionice controlate (gated)

## Canale ionice

**Structura-** proteine conținând până la 2000 aa, organizate în 3-6 segmente transmembranare; peste 400 de gene controlează formarea canalelor ionice – 170 gene pt. canalele de K, 38 pt Ca, 29 pt Na, 58 pt Cl, 15 pt.receptorii glutamatergici

## Canale de $\text{Na}^+$ voltaj- dependente identificat 1970



Structura canal de Na voltaj dependent

## Canale ionice fără poartă (de repaus)

Clasificare:  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$

-asigură menținerea potențialului de repaus prin transportul ionic pasiv, în echilibru cu transportul activ primar și secundar

-fluxul ionic de cca. 1000 de ori mai redus decât cel prin canale ionice controlate (cu poartă)

## Canale ionice

### Canale ionice controlate (gated)

- controlate (gated) – de voltaj
- controlate (gated) – de mediator
- controlate (gated) – mecanic

## Canale ionice cu poartă

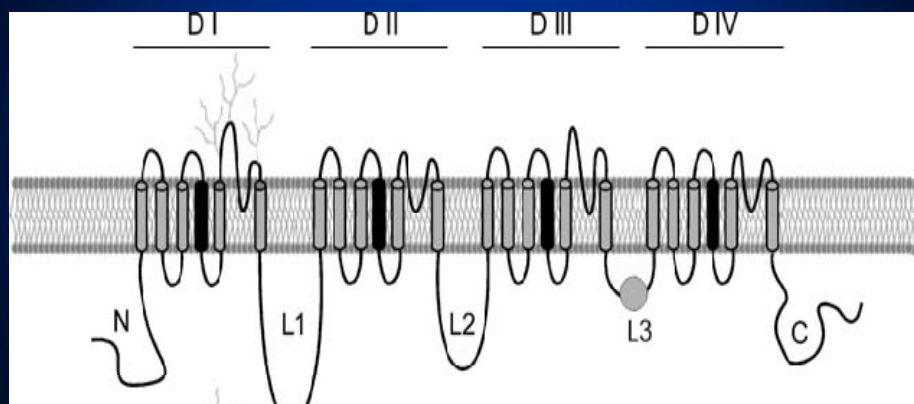
### Particularități:

- permit un flux controlat mai rapid...
- participă la generarea, transmiterea sau modularea potențialului de acțiune
- prezintă o diversitate mai mare
- au fost descoperite primele
- reprezintă principala țintă terapeutică

## Canale ionice cu poartă

Voltaj dependente

## Canale de $\text{Na}^+$ voltaj- dependente identificat 1970



Structura canal de Na voltaj dependent

## Canale de Na<sup>+</sup> voltaj- dependente

-subunitatea  $\alpha$  - ( $\alpha 1$ -  $\alpha 9$ / Na<sub>v</sub> 1- 9)

-1800-2000 aa

-formează porul canalului

-subunitatea  $\beta$

- controlează transportul ionic

- ancorează canalul în membrana celulară

## Canale de Na<sup>+</sup> voltaj- dependente

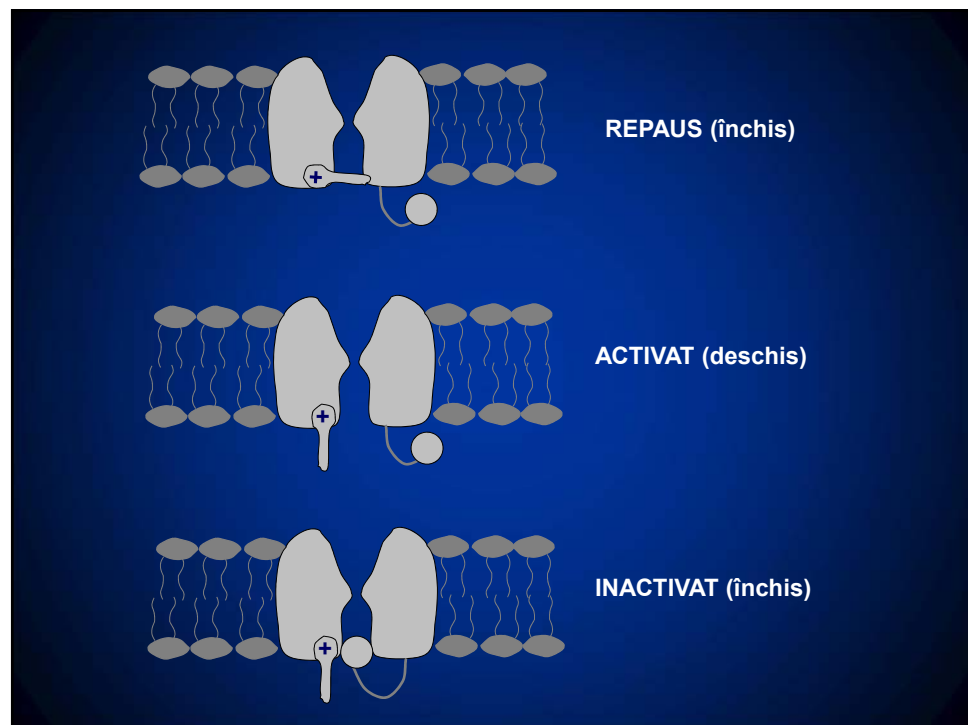
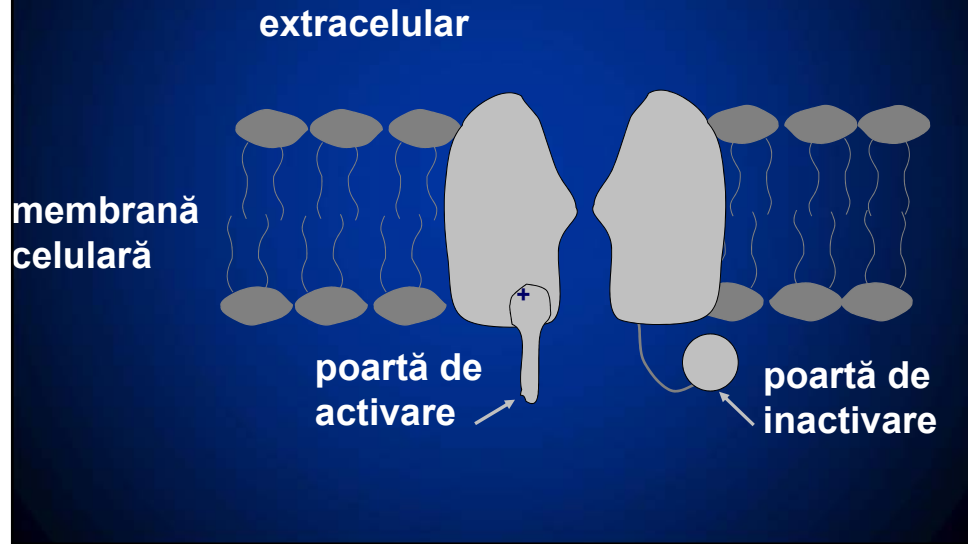
### Distribuție, rol

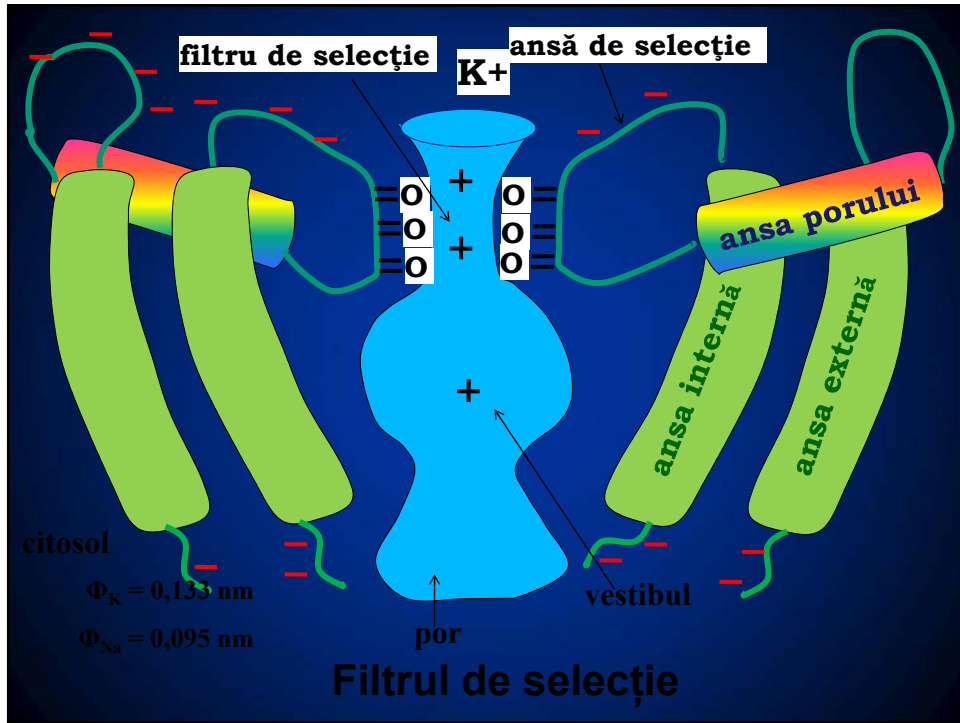
Na<sub>v</sub> 1-3, Na<sub>v</sub> 6-9 – în SNP, SNC cu rol în durere – pot fi mai multe tipuri pe aceeași celulă nervoasă

Na<sub>v</sub>1.6 – în celule imune, microglia și macrofage

Na<sub>v</sub> 4-5 – în m. scheletic și miocard

# Canale de Na<sup>+</sup> voltaj- dependente

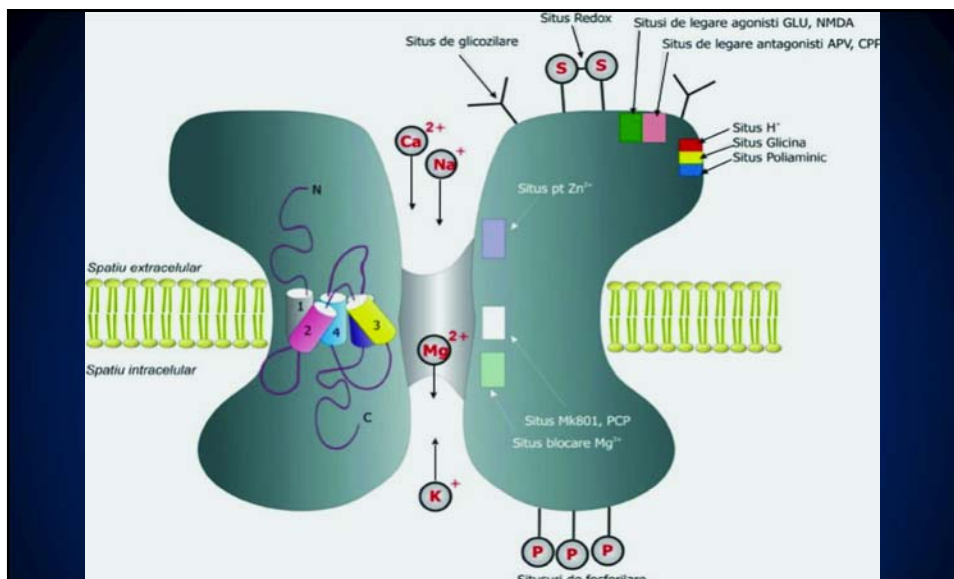
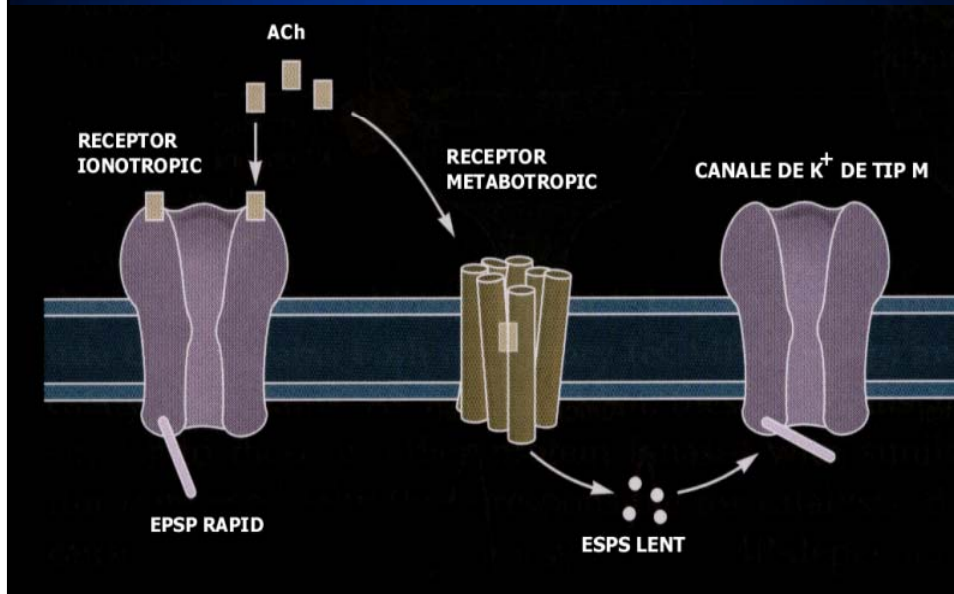




## Canale ionice cu poartă

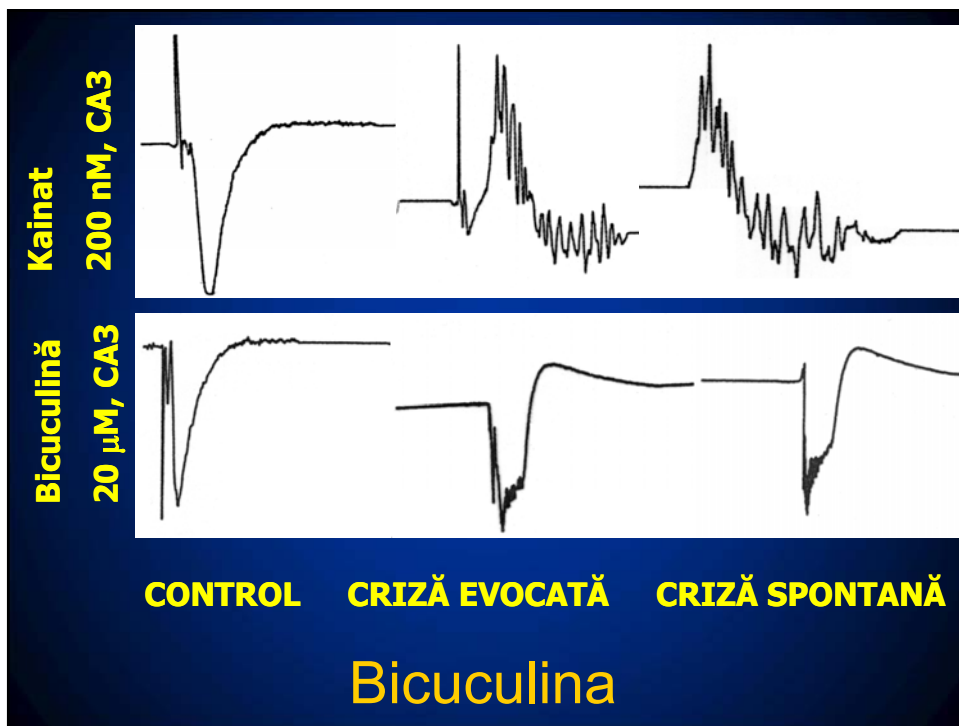
Controlate chimic

# Canale ionice – Ach



## Schema generala a receptorului de NMDA

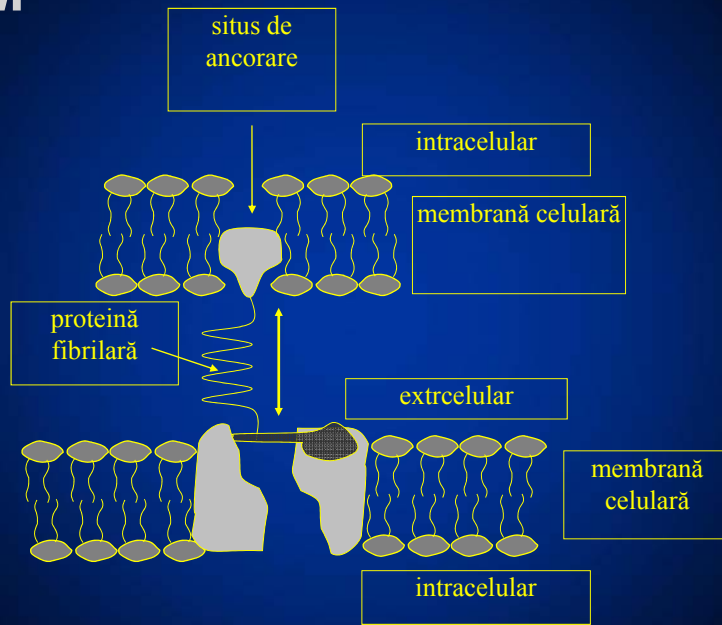
NMDA – N-metil-D-aspartat; PCP- fenciclidina; MK-801 - dizocilpina



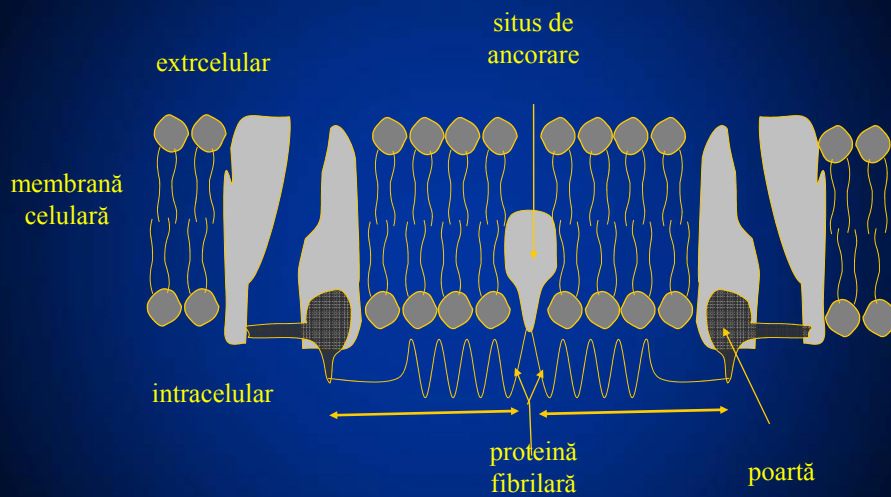
**Canale ionice cu poartă**

Controlate mecanic

# STIM



# STIM



## **POMPE IONICE**

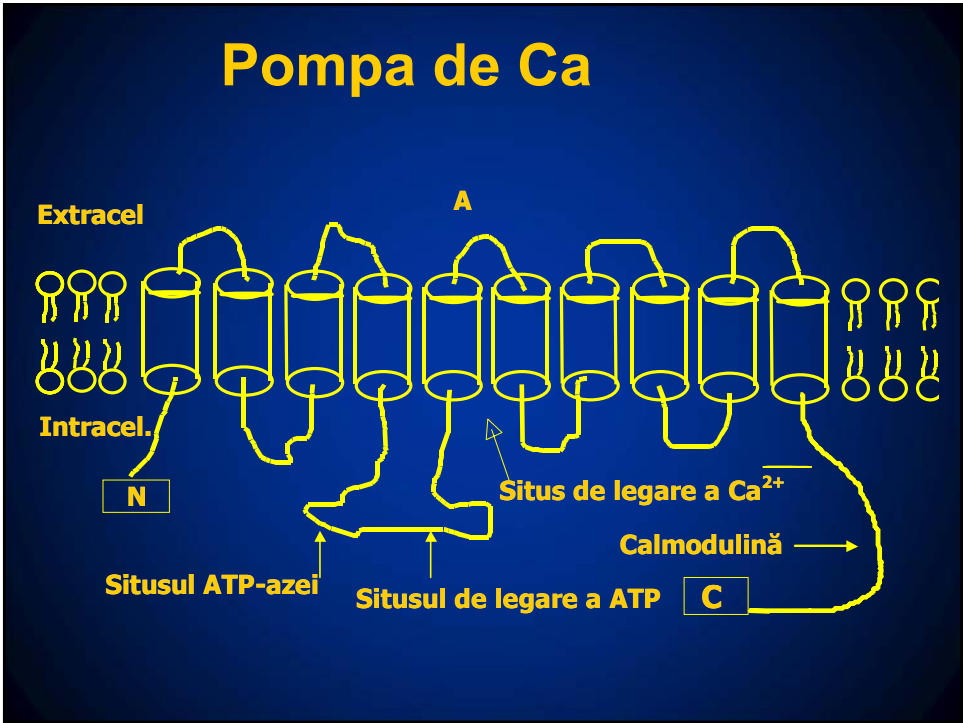
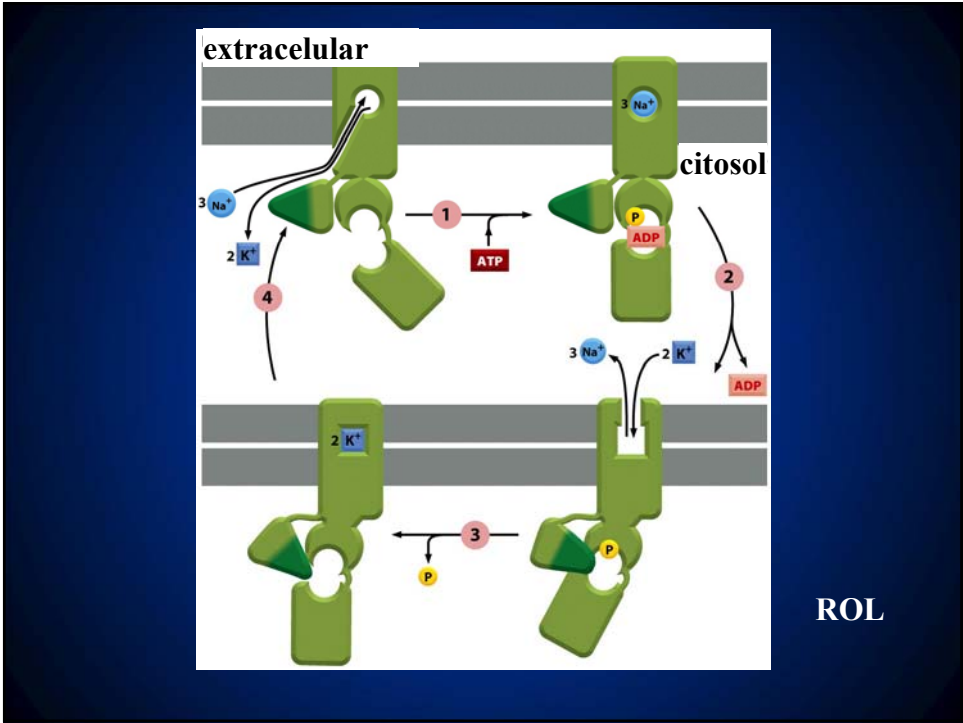
**particularități funcționale**

- transport activ-ioni, mol. organice
- implică reacții enzimatiche
- rată mică de transport

## **POMPE IONICE**

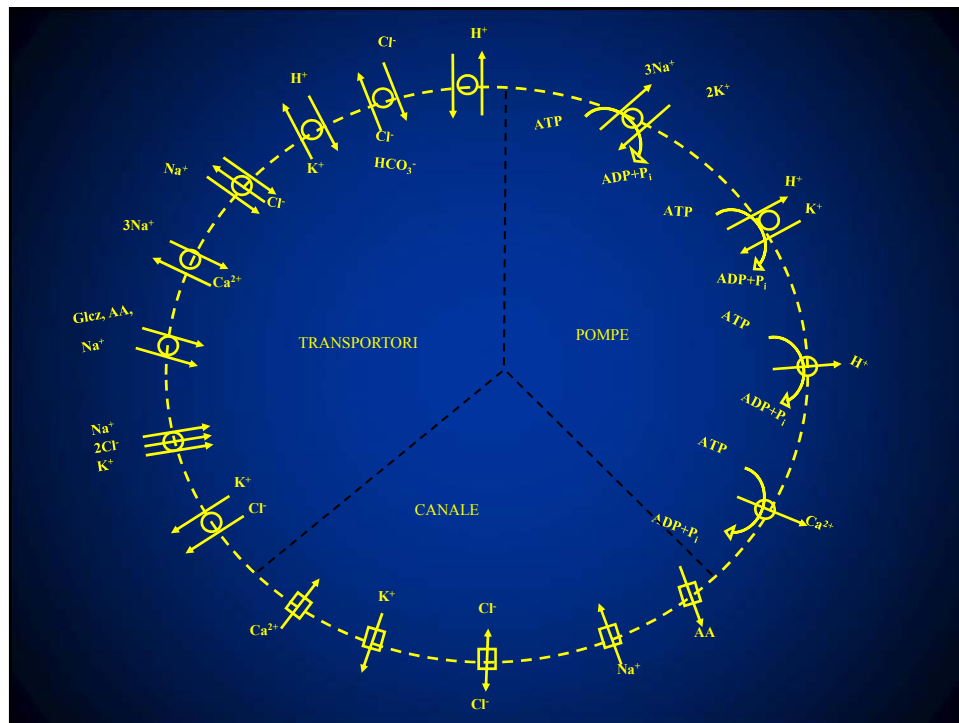
**tip P**

- Pompa Na-K
- Schatzmann 1953 glicozide cardiace
- Skou, 1957 ATP-aza activata de Na și K
- 1977, PN



# Transportori ionici

- Na/Ca
- Na/H
- Na/HCO<sub>3</sub>
- Na/ aa, Na/G
- Cl/HCO<sub>3</sub> -
- Na/K/2Cl
- K/Cl



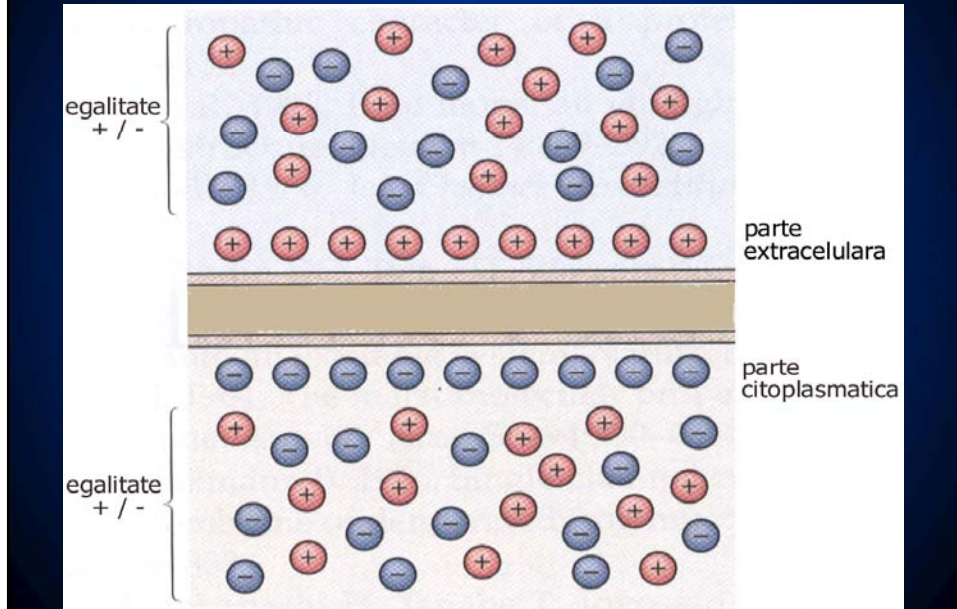
**Transport ionic membranal**

**Concluzii**

**Interrelații excitabilitate-  
metabolism**

**Transmiterea și procesarea  
semnalului în sistemul nervos**

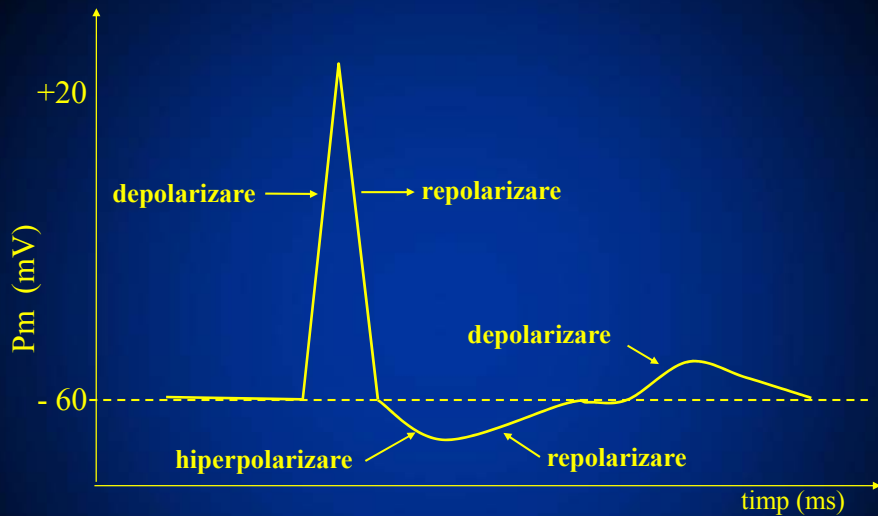
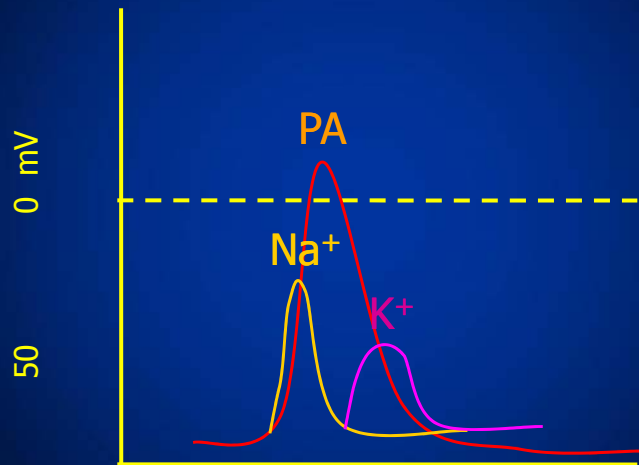
## Distribuția sarcinilor electrice



## Concentrația intra- extracelulară a principalilor ioni în celula mamiferelor (mMol)

Ion	Extracelular	Intracelular
$\text{Na}^+$	145	12
$\text{K}^+$	4	155
$\text{Ca}^{2+}$	1.8	0.001(rep)– 0.1(activ.)
$\text{Cl}^-$	123	4.2
$\text{Mg}^{2+}$	1.5	0.8

# Potențial de acțiune



Variația potențialului de membrană în raport cu activitatea celulei nervoase

