

# Fisiologia

## **Come funzionano le cellule [07:00]**

La membrana plasmatica, involucro della cellula, è una barriera selettiva che fa passare, in entrata e uscita, solo determinate sostanze ed elementi. La membrana plasmatica è molto importante perché separa il citoplasma dalla liquido extracellulare e quindi concorre a mantenere le diverse concentrazioni di varie sostanze all'interno e all'esterno della cellula. L'int della cellula è infatti caratterizz dalla presenza di determinati ioni e cationi mentre all'est ne troviamo altri o quantomeno gli stessi ma a concentraz differenti.

**Struttura membrana:** Sulla membrana cellulare (formata dal doppio strato fosfolipidico) troviamo immerse le proteine di membrana, ossia canali (corpuscoli attraversabili da ioni) in grado di far passare ioni ed altre molecole dall'ambiente intracellulare all'ambiente extracellulare e viceversa; dette infatti proteine canale.

Le proteine di membrana sono di due tipi: proteine intrinseche (attraversa interamente la membrana) e proteine estrinseche (stessa funz ma stanno solo su una faccia della membrana). Entrambe sono in grado di far passare ioni dall'est all'int e viceversa, tuttavia le intrinseche sono più specializzate nel passaggio di ioni.

## **Recettori di membrana: [11:00]**

- 1- Canale ligando: sono proteine intrinseche con un sito di legame e un canale chiuso da un'apertura meccanica (a molla). Quando la molecola segnale si lega al sito di legame allora il canale si apre e permette il passaggio di ioni (in entrata o uscita).
- 2- Recettori enzimatici: possiedono un sito di legame che provoca l'attivazione di un enzima intracellulare che porterà la risposta all'int della cellula. Non hanno alcun meccanismo meccanico, la reazione è quella di attivare un enzima che inizierà quindi la sua attività specifica.
- 3- Recettori metabotropici (accoppiati a proteina G): il legame del ligando sul sito di legame causa l'apertura del canale che attiva la proteina G che a sua volta attiverà una reazione enzimatica. Tale funzionamento enzimatico è molto più lento e complesso degli altri, tuttavia permette una regolazione fine e modulata. (*recettore*->*proteinaG*->*enzima*).
- 4- Integrine: canali legati a *proteine di ancoraggio* a loro volta collegate al citoscheletro che viene alterato il caso di attivazione (indotta dal legame della molecola segnale nel sito di ancoraggio).

## **Meccanismi di trasporto: [18:30]**

- Senza attraversamento di membrana ossia attraverso vescicole che inglobano la sostanza e le permettono il passaggio attraverso la membrana (*endocitosi* ed *esocitosi*); esempio neurotrasmettitori che passano in sinapsi.
- Con attraversamento di membrana (molecole che passano senza bisogno di vescicole) :
  - *diffusione semplice*: in forma libera ossia senza l'intervento di molecole di trasporto (es. passaggio dell'ossigeno dagli alveoli ai capillari)
  - *diffusione facilitata*: trasporto mediato da proteine di trasporto o carrier (cosa ben diversa da vescicole).

Classificazione dei trasporti in base all'utilizzo di energia:[23:00]

- Trasporto attivo ossia con un consumo di energia, avvengono cmq sempre attraverso canali:
  - *primario*: la sostanza trasportata è direttamente coinvolta nel consumo energetico.
  - *secondario*: ci sono delle molecole intermedie (che non entrano nella cellula) che spendono energia e permettono quindi l'ingresso ad altre molecole.
- Trasporto passivo ossia senza consumo di energia (*secondo gradiente*, lo spostamento avviene per forza chimica: la molecola si sposta dal compartimento a concentrazione maggiore a quello a concentrazione minore):
  - *con Carrier* (facilitata)
  - *senza carrier*

La pompa Na/K ATPasi è il classico esempio di trasporto attivo primario che trasporta ioni sodio verso l'interno e potassio verso l'esterno (Pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> atpasi).

L'ATP si lega al canale, quando questo avviene il canale possiede l'energia per potersi aprire e quindi trasporta 3 ioni Na<sup>+</sup> all'esterno della cellula e poi lega 2 ioni K<sup>+</sup> e li porta all'interno.

Il *sinporto Na/glucosio* è un esempio di trasporto attivo secondario: il glucosio deve essere trasportato all'interno della cellula ma è il sodio che porta energia e permette al glucosio di entrare. Sul canale è presente il sito di aggancio sia per il sodio che per il glucosio, questo canale viene attivato dall'energia portata dal sodio, quando questo avviene, il canale ruota portando all'interno sia il sodio che il glucosio. Quindi il glucosio è entrato nella cellula senza spendere energia.

## Differenza di potenziale [31:10]

Le cellule che possiedono canali sono dette cellule eccitabili, ossia cariche elettricamente: polarizzate diversamente tra interno ed esterno della cellula. A riposo l'interno di una cellula eccitabile è elettronegativo. Le cellule eccitabili umane sono:

- Neuroni
- Cellule muscolari
  - scheletriche
  - cardiache

### Canali ionici:

(Tutti i canali visti in precedenza sono canali ionici) Macromolecole proteiche con possibilità di chiudersi e aprirsi. Quando sono aperti variano conformazione, solitamente aprendo un "cancello", permettendo il passaggio di ioni; se chiusi non passa niente.

Sono selettivi ossia specifici per un singolo ione (*filtro di selettività*: canali per il sodio non permettono il passaggio al potassio e viceversa). I più comuni sono sodio, potassio, calcio e cloro.

Possono essere di due tipi: *passivi o ad accesso variabile*.

Quelli **passivi** non hanno il cancello: sono canali selettivi sempre aperti, costituiti da due subunità che si guardano ed attuano la selezione ionica ma permettendo sempre il passaggio al relativo ione. Questi sono responsabili del potenziale di riposo, perchè quando la cellula è a riposo sono gli unici canali che permettono passaggio, mentre quelli ad accesso variabile sono chiusi.

Quelli **ad accesso variabile** hanno un cancello la cui apertura permetterà il passaggio di ioni; necessitano di stimoli specifici per aprirsi. Una volta ricevuto l'impulso il cancello si apre e causa un notevole passaggio di ioni, questo fa variare la polarità della cellula per cui si verifica il potenziale d'azione. [44:00]

Tuttavia i canali ad accesso variabile hanno anche uno stato intermedio, detto **stato di inattivazione**: una volta aperto il canale non può ritornare immediatamente chiuso, ma passerà prima dallo stato di inattivazione. In pratica prima della chiusura del cancello, viene chiusa una porticina secondaria che non permette il passaggio di ioni, poi più lentamente si chiuderà il cancello. Lo stato inattivo è velocemente raggiungibile quindi garantisce prontezza di risposta nel bloccare il flusso ionico; mentre la chiusura del cancello richiede più tempo. Quando il canale si trova in stato di inattivazione, un nuovo stimolo non causerà alcuna risposta.

I canali ad accesso variabile possono essere di tre tipi: [49:30]

- **Canali voltaggio dipendenti**: rispondono a stimoli elettrici, in seguito ad una variazione di potenziale di membrana.
- **Canali regolati da ligandi**: aprono il cancello in seguito all'aggancio di molecole chimiche (ligandi).
- **Canali regolati da stimoli meccanici**: la molecola che trasporta energia è in grado di far cambiare la conformazione del canale.

**Canali del sodio**: [53:00]

- Bassa soglia di attivazione: i cancelli si aprono immediatamente a seguito dell'impulso elettrico (soglia bassa). Sono sempre i primi canali ad aprirsi. Il sodio, che è sempre più concentrato all'esterno della cellula, entrerà nella cellula portando cariche positive causandone quindi la depolarizzazione.
- Presentano una rapida cinetica di inattivazione: ossia si inattivano molto velocemente. Una volta che il cancello si è aperto entra velocemente molto sodio ma, grazie ad una temporizzazione, dopo brevissimo tempo si inattivano.

La breve durata del potenziale d'azione rende quindi possibili nuove depolarizzazioni dopo breve tempo. Mentre il potenziale di azione è in corso però il canale è in refrattarietà assoluta, questo impedisce sovrapposizioni di potenziale.

[01.2]

**I Canali del calcio** si aprono in seconda battuta, dopo quelli per il Na; possono essere:

- ad alta soglia di attivazione (canali L): necessitano di una marcata depolarizzazione per aprirsi (-20mV). Rappresentano la maggioranza di canali calcio presenti sulla cellula
- a bassa soglia di attivazione (canali T): si attivano abbandonati tra -65mV e -50mV. Generano un fugace ingresso di ioni calcio. Sono molto poco rappresentati sulla cellula.

**I canali per il potassio** si aprono per ultimi, sono poco sensibili all'impulso elettrico iniziale, infatti sono responsabili della fase di ripolarizzazione.

Quando una **cellula è a riposo** (cellula eccitabile non sta trasmettendo info) funzionano solamente i canali del Na<sup>+</sup> e per il K<sup>+</sup> perché sono i soli ad avere *canali passivi*. In questo stadio all'interno della cellula troviamo una maggiore concentrazione di K<sup>+</sup> rispetto all'esterno, mentre all'esterno è maggiore la concentrazione di Na<sup>+</sup>. Tale differenza delle concentrazioni chiama in gioco sia una *forza chimica* (gradiente) che una *forza elettrica* (carica degli ioni), le quali agiscono contemporaneamente.

Visto che all'interno della cellula ci sono anche molti anioni (cariche -) e solamente il K<sup>+</sup> carico positivamente allora l'interno cellula sarà elettronegativo e => il K<sup>+</sup> sarà trattenuto all'interno dalla forza elettrica. Però, visto che la concentrazione di K<sup>+</sup> è maggiore rispetto all'esterno, la forza chimica tenderà a farlo uscire. Questo meccanismo è valido per ogni tipo di ione, quindi il continuo

agire delle forze chimica ed elettrica determina quello che è definito *equilibrio elettrochimico dell'ione*.

Il  $\text{Na}^+$  invece tenderà ad entrare all'interno sotto la spinta di entrambe le forze! Perché carico positivamente e concentrato maggiormente all'esterno.

### Equilibrio elettrochimico

Grazie all'equazione di nerst possiamo calcolare l'equilibrio elettrochimico di ogni ione.

Grazie all'equazione di goldman possiamo calcolare il valore del potenziale di riposo sommando gli equilibri elettrochimici di ogni ione.

Secondo questi calcoli il potenziale delle **cellule nervose è -75 mV**, mentre quello delle cellule **muscolari è -90mV** (qualsiasi cellula muscolare, cardiaca o scheletrica). Questa caratteristica è distintiva dei due tipi di cellule.

### Mantenimento del **potenziale di riposo**:

Tramite i canali passivi il  $\text{Na}^+$  tende ad entrare all'int della cell mentre il  $\text{K}^+$  tende ad uscire (per gradiente chimico), questa entrata/uscita provoca continuamente all'int della cellula un leggero scompenso (leggero perché i canali passivi non sono molti). Questo flusso ionico continua ad avvenire fino a quando le concentrazioni di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  raggiungono determinati valori, perché se si bloccasse il flusso ionico la cellula morirebbe. Quindi la cellula interviene riportando lo squilibrio tramite la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi (trasporto attivo primario), 3 ioni  $\text{Na}^+$  vengono portati fuori mentre 2 ioni  $\text{K}^+$  vengono portati all'interno [=> rapporto di  $2(\text{K}^+)/3(\text{Na}^+)$ ] ripristinando l'elettronegatività dell'ambiente interno. Lo squilibrio a cavallo della membrana, mantenuto dalla pompa sodio/potassio, è assolutamente indispensabile per la sopravvivenza della cellula.

[02.1]

All'esterno della cellula il potenziale è per convenzione 0mV. Di conseguenza il potenziale misurato all'interno della cellula risulta molto più elettronegativo (-75mV / -80mV / -90mV, a seconda della cellula).

Asse X: tempo espresso in millisecondi (ms)  
Asse Y: potenziale di membrana espresso in milliVolt (mV)

Se arriva uno stimolo che fa aumentare il potenziale della cellula (-40mV) allora la cellula ha subito depolarizzazione. Quindi qualunque evento che fa aumentare il potenziale di membrana è una

**depolarizzazione** (stimolo depolarizzante; il classico stimolo di depolarizzazione è l'ingresso di ioni  $\text{Na}^+$ ).

Se il potenziale invece diminuisce allora abbiamo una **ripolarizzazione** (es. uscita di ioni  $\text{K}^+$ ).

**Iperpolarizzazione**: evento che porta il potenziale della cellula al di sotto del potenziale di riposo.

Se uno stimolo sufficientemente potente giunge alla cellula, si apriranno i canali ionici che causeranno la depolarizzazione della membrana. La ripolarizzazione è causata poi dall'apertura dei canali per il potassio che ne causano la fuoriuscita all'esterno della cellula. Se questi canali rimangono aperti a lungo del necessario la cellula si iperpolarizza.



**Il potenziale d'azione** è l'evento che permette la sinapsi.

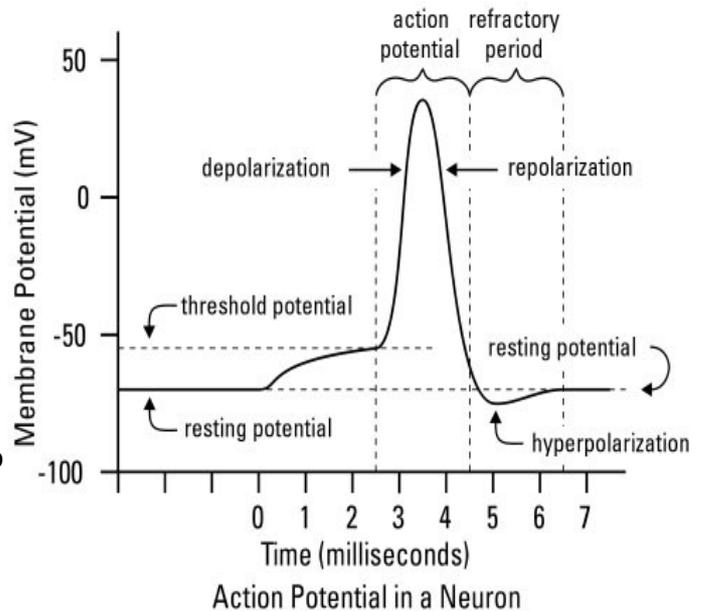
Asse X: tempo espresso in ms

Asse Y: voltaggio espresso in mV

Potenziale di riposo di  $-70\text{mV}$  → leggera depolarizzazione (es. causata da ingresso ioni  $\text{Na}$ ) sino a  $-55\text{mV}$  → ripidissima depolarizzazione (ingente ingresso di ioni  $\text{Na}^+$  attraverso canali voltaggio dipendenti) → picco → ripida ripolarizzazione (ingente uscita di ioni  $\text{K}^+$ ) → iperpolarizzazione (dovuta all'apertura contemporanea di canali voltaggio dipendenti e di canali passivi).

⇒ Se il breve stimolo iniziale è sufficiente a superare il valore soglia, questo causerà l'apertura di canali voltaggio dipendenti, i quali provocheranno l'ingresso di ingenti quantità di ioni  $\text{Na}^+$ . Questo violento ingresso di ioni  $\text{Na}^+$  provocherà una forte depolarizzazione, sino ad arrivare a valori vicini ai  $+60\text{mV}$ . Raggiunto il picco si apriranno i canali voltaggio dipendenti per il  $\text{K}^+$  che causeranno la ripolarizzazione della membrana.

Questo processo è un evento molto violento per la cellula la quale inverte e ripristina molto velocemente la sua polarità.



**Il potenziale d'azione è definito tutto/nessuno** per diversi motivi:

- è un fenomeno dipendente dalla soglia, il cui raggiungimento è indispensabile per indurre l'apertura dei canali e il conseguente verificarsi del potenziale d'azione → lo stimolo deve essere sopra soglia, questa è l'unica condizione valida. Poi non cambia niente se uno stimolo supera appena la soglia oppure la supera di molto perchè il potenziale d'azione scatenato sarà sempre uguale.
- L'intensità del potenziale d'azione è sempre uguale, indipendentemente dall'intensità dello stimolo iniziale.

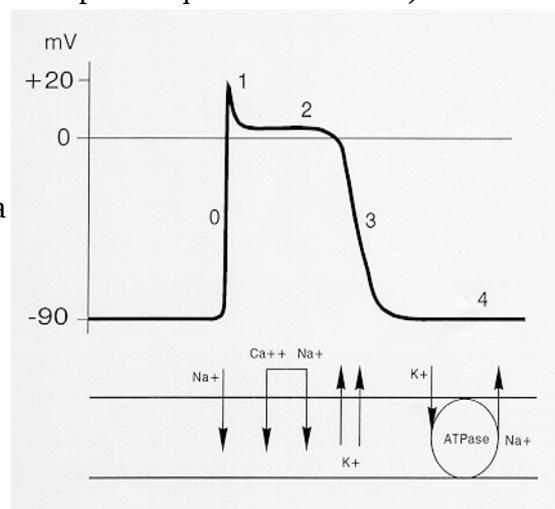
La componente positiva del potenziale d'azione è definita overshoot (generalmente circa  $35\text{mV}$ ).

Il grafico appena visto vale per il neurone e per il muscolo scheletrico. Il miocardio invece presenta andamento differente. La durata del potenziale d'azione è una caratteristica distintiva dei diversi tipi di cellule: neuroni ( $2\text{ms}$ ), muscoli scheletrici ( $5\text{ms}$ ), cuore ( $200\text{ms}$ ). Queste sono le uniche cellule interessate dal potenziale d'azione.

**Nel cuore** (il potenziale di riposo è di circa  $-90\text{mV}$ , minore rispetto a quello dei neuroni) il potenziale d'azione dura molto di più a causa di una lunga fase di plateau.

Il plateau è causato dall'ingresso di ioni  $\text{Ca}^{++}$  nelle cellule cardiache contemporaneamente all'uscita di ioni  $\text{K}^+$ . I canali per il  $\text{Ca}^{++}$  si aprono nel momento del raggiungimento del picco, quando si verifica la chiusura dei canali per il  $\text{Na}^+$ . Questo meccanismo è indispensabile per prolungare il potenziale d'azione causando la fase di plateau

- **FASE 0:** (di depolarizzazione rapida), dovuta quasi esclusivamente all'ingresso di ioni  $\text{Na}^+$
- **FASE 1:** (della ripolarizzazione precoce), si ha una breve ripolarizzazione parziale dovuta ad una corrente transitoria in uscita di  $\text{K}$



- FASE 2: (di plateau), durante questa fase si ha ingresso di calcio attraverso canali appositi definiti *long lasting*, cioè si attivano e disattivano molto lentamente, sono anch'essi regolati dal voltaggio e si aprono quando il potenziale diviene meno negativo. Si ha il plateau quando l'ingresso di ioni Ca eguaglia la fuoriuscita di ioni K
- FASE 3: (ripolarizzazione finale), quando i canali Ca si chiudono continua la fuoriuscita di K, in questo modo l'interno della cellula diventa man mano negativo, mentre l'esterno diviene positivo.
- FASE 4: (ripristino), nell'ultima fase si ha il ripristino delle concentrazioni ioniche ai valori di riposo, mediante tre principali pompe ioniche: una Na,K-ATPasi che mediante l'idrolisi dell'ATP espelle 3Na in cambio di 2K, uno scambiatore Na/Ca che espelle tre ioni sodio in cambio di uno ione calcio ed una Ca-ATPasi, che espelle ioni calcio mediante idrolisi di ATP.

I potenziali d'azione non sono sovrapponibili, ossia fino a quando non è terminato il precedente è impossibile che se ne verifichi un altro. Questo è garantito dal **periodo di refrattarietà**, che di fatto può essere di due tipi:

- Assoluto → durante lo stimolo la cellula non è assolutamente eccitabile.
- Relativo → subito dopo un potenziale di azione la cellula torna eccitabile ma la soglia di attivazione è più alta (deve esserci uno stimolo più forte) e il potenziale d'azione scatenato sarà leggermente meno intenso. Questo vale per tutte le cellule anche se con tempi differenti.

## Le sinapsi

[02.1]

a seconda della zona in cui va a sinaptare l'assone che porta l'informazione, dividiamo le sinapsi in: -asso/dendritiche -asso/somatiche -asso/assoniche. (Le sinapsi asso/assoniche spesso sono costituite da un assone inibitorio che sinapta su un assone eccitatorio immediatamente prima del bottone sinaptico).

Sulle cellule arrivano contemporaneamente numerose informazioni, sia eccitatorie che inibitorie, che vengono integrate dalla cellula stessa. Il classico esempio di sinapsi eccitatoria è rappresentato dalle giunzioni neuromuscolari ad acetilcolina. Viceversa le sinapsi a base di GABA sono inibitorie per eccellenza, causano infatti l'apertura dei canali per il cloro, il cui ingresso tende ad iperpolarizzare la cellula.

La sinapsi è costituita da: -terminale assonale presinaptico -fessura sinaptica -dendrite postsinaptico. (I recettori GABA sono il bersaglio di ansiolitici e barbiturici).

La zona trigger (o monticolo assonico o cono di emergenza dell'assone) è quella parte della cellula a forma di cono dove ha origine l'assone e dove incomincia il potenziale d'azione perchè qui sono concentrati moltissimi canali voltaggio dipendenti. Qui il potenziale deve giungere un'intensità sufficiente (soglia) per causare il verificarsi del potenziale d'azione e la sua conseguente propagazione.

Molti assoni sono rivestiti da guaina mielinica che funge da isolante riducendo le dispersioni ed aumentando la velocità di conduzione, tale rivestimento è a carico delle cellule gliali (Schwann SNP, oligodendrociti SNC). È da notare che la depolarizzazione, a livello del soma, subisce dispersione mentre poi, grazie alla guaina mielinica la dispersione è notevolmente ridotta.

Il rivestimento mielinico riguarda quindi gli assoni dal cono di emergenza sino alle sinapsi. La velocità di trasmissione del potenziale d'azione dipende dal diametro delle fibre, oltre che dall'eventuale mielinizzazione.

La propagazione lungo l'assone dipende dall'uscita di Na<sup>+</sup> seguita dall'entrata di K<sup>+</sup> (regolate dai relativi canali) successive lungo tutto l'assone. Quindi immediatamente dopo che è avvenuta

l'apertura dei canali in un punto dell'assone, si ha l'apertura dei successivi e così via in direzione della sinapsi. La guaina mielinica, fungendo da isolante limita enormemente la dispersione e velocizza la trasmissione.

Notare che la depolarizzazione che avviene nel soma non è "potenziale di azione" (che si propaga sempre uguale a se stesso) ma è una variazione del potenziale di membrana che subisce decremento perchè deve propagarsi nello spazio senza essere costantemente "mantenuta" dall'apertura successiva di canali (come invece succede per il potenziale d'azione). Solo quando questa variazione arriva al monticolo assonico, se sopra soglia, scatena il potenziale d'azione, altrimenti non scatena alcunchè.

Quindi la propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone dipende da canali voltaggio dipendenti. Invece nel soma possono arrivare stimoli eccitatori (depolarizzazione dovuta a ingresso di Na<sup>+</sup> o Ca<sup>+</sup>) o inibitori (iperpolarizzazione dovuta a ingresso cariche negative come Cl<sup>-</sup>), mediati da neurotrasmettitori rilasciati a livello sinaptico. [02.2]

Sui dendriti e sul soma sono presenti decine/centinaia di sinapsi che possono essere sia eccitatorie che inibitorie. Le prime tenderanno a far diminuire l'elettronegatività della cellula, le seconde ad aumentarla. Quindi le sinapsi eccitatorie indurranno l'ingresso di cariche positive (Na<sup>+</sup>) mentre quelle inibitorie potranno indurre l'ingresso di cariche negative (Cl<sup>-</sup>) oppure l'uscita di cariche positive (K<sup>+</sup>).

Esempio di sinapsi eccitatoria è l'ach sulla placca neuromuscolare del muscolo scheletrico.

Esempio di sinapsi inibitoria è il GABA (acido gammaminobutirrico) che si lega a recettori presenti sui neuroni che causano apertura canali per il Cl<sup>-</sup>. I recettori dei GABA sono infatti il bersaglio di barbiturici e ansiolitici che quindi tendono ad inibire il sistema nervoso.

Dal momento che un singolo neurone comunica con molti altri neuroni (ne riceve afferenze e manda efferenze), è necessaria un'integrazione delle informazioni: **sommazione dello stimolo**. La sommazione può essere:

- spaziale (somma degli stimoli che giungono in una ristretta zona della membrana)
- temporale (somma degli stimoli che giungono in una zona più ampia nell'unità di tempo).

Assoni inibitori possono arrivare direttamente sui bottoni sinaptici di neuroni eccitatori, immediatamente prima della sinapsi, e qui inibire il rilascio del neurotrasmettitore nella sinapsi.

Gli assoni non sono tutti uguali, ne esistono di diametro maggiore o minore. Quelli con diametro maggiore trasmettono lo stimolo più velocemente. Inoltre la velocità è influenzata anche dalla guaina mielinica, più è spesso il rivestimento e maggiore sarà la velocità di conduzione dello stimolo.

A-alfa (motoneurone alfa) > A-beta > A-delta > C

### **Sinapsi elettriche e sinapsi chimiche:**

Sinapsi elettriche (gap junctions): sono presenti in tutti i tipi di cellule e non solo in quelle eccitabili. La loro funzione è quella di uniformare/sincronizzare le cellule di un medesimo tessuto/regione di tessuto. Sono rappresentate da proteine di membrana intrinseche (*connessoni*: costituiti da 6 subunità dette *connessine*), le quali mettono in comunicazione diretta il citoplasma di due cellule.

Le proteine presenti sulla membrana di una cellula riconoscono quelle dell'altra cellula e vi si giustappongono. Avvenuto questo processo le proteine ruotano meccanicamente (come il diaframma di una macchina fotografica) aprendo un canale che causa il passaggio di ioni carichi elettricamente, questo consente di sincronizzare elettricamente le diverse cellule in modo che possano lavorare in concerto. Quindi un gruppo di cellule collegate da sinapsi elettriche avrà lo stesso potenziale di membrana.

Sinapsi chimiche: sono sinapsi più complesse che consentono una fine regolazione. Ogni neurone sintetizza un neurotrasmettitore caratteristico (neuroni colinergici, GABAergici, adrenergici, noradrenergici, dopaminergici, serotoninergici) nel corpo neuronale o nel soma dell'assone, questo viene immagazzinato in vescicole che si sposteranno sino al bottone sinaptico, grazie ad un trasporto regolato da proteine.

Negli assoni troviamo infatti “binari” costituiti da *tubulina* e *actina*, su cui scorrono le vescicole trasportate da *dineina* (trasporto retrogrado, dal bottone sinaptico al soma) e *chinesina* (trasporto anterogrado, dal soma al bottone sinaptico). *Dineina* e *chinesina* fungono proprio da vagoni contenenti le vescicole cariche di neurotrasmettitori. Una volta arrivate al bottone sinaptico le vescicole sono pronte per esocitare il neurotrasmettitore.

Quando il potenziale d'azione giunge al bottone sinaptico causa l'apertura di canali voltaggio dipendenti per il Ca che entra nella cellula e attiva gli *enzimi calcio-dipendenti* (che sono di moltissimi tipi diversi), questi spingono le vescicole verso la membrana facendo avvenire quindi l'esocitosi (fenomeno kiss & run); la vescicola rilascia il neurotrasmettitore, si richiude e, tramite trasporto retrogrado, torna verso il corpo cellulare dove sarà nuovamente riempita con altro neurotrasmettitore. Nello spazio intersinaptico troviamo quindi solo il neurotrasmettitore e non le vescicole che dopo essersi aperte ed aver rilasciato il neurotrasmettitore tornano indietro.

A questo punto il neurotrasmettitore si lega ai recettori posti sulla membrana postsinaptica causando l'eventuale risposta. N.B. il neurotrasmettitore non entra nella cellula ma si lega solamente ai relativi recettori esterni; successivamente verrà ricaptato o distrutto. (Es. L'ach viene attaccata dall'acetilcolinesterasi e divisa in acetato e colina; l'acetato viene eliminato mentre la colina verrà riutilizzata per produrre altra ach. Altri neurotrasmettitori invece non sono “smontati” ma vengono semplicemente ricaptati).

I recettori possono essere divisi in due grandi categorie, in base al meccanismo di funzionamento e indipendentemente dal neurotrasmettitore che ricevono (*vedi pagina 1 “recettori di membrana”*):

- Ionotropici: il neurotrasmettitore causa l'apertura del canale che permette quindi il passaggio di ioni. Sono canali dal funzionamento veloce ma poco modulato.

- Metabotropici: il neurotrasmettitore causa un cambiamento di conformazione del recettore che causa l'attivazione di proteine G (ampio gruppo di proteine), queste possono svolgere diversi compiti come l'apertura di altri canali oppure l'attivazione/sintesi di secondi messaggeri che si legano ad altri recettori interni che possono ad esempio aprire altri canali.

Questi recettori sono quindi molto più lenti degli ionotropici ma permettono una regolazione molto più fine.

[03.1]

## **Le giunzioni neuromuscolari:**

Sono sinapsi chimiche molto particolari, che mettono in comunicazione due cellule eccitabili:

- il motoneurone che porta l'impulso
- la cellula muscolare che riceve l'impulso e compie lavoro meccanico

Le giunzioni muscolari comprendono tre componenti fondamentali:

- terminale assonale del motoneurone  $\alpha$
- membrana specializzata della cellula muscolare
- guaina prodotta dalle cellule di Schwann

Visto che dal movimento “pensato” alla sua attuazione deve passare meno tempo possibile, i motoneuroni  $\alpha$  possiedono quindi assenti molto grossi e mielinizzati in modo da condurre lo stimolo più velocemente possibile.

La **placca motrice** è la regione della membrana postsinaptica dove troviamo i recettori colinergici specifici che accoglieranno acetilcolina (ach=tipico neurotrasmettitore delle giunzioni neuromuscolari).

**Terminale presinaptico:** è rappresentato dal motoneurone alfa che, una volta eccitatosi, conduce l'impulso sino al bottone sinaptico (grazie all'ingresso di ioni Na lungo l'assone) dove si aprono i canali di voltaggio dipendenti per il Ca il quale entra nella cellula e causa l'esocitosi di vescicole cariche di ach che si riversano quindi nella fessura sinaptica. Terminato l'impulso si chiudono i canali per il Ca e si aprono i canali per il K che provoca la ripolarizzazione della membrana (=> ritorno al potenziale di riposo).

**Terminale postsinaptico:** L'ach, rilasciata nelle giunzioni neuromuscolari ha funzione sempre eccitatoria. [Tuttavia, se rilasciata in sinapsi di tipo differente, può assumere un ruolo inibitorio (l'ach è l'unico neurotrasmettitore che può avere un ruolo sia inibitorio che eccitatorio, mentre gli altri possiedono un ruolo specifico che consente la classificazione della sinapsi come eccitatoria o inibitoria)].

Per l'ach la classificazione della sinapsi è data dal tipo di recettore che la accoglie, infatti i recettori per l'ach possono essere di due classi:

- **Nicotinici (eccitatori):** sono i recettori che troviamo sulla placca motrice. Il legame con l'ach causa la depolarizzazione di membrana (ES. Ionotropici sono i classici recettori nicotinici che causano l'apertura di canali ionici).
- **Muscarinici (inibitori):** recettori metabotropici collegati alla proteina G che attiva il 2° messaggero, causano quindi una risposta più lenta e finemente regolata (li troviamo nel miocardio dove rallentano la freq cardiaca → ruolo inibitorio dell'ach. Viceversa non sono mai presenti nei muscoli scheletrici).

Quindi nella membrana postsinaptica muscolare trova delle estroflessioni ricche di recettori nicotinici, caratterizzati da due siti di aggancio per l'ach → a coppia le molecole di ach si vanno a legare ai recettori, causando l'apertura dei cancelli per il Na<sup>+</sup> → depolarizzazione

Nella membrana delle cellule muscolari troviamo la triade:

- **Tubulo T:** raccoglie l'impulso e lo convoglia all'interno del muscolo per eccitarlo
- **Reticolo sarcoplasmatico:** accumula Ca<sup>+</sup> e lo deposita nelle cisterne terminali
- **Cisterne terminali:** sono chiuse se il muscolo è a riposo, se invece è attivo queste si aprono e mettono a disposizione gli ioni Ca<sup>+</sup>

Sotto al reticolo sarcoplasmatico troviamo il sarcomero. Il sarcomero è l'unità funzionale del muscolo scheletrico [miofibrilla: unità funzionale muscolare composta da più sarcomeri]

L'entrata del Na nella cellula muscolare provoca quindi depolarizzazione della membrana che si diffonderà velocemente in profondità nel resto del muscolo grazie ai tubuli T.

Sul tubulo T c'è il recettore DHP (Diidropiridina) collegato meccanicamente (a molla) ad un altro recettore (per la rianodina) che chiude/apre l'accesso alle cisterne terminali.

Tali recettori mantengono chiuse le cisterne se il muscolo è a riposo, viceversa quando arriva lo stimolo al muscolo avviene l'apertura delle cisterne terminali che liberano ioni Ca.

# I muscoli

sono di tre tipi:

- Scheletrico
- Cardiaco
- Liscio

possono essere però classificati anche in base alla modalità di attivazione:

- volontari (controllati da SNC)
- involontari (controllati dal SNA per via riflessa)

La **miofibrilla** (una singola fibra muscolare) è l'unità funzionale muscolare, costituita da più sarcomeri. Le sue componenti (tutte assolutamente indispensabili) sono rappresentate da tre classi di proteine:

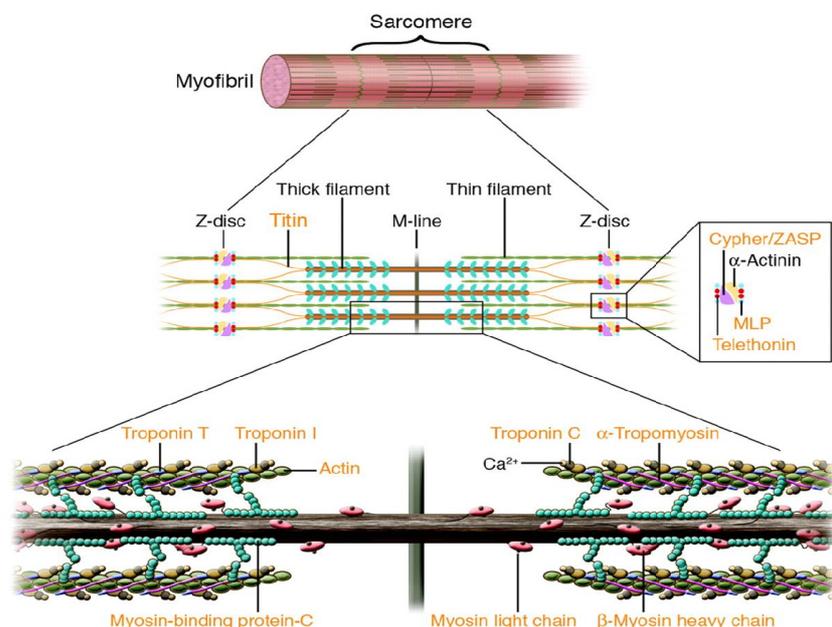
- contrattili: (actina e miosina)
- regolatrici: (troponina e tropomiosina)
- accessorie o strutturali: (titina e nebulina)

I **sarcomeri** [*saper fare disegno*] sono disposti in serie, longitudinalmente al muscolo. In un sarcomero distinguiamo:

- Dischi Z che lo delimitano e delimitano
- Linea M, mediana
- Proteine contrattili:
  - Filamenti spessi di miosina che dalla linea M va verso la periferia (mazza da golf)
  - Filamenti sottili di actina che dai dischi Z vanno verso il centro

L'**actina** è una proteina globulare. Il filamento di actina si intreccia su se stesso, tale "intreccio" è mantenuto insieme dalla **tropomiosina** (proteina tubulare) che a sua volta si attorciglia intorno all'actina. La **troponina**, anch'essa globulare, è legata ad intervalli regolari, al filamento di tropomiosina ed actina (formando il cosiddetto complesso "troponina-tropomiosina").

La **miosina** è costituita da 2 catene di **mieromiosina** (una pesante e una leggera) che formano il "bastone" rigido e la "testa" in grado di ruotare.



Titina e nebulina mantengono i filamenti, sia spessi che sottili, in sede, svolgendo quindi una funzione strutturale. La **titina** mantiene allineati i filamenti di actina, conferendo elasticità al