

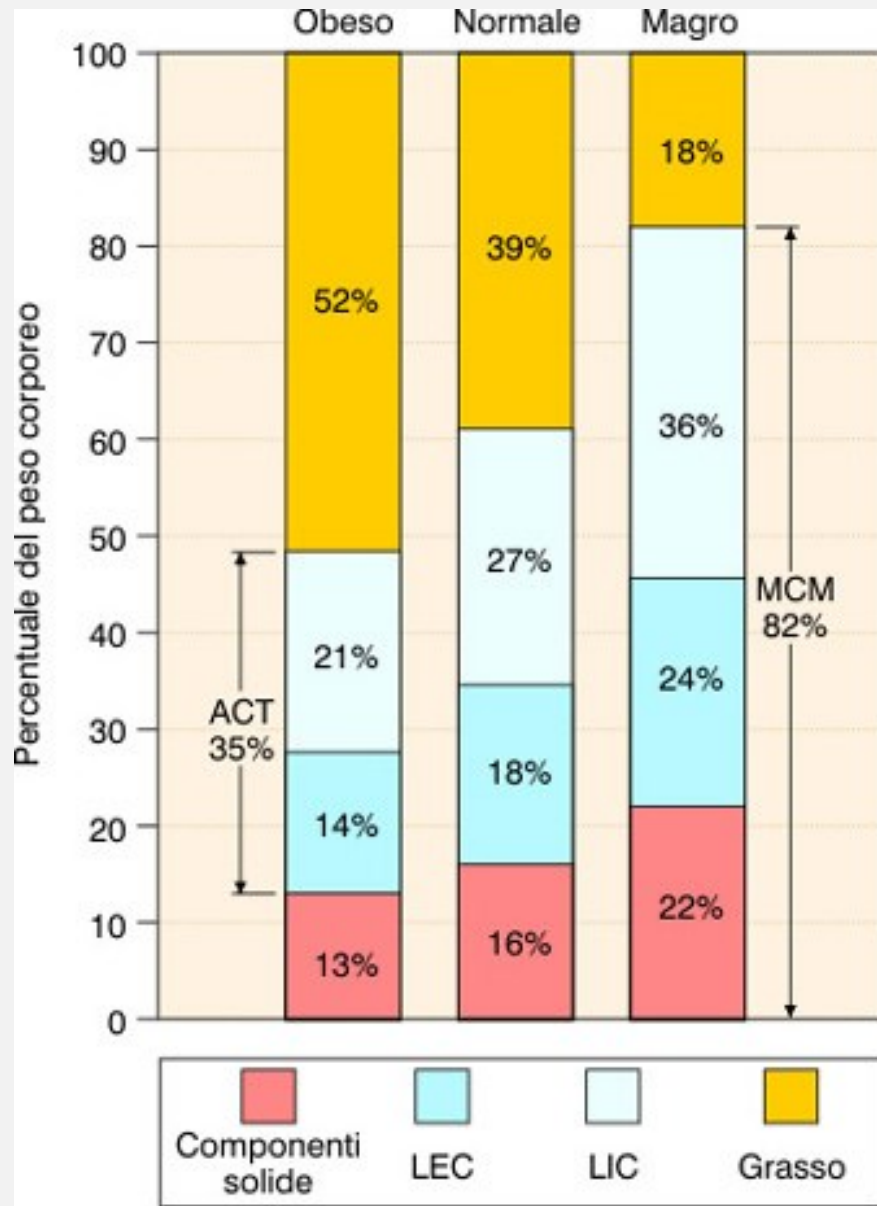
Comunicazione tra cellula ed ambiente

Omeostasi e Trasporti

Fisiologia Umana

- La **fisiologia** è la scienza che studia i meccanismi di funzionamento degli organismi viventi. E' una scienza integrata che utilizza principi fisico-chimici per spiegare il funzionamento di tali organismi.
- La fisiologia opera su diversi livelli, occupandosi sia dei meccanismi di base a **livello molecolare** sia di funzioni di cellule e **organi**, come pure dell'integrazione delle funzioni degli organi nei **sistemi** più complessi.

Volume dei liquidi corporei



ACT: Acqua corporea totale

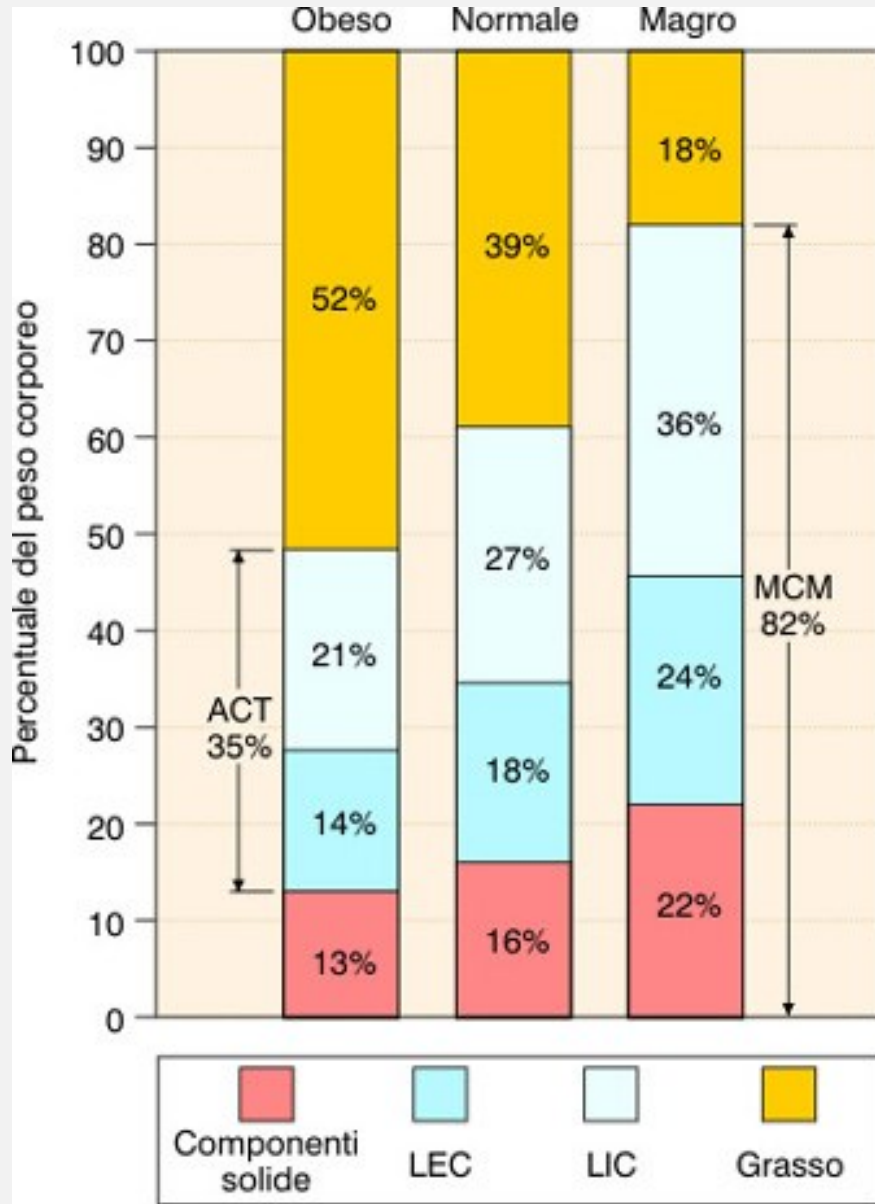
LEC: Liquido extracellulare

LIC: Liquido intracellulare

MCM: Massa corporea magra

Componenti solide: Materia funzionale
priva di grasso

Volume dei liquidi corporei



copyright edi.ermes milano

ACT: Acqua corporea totale

LEC: Liquido extracellulare

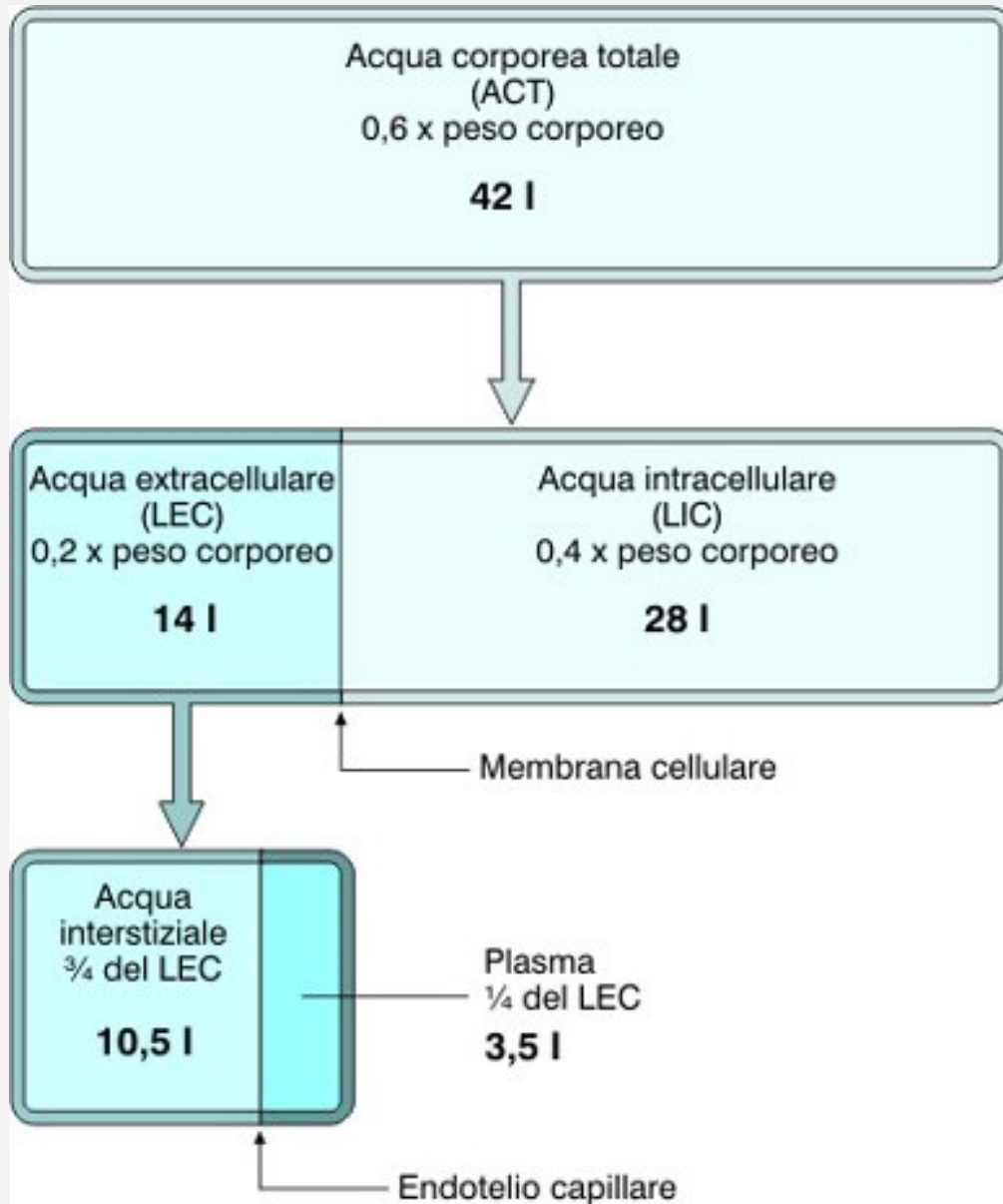
LIC: Liquido intracellulare

MCM: Massa corporea magra

Componenti solide: Materia funzionale
priva di grasso

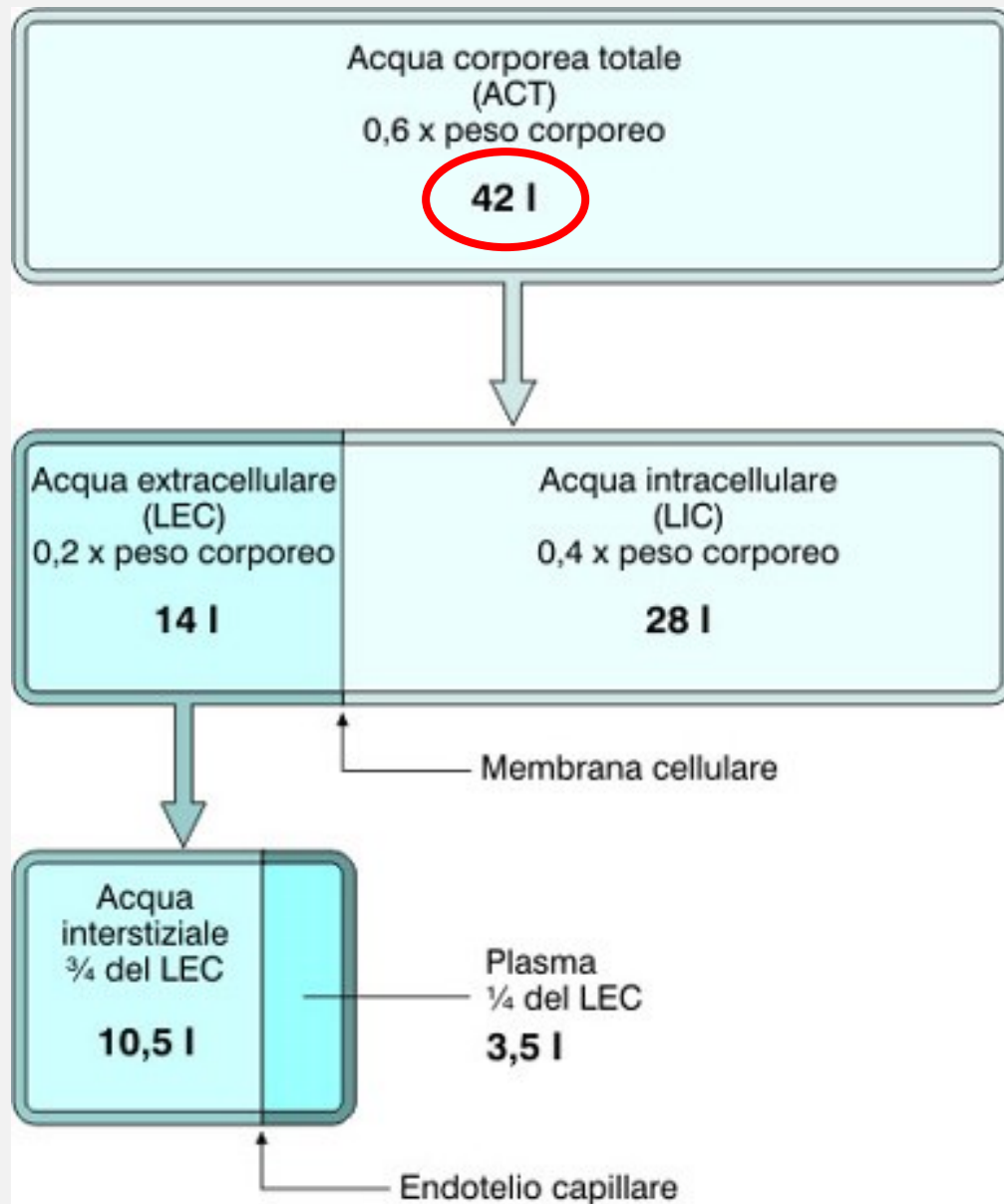
Un'ulteriore quota di acqua extracellulare costituisce il compartimento transcellulare. Liquidi transcellulari sono: liquido cerebrospinale, liquido intraoculare, liquido sinoviale, liquido dei tubuli renali e urina, sudore.

Volume dei liquidi corporei



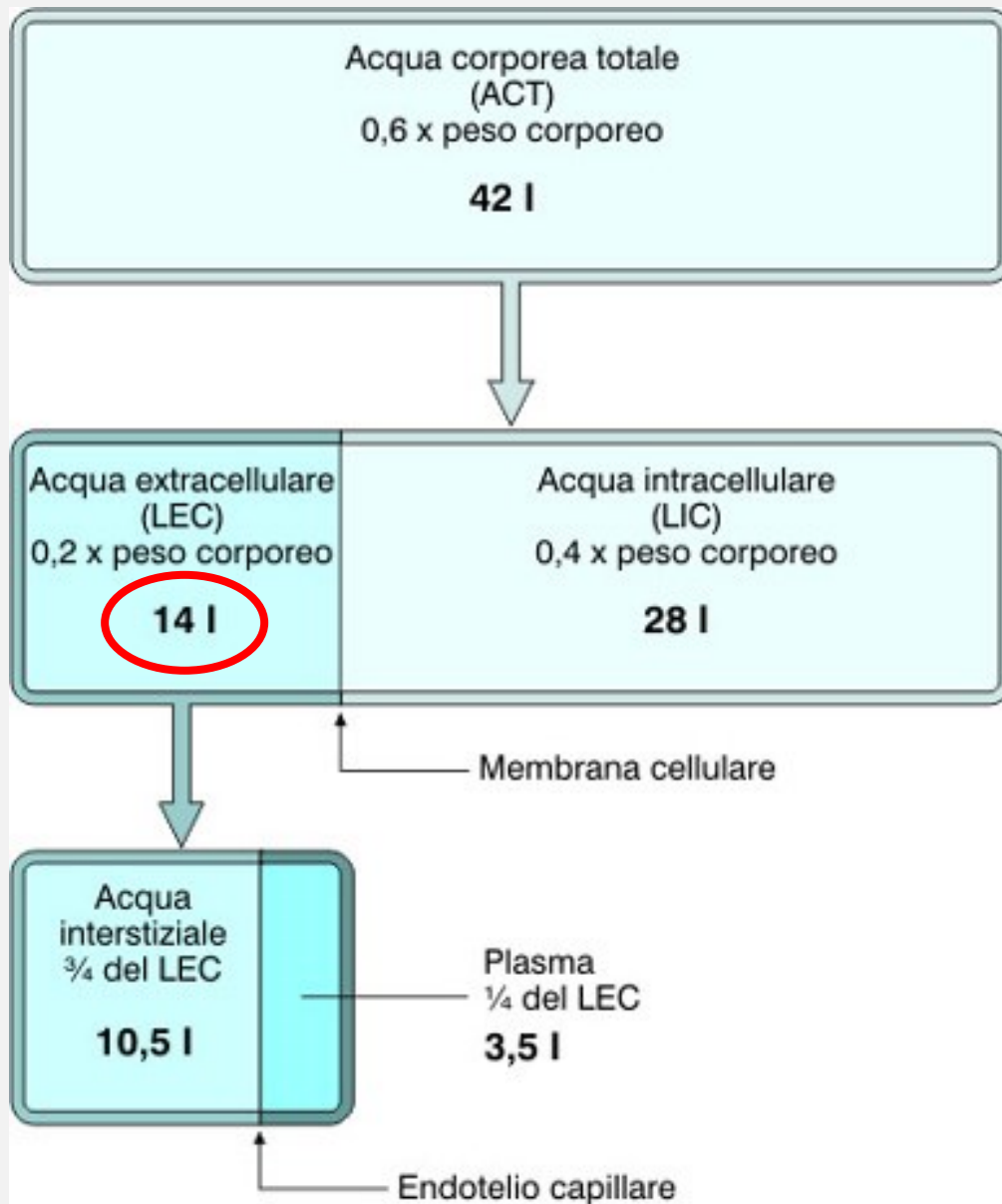
Volumi dei principali compartimenti idrici dell'organismo calcolati per un individuo di 70 kg.

Volume dei liquidi corporei



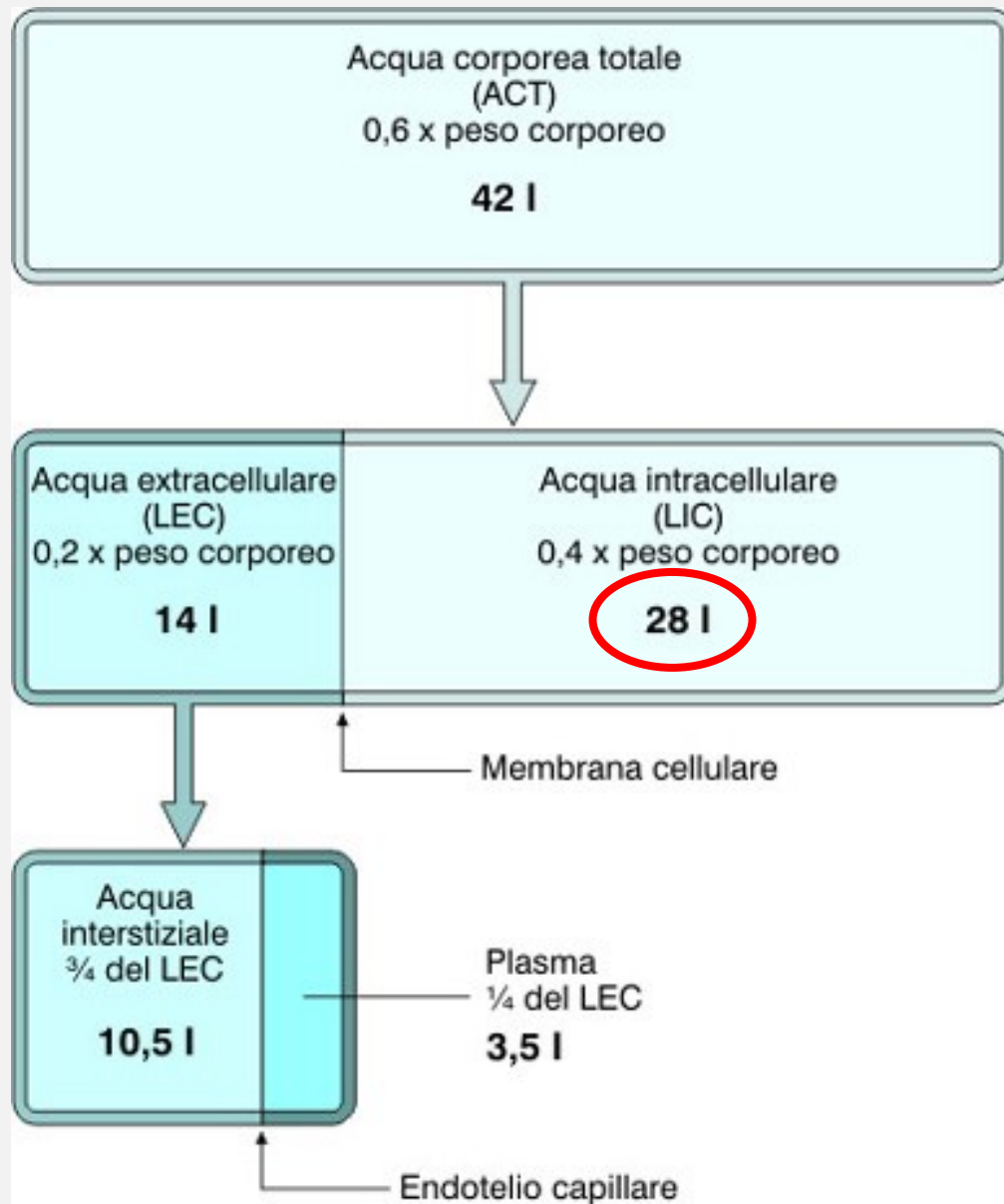
Volumi dei principali compartimenti idrici dell'organismo calcolati per un individuo di 70 kg.

Volume dei liquidi corporei



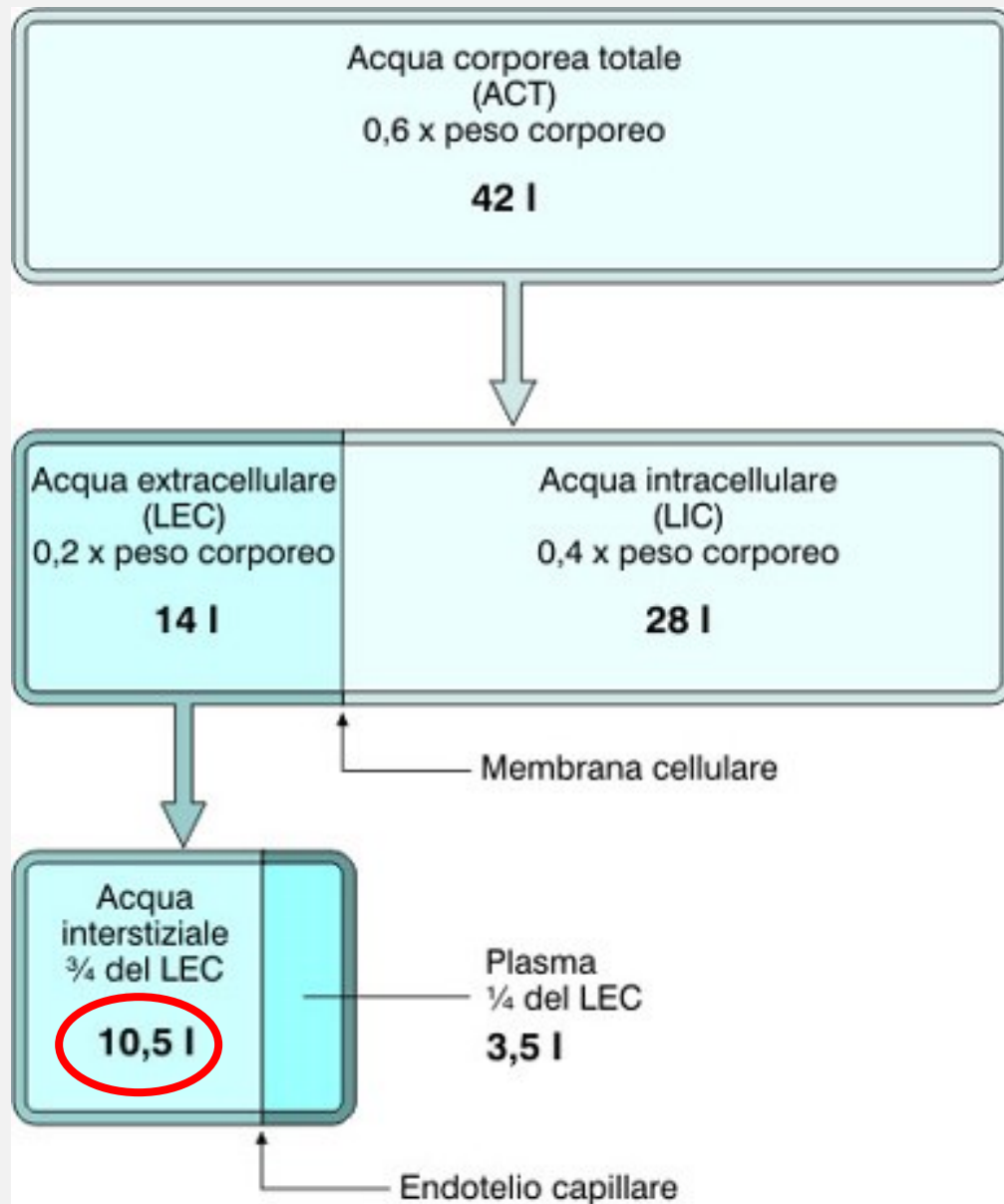
Volumi dei principali compartimenti idrici dell'organismo calcolati per un individuo di 70 kg.

Volume dei liquidi corporei



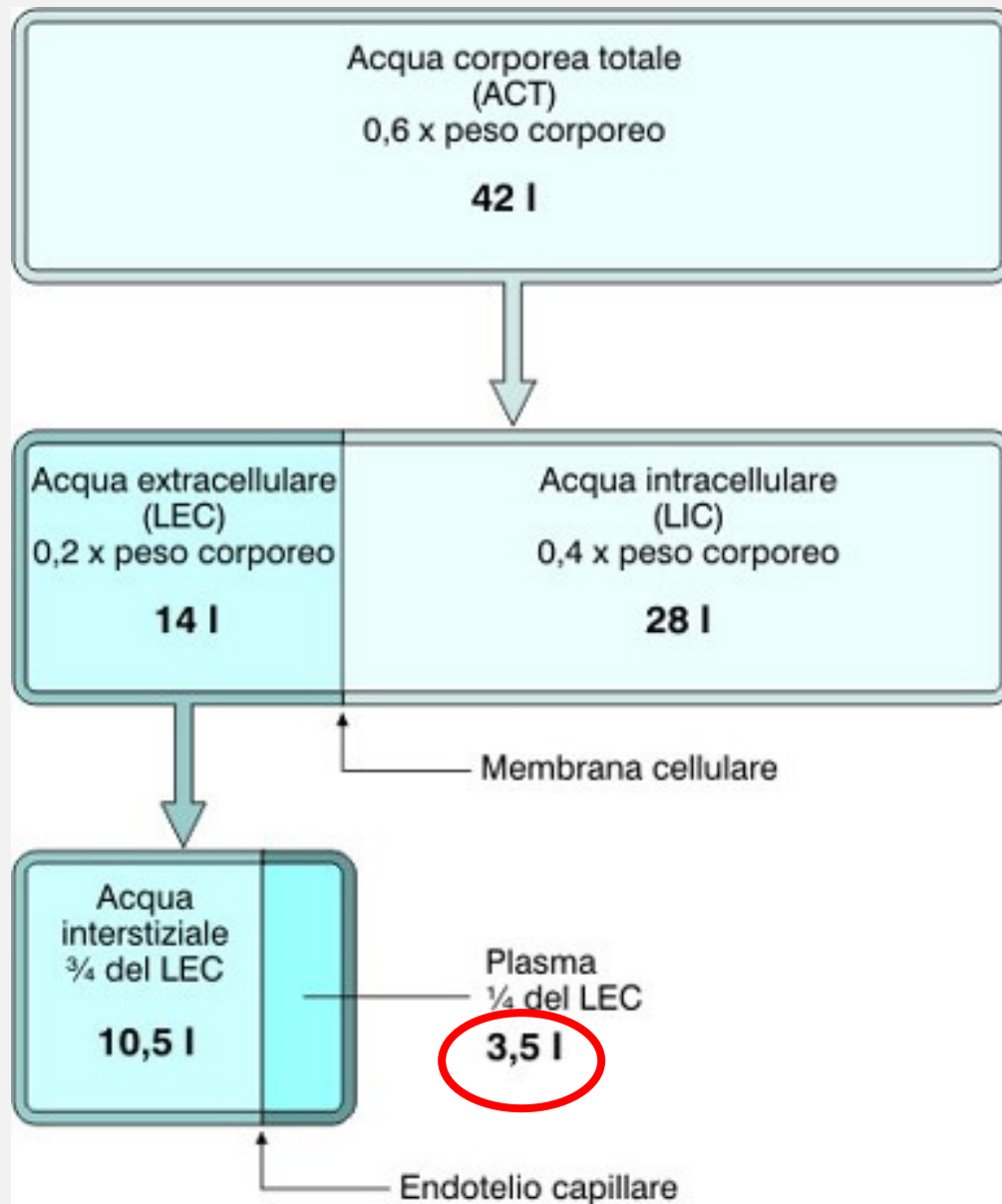
Volumi dei principali compartimenti idrici dell'organismo calcolati per un individuo di 70 kg.

Volume dei liquidi corporei



Volumi dei principali compartimenti idrici dell'organismo calcolati per un individuo di 70 kg.

Volume dei liquidi corporei



Volumi dei principali compartimenti idrici dell'organismo calcolati per un individuo di 70 kg.

Composizione dei liquidi corporei

L'acqua corporea è il solvente dei soluti dei liquidi corporei.

La maggior parte dei soluti è costituita da sali presenti in forma dissociata, cioè ioni (soluti con carica elettrica).

I soluti di natura organica sono presenti nei liquidi corporei sia come ioni (es: fosfati o proteine), sia come soluti privi di carica (es: glucosio).

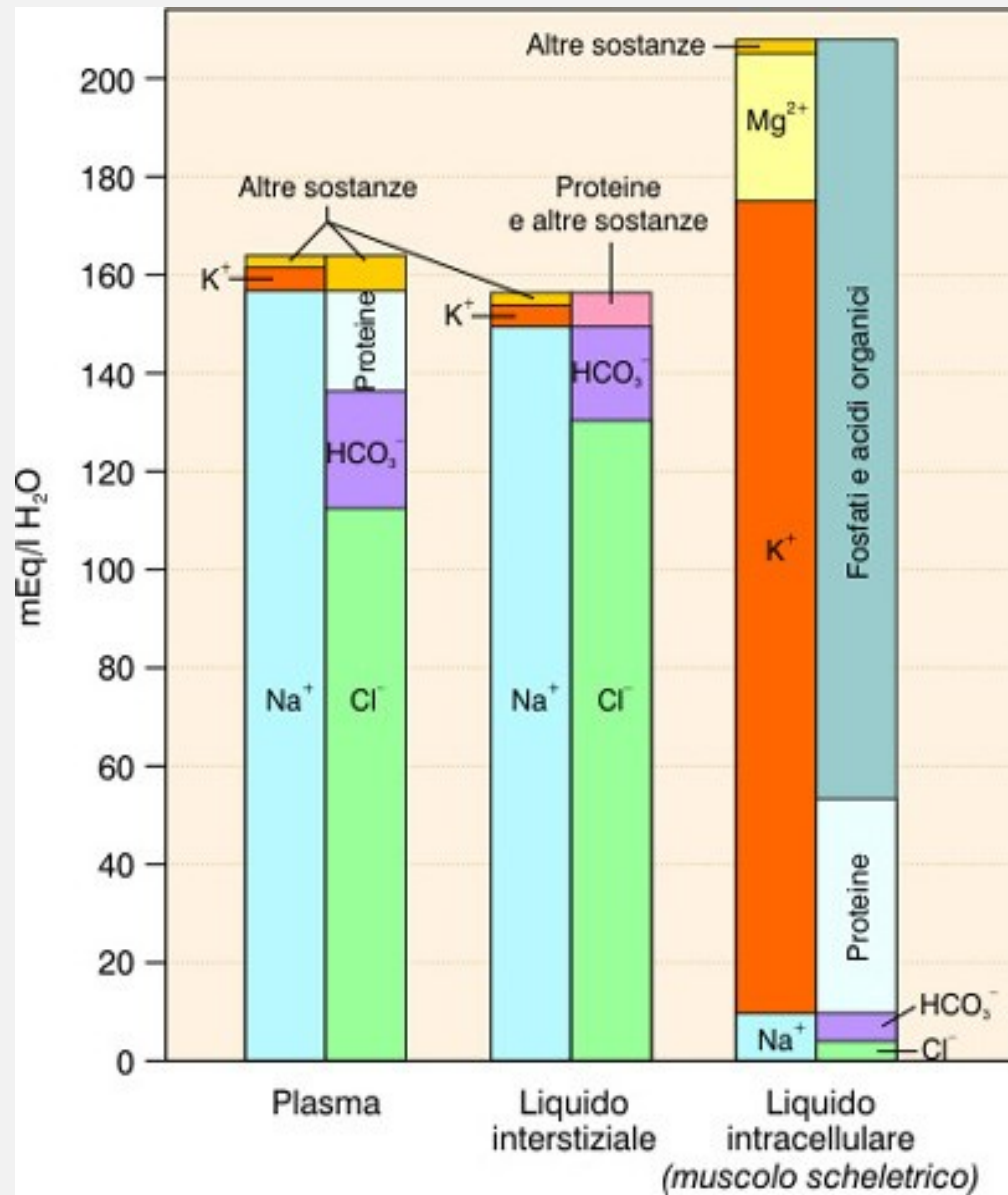
La composizione dei liquidi intra- ed extracellulari è diversa, poiché la distribuzione dei soluti è determinata dalle caratteristiche della membrana cellulare che separa i due compartimenti.

Concentrazione dei soluti: $C = m/V$

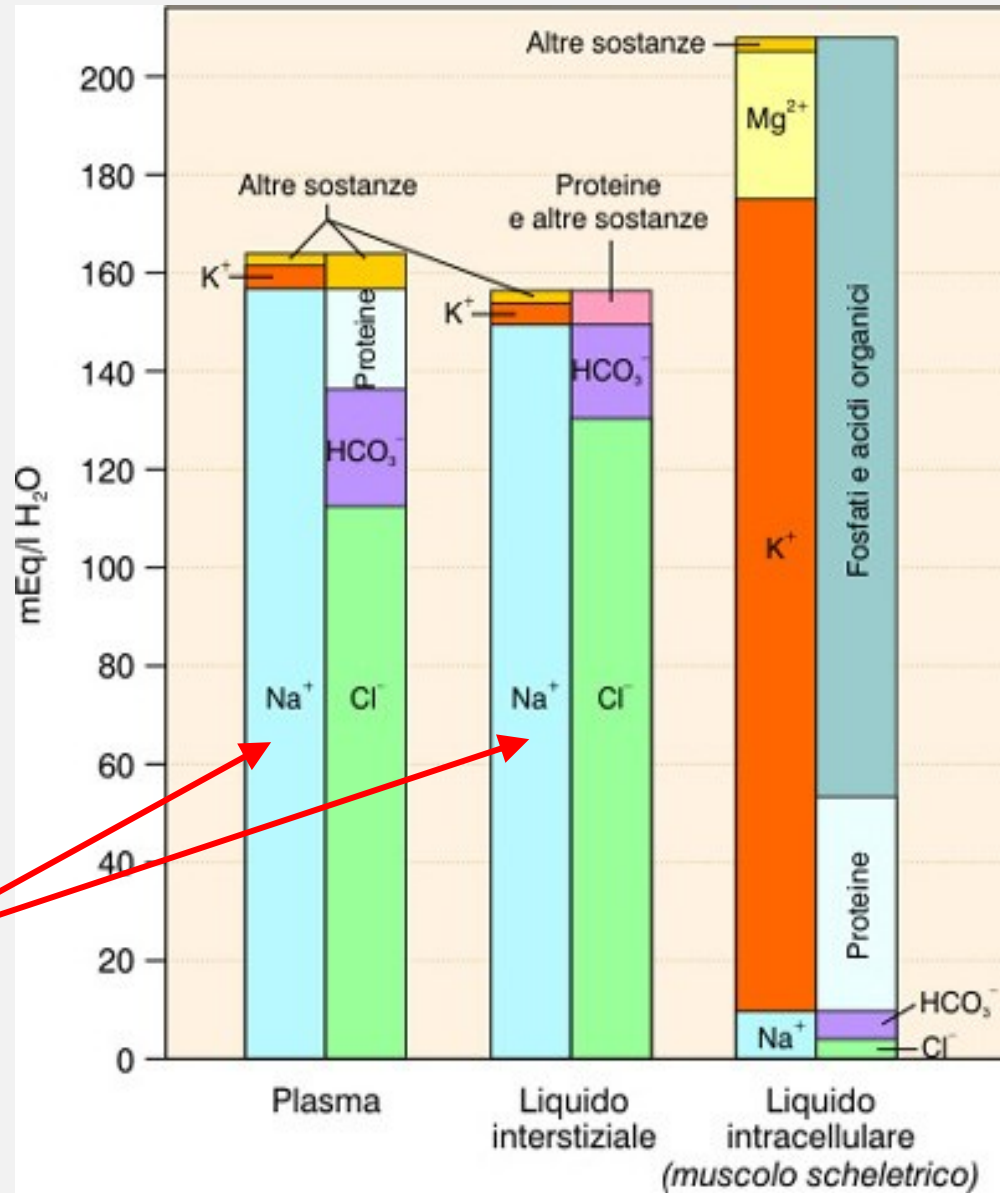
m = massa di soluto

V = volume di soluzione

Composizione in elettroliti dei liquidi corporei

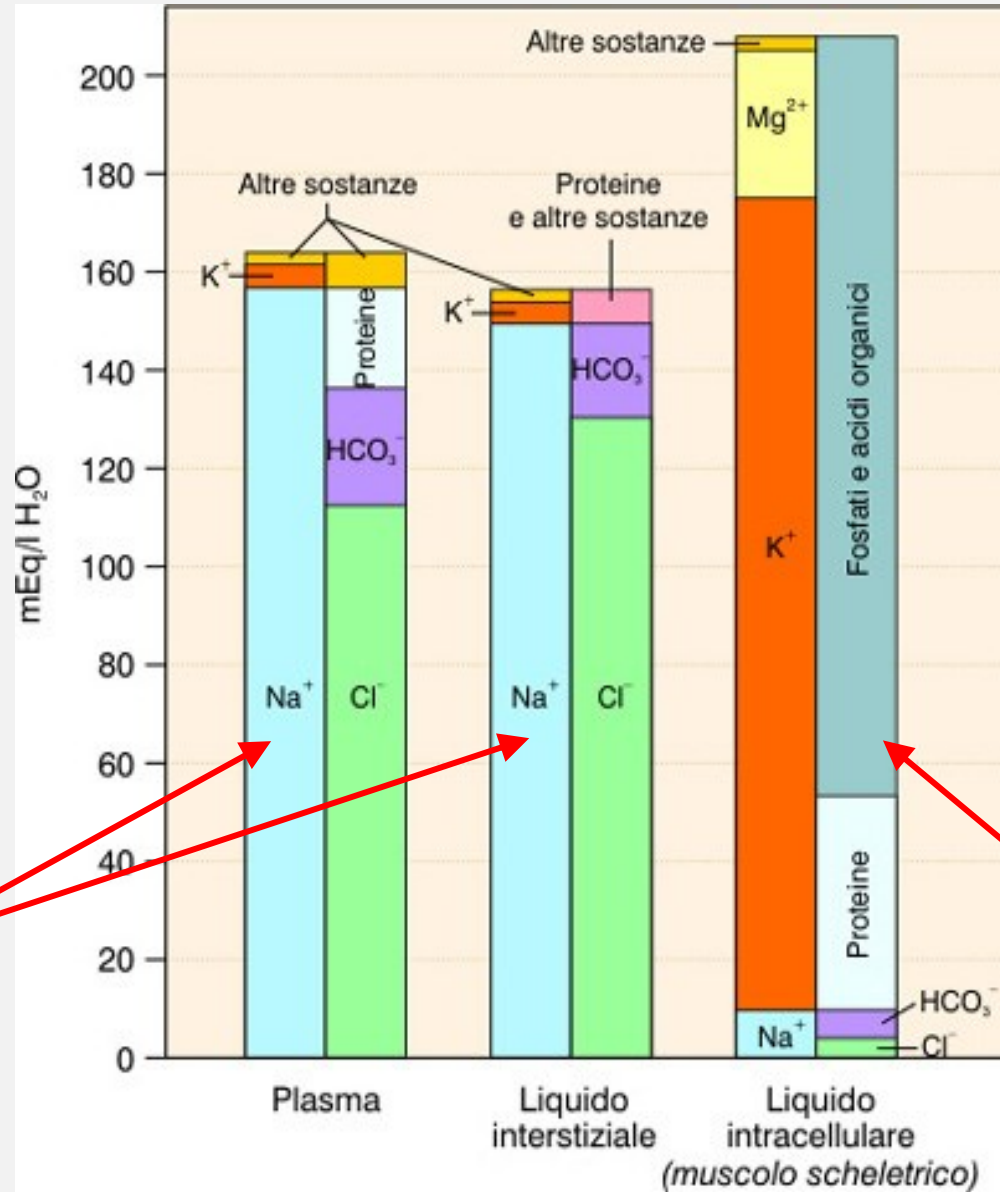


Composizione in elettroliti dei liquidi corporei



Liquido extracellulare: predominanza di ioni Na⁺ e Cl⁻.

Composizione in elettroliti dei liquidi corporei



Liquido extracellulare: predominanza di ioni Na⁺ e Cl⁻.

Liquido intracellulare: predominanza di ioni K⁺, fosfati e proteine.

Omeostasi

Omeostasi è la tendenza al mantenimento delle funzioni dell'organismo attorno a uno stato stabile, quindi evitare variazioni della composizione, della temperatura e del volume del liquido extracellulare.

Queste abilità dell'organismo di mantenere costanti le condizioni del mezzo interno si realizza attraverso la cooperazione di diversi organi e diversi sistemi.

Molti di questi sistemi di controllo agiscono mediante un circuito a feedback negativo, meccanismo in cui i cambiamenti di una variabile regolata evocano risposte che producono cambiamenti di segno opposto.

Molti di questi sistemi di controllo agiscono mediante un circuito a feedback positivo, meccanismo in cui i cambiamenti di una variabile regolata evocano risposte che vanno nella stessa direzione del cambiamento.

Meccanismi omeostatici: feedback negativo

I meccanismi di regolazione omeostatica a feedback negativo lavorano per minimizzare i segnali di errore, cioè le differenze tra il valore attuale di una variabile regolata e il suo valore normale (*set point*).

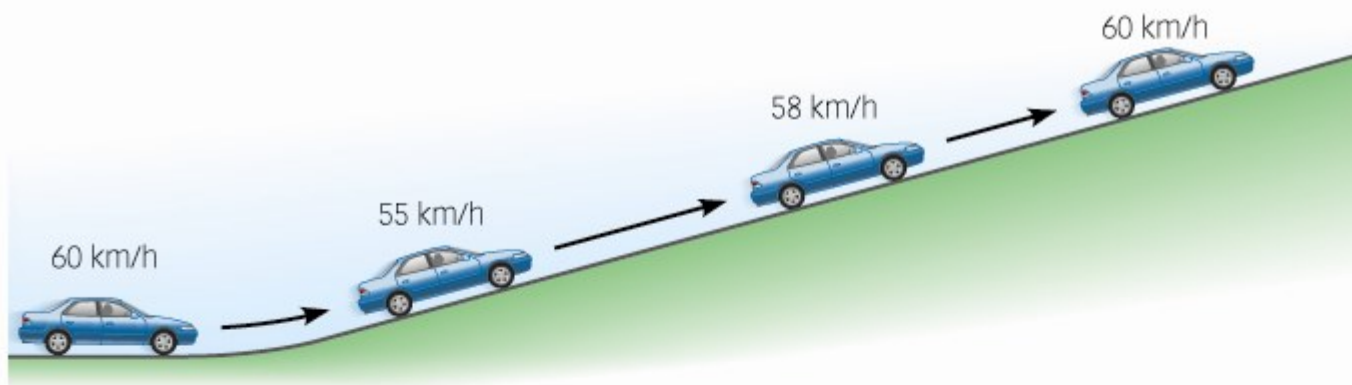
Meccanismi omeostatici: feedback negativo

I meccanismi di regolazione omeostatica a feedback negativo lavorano per minimizzare i segnali di errore, cioè le differenze tra il valore attuale di una variabile regolata e il suo valore normale (*set point*).

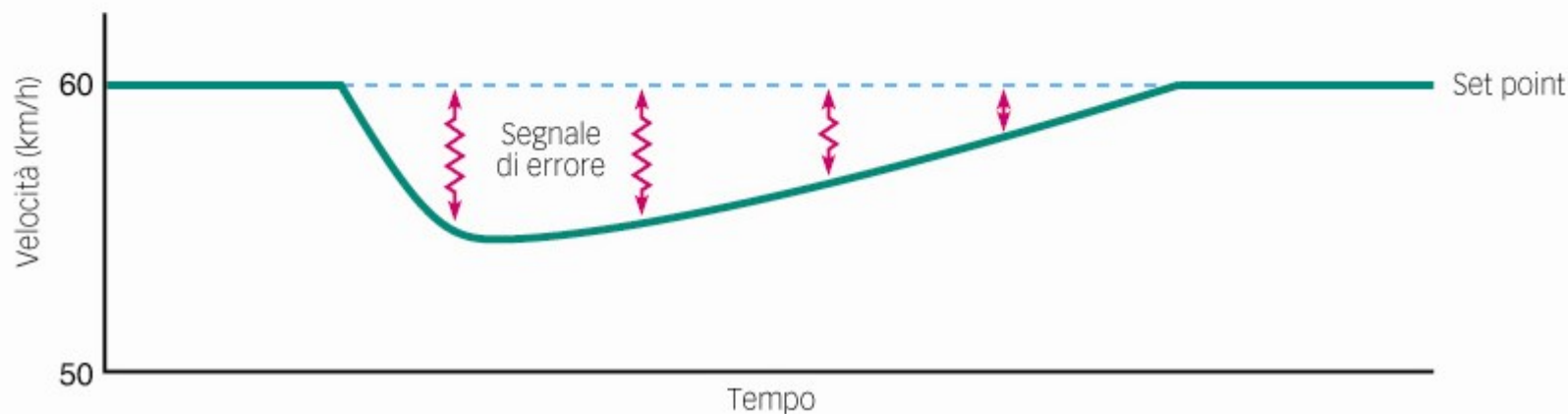
Questi meccanismi di regolazione si basano sui seguenti componenti:

- a) **Recettori** che rilevano le variazioni della variabile regolata;
- b) **Centro integrativo**, che riceve segnali dai recettori, confronta il valore rilevato della variabile regolata con il *set point* e organizza la risposta appropriata.
- c) **Effettori**, che ricevono l'input dal centro integrativo, e mettono in atto la risposta finale.

Meccanismi omeostatici: feedback negativo



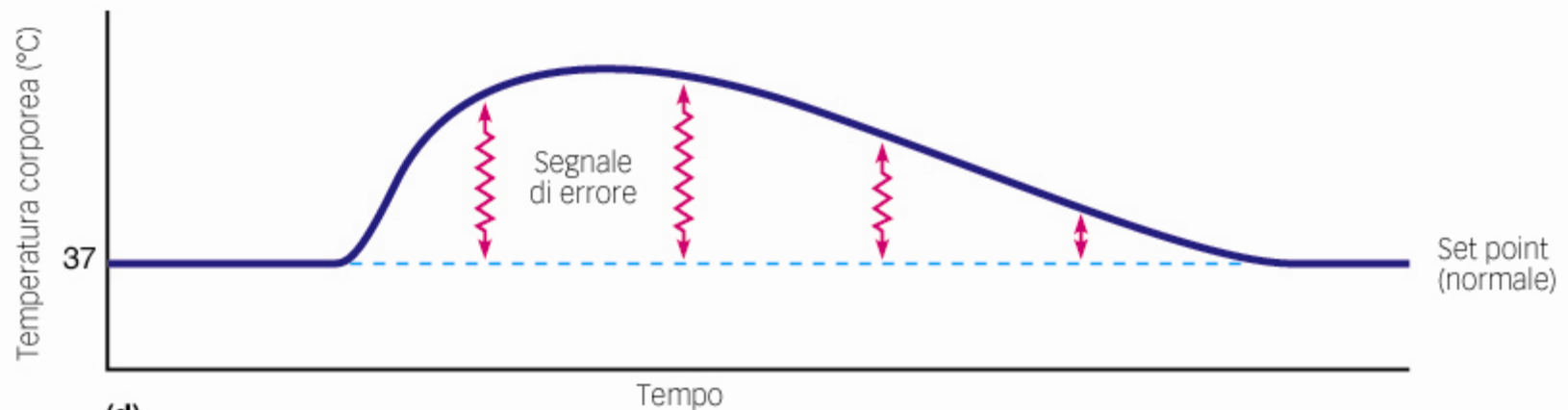
(a)



Meccanismi omeostatici: feedback negativo



(c)



(d)

Meccanismi omeostatici: feedback positivo

I meccanismi di regolazione omeostatica a feedback positivo lavorano per diminuire la risposta di un effettore se c'è una diminuzione del valore di una variabile regolata rispetto al *set point* e vice versa.

Il feedback positivo è utile ad alcuni meccanismi fisiologici per permettere ad una variabile regolata di cambiare molto rapidamente in risposta ad uno stimolo.

Meccanismi omeostatici: feedback positivo

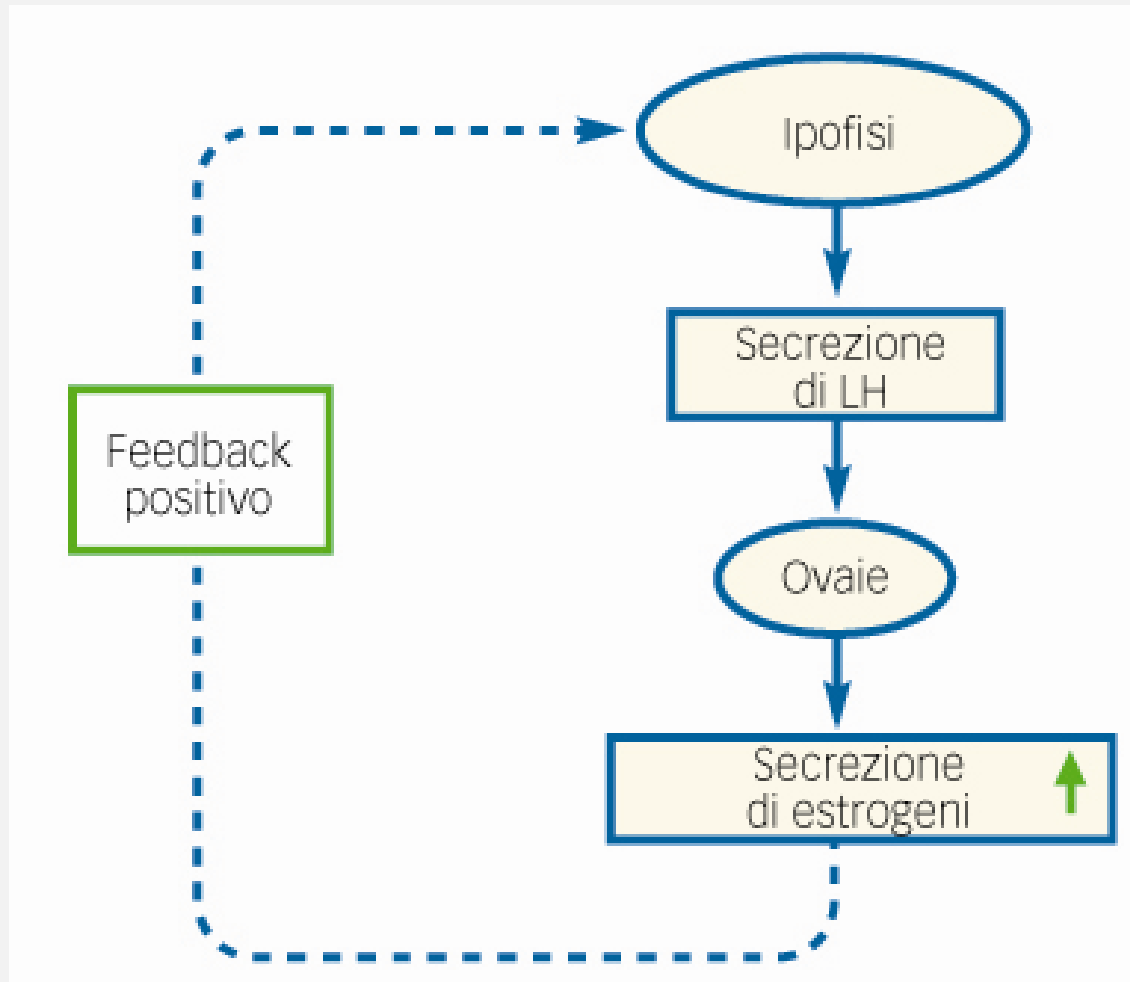
I meccanismi di regolazione omeostatica a feedback positivo lavorano per diminuire la risposta di un effettore se c'è una diminuzione del valore di una variabile regolata rispetto al *set point* e vice versa.

Il feedback positivo è utile ad alcuni meccanismi fisiologici per permettere ad una variabile regolata di cambiare molto rapidamente in risposta ad uno stimolo.

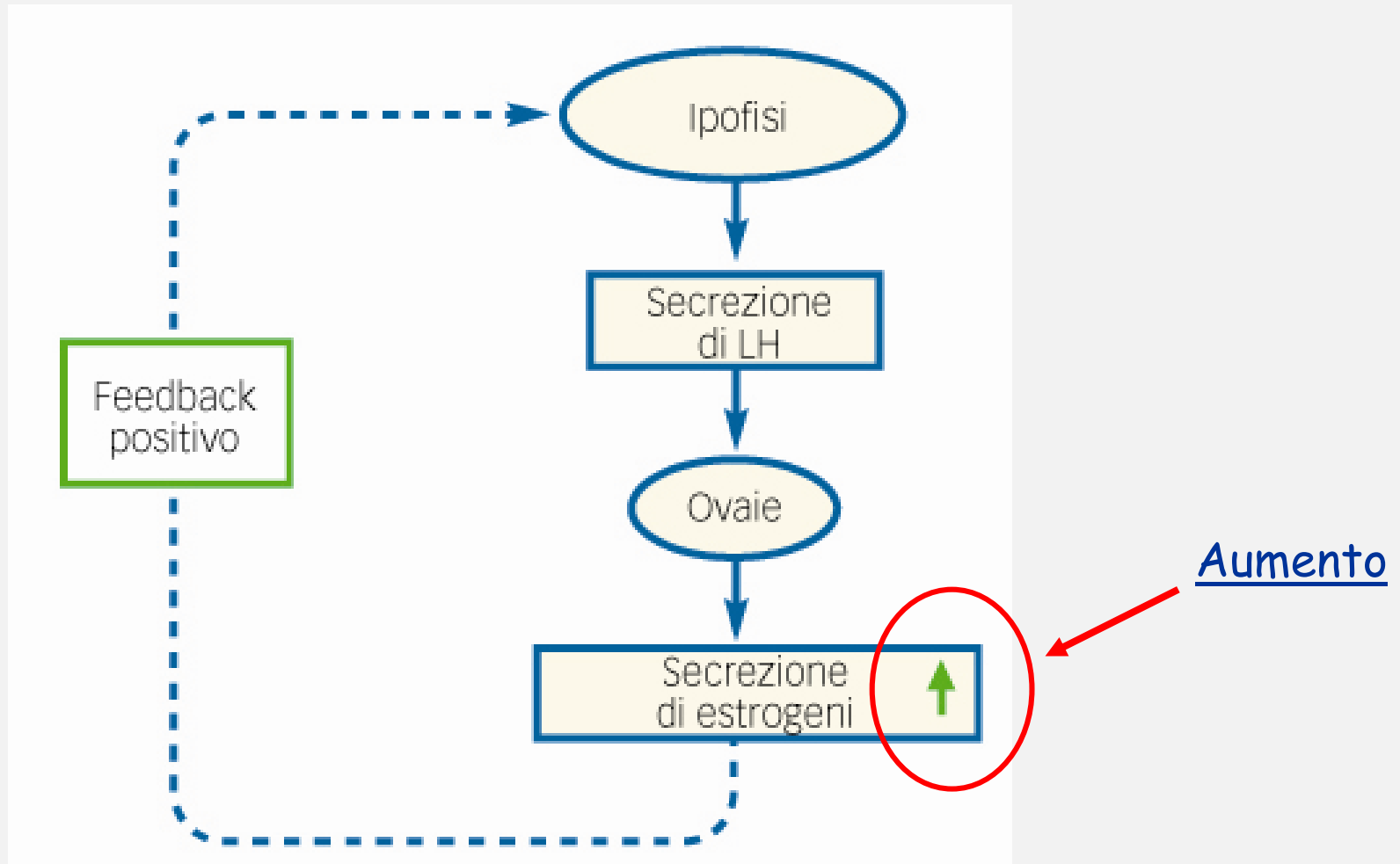
Importante: nonostante un feedback positivo permetta il rapido cambiamento di una variabile in condizioni fisiologiche non si verifica mai una crescita all'infinito. Ci sono fattori che agiscono per terminare il feedback positivo e possono farlo in due modi:

- a) Rimuovendo lo stimolo originale
- b) Limitando la capacità del sistema di rispondere a quello stimolo

Meccanismi omeostatici: feedback positivo



Meccanismi omeostatici: feedback positivo



Trasporto transmembranario

Le membrane biologiche sono *barriere di permeabilità* che impediscono a gran parte delle molecole solubili in acqua di diffondere liberamente.

Le membrane separano i vari compartimenti cellulari e scelgono le modalità e le tempistiche del passaggio di ioni e molecole.

Trasporto transmembranario

Le membrane biologiche sono *barriere di permeabilità* che impediscono a gran parte delle molecole solubili in acqua di diffondere liberamente.

Le membrane separano i vari compartimenti cellulari e scelgono le modalità e le tempistiche del passaggio di ioni e molecole.

Il trasporto transmembranario può essere di tre tipi:



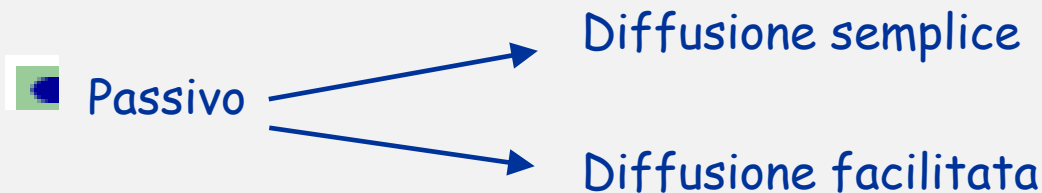
Passivo

Trasporto transmembranario

Le membrane biologiche sono *barriere di permeabilità* che impediscono a gran parte delle molecole solubili in acqua di diffondere liberamente.

Le membrane separano i vari compartimenti cellulari e scelgono le modalità e le tempistiche del passaggio di ioni e molecole.

Il trasporto transmembranario può essere di tre tipi:

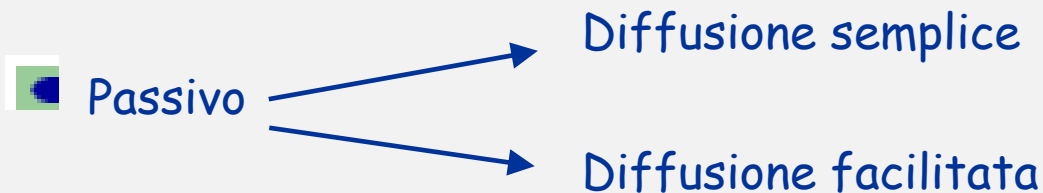


Trasporto transmembranario

Le membrane biologiche sono *barriere di permeabilità* che impediscono a gran parte delle molecole solubili in acqua di diffondere liberamente.

Le membrane separano i vari compartimenti cellulari e scelgono le modalità e le tempistiche del passaggio di ioni e molecole.

Il trasporto transmembranario può essere di tre tipi:



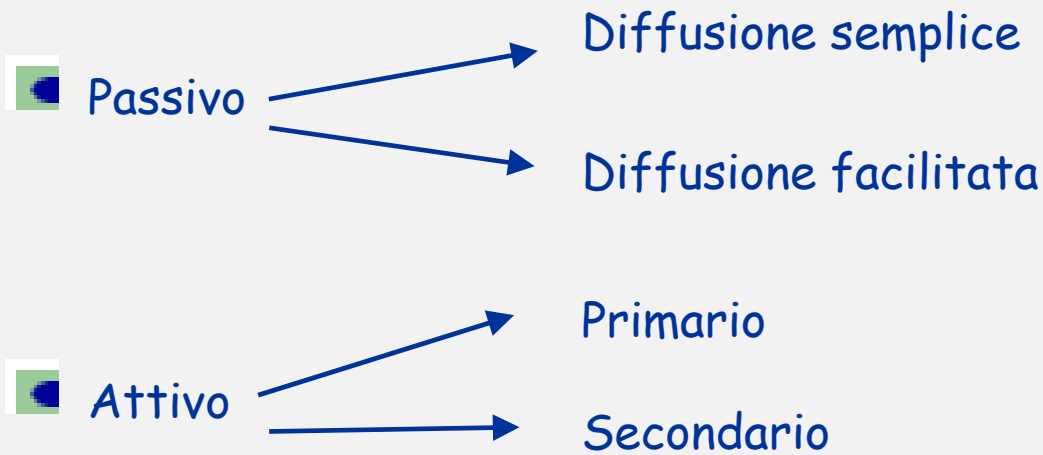
 Attivo

Trasporto transmembranario

Le membrane biologiche sono *barriere di permeabilità* che impediscono a gran parte delle molecole solubili in acqua di diffondere liberamente.

Le membrane separano i vari compartimenti cellulari e scelgono le modalità e le tempistiche del passaggio di ioni e molecole.

Il trasporto transmembranario può essere di tre tipi:

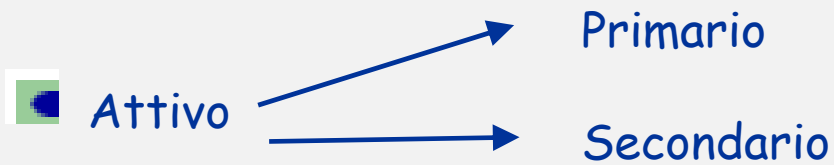
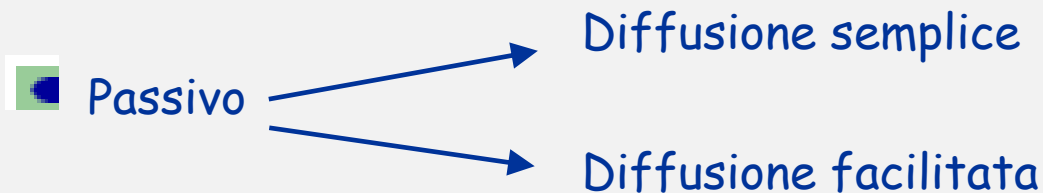


Trasporto transmembranario

Le membrane biologiche sono *barriere di permeabilità* che impediscono a gran parte delle molecole solubili in acqua di diffondere liberamente.

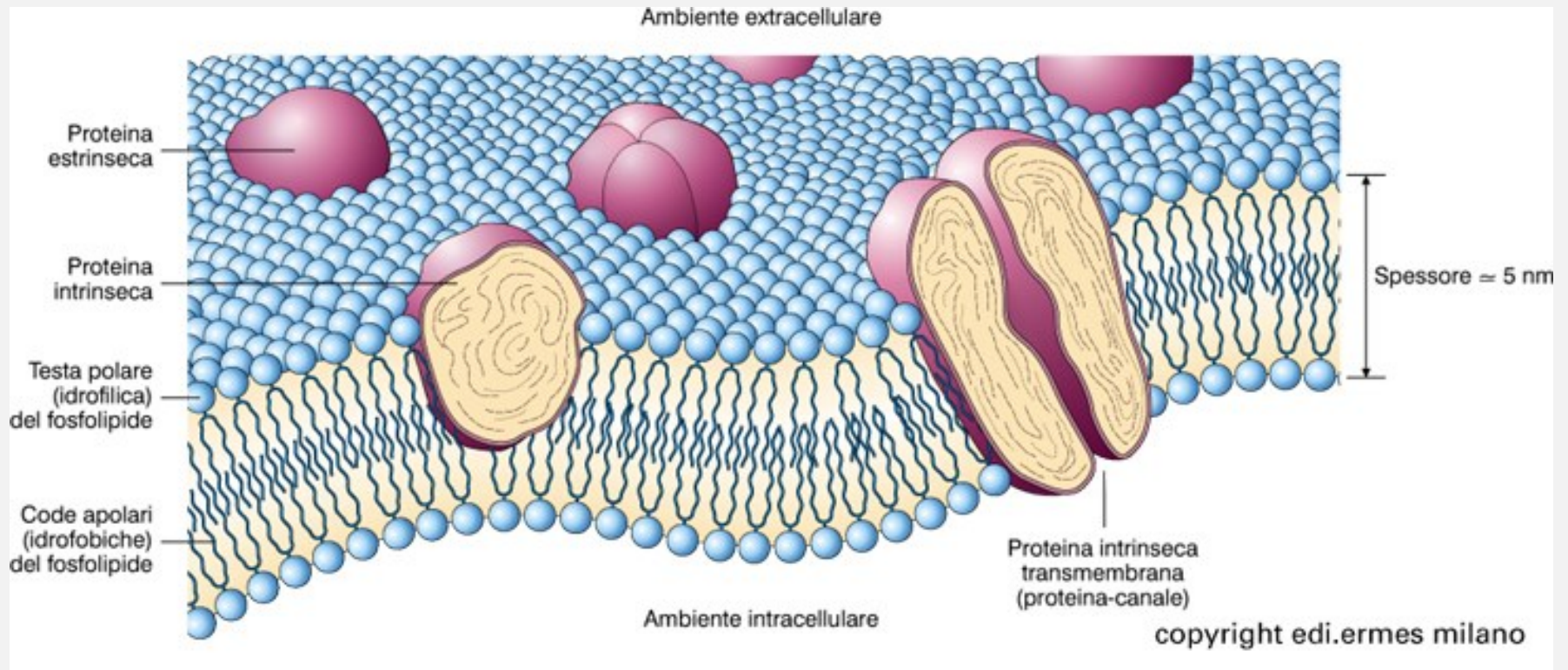
Le membrane separano i vari compartimenti cellulari e scelgono le modalità e le tempistiche del passaggio di ioni e molecole.

Il trasporto transmembranario può essere di tre tipi:



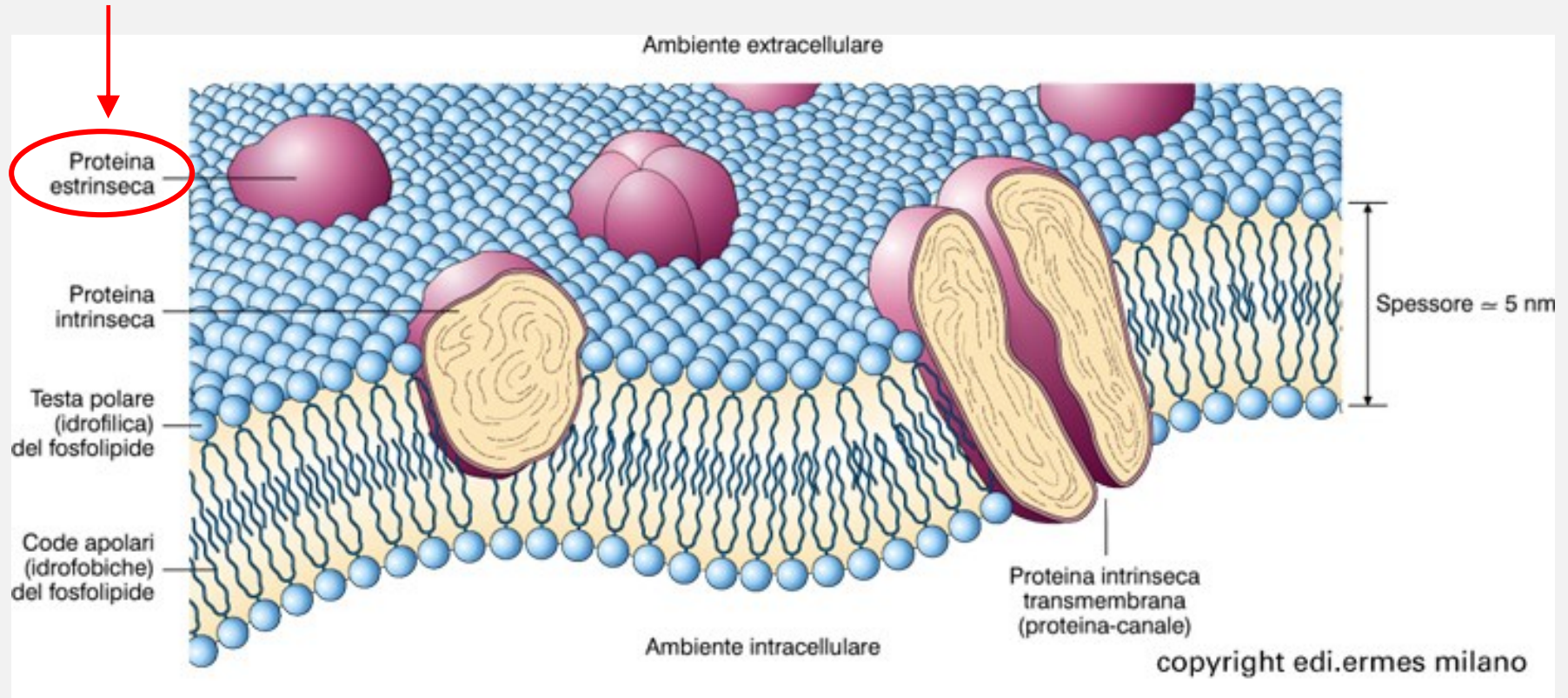
Transcitosi

Rappresentazione della membrana plasmatica



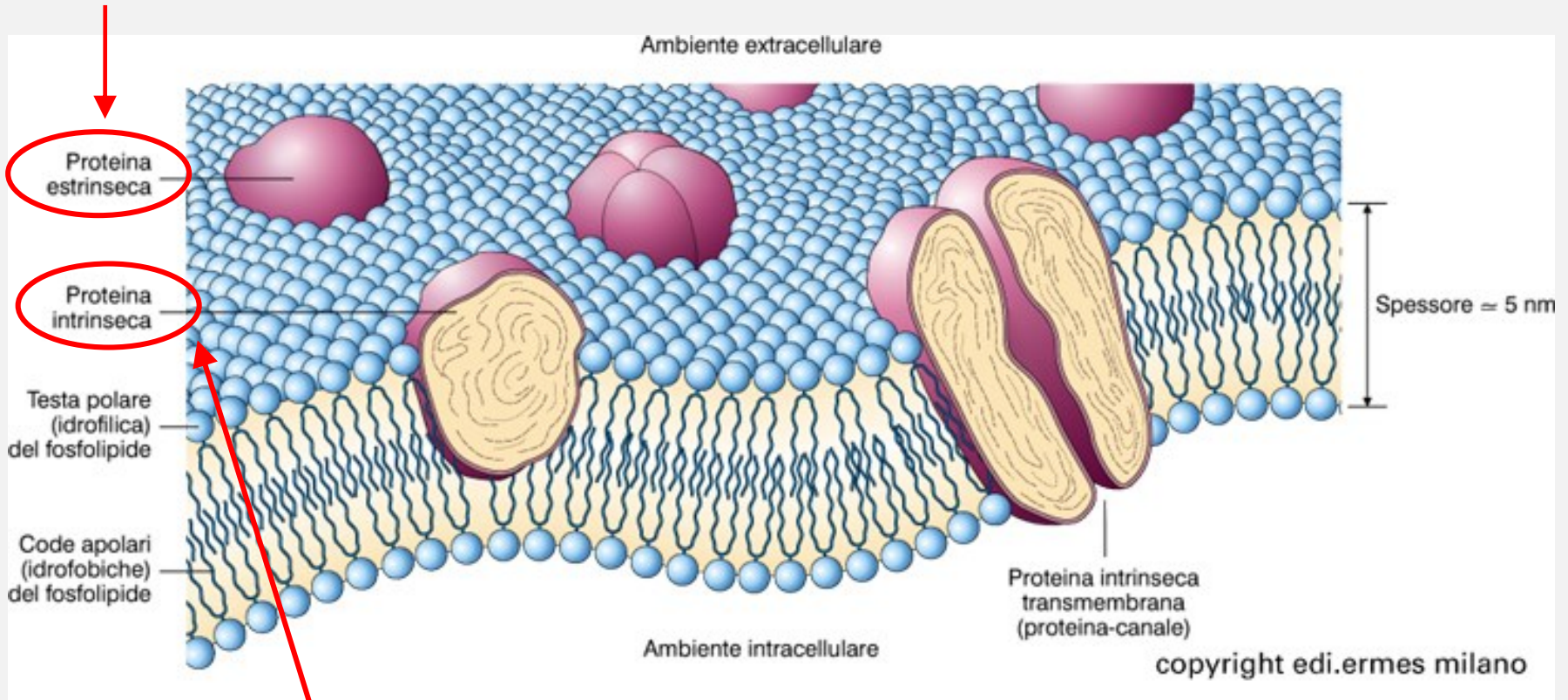
Rappresentazione della membrana plasmatica

Situate sulla superficie (sia sul versante intra- che extracellulare)



Rappresentazione della membrana plasmatica

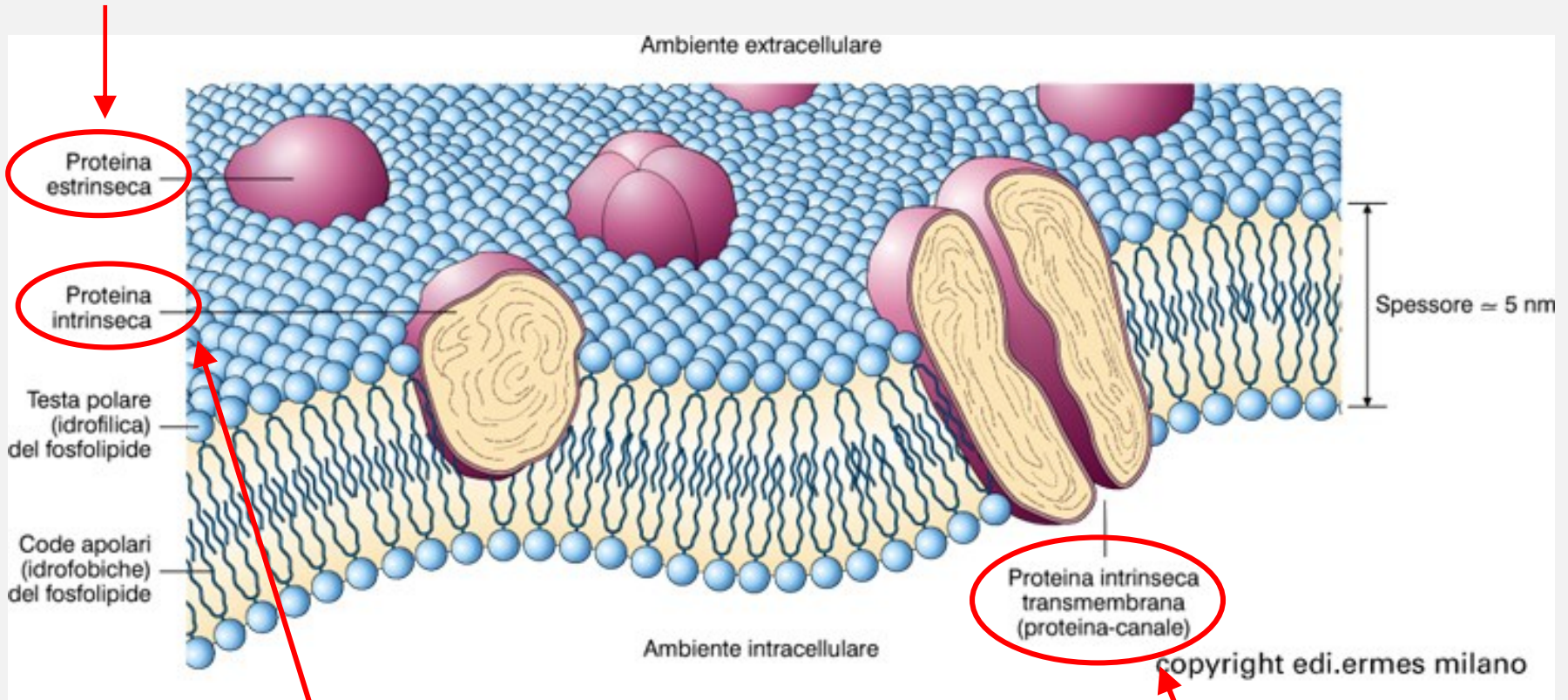
Situate sulla superficie (sia sul versante intra- che extracellulare)



Immerse nel doppio strato lipidico

Rappresentazione della membrana plasmatica

Situate sulla superficie (sia sul versante intra- che extracellulare)



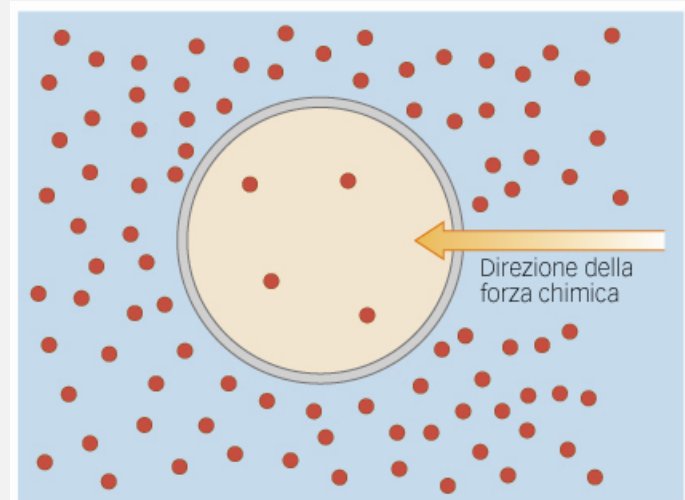
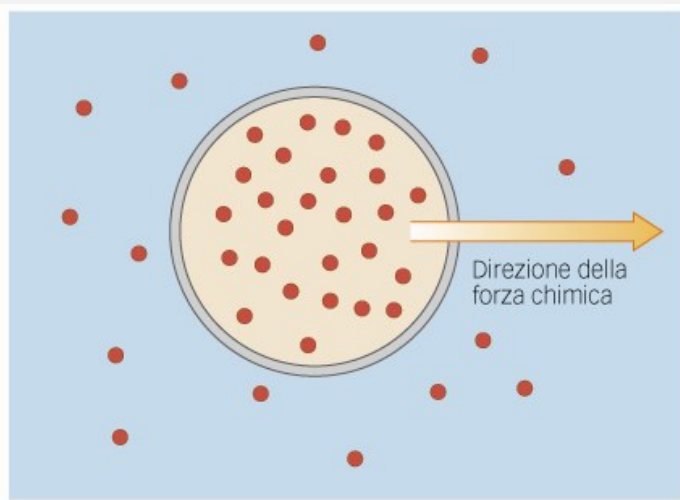
Immerse nel doppio strato lipidico

Cambiando la loro conformazione permettono l'apertura del poro canale lasciando passare ioni.

Trasporto transmembranario: concetto di gradiente

Alla base del movimento di molecole tra due compartimenti separati da una membrana semipermeabile, c'è il concetto di ***gradiente***, definibile sulla base di tre caratteristiche: a) intensità, b) direzione e c) verso.

Gradiente è la forza (intensità) che tende a muovere una molecola dal comparto a maggior concentrazione a quello con minor concentrazione, con una direzione perpendicolare alla membrana e un verso indicante il comparto a minor valenza.

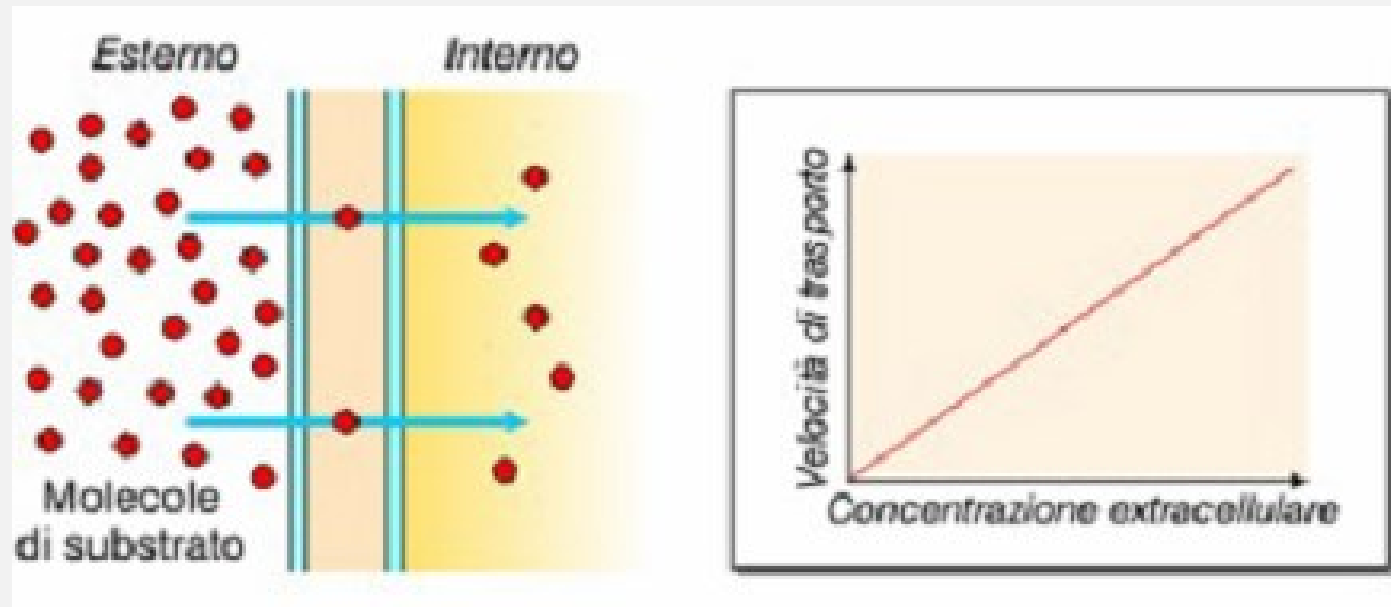


Trasporto transmembranario passivo: diffusione semplice

Diffusione: movimento di molecole da un punto ad un altro.

In biologia, si usa il termine *diffusione semplice* per descrivere il trasporto passivo di molecole attraverso una membrana.

La forza motrice che permette il trasferimento delle molecole risiede nel gradiente chimico (o elettrochimico se consideriamo ioni) della molecola che si sta muovendo in forma libera.



Trasporto transmembranario passivo: diffusione semplice

Permeabilità: misura della facilità con cui le molecole possono muoversi attraverso la membrana.

Trasporto transmembranario passivo: diffusione semplice

Permeabilità: misura della facilità con cui le molecole possono muoversi attraverso la membrana.

Fattori che influenzano la permeabilità:

- 1) Solubilità nello strato lipidico della sostanza che diffonde
Sostanze liposolubili diffondono più facilmente.

Trasporto transmembranario passivo: diffusione semplice

Permeabilità: misura della facilità con cui le molecole possono muoversi attraverso la membrana.

Fattori che influenzano la permeabilità:

1) Solubilità nello strato lipidico della sostanza che diffonde

Sostanze liposolubili diffondono più facilmente.

2) Dimensione e forma delle molecole che diffondono

Molecole piccole e di forma regolare diffondono più facilmente.

Trasporto transmembranario passivo: diffusione semplice

Permeabilità: misura della facilità con cui le molecole possono muoversi attraverso la membrana.

Fattori che influenzano la permeabilità:

1) Solubilità nello strato lipidico della sostanza che diffonde

Sostanze liposolubili diffondono più facilmente.

2) Dimensione e forma delle molecole che diffondono

Molecole piccole e di forma regolare diffondono più facilmente.

3) Temperatura

Le molecole diffondono più facilmente ad alte temperature.

Trasporto transmembranario passivo: diffusione semplice

Permeabilità: misura della facilità con cui le molecole possono muoversi attraverso la membrana.

Fattori che influenzano la permeabilità:

1) Solubilità nello strato lipidico della sostanza che diffonde

Sostanze liposolubili diffondono più facilmente.

2) Dimensione e forma delle molecole che diffondono

Molecole piccole e di forma regolare diffondono più facilmente

3) Temperatura

Le molecole diffondono più facilmente ad alte temperature.

4) Spessore della membrana

Il piccolo spessore aumenta la permeabilità e la velocità di diffusione.

Trasporto transmembranario passivo: diffusione facilitata

Alcune sostanze trasportate passivamente attraversano la membrana grazie alle proteine trasportatrici, il cui ruolo è quello di facilitare il passaggio delle molecole.

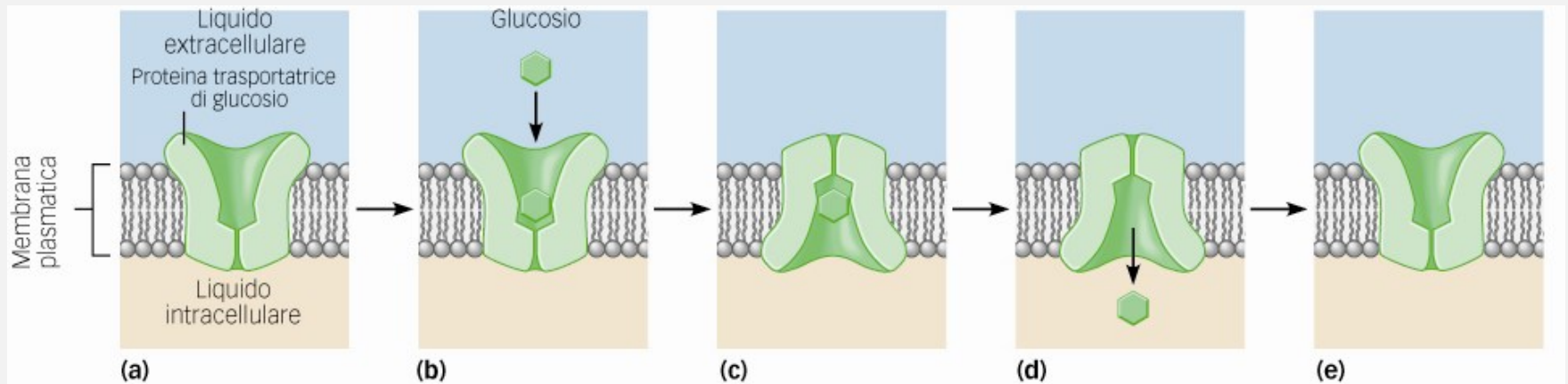
Le proteine trasportatrici sono trasportatori specifici per determinate sostanze o classi di sostanze.

Trasporto transmembranario passivo: diffusione facilitata

Trasportatori:

a) Proteina trasportatrice che, muovendosi secondo gradiente, si trascina dietro la molecola da trasportare.

b) Proteina transmembranaria che lega le molecole in un versante della membrana e le trasporta all'altro grazie ad un cambiamento della sua conformazione.



Trasporto transmembranario attivo: trasporto primario

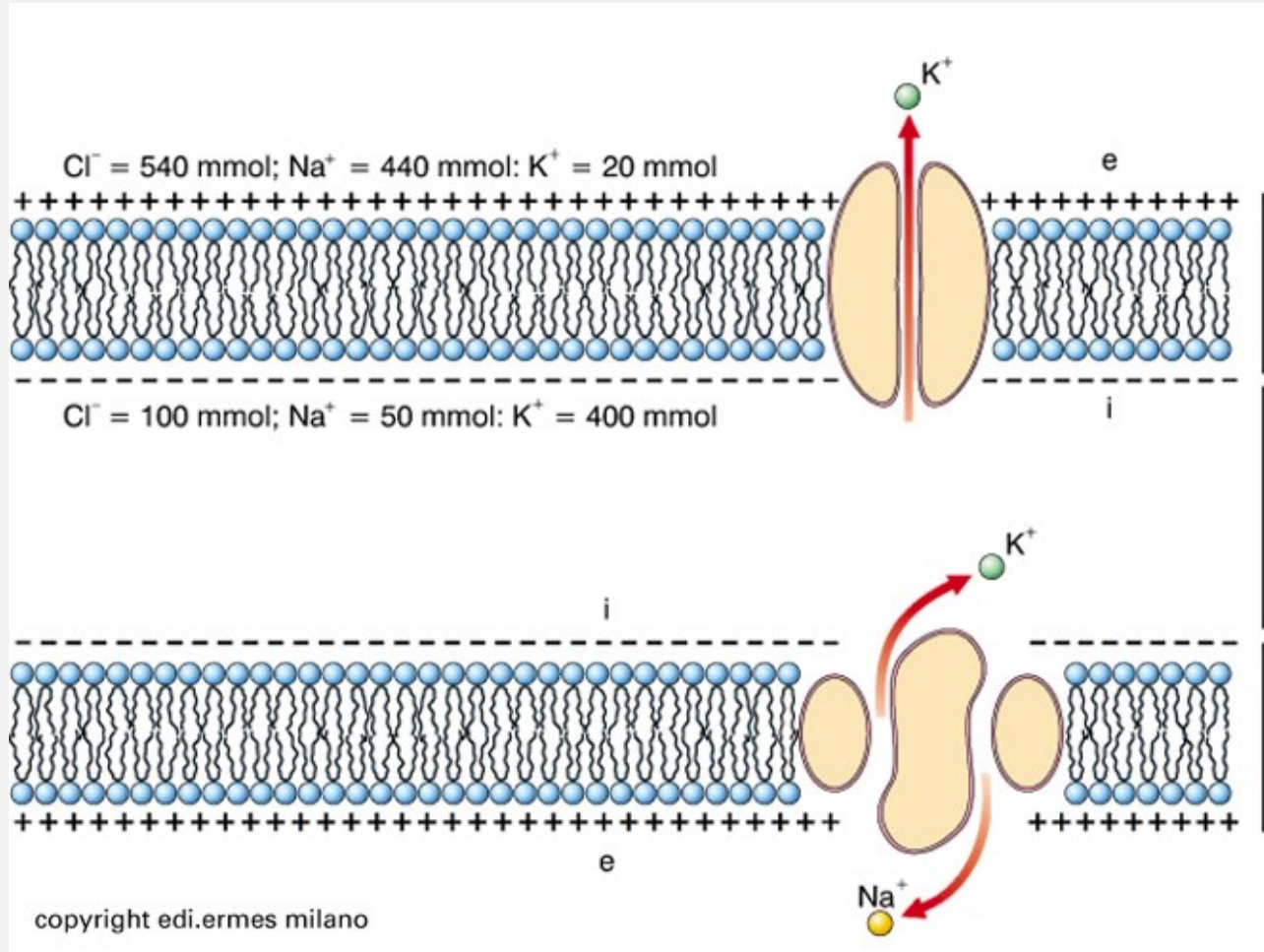
E' un meccanismo che agisce contro il gradiente di concentrazione, per la cui attuazione è necessario un consumo diretto di ATP.

La possibilità che si verifichi un trasporto attivo è determinata dalla presenza di proteine di trasporto specifiche che si alternano in due conformazioni:

- nella prima i siti di legame per la molecola da trasportare sono rivolti verso il liquido extracellulare e legano il substrato con una certa affinità (es: introdurre una molecola contro gradiente).
- nella seconda i siti di legame sono rivolti verso il citosol e legano il substrato con diversa affinità.

Esempio di trasporto attivo primario: la pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$

Questa molecola è un proteina integrale di membrana che per ogni molecola di ATP idrolizzata trasporta **tre ioni Na^+** fuori **e due ioni K^+** dentro la cellula.



Canale ionico per il K^+

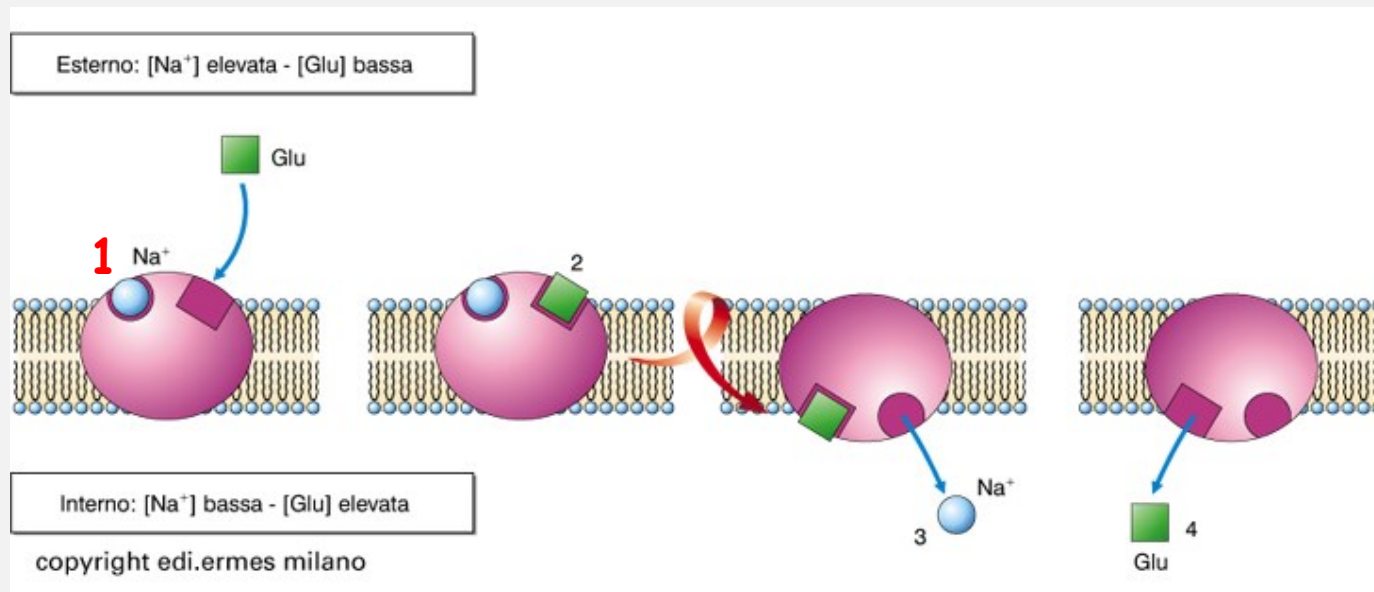
Pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$

Trasporto transmembranario attivo: trasporto secondario

Questo trasporto sfrutta indirettamente l'energia dell'ATP e consente il trasporto controgradiente di un soluto **accoppiandolo** al trasporto secondo gradiente di un altro soluto.

Trasporto transmembranario attivo: trasporto secondario

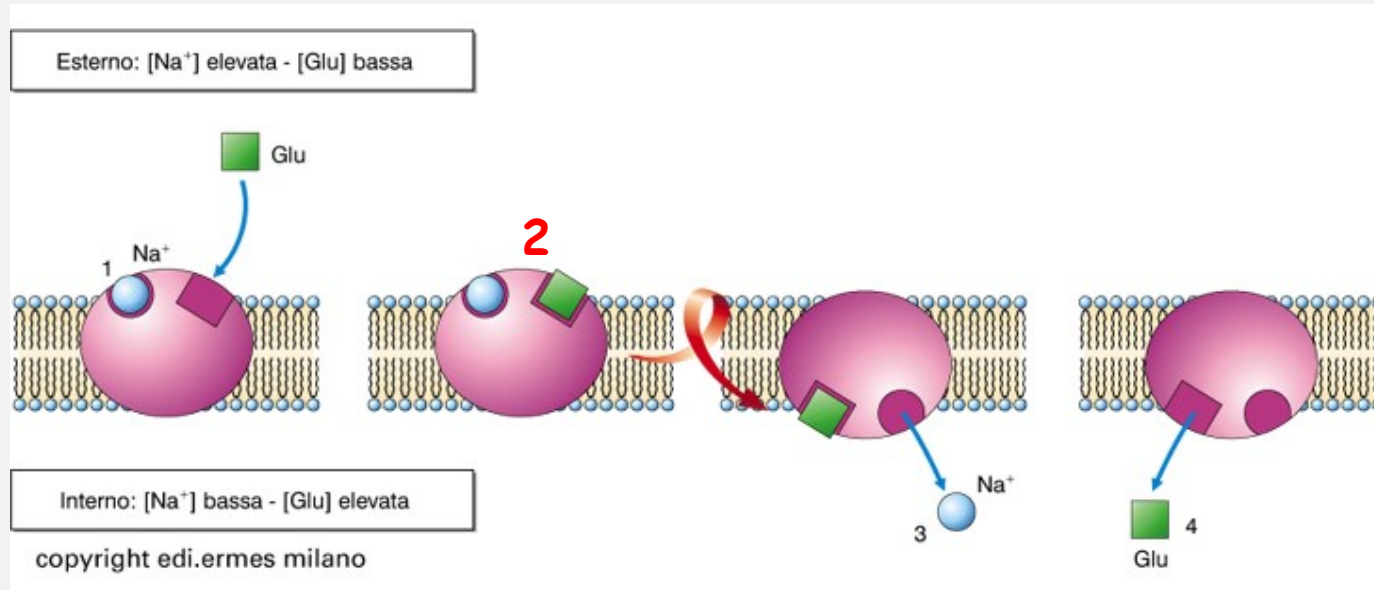
Questo trasporto sfrutta indirettamente l'energia dell'ATP e consente il trasporto controgradiente di un soluto accoppiandolo al trasporto secondo gradiente di un altro soluto.



1. Na⁺ si combina al sito specifico sulla proteina carrier, determinando

Trasporto transmembranario attivo: trasporto secondario

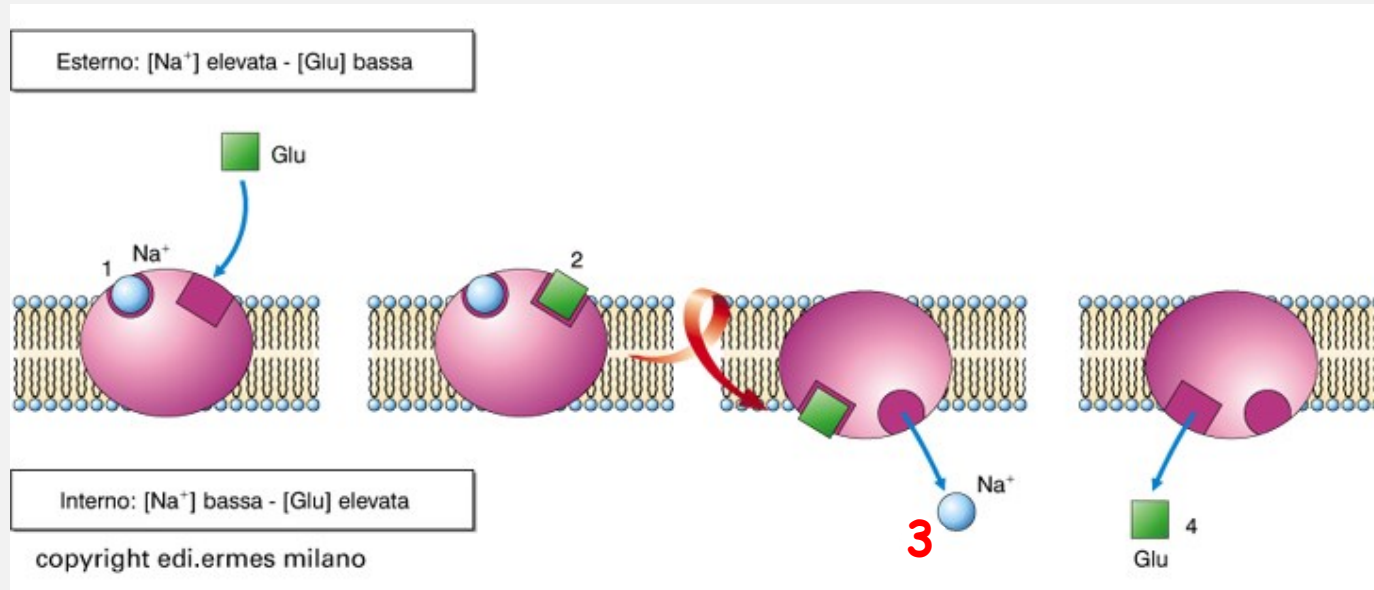
Questo trasporto sfrutta indirettamente l'energia dell'ATP e consente il trasporto controgradiente di un soluto accoppiandolo al trasporto secondo gradiente di un altro soluto.



1. Na⁺ si combina al sito specifico sulla proteina carrier, determinando
2. Un aumento dell'affinità per il glucosio che vi si lega.

Trasporto transmembranario attivo: trasporto secondario

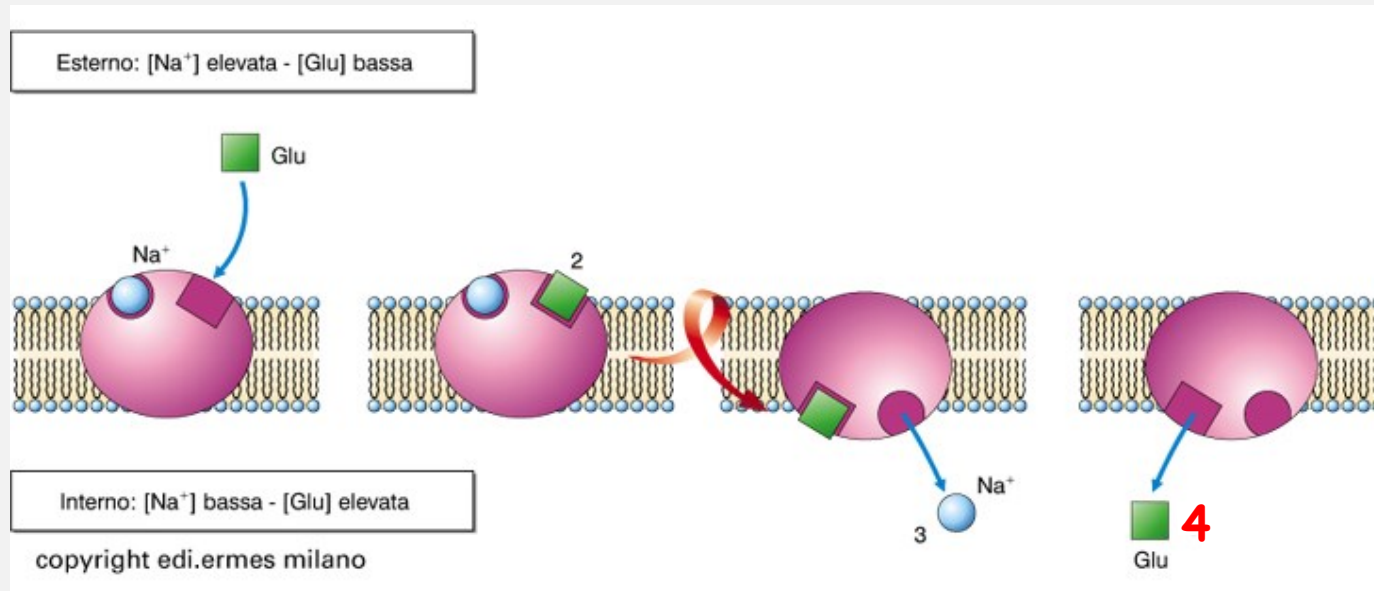
Questo trasporto sfrutta indirettamente l'energia dell'ATP e consente il trasporto controgradiente di un soluto accoppiandolo al trasporto secondo gradiente di un altro soluto.



1. Na^+ si combina al sito specifico sulla proteina carrier, determinando
2. Un aumento dell'affinità per il glucosio che vi si lega.
3. Il carrier si rivolge all'interno in stato di apertura rilasciando Na^+

Trasporto transmembranario attivo: trasporto secondario

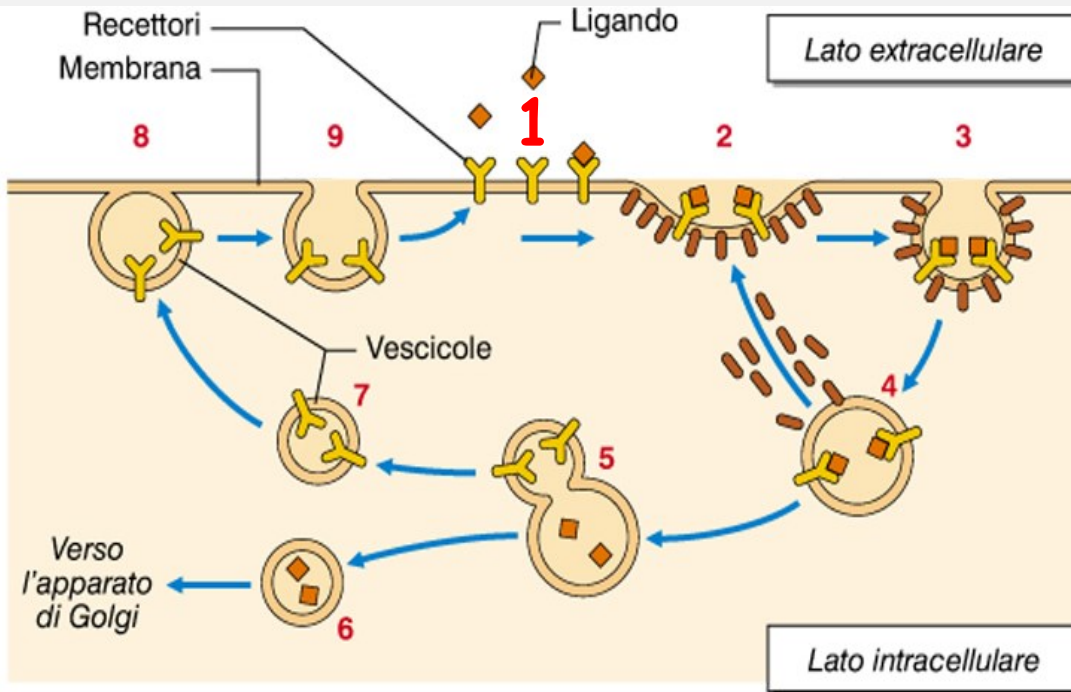
Questo trasporto sfrutta indirettamente l'energia dell'ATP e consente il trasporto controgradiente di un soluto accoppiandolo al trasporto secondo gradiente di un altro soluto.



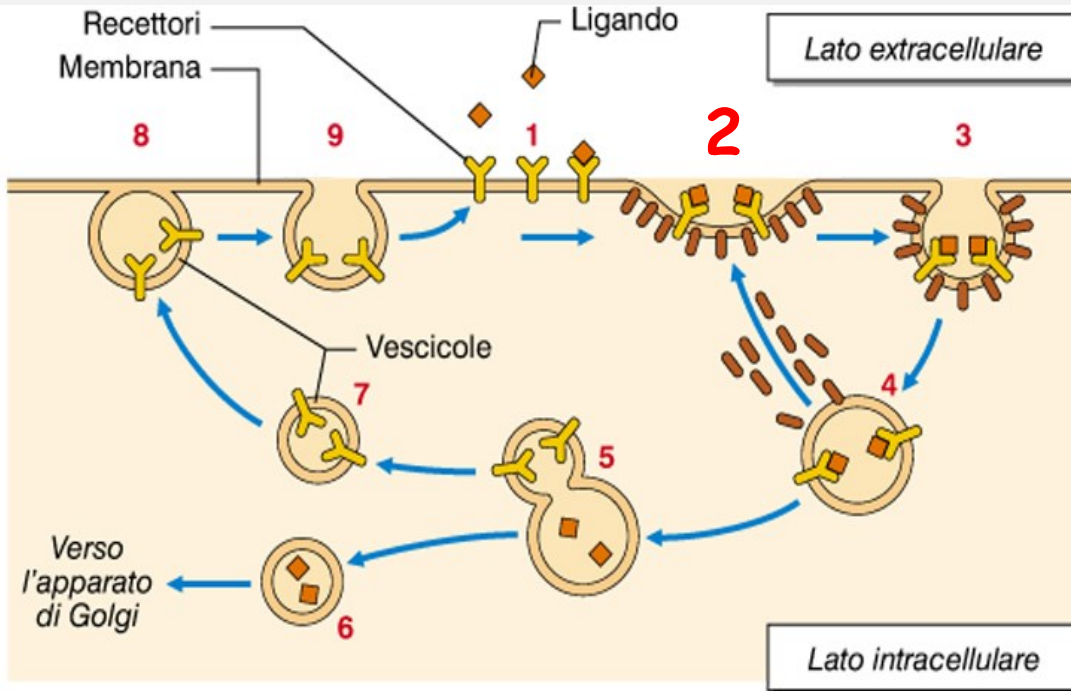
1. Na^+ si combina al sito specifico sulla proteina carrier, determinando
2. Un aumento dell'affinità per il glucosio che vi si lega.
3. Il carrier si rivolge all'interno in stato di apertura rilasciando Na^+
4. La liberazione di Na^+ fornisce l'energia sufficiente a far liberare anche il glucosio.

Transcitosi

1. Presentazione del ligando al recettore



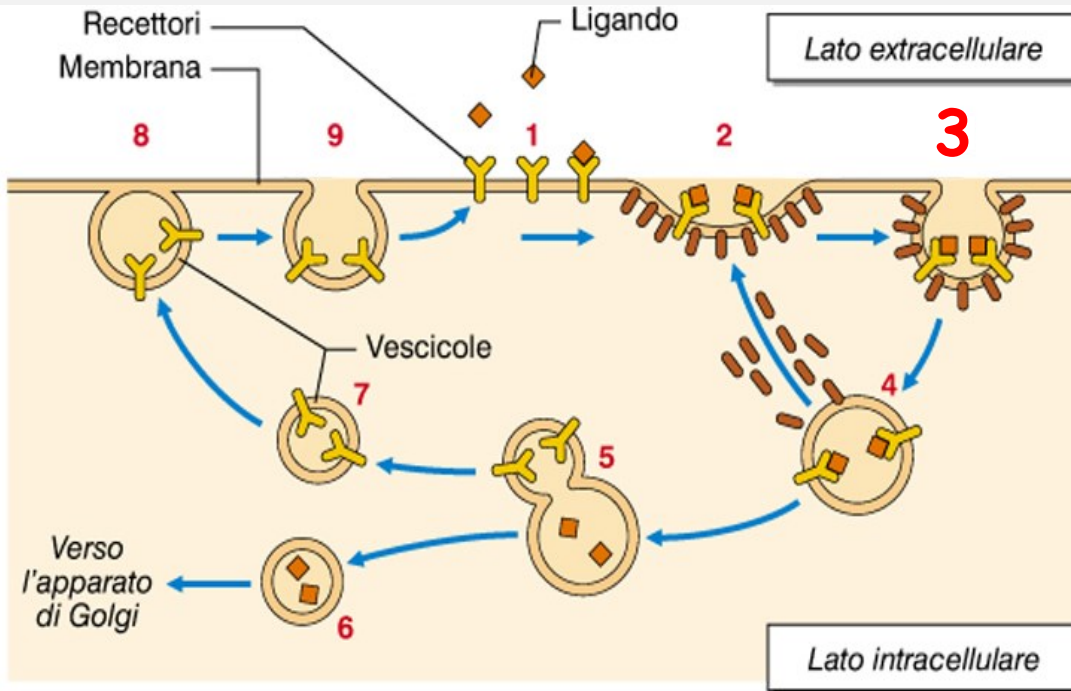
Transcitosi



copyright edi.ermes milano

1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi

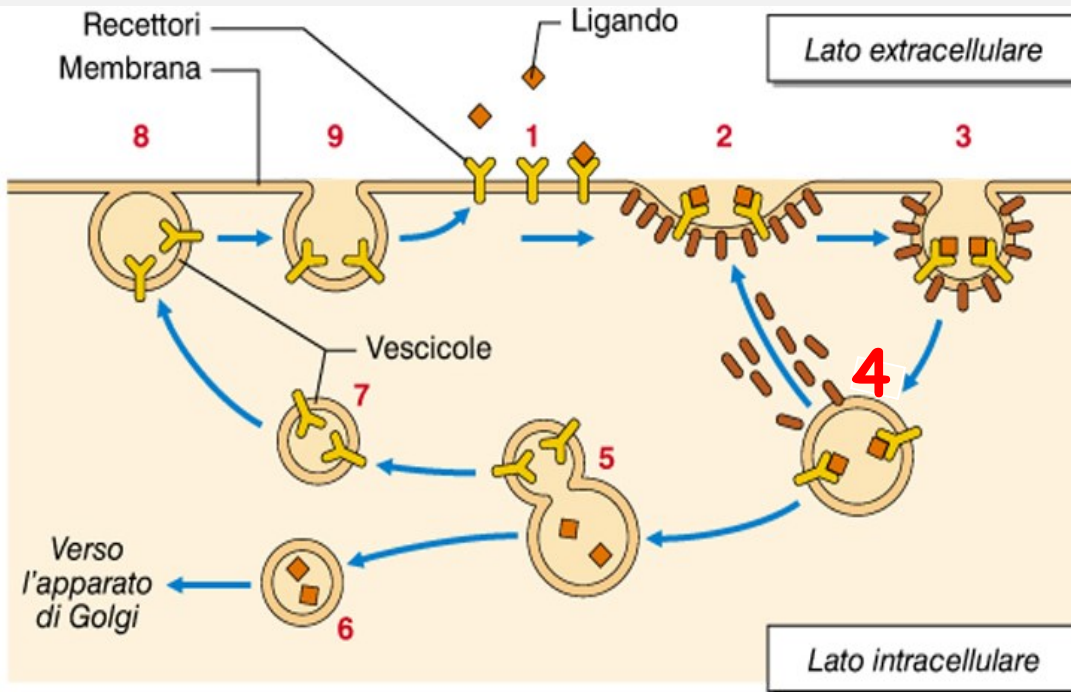
Transcitosi



copyright edi.ermes milano

1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore

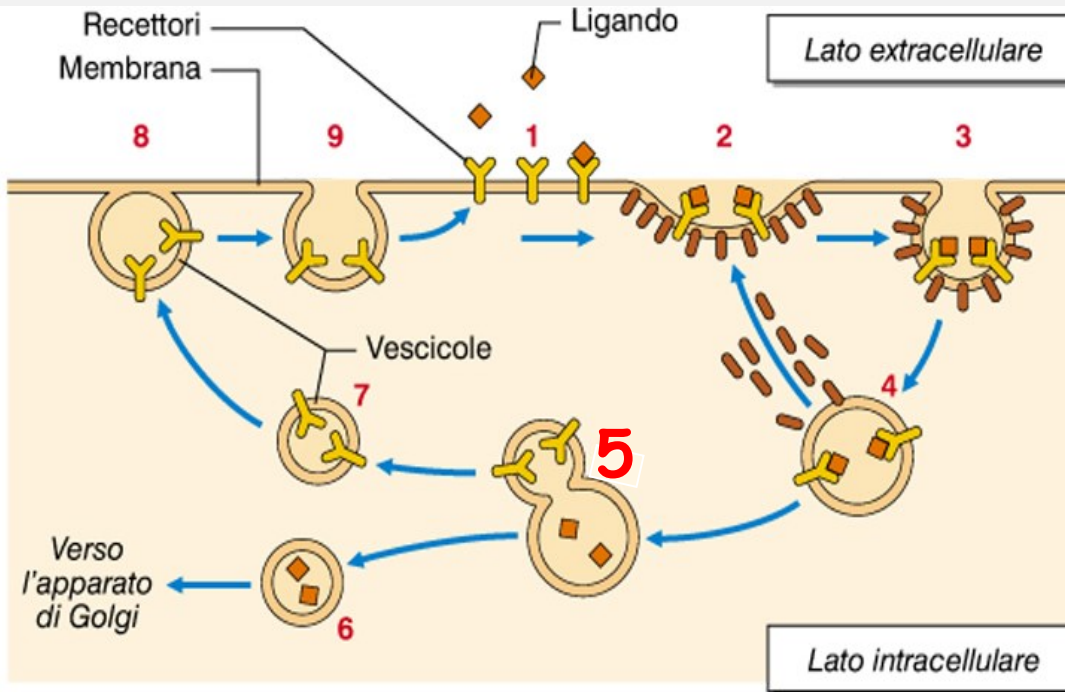
Transcitosi



copyright edi.ermes milano

1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore
4. Formazione di una vescicola

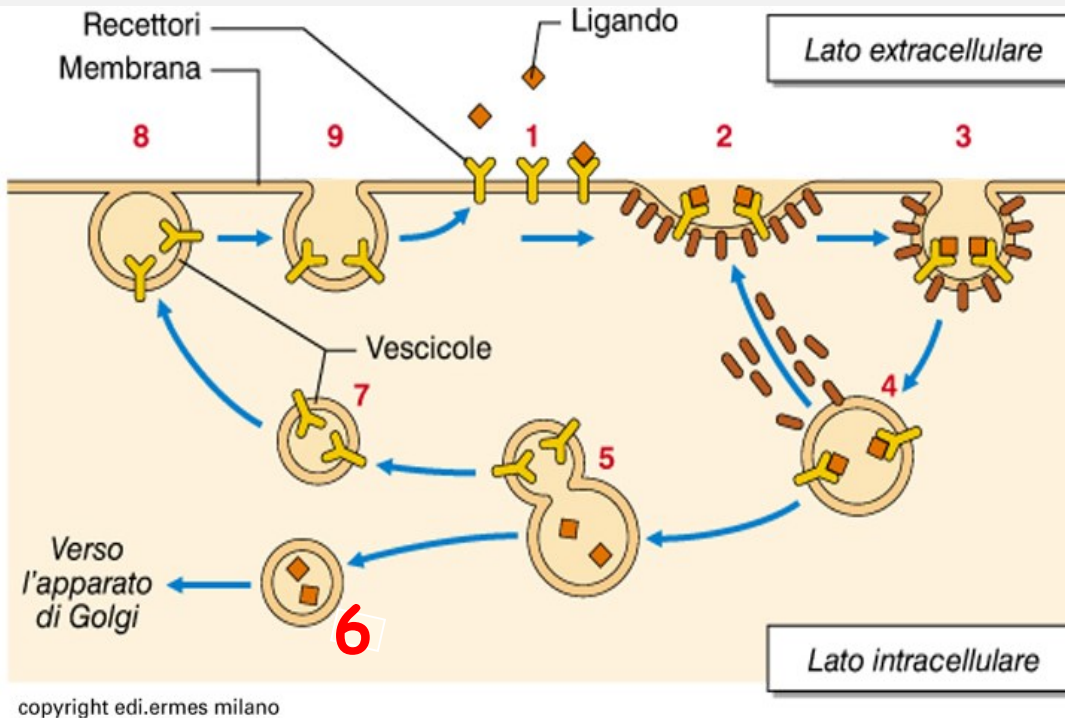
Transcitosi



copyright edi.ermes milano

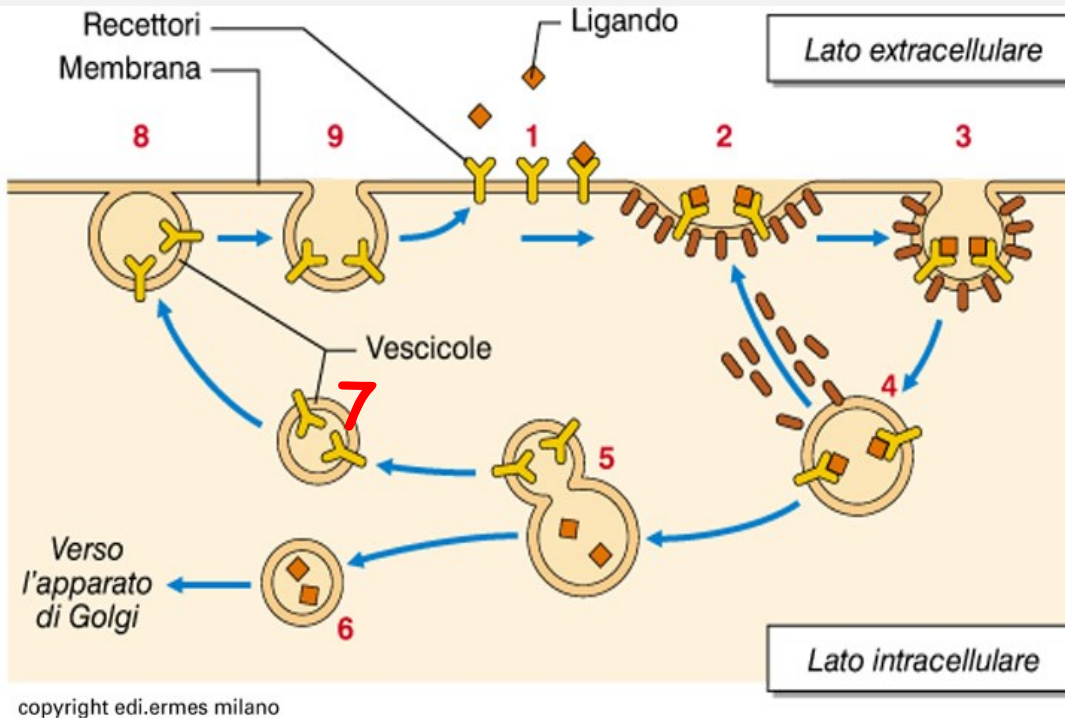
1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore
4. Formazione di una vescicola
5. Formazione di due vescicole, una contenente il ligando e l'altra contenente il recettore

Transcitosi



1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore
4. Formazione di una vescicola
5. Formazione di due vescicole, una contenente il ligando e l'altra contenente il recettore
6. La vescicola contenente il ligando va verso l'apparato del Golgi

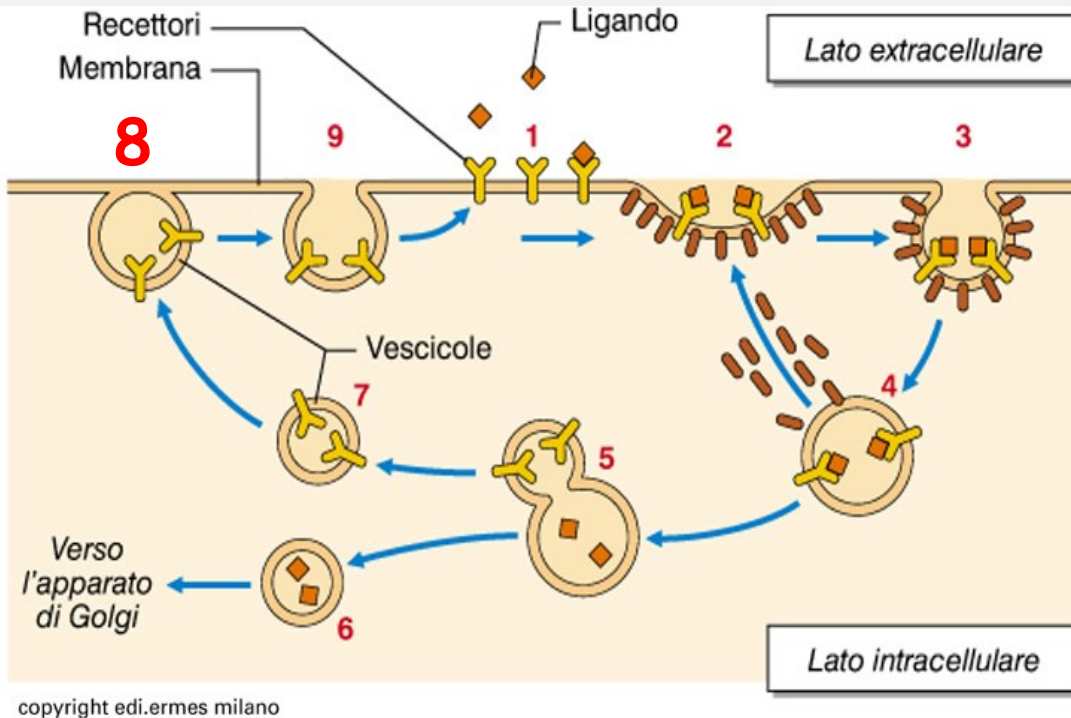
Transcitosi



1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore
4. Formazione di una vescicola
5. Formazione di due vescicole, una contenente il ligando e l'altra contenente il recettore
6. La vescicola contenente il ligando va verso l'apparato del Golgi

7. La vescicola contenente il recettore va verso la membrana

Transcitosi

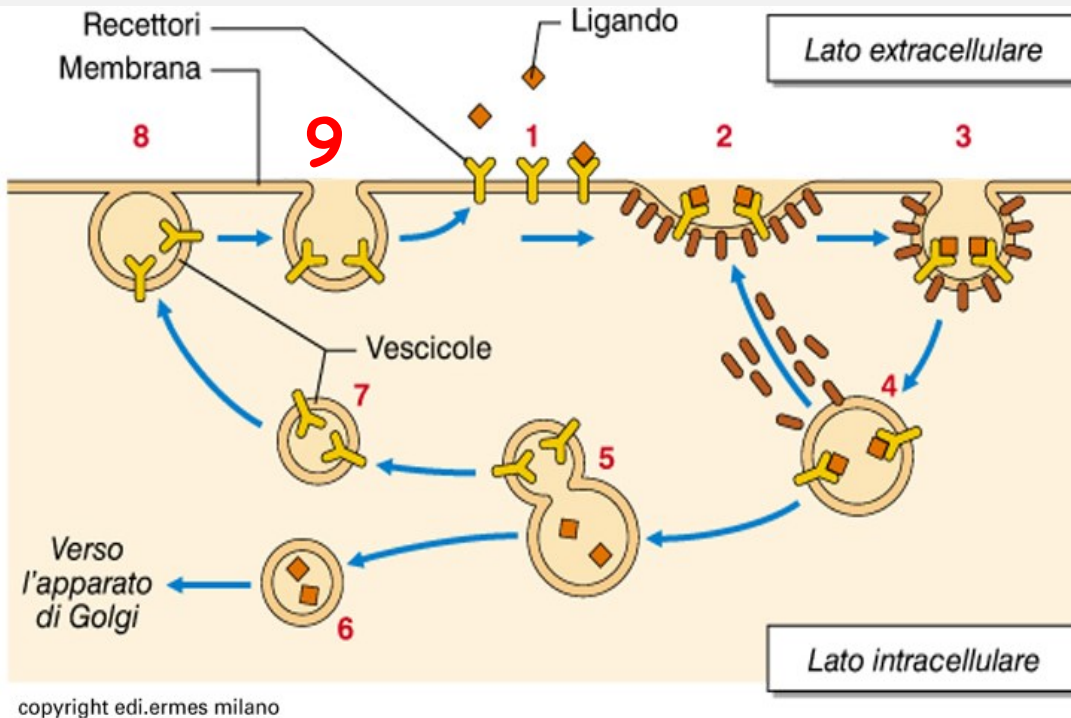


1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore
4. Formazione di una vescicola
5. Formazione di due vescicole, una contenente il ligando e l'altra contenente il recettore
6. La vescicola contenente il ligando va verso l'apparato del Golgi

7. La vescicola contenente il recettore va verso la membrana

8. Il contenuto della vescicola va verso la membrana

Transcitosi



1. Presentazione del ligando al recettore
2. Legame del ligando al recettore tramite endocitosi
3. Invaginazione della membrana del complesso ligando-recettore
4. Formazione di una vescicola
5. Formazione di due vescicole, una contenente il ligando e l'altra contenente il recettore
6. La vescicola contenente il ligando va verso l'apparato del Golgi

7. La vescicola contenente il recettore va verso la membrana
8. Il contenuto della vescicola va verso la membrana
9. Il contenuto della vescicola viene esocitato

Trasporto transepiteliale

Questo tipo di trasporto avviene nelle cellule epiteliali che rivestono il lume dell'intestino tenue e il tubulo prossimale del rene.

I soluti possono attraversare la membrana secondo due tipi di trasporto:



via transcellulare



via paracellulare, quando acqua e soluti "transitano" tra le cellule oltre a muoversi attraverso la via transcellulare

Cellula

Na⁺ Glucosio Na⁺ Aminoacidi

K⁺ ATP Na⁺ K⁺ ATP Na⁺

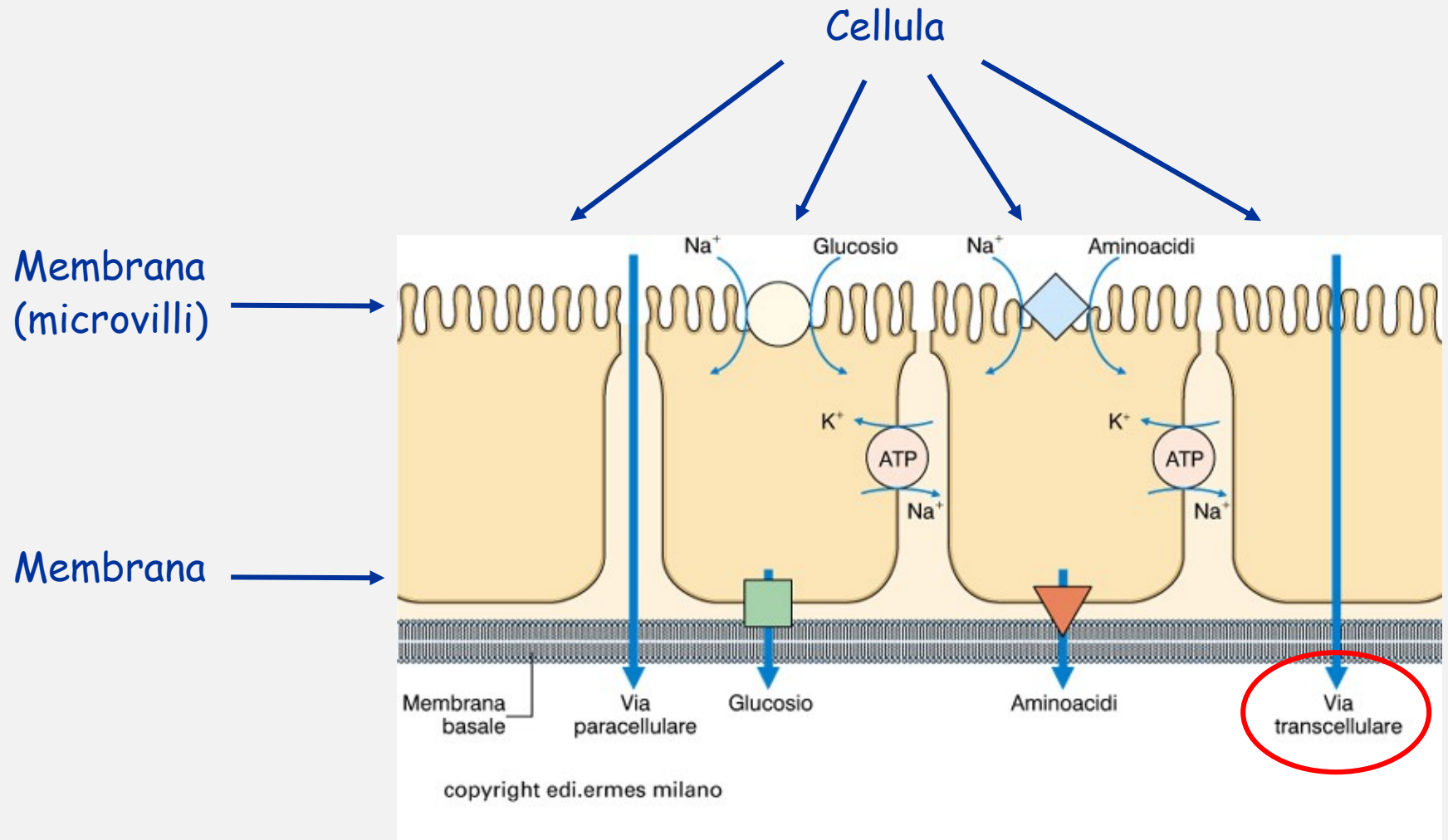
Membrana basale

Via paracellulare Glucosio Aminoacidi Via transcellulare

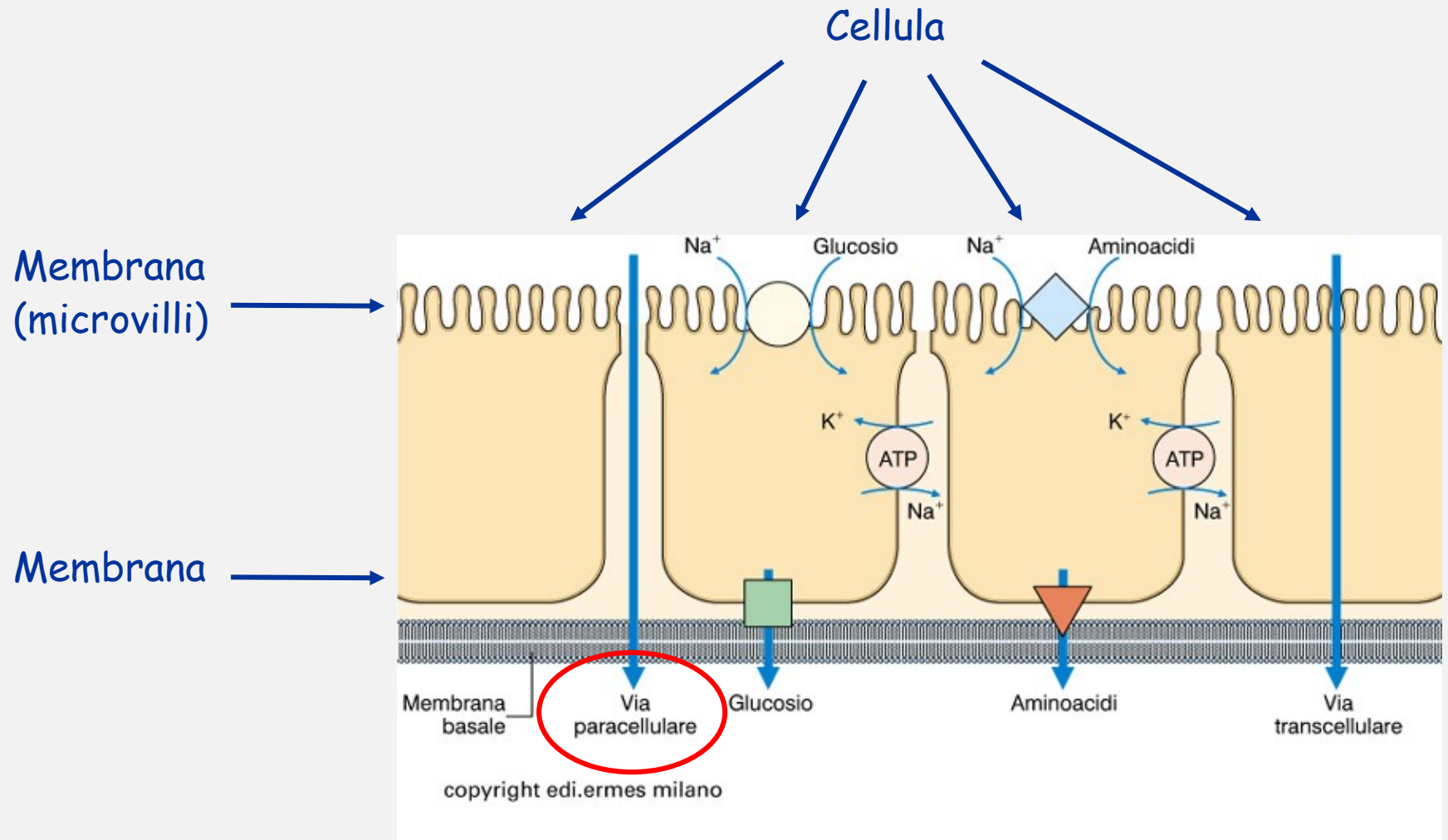
copyright edi.ermes milano

copyright edi.ermes milano

Trasporto transepiteliale

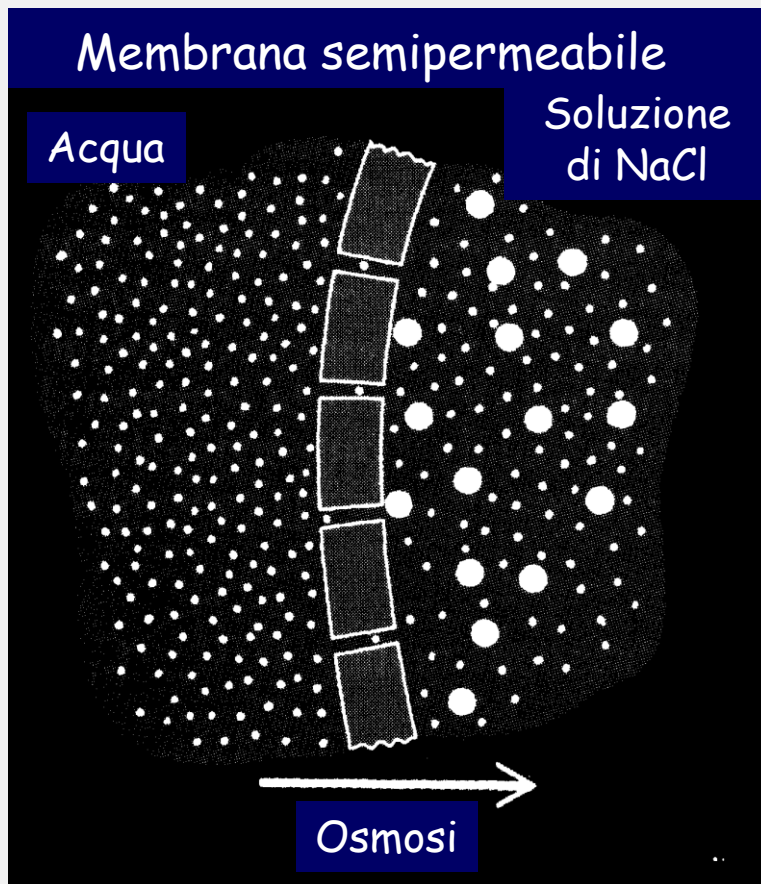


Trasporto transepiteliale



Osmosi

Osmosi è lo spostamento netto di un solvente (di solito l'acqua) da una soluzione con una maggior concentrazione di soluto ad una soluzione con una minor concentrazione di soluto, quando le due soluzioni siano separate da una membrana permeabile al solvente ma non al soluto.



Il flusso unidirezionale di particelle cessa solamente quando tra i due compartimenti si sarà stabilita un'identica concentrazione di particelle in soluzione.

Osmosi

L'osmolarità è la concentrazione delle particelle presenti in soluzione.

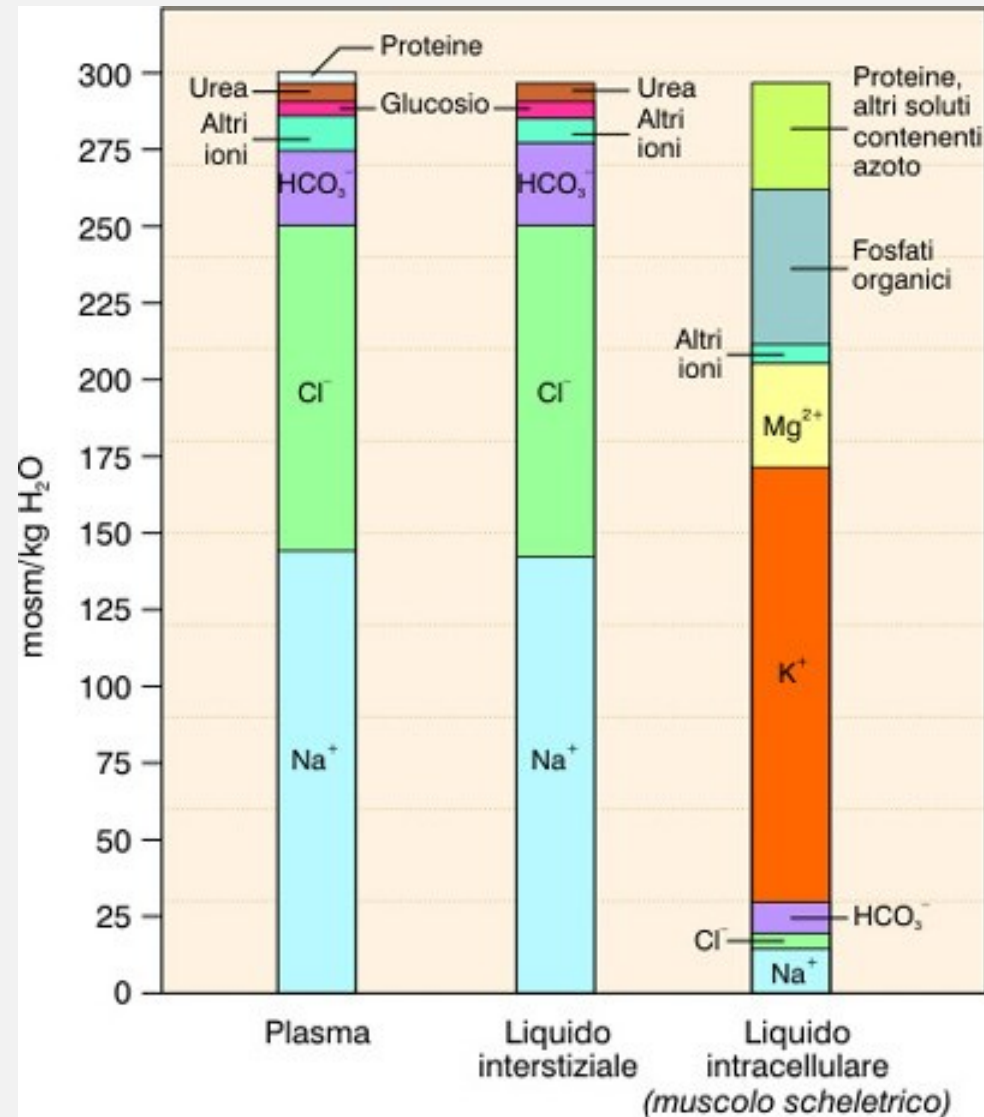
Quindi, in ogni compartimento, l'osmolarità è la somma del numero di particelle cui danno origine i soluti tipici di quel compartimento.

L'osmolarità di una soluzione può essere misurata in modo diretto misurando con un osmometro il punto di congelamento dell'acqua, dato che il punto di congelamento diminuisce quando sono presenti soluti.

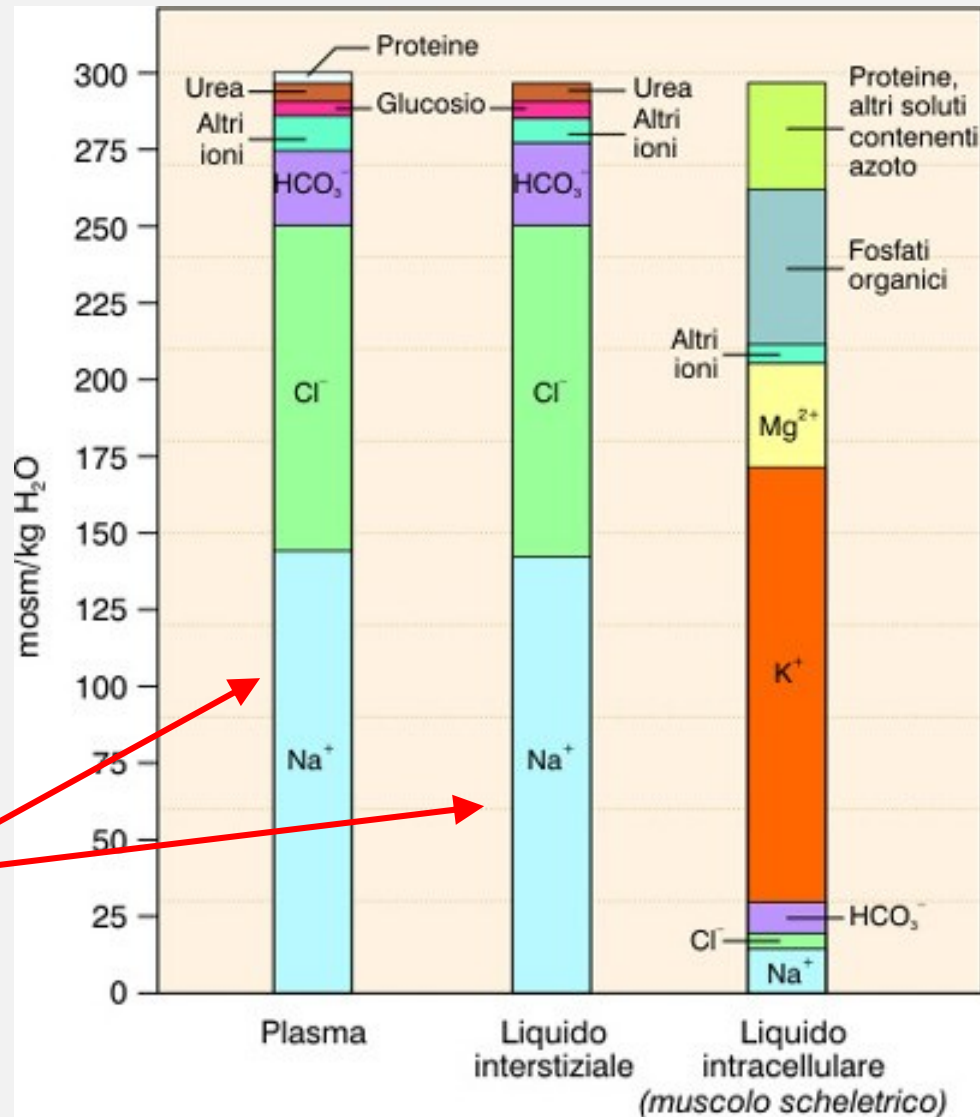
L'osmometro è un apparecchio che fornisce una lettura direttamente in osmoli.

Due soluzioni che hanno la stessa osmolarità si dicono isoosmotiche. Una soluzione contenente un' osmolarità più elevata di un'altra si dice iperosmotica, mentre una soluzione contenente un' osmolarità più bassa si dice ipoosmotica.

Composizione osmotica dei liquidi corporei



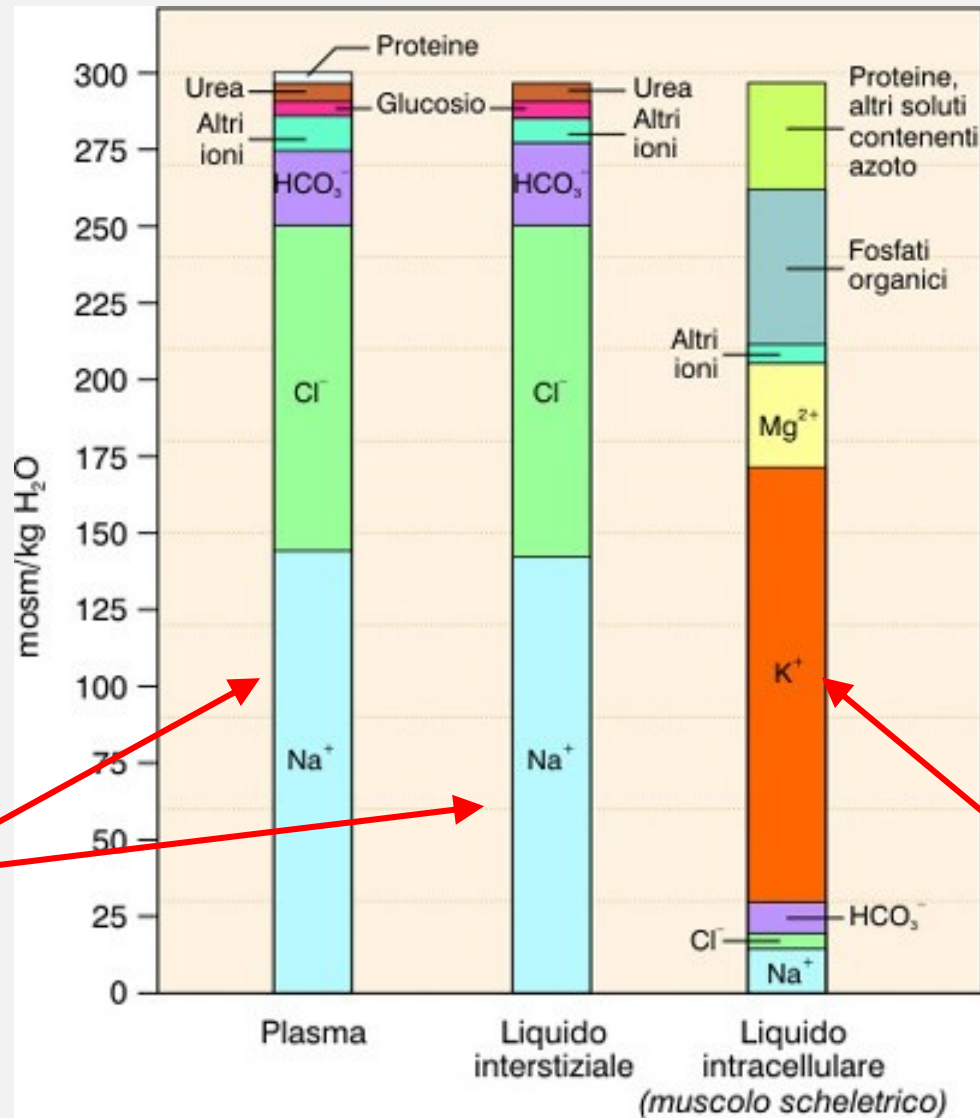
Composizione osmotica dei liquidi corporei



copyright edi.ermes milano

Liquido extracellulare: lo ione Na⁺ rappresenta la metà dei milliosmoli totali presenti in un kg d'acqua.

Composizione osmotica dei liquidi corporei



copyright edi.ermes milano

Liquido extracellulare: lo ione Na⁺ rappresenta la metà dei milliosmoli totali presenti in un kg d'acqua.

Liquido intracellulare: è lo ione K⁺ a rappresentare la frazione maggiore dei milliosmoli totali.

Filtrazione

La pressione idraulica è la pressione creata da un liquido (stazionario o in movimento).

La pressione di filtrazione è la pressione netta che causa la perdita di liquido da un compartimento.

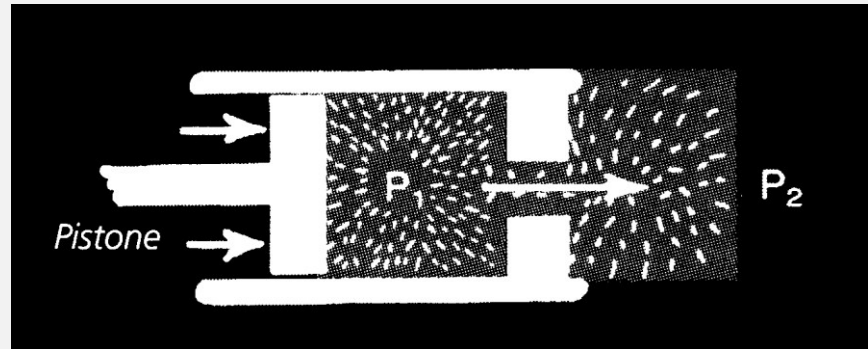
Legge del flusso:

$$F = \Delta P * K_f$$

$$F = [l/min; ml/s; ecc]$$

ΔP = differenza di pressione
idrostatica ($p = \rho gh$)

K_f = coefficiente di filtrazione



Potenziale di membrana

Potenziale di membrana

La funzionalità dei sistemi cellulari è determinata dalla differenza di potenziale tra i due versanti della membrana.

La presenza di un *potenziale di membrana* e soprattutto la possibilità di modificarlo in risposta a precisi eventi (un potenziale d'azione) costituiscono per la cellula uno dei più formidabili ed evoluti strumenti di trasmissione dei segnali intercellulari.

Nonostante i fenomeni elettrici esistano in tutte le cellule, si usa distinguere le cellule in *eccitabili* (cioè capaci di generare un potenziale d'azione) e *non eccitabili*.

$$V_m = V_i - V_e$$

V_m : potenziale di membrana

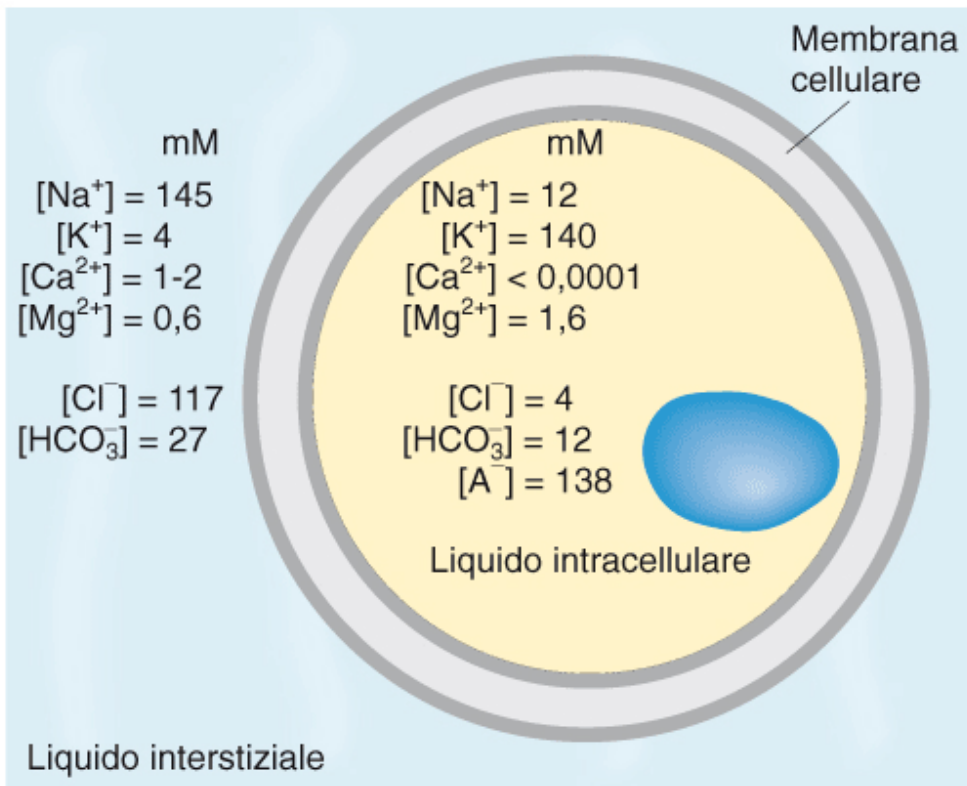


Figura 3.15 Differenze di concentrazione dei principali elettroliti tra liquido intracellulare e liquido extracellulare (interstiziale). A^- , grandi anioni proteici.

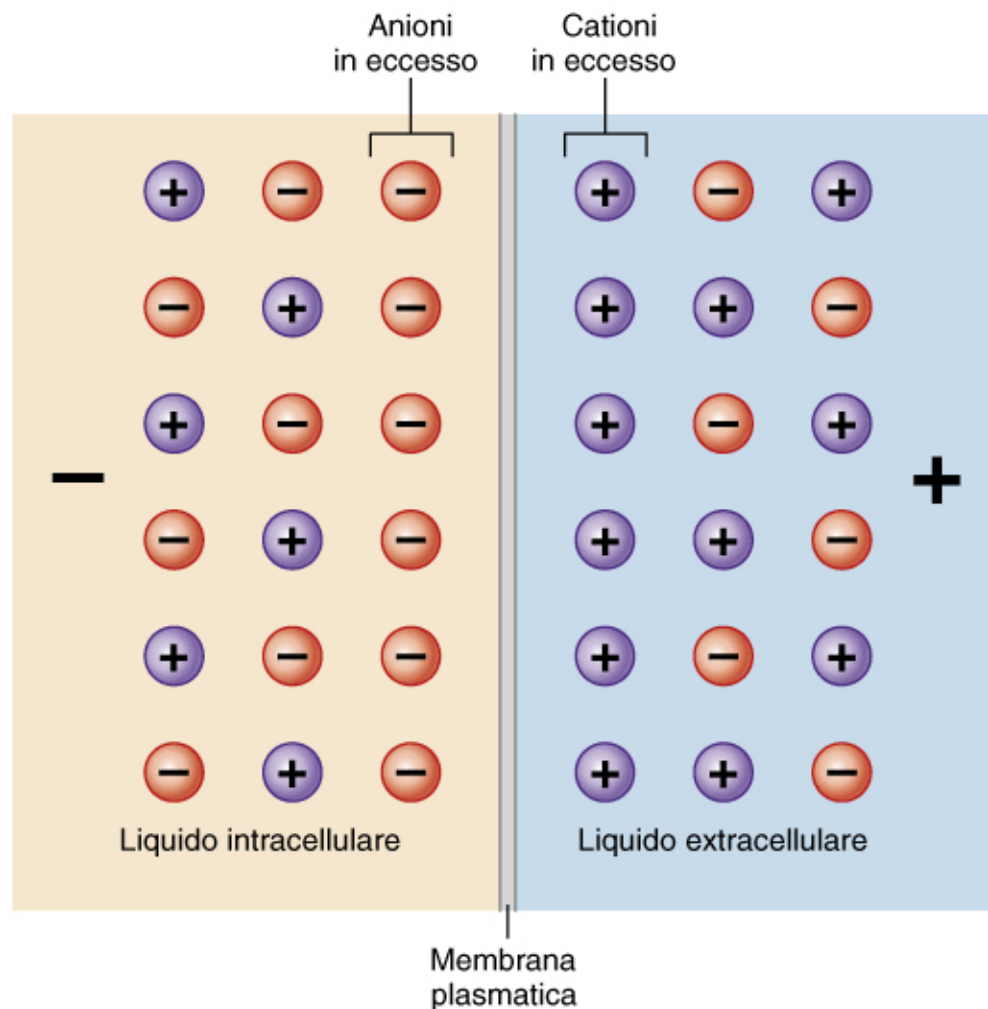


FIGURA 4.2 Separazione delle cariche ai due lati della membrana. In condizioni normali, il liquido che si trova dentro la cellula contiene un numero leggermente maggiore di anioni (cariche negative), mentre il liquido all'esterno della cellula contiene un numero leggermente maggiore di cationi (cariche positive). Queste cariche in eccesso sono raggruppate nella regione vicina alla membrana. La carica netta all'interno e all'esterno della cellula è indicata dai segni (+) e (-) nei due compartimenti.

Potenziale di membrana

Le variazioni transitorie del potenziale di membrana sono la conseguenza delle modificazioni del flusso di correnti totali che escono dalla cellula.

Tale flusso di correnti è sotto il controllo dei canali ionici, che sono di due tipi:

Passivi

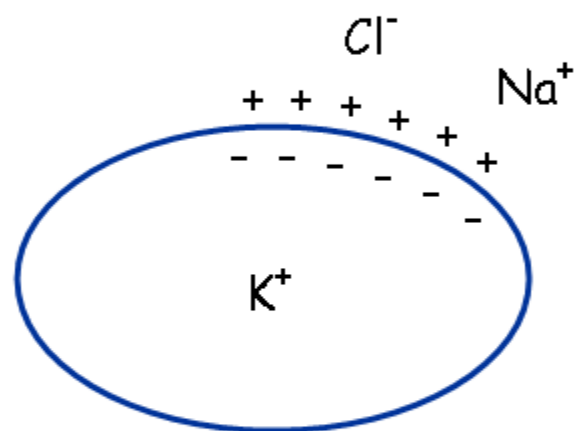
Sono sempre aperti e hanno un ruolo fondamentale nella determinazione del potenziale di membrana

Attivi

Modificano il loro stato di apertura e chiusura e hanno un ruolo fondamentale nella determinazione del potenziale d'azione

Potenziale di membrana

Nei liquidi biologici la corrente è trasportata dagli ioni e la direzione del flusso è definita come il movimento netto delle cariche positive, per cui i cationi si muovono nella direzione della corrente mentre gli anioni in senso opposto.



Nei neuroni il potenziale di membrana è di circa -70 mV

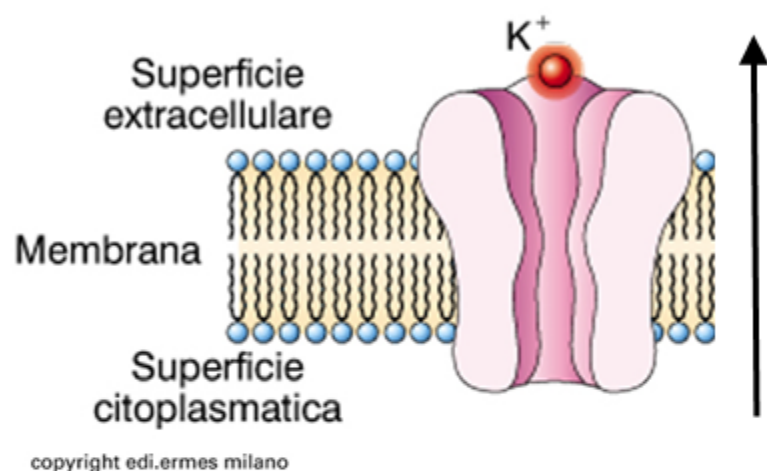
Depolarizzazione: Diminuzione del valore del potenziale di membrana
DIVENTA MENO NEGATIVO (ES. -50 mV)

Iperpolarizzazione: Aumento del valore del potenziale di membrana
DIVENTA PIU' NEGATIVO (ES. -80 mV)

Potenziale di riposo

Il potenziale di riposo è principalmente dovuto ai **canali ionici passivi** per K^+ e per il Na^+ .

Potenziale di riposo, ruolo degli ioni K^+



K^+ spinto dal gradiente di concentrazione migra verso lo spazio extracellulare dove è meno concentrato. Dato che la membrana è poco permeabile agli anioni, questo flusso di K^+ causerà un eccesso di cariche positive sulla superficie esterna della membrana all'esterno e un eccesso di cariche negative su quella interna.

Potenziale di riposo, ruolo degli ioni K^+

La fuoriuscita di K^+ è un processo che tende ad autolimitarsi perché generando una distribuzione asimmetrica di cariche K^+ , si trova quasi subito sottoposto a due forze diverse e opposte:

- una forza chimica, K^+ viene **spinto** verso il compartimento extracellulare dove è meno concentrato.
- una forza elettrica, K^+ viene **respinto** poiché sulla superficie extracellulare sono addensate cariche positive;

Aumentando la diffusione passiva di K^+ aumenta anche la differenza di potenziale fino a quando quest'ultima non sarà in grado di controbilanciare l'intensità della forza chimica. Il valore di potenziale a livello del quale si instaura questa condizione viene definito potenziale di equilibrio.

Il potenziale di equilibrio del K^+ è -98 mV.

Potenziale di riposo, ruolo degli ioni Na^+

Na^+ spinto dal gradiente di concentrazione migra verso lo spazio intracellulare dove è meno concentrato. Dato che la membrana è poco permeabile agli anioni, c'è un eccesso di cariche negative sul lato interno della membrana.

L'entrata di Na^+ è un processo sottoposto a due forze diverse:

- una forza chimica, Na^+ viene **spinto** verso il compartimento intracellulare dove è meno concentrato.
- una forza elettrica, Na^+ viene **spinto** verso il compartimento intracellulare poiché sulla superficie intracellulare sono addensate cariche negative;

Il potenziale di equilibrio del Na^+ è +55 mV.

Potenziale di riposo

Se sulla superficie della membrana ci fossero soltanto canali passivi per K^+ il potenziale di riposo sarebbe uguale al potenziale di equilibrio del potassio. La presenza dei canali ionici passivi per il Na^+ fa sì che il valore del potenziale di riposo si "abbassi" a -70 mV.

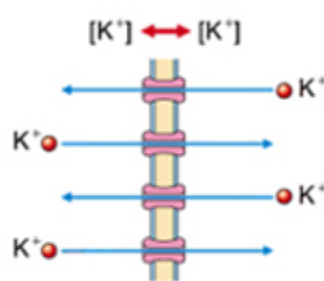
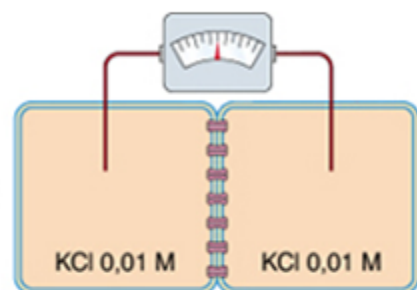
Equazione di Goldman

Stabilisce la relazione tra le concentrazioni intra- ed extracellulari di ioni K^+ , Na^+ e Cl^- , le loro permeabilità di membrana e il potenziale di membrana.

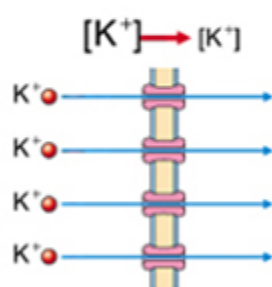
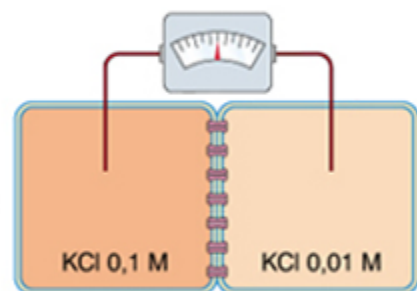
$$V_m = 60 \log \frac{P_k [K^+]_e + P_{Na} [Na^+]_e}{P_k [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

Equilibrio elettrochimico

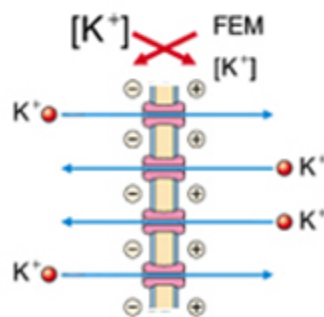
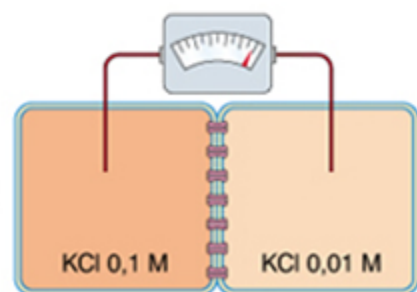
All'equilibrio la differenza di potenziale bilancia il gradiente di concentrazione chimico.



- A. Una membrana permeabile solo a K^+ separa due compartimenti a uguale concentrazione di K^+ .



- B. Aumentiamo di 10 volte la concentrazione di K^+ in un compartimento in modo da provocare una diffusione netta di K^+ .



- C. La generazione di carica genera una forza elettromotrice (FEM) che si oppone al movimento di K^+ .

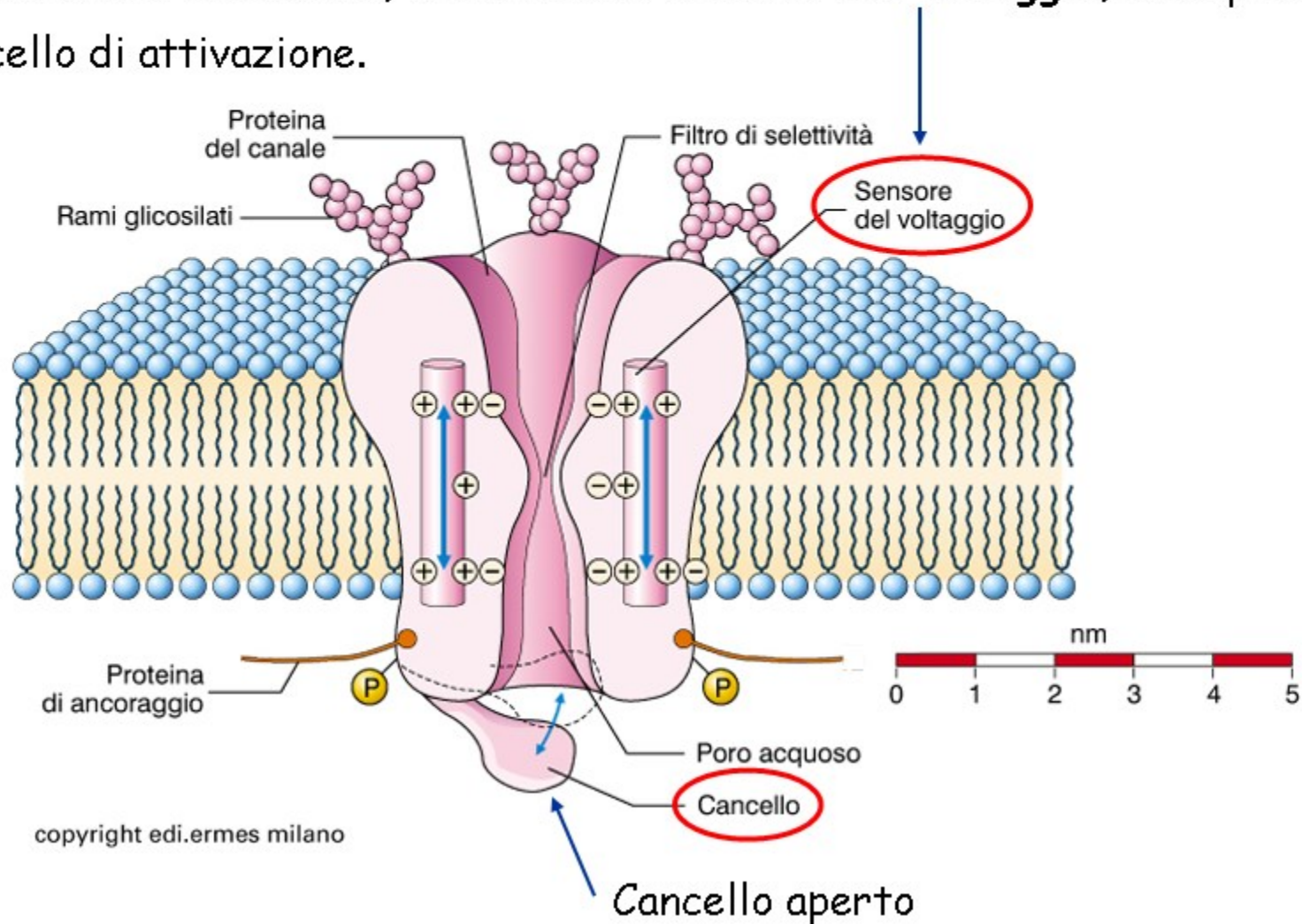
Equazione di Nernst

Questa equazione consente di calcolare il potenziale di equilibrio di ogni ione.

$$E_{\text{ione}} = 60 \log \frac{[\text{ione}^+]_e}{[\text{ione}^+]_i}$$

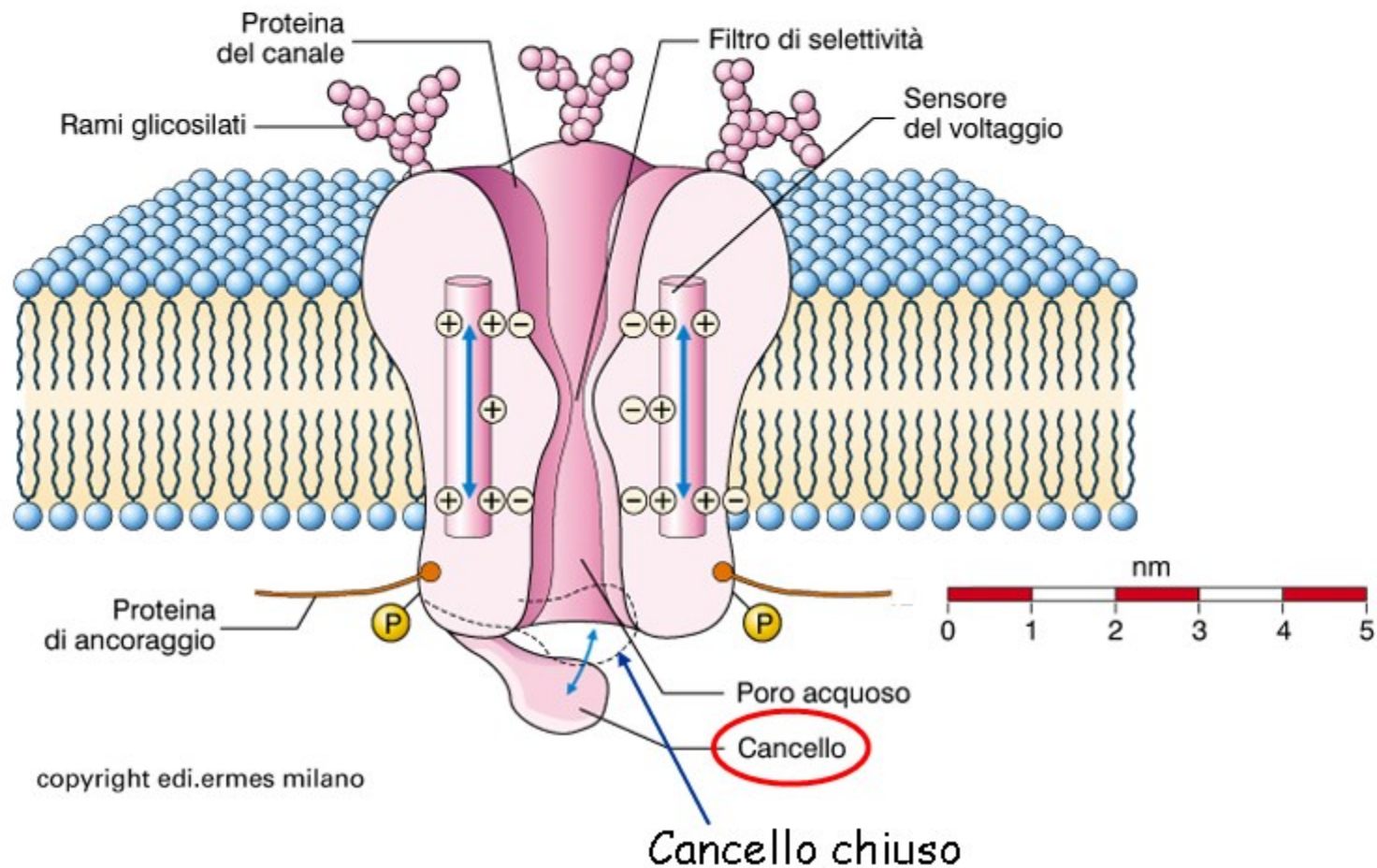
Canali voltaggio-dipendenti

Questi canali si aprono in risposta alla depolarizzazione della membrana, poiché possiedono una componente altamente sensibile alla variazione del potenziale di membrana, il cosiddetto **sensore del voltaggio**, che apre il cancello di attivazione.



Canali voltaggio-dipendenti

Un'altra caratteristica di questi canali è che dopo aver lasciato passare gli ioni, si inattivano spontaneamente. L'inattivazione è legata alla presenza di un secondo cancello, detto appunto di **inattivazione**.



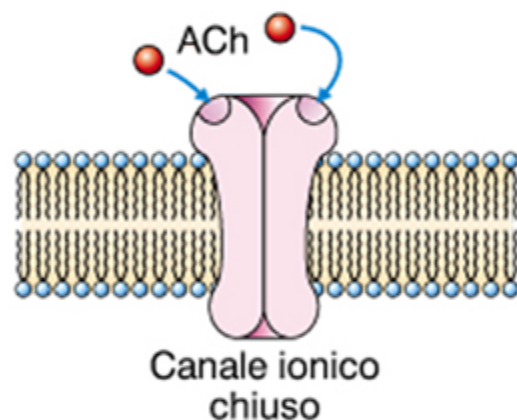
Canali ionici aperti da ligandi

Lo stato di apertura di questi canali è regolato da un segnale chimico, ad esempio un neurotrasmettitore. Ci sono due tipi di canali:

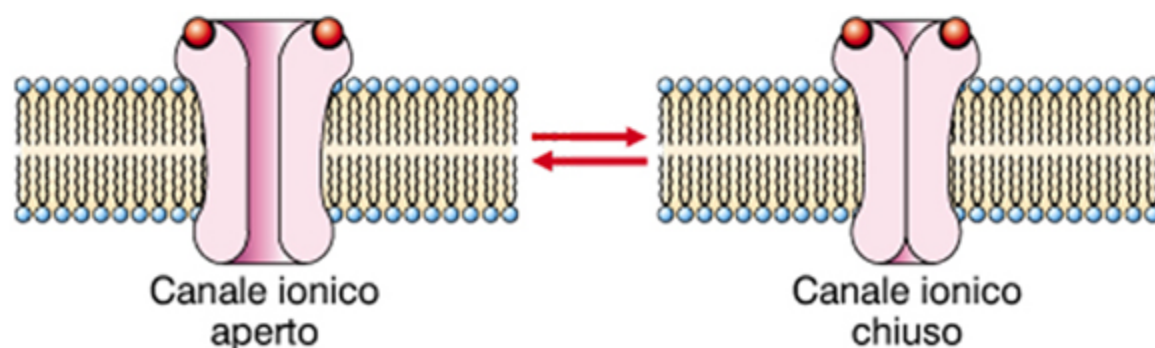
➤ I canali attivati dalle proteine di trasduzione, che portano il messaggio recepito da una molecola recettore.

➤ **I recettori canale**

Riconoscimento del
ligando specifico



E conseguente apertura
del canale, attraverso cui
passano gli ioni, recettore ionotropo.



Canali ionici delle gap-junction

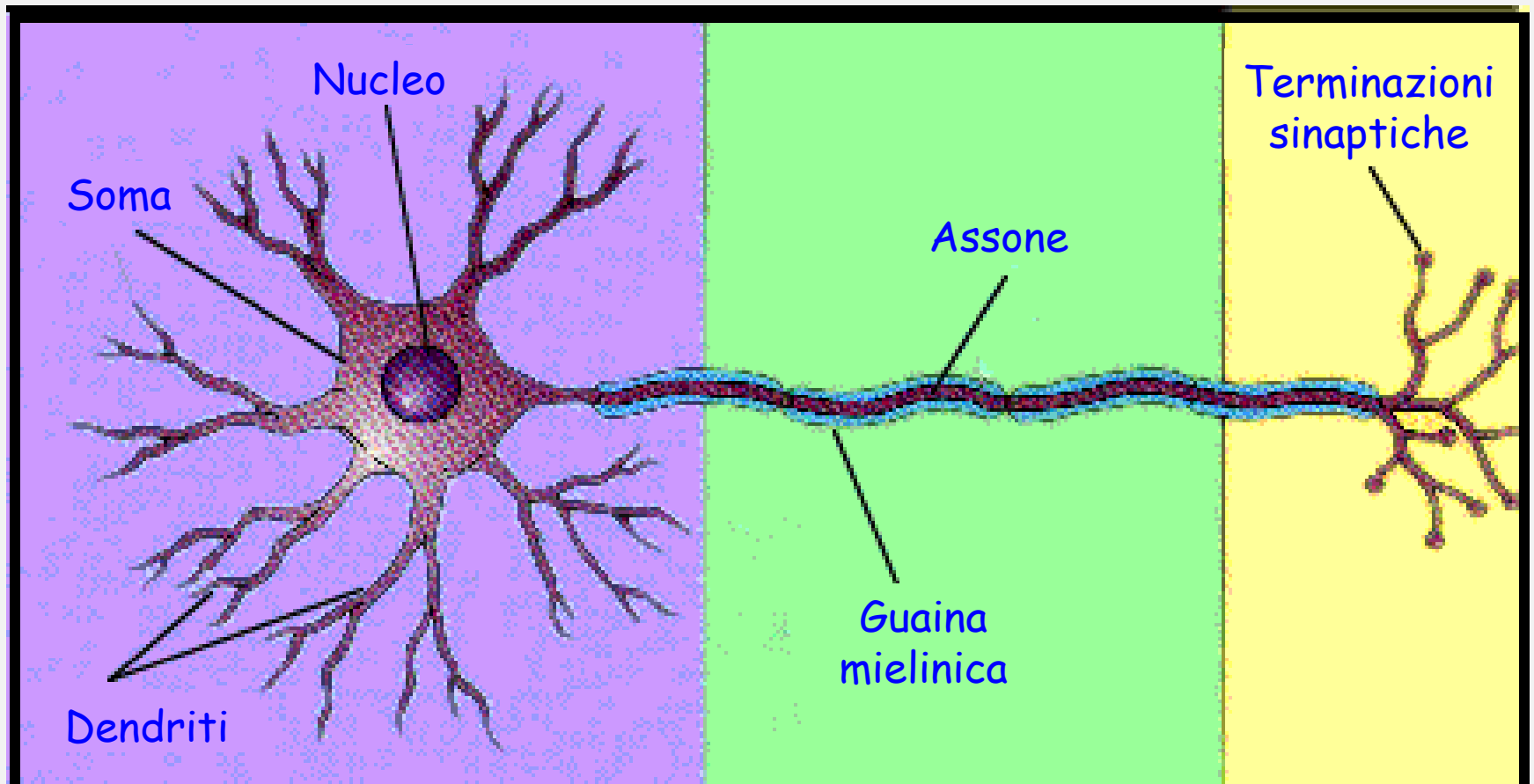
Le gap-junction sono sinapsi elettriche presenti a livello di tessuti in cui la comunicazione tra cellula e cellula deve essere sincrona e veloce (muscolatura liscia, tessuto miocardico etc.).

Queste sinapsi possiedono un particolare tipo di canale detto "connessone" formato da sei subunità sette "connessine".

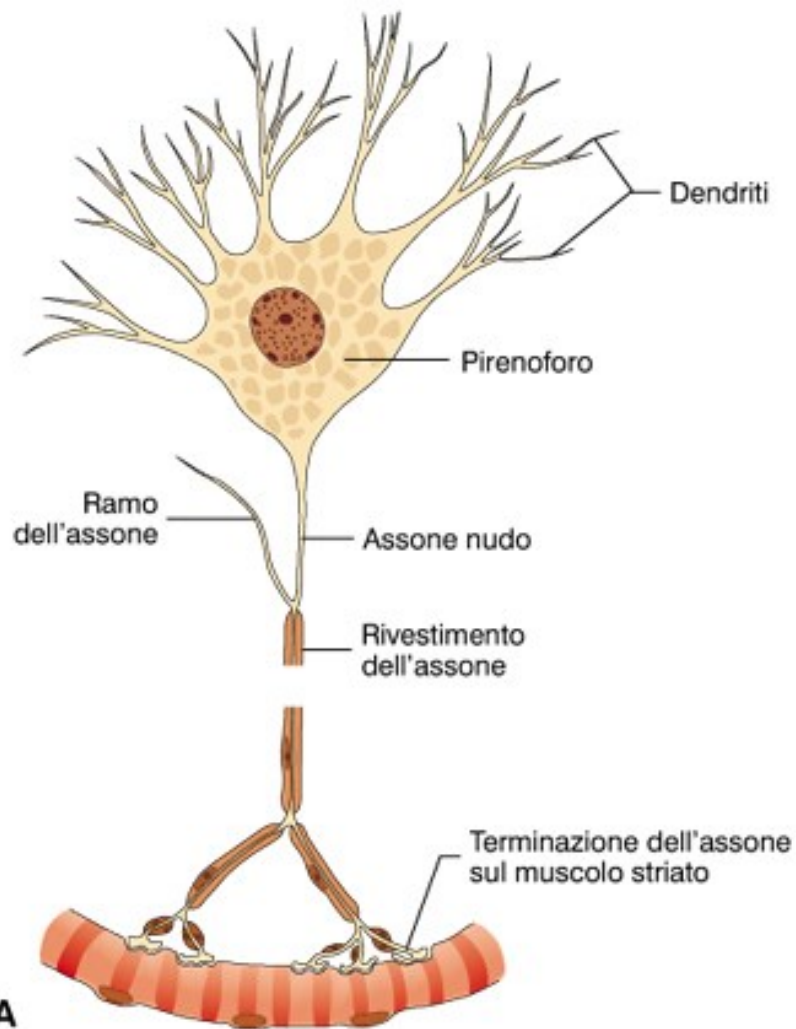
Nel s.n.c. queste sinapsi elettriche diffuse soprattutto tra le cellule gliali.

Potenziale d'azione

Neurone

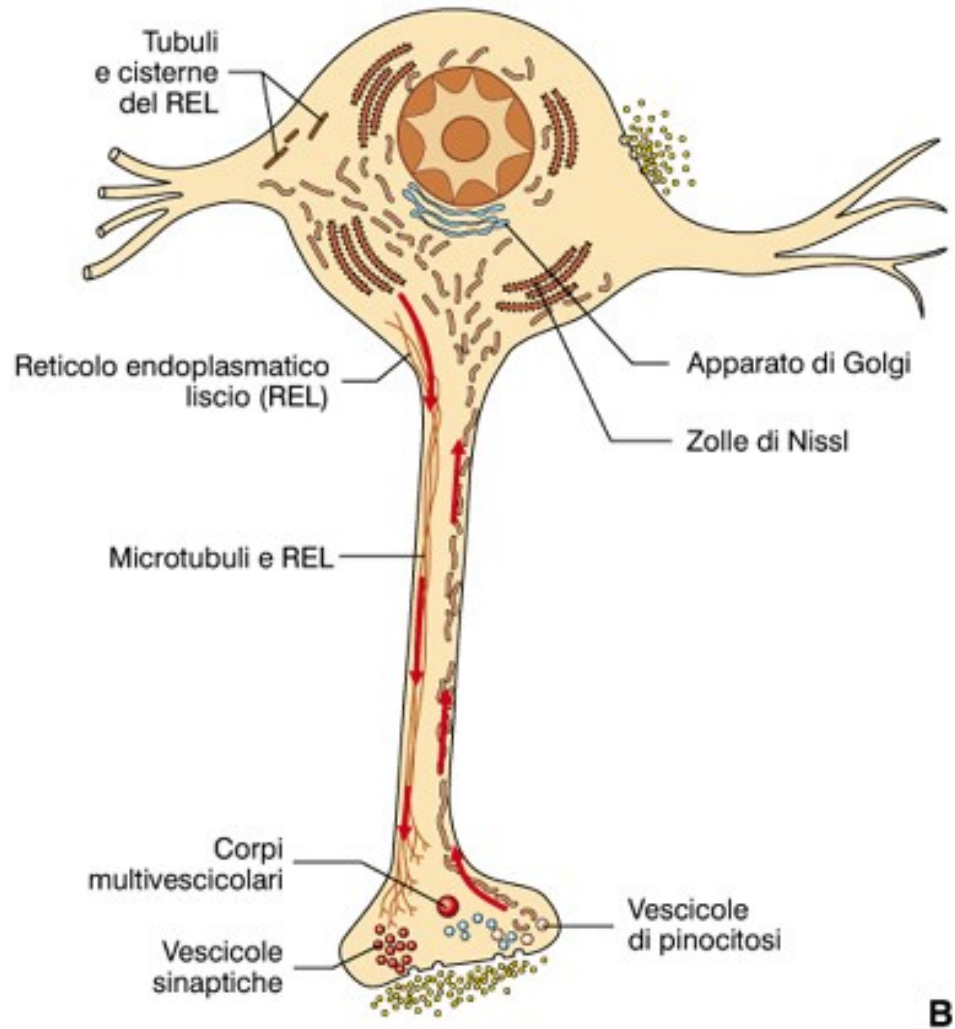


Neurone



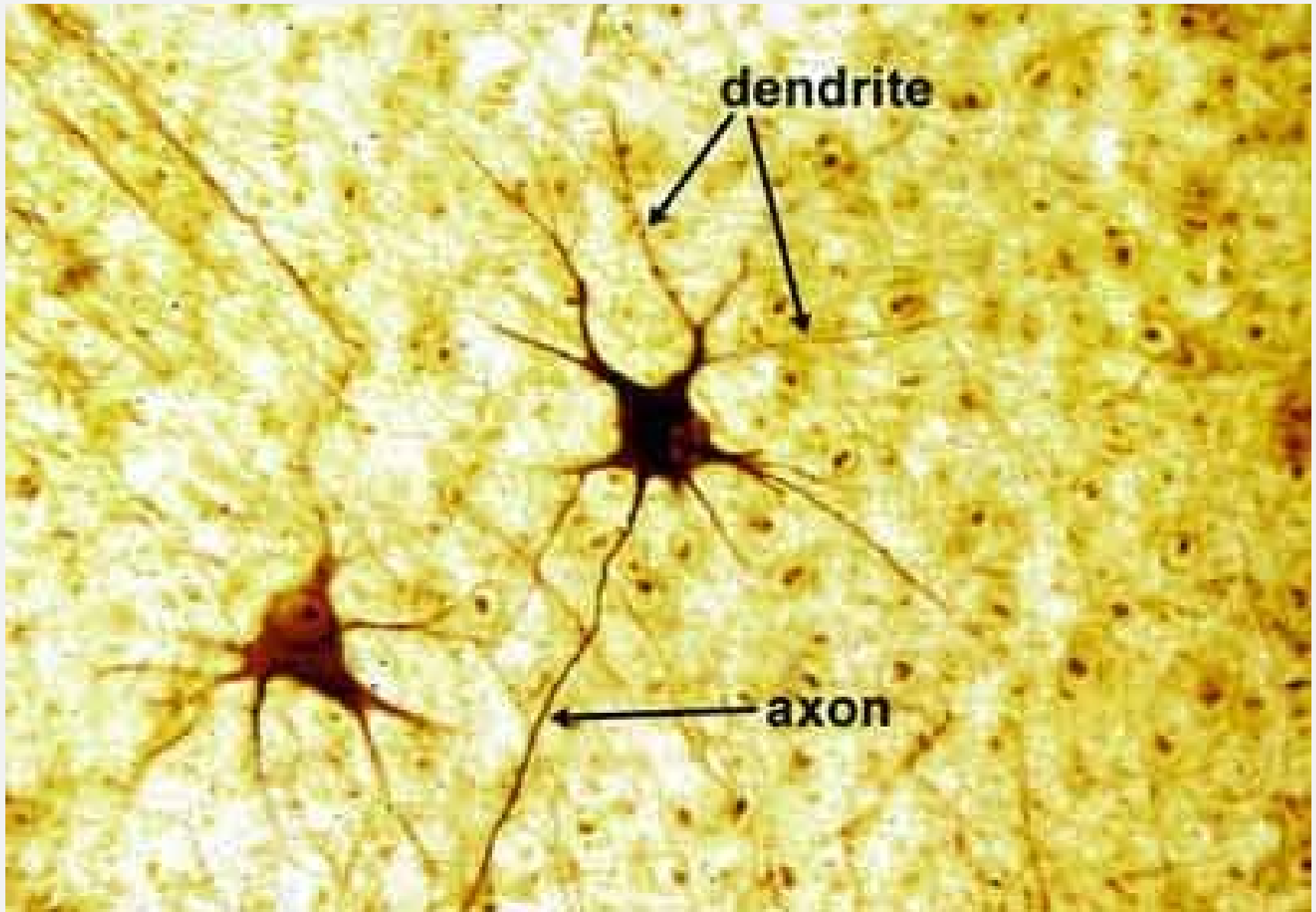
A

copyright edi.ermes milano

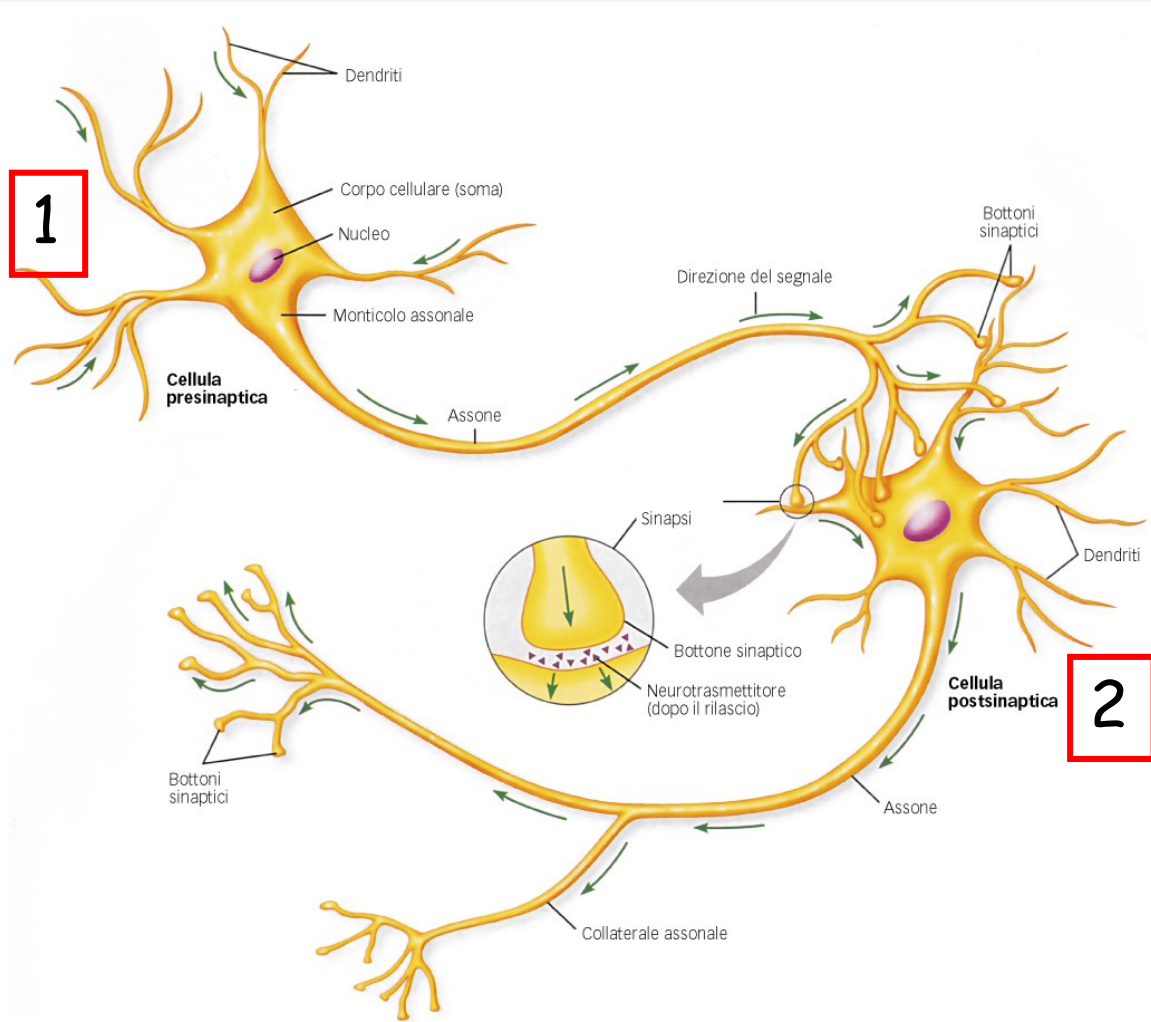


B

Sezione istologica



Neurone



Il neurone 1 comunica con il neurone 2 come mostrato dalle frecce che indicano la direzione della propagazione dell'impulso.

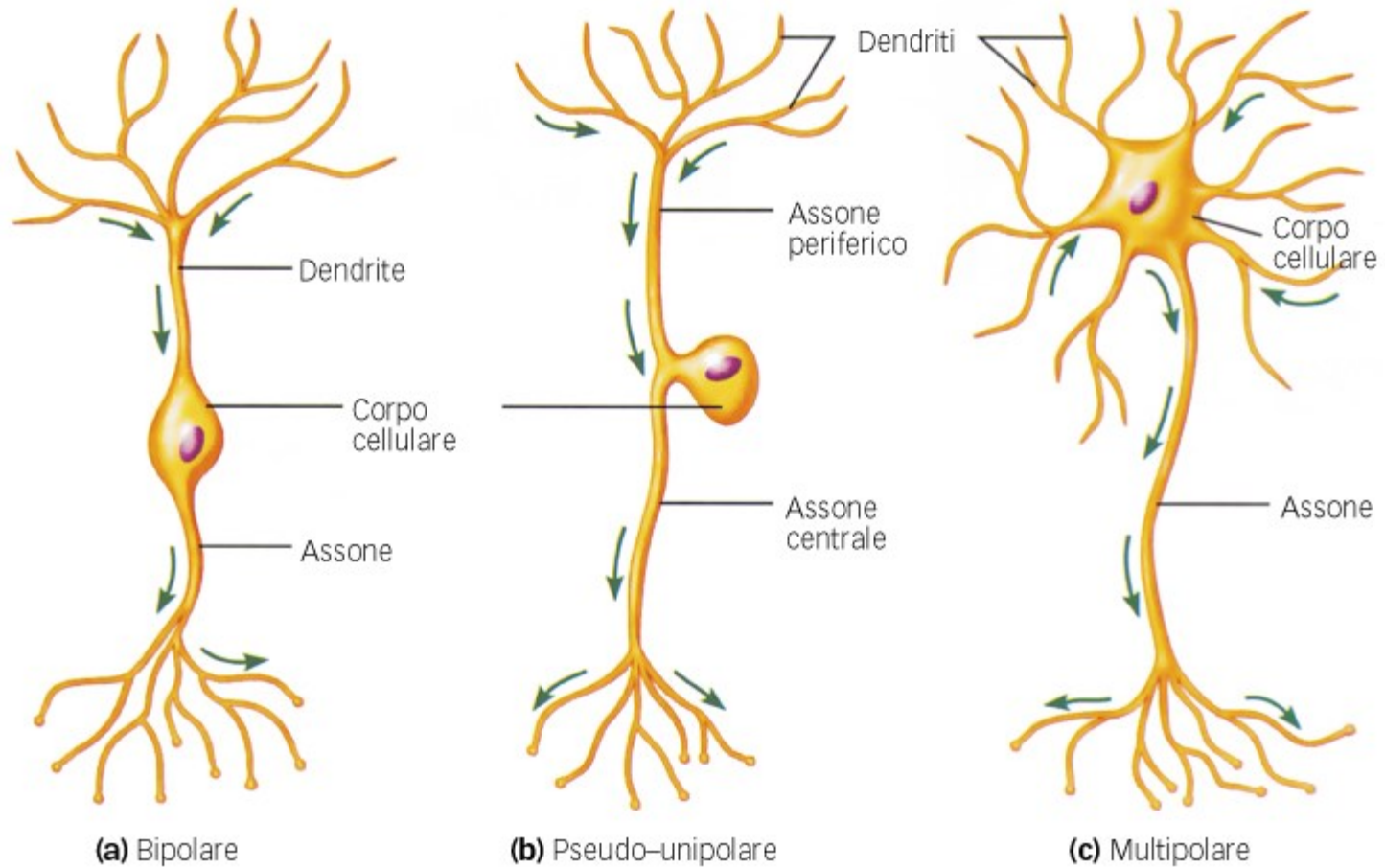
I dendriti e il soma ricevono l'informazione dagli altri neuroni.

L'assone ha la funzione di trasmettere l'informazione (impulso elettrico).

L'assone termina con una struttura detta bottone sinaptico che, mediante il rilascio di un neurotrasmettitore, permette il trasferimento dell'informazione ad altri neuroni.

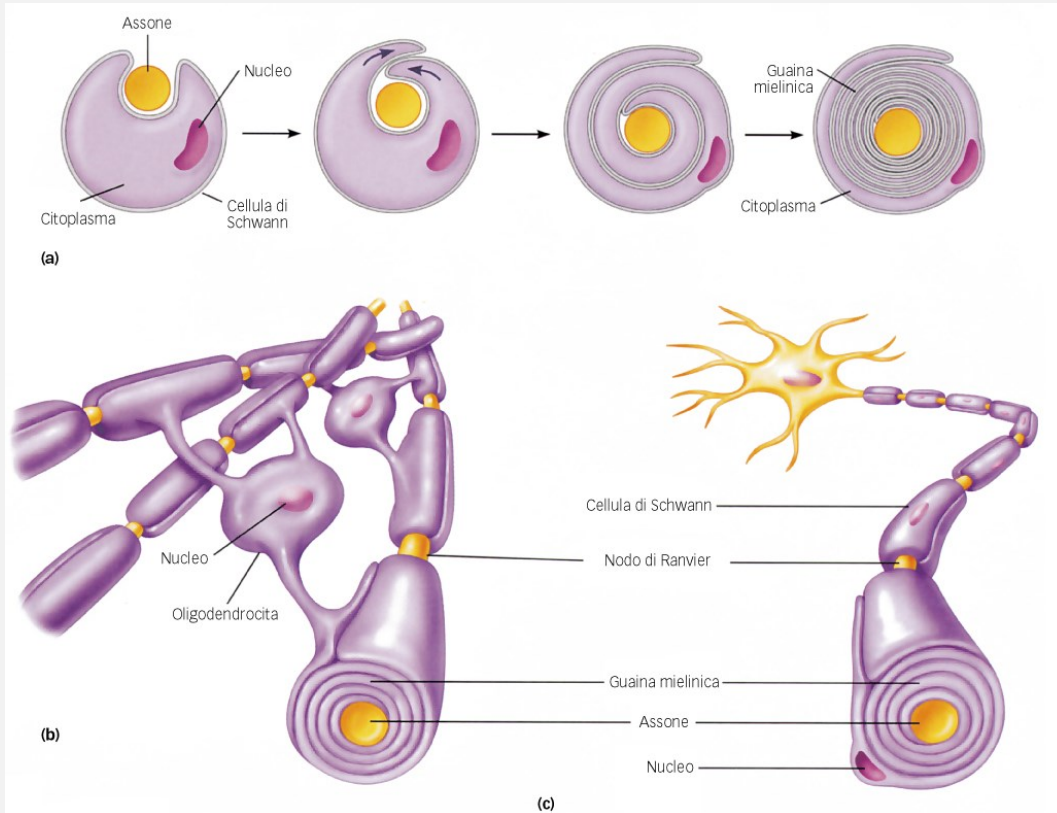
Tipi di neuroni

Le frecce indicano la direzione della propagazione dell'impulso.



Guaina mielinica

Gli assoni sono avvolti da cellule di neuroglia, disposte sequenzialmente, dette cellule di Schwann nel sistema nervoso periferico e cellule di oligodendroglia nel sistema nervoso centrale.



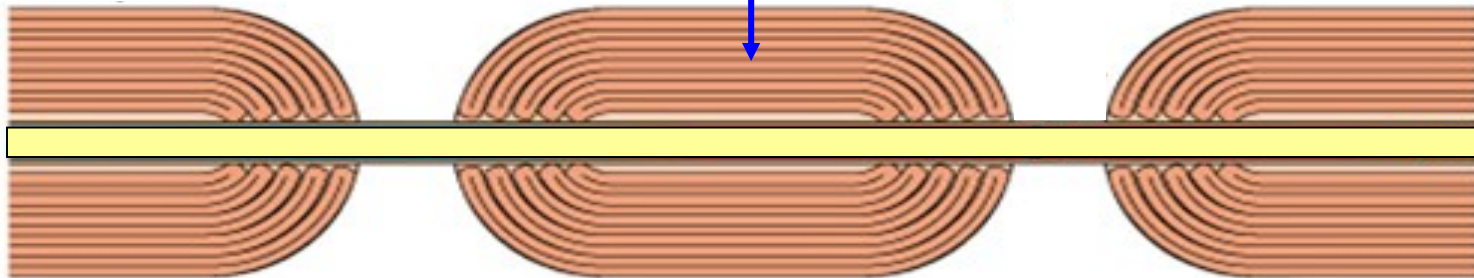
Tali cellule formano una guaina continua attorno all'assone, avvolgendo ripetutamente attorno ad esso il proprio plasmalemma, a formare una guaina mielinica.

La mielina ha una composizione simile a quella delle membrane plasmatiche (70% lipidi; 30% proteine) con alta concentrazione di colesterolo e fosfolipidi.

Interruzione della guaina mielinica: i nodi di Ranvier

La mielina non ricopre totalmente l'assone, ma si interrompe nei nodi di Ranvier.
La distanza internodale è 1-1,5 mm.

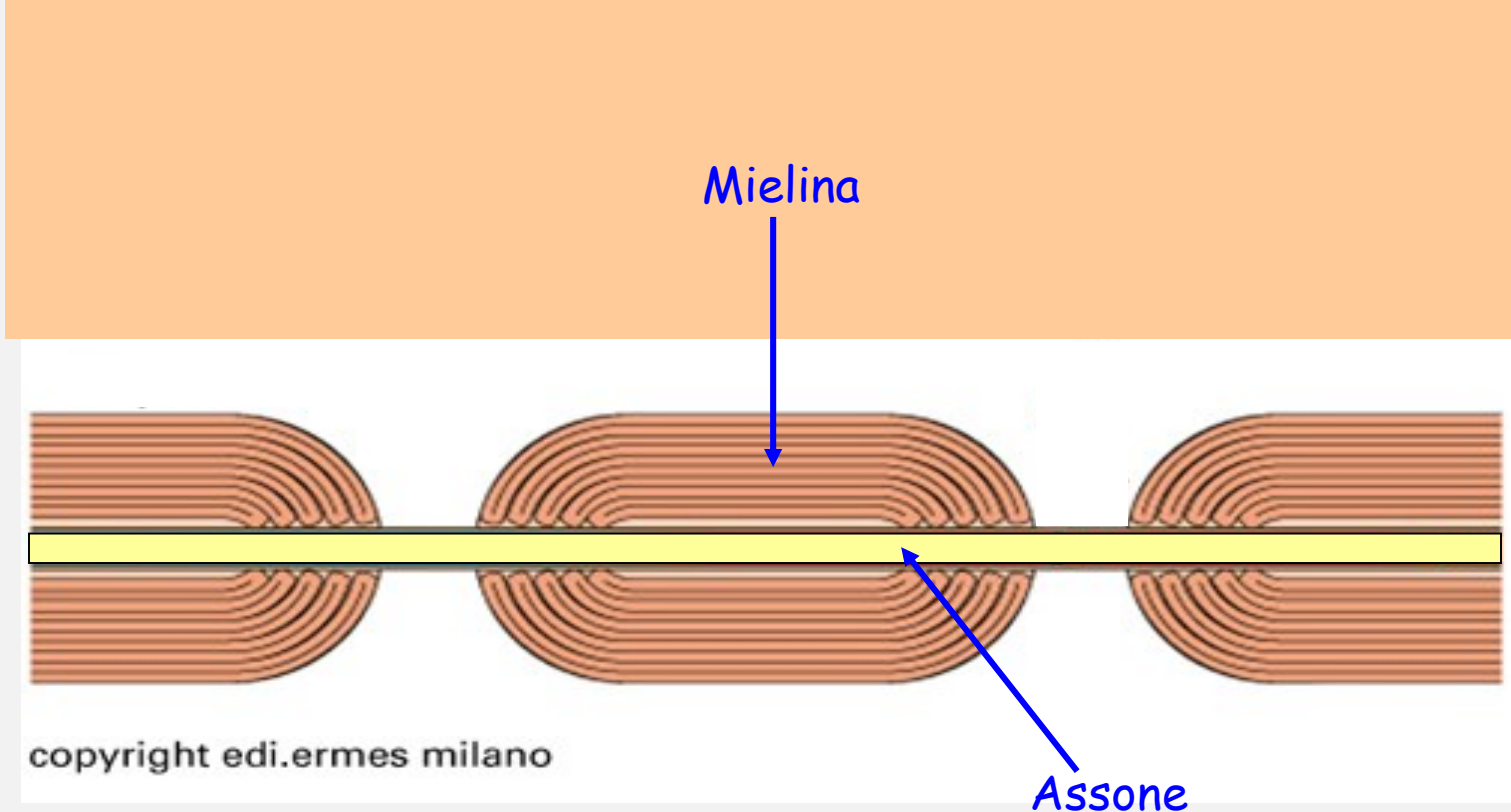
Mielina



copyright edi.ermes milano

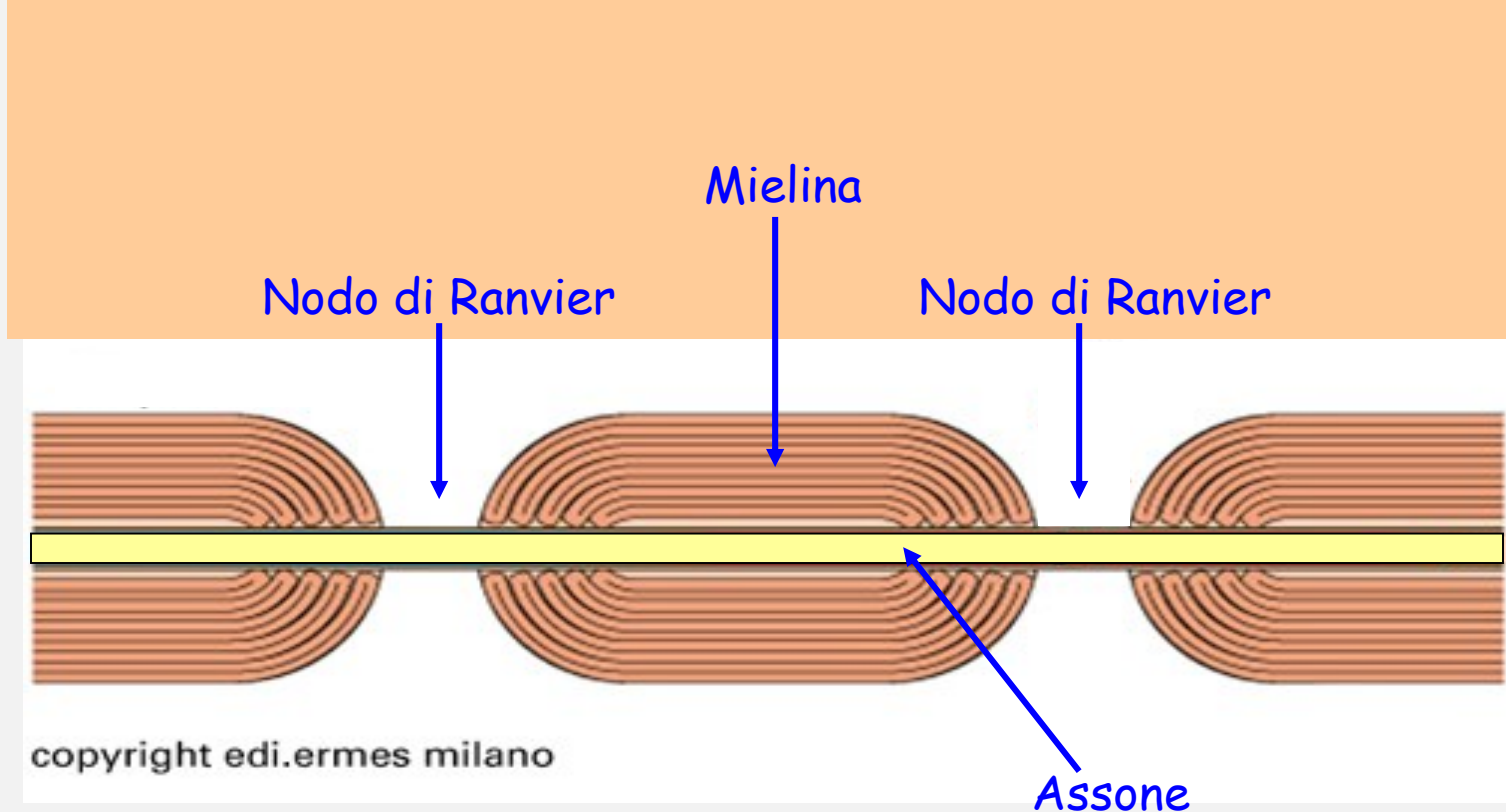
Interruzione della guaina mielinica: i nodi di Ranvier

La mielina non ricopre totalmente l'assone, ma si interrompe nei nodi di Ranvier.
La distanza internodale è 1-1,5 mm.



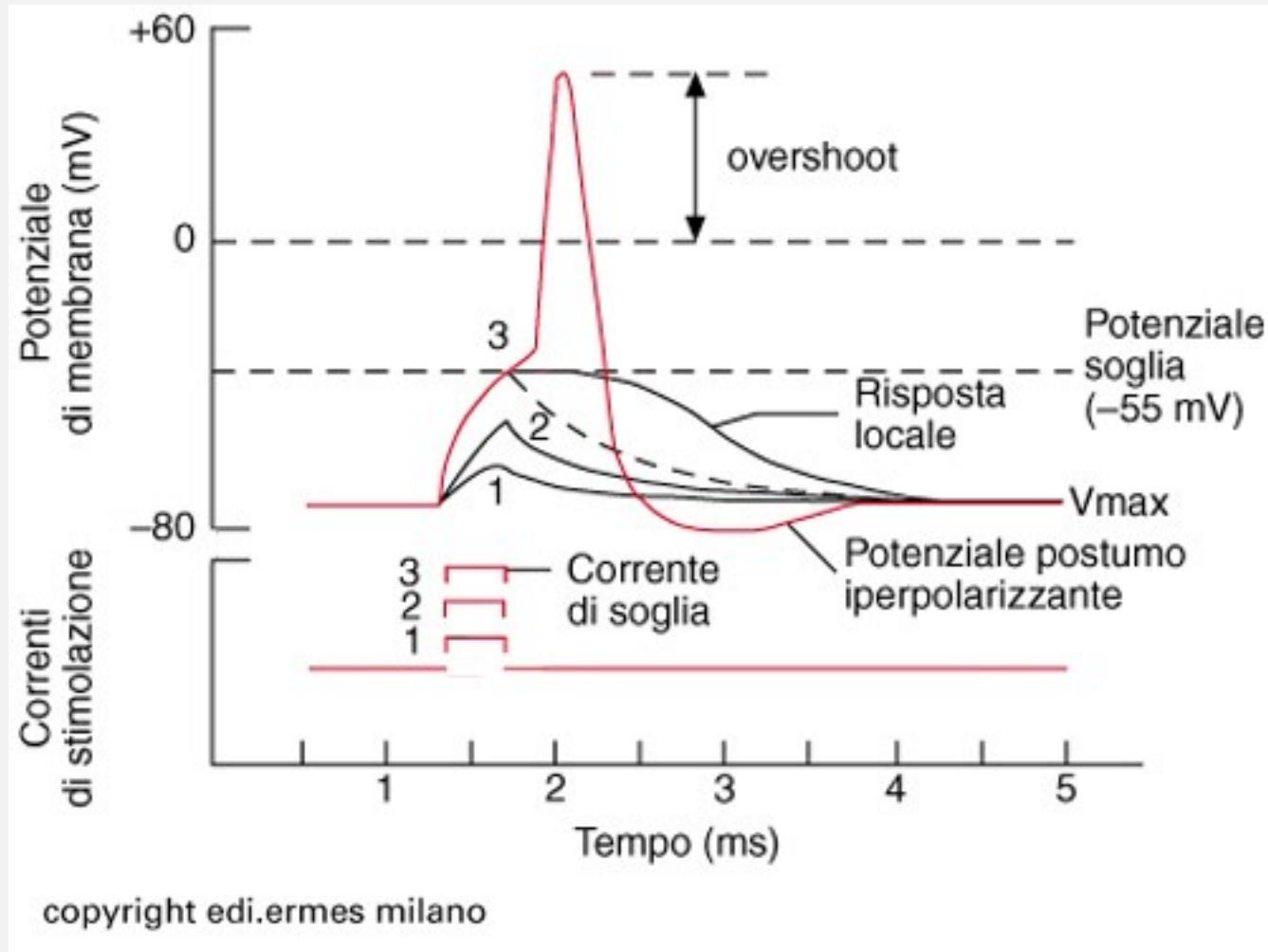
Interruzione della guaina mielinica: i nodi di Ranvier

La mielina non ricopre totalmente l'assone, ma si interrompe nei nodi di Ranvier.
La distanza internodale è 1-1,5 mm.



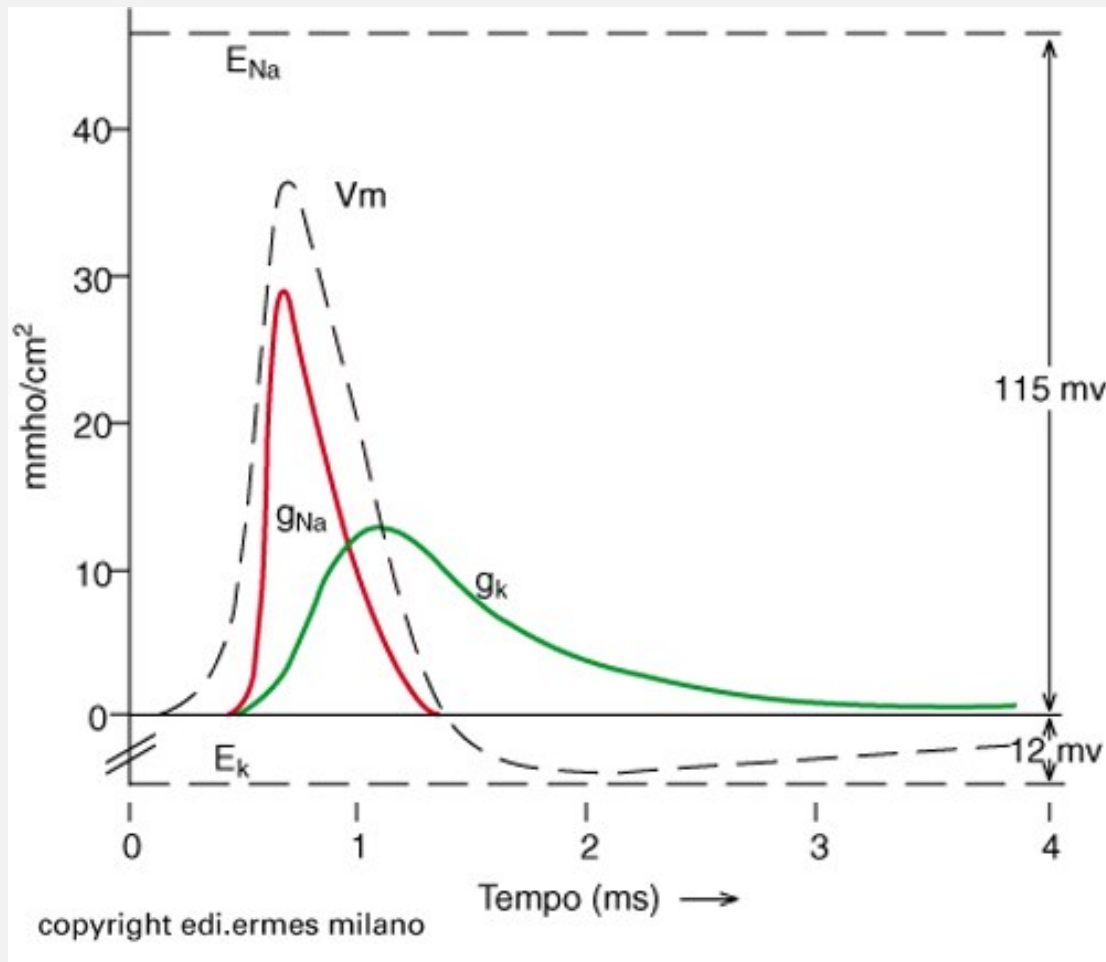
Potenziale d'azione

Il potenziale d'azione è una variazione rapida del potenziale di membrana con rapido ritorno al potenziale di riposo.



Variazione di conduttanza durante il potenziale d'azione

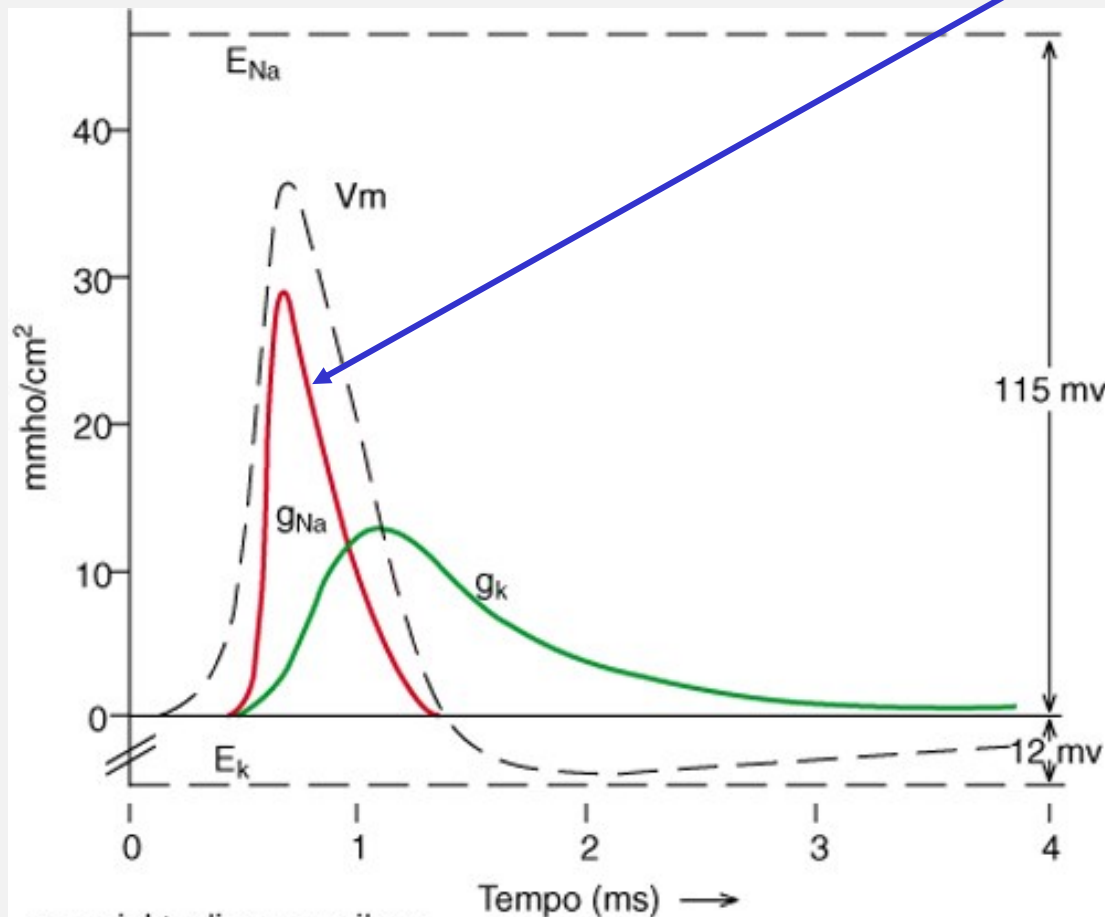
- Potenziale d'azione
- Conduttanza K^+
- Conduttanza Na^+



Variazione di conduttanza durante il potenziale d'azione

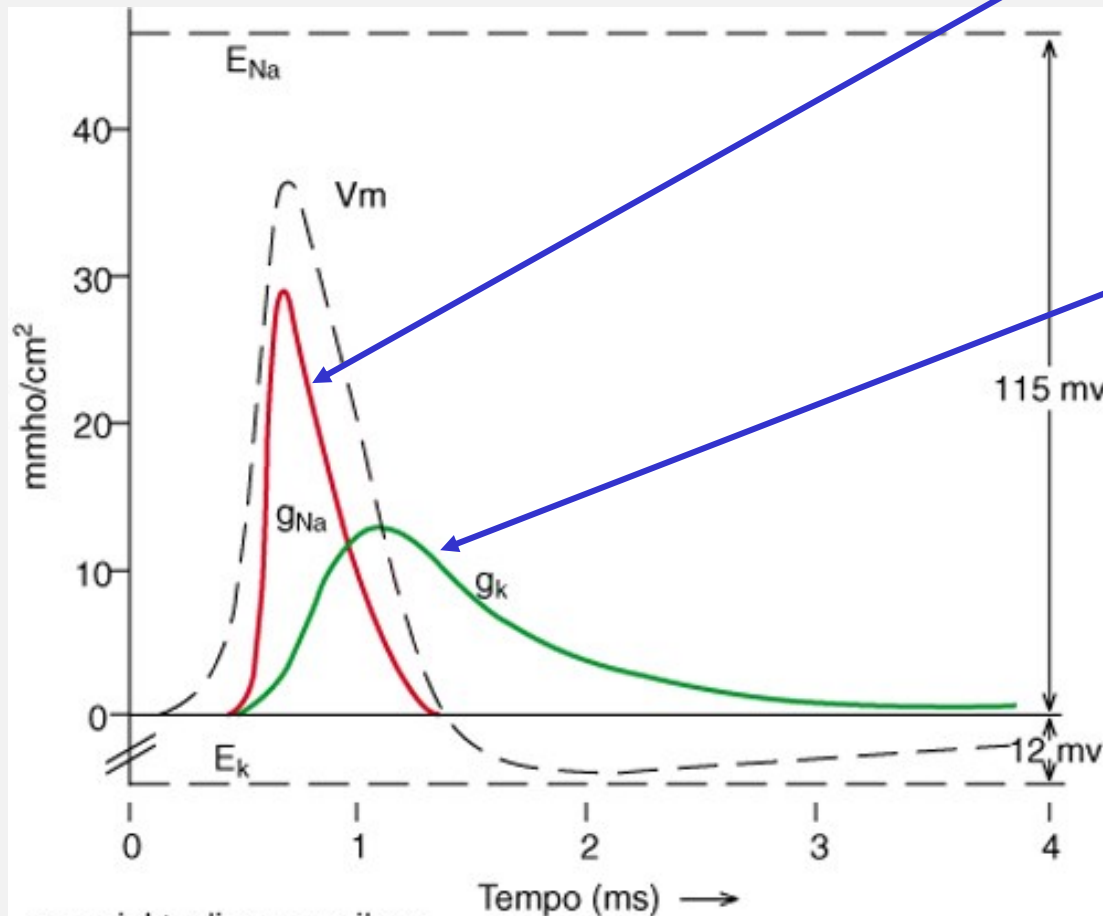
- Potenziale d'azione
- Conduttanza K^+
- Conduttanza Na^+

La conduttanza Na^+ aumenta durante la fase iniziale inducendo la depolarizzazione per ingresso di Na^+



Variazione di conduttanza durante il potenziale d'azione

- Potenziale d'azione
- Conduttanza K^+
- Conduttanza Na^+

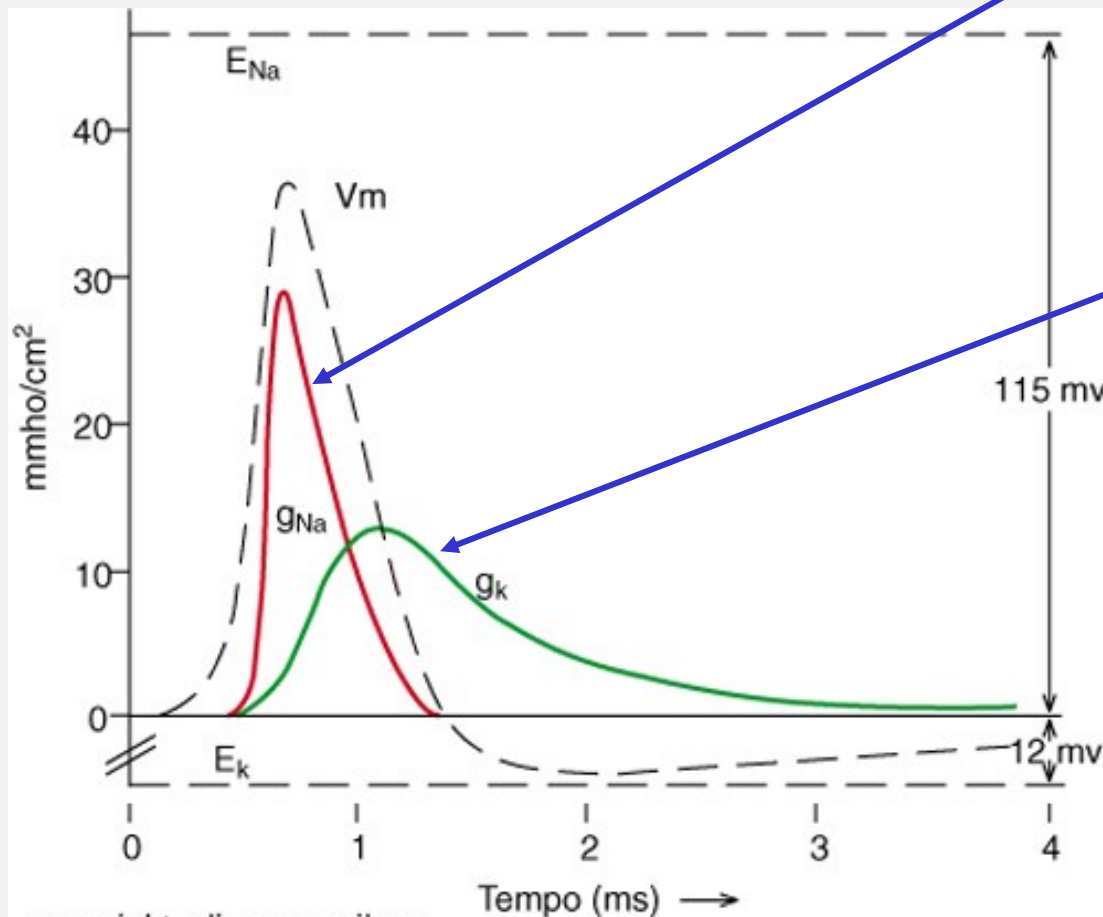


La conduttanza Na^+ aumenta durante la fase iniziale inducendo la depolarizzazione per ingresso di Na^+

La ripolarizzazione è dovuta ad un aumento per conduttanza K^+

Variazione di conduttanza durante il potenziale d'azione

- Potenziale d'azione
- Conduttanza K^+
- Conduttanza Na^+

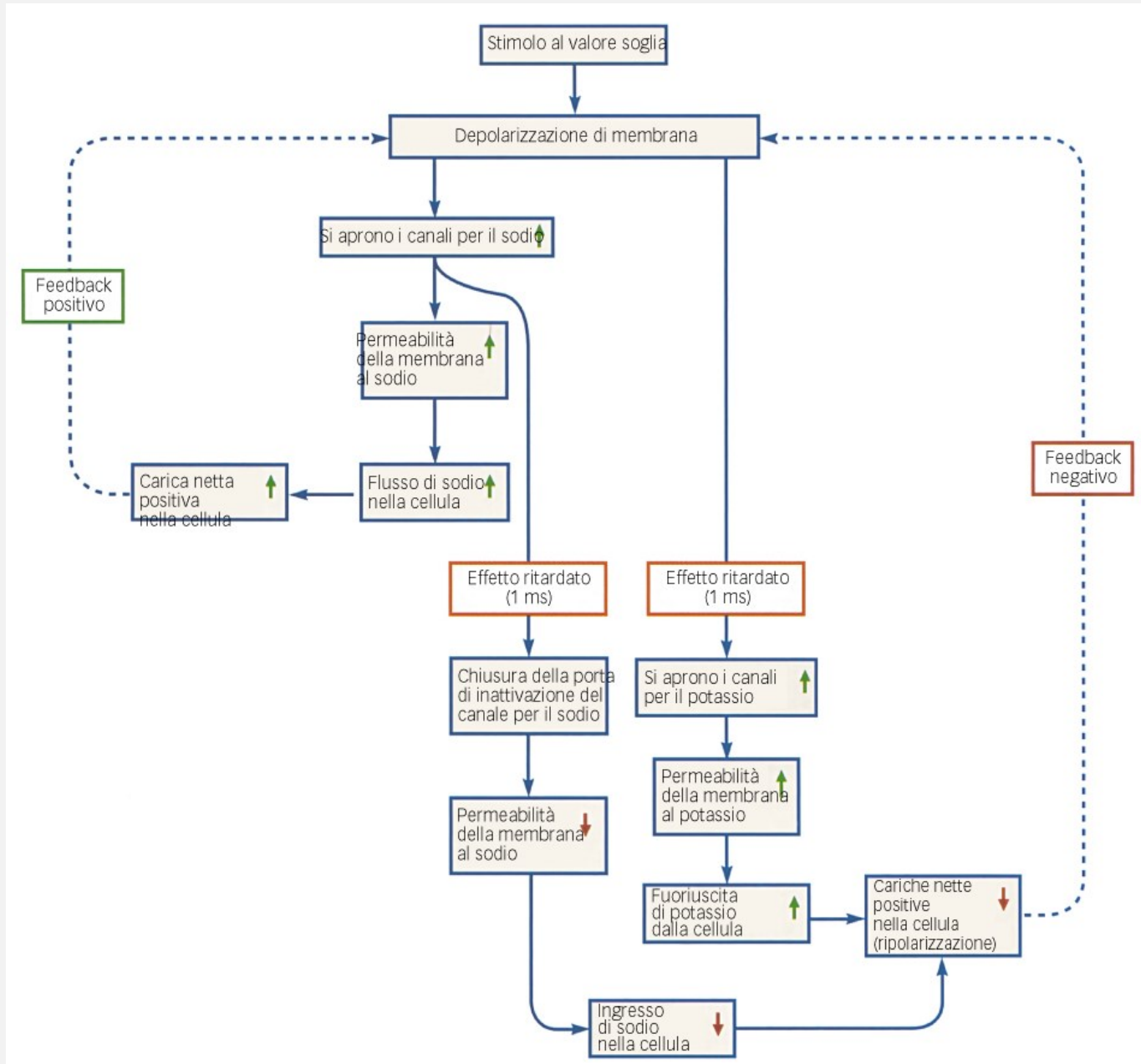


La conduttanza Na^+ aumenta durante la fase iniziale inducendo la depolarizzazione per ingresso di Na^+

La ripolarizzazione è dovuta ad un aumento per conduttanza K^+

Alla fine del potenziale d'azione ci sarà un po' più K^+ all'esterno e un po' più Na^+ all'interno. Le concentrazioni iniziali sono ripristinate dalla pompa Na^+-K^+

Variazione di conduttanza durante il potenziale d'azione



Genesi del potenziale d'azione

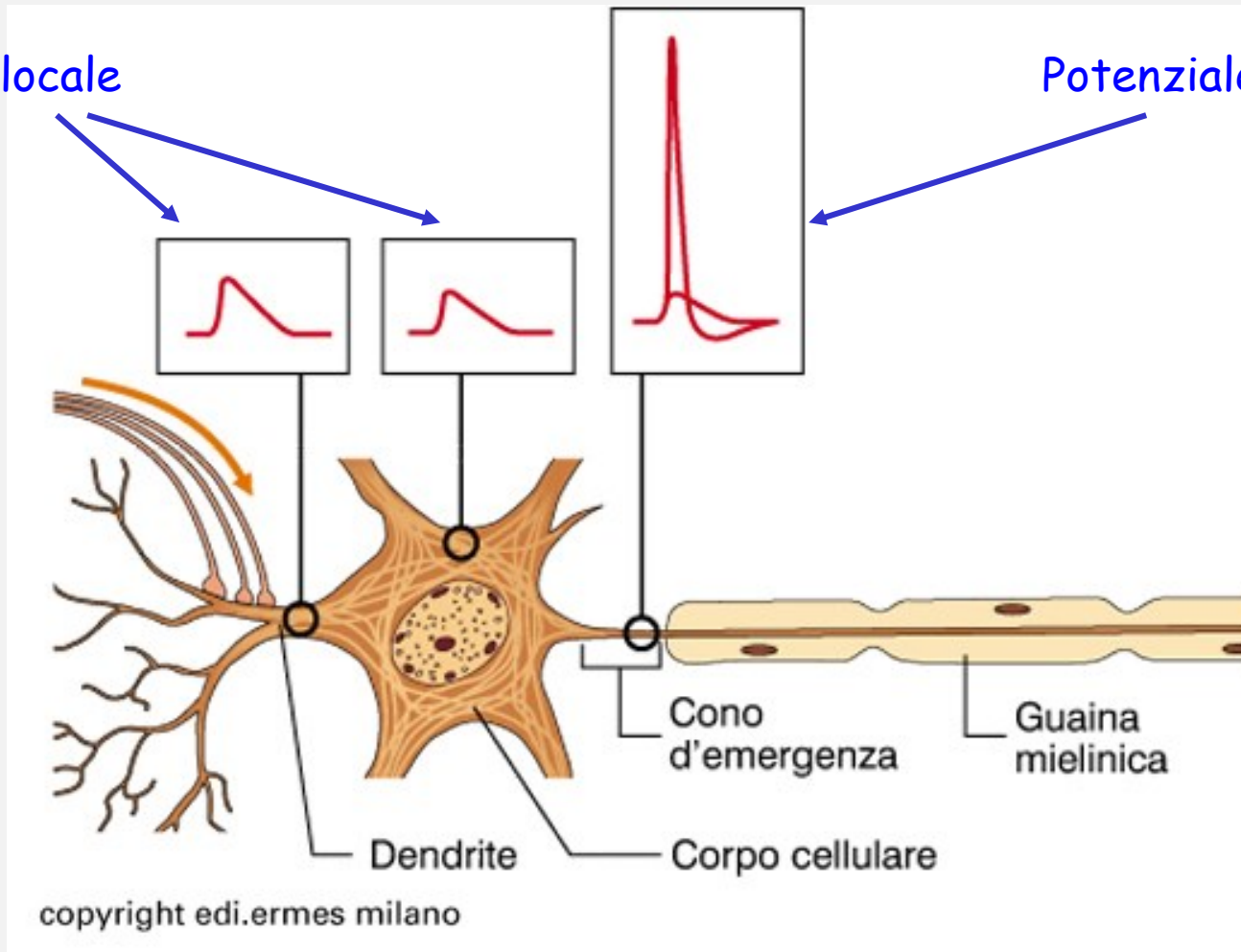
L'unica zona della membrana di un neurone in cui si può generare il potenziale d'azione è il monticolo assonico, nelle altre parti sono possibili solo potenziali locali.

Genesi del potenziale d'azione

L'unica zona della membrana di un neurone in cui si può generare il potenziale d'azione è il monticolo assonico, nelle altre parti sono possibili solo potenziali locali.

Potenziale locale

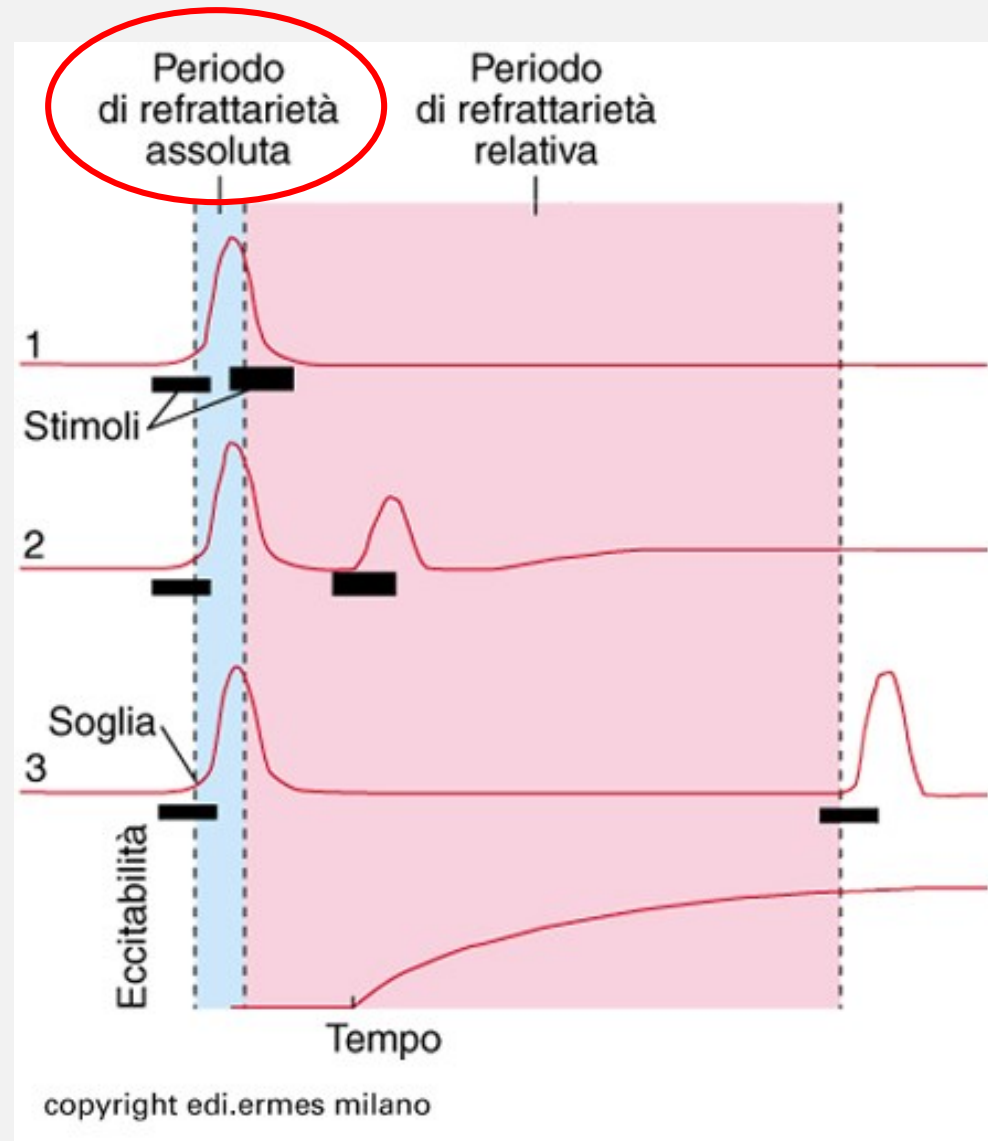
Potenziale d'azione



Periodi refrattari

Due periodi refrattari :

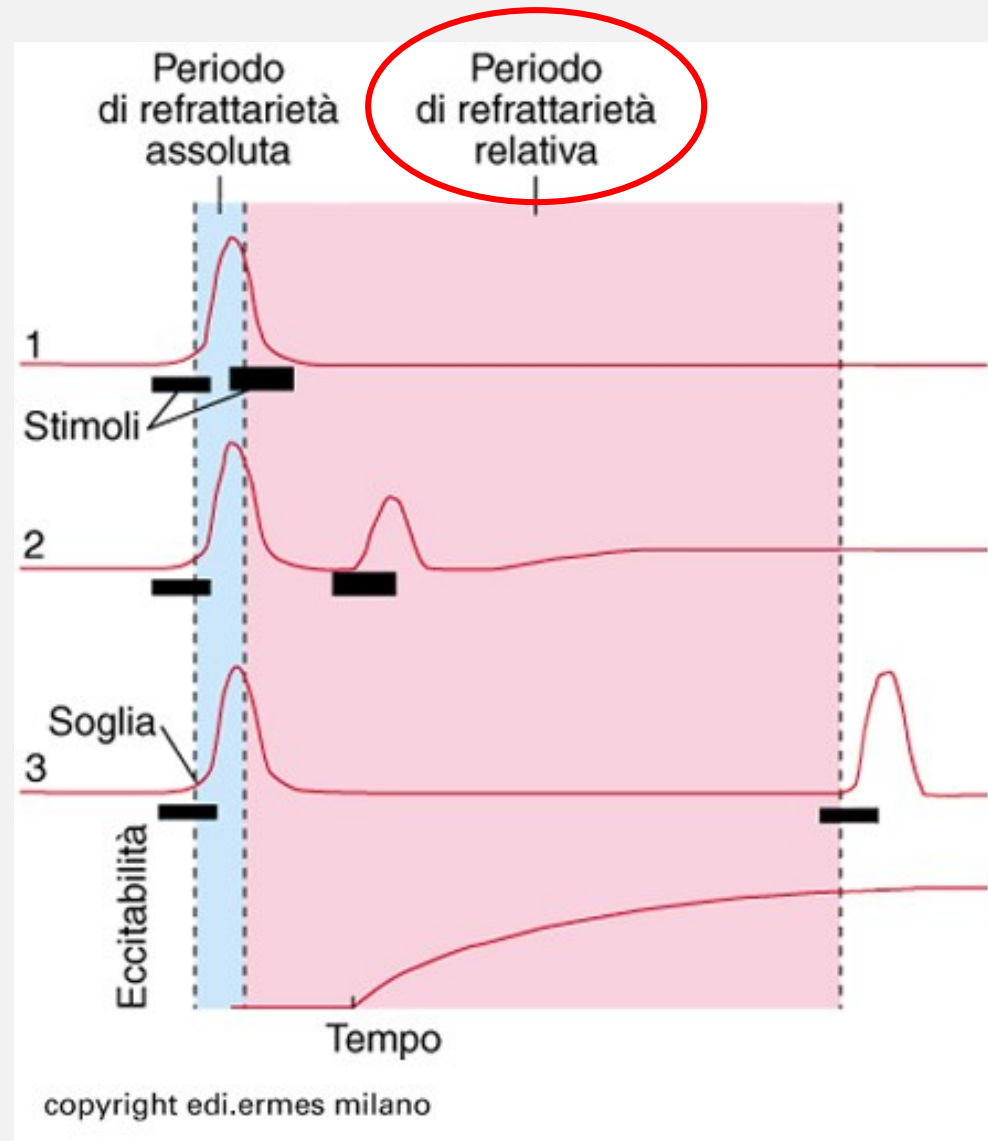
- Periodo refrattario assoluto
Non può mai insorgere un
potenziale d'azione



Periodi refrattari

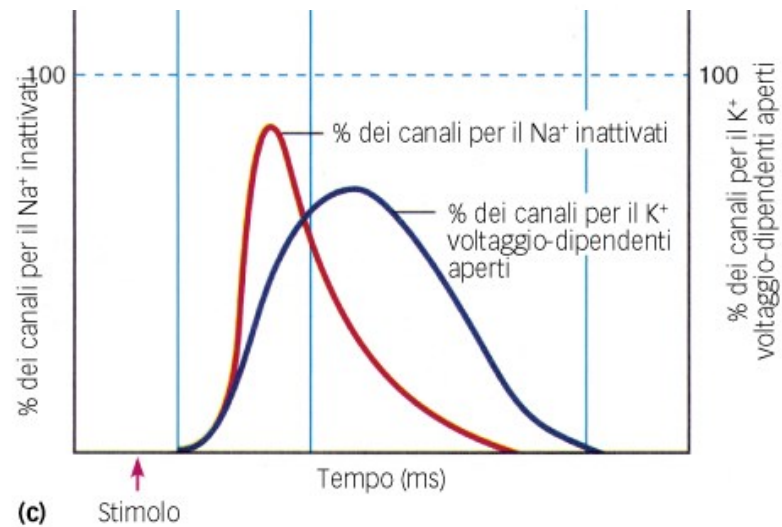
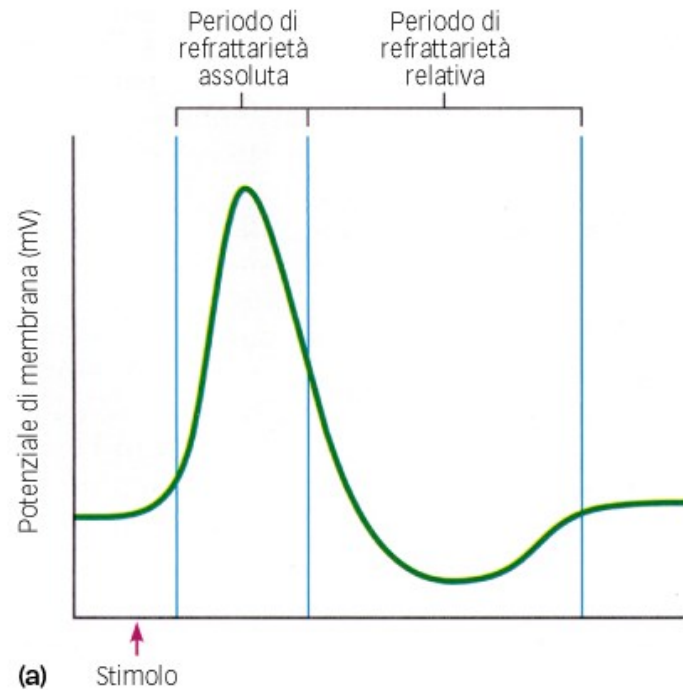
Due periodi refrattari :

- + Periodo refrattario assoluto
Non può mai insorgere un potenziale d'azione
- + Periodo refrattario relativo
Può insorgere un potenziale d'azione solo se lo stimolo è sopra soglia



La refrattarietà impedisce la fusione di due impulsi e permette la propagazione di impulsi separati

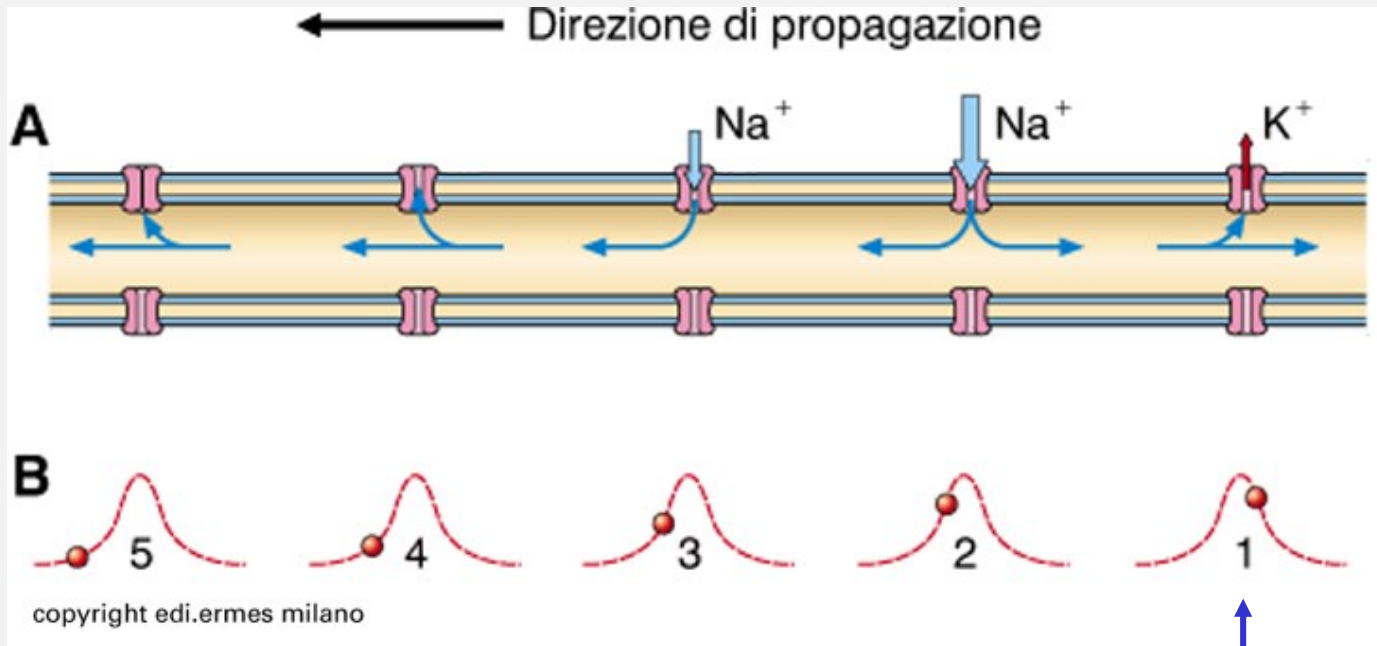
Periodi refrattari



Propagazione del potenziale d'azione

La corrente depolarizzante è dovuta all'ingresso di cariche positive.

Terminazioni
sinaptiche



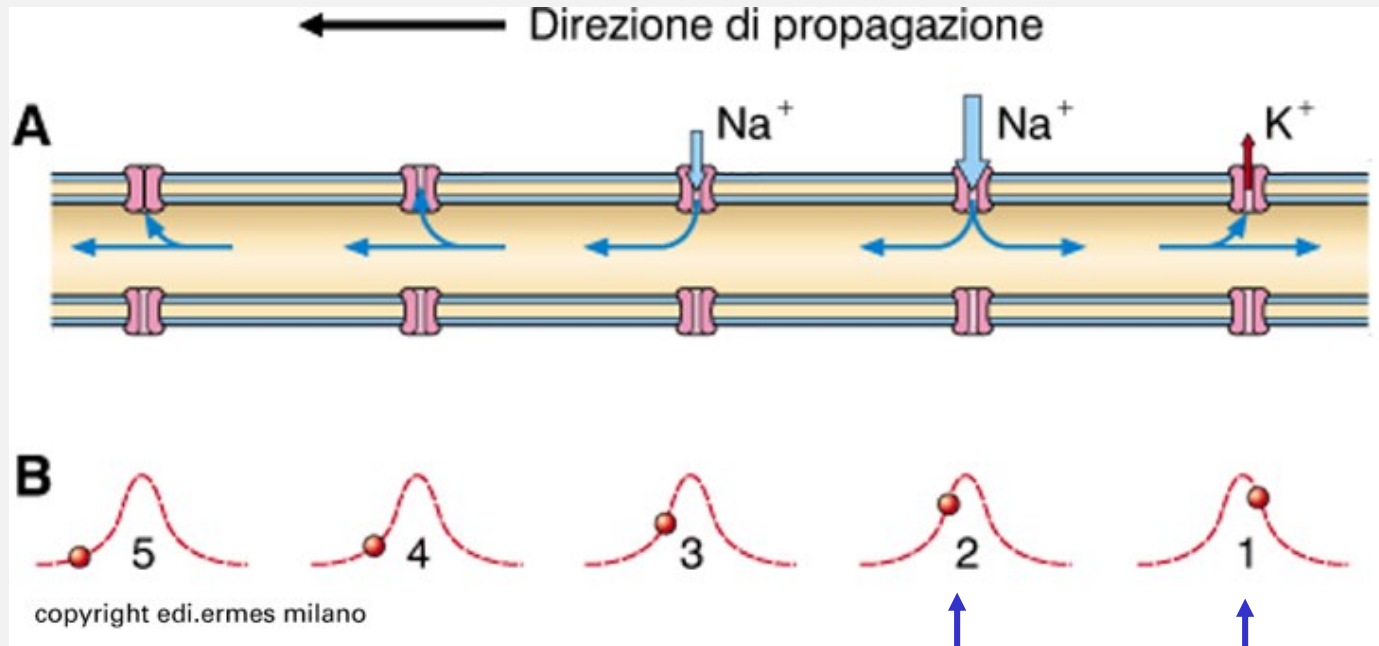
Monticolo
assonico

La membrana
comincia a
ripolarizzarsi

Propagazione del potenziale d'azione

La corrente depolarizzante è dovuta all'ingresso di cariche positive.

Terminazioni
sinaptiche



Monticolo
assonico

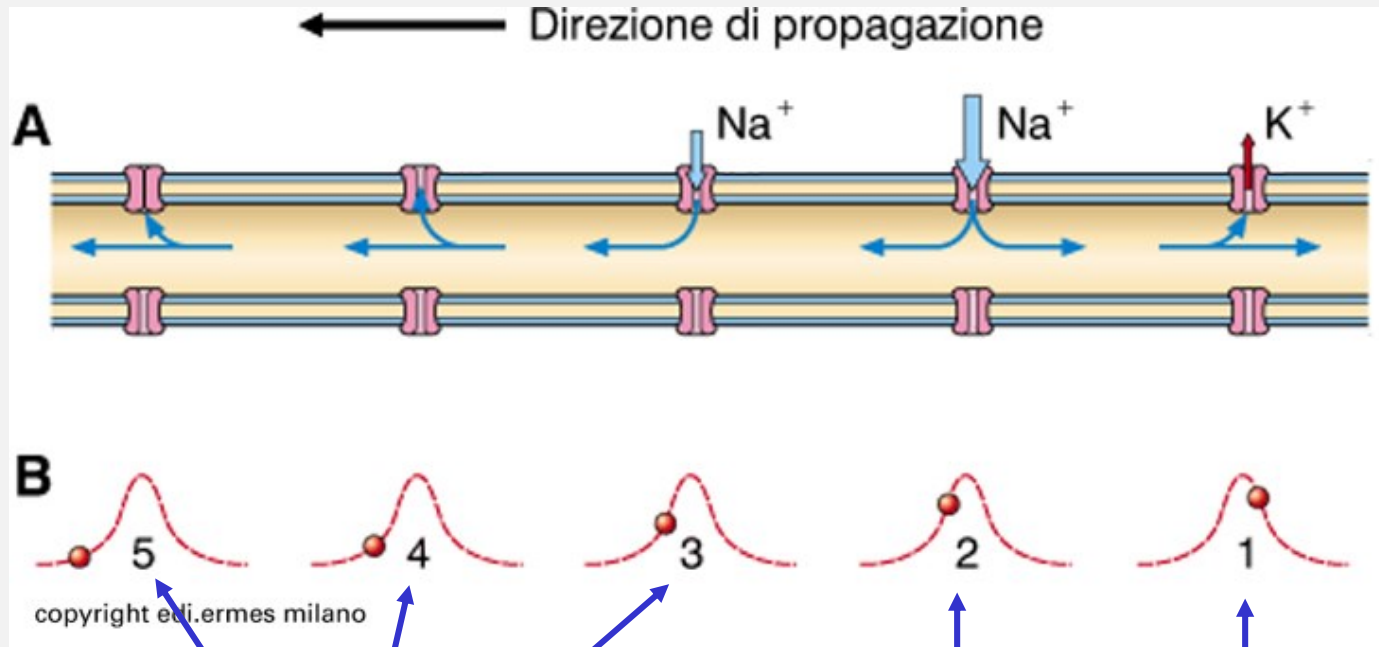
La membrana
raggiunge il picco
del potenziale

La membrana
comincia a
ripolarizzarsi

Propagazione del potenziale d'azione

La corrente depolarizzante è dovuta all'ingresso di cariche positive.

Terminazioni
sinaptiche



Monticolo
assonico

La membrana è in tre
successive fasi di
depolarizzazione

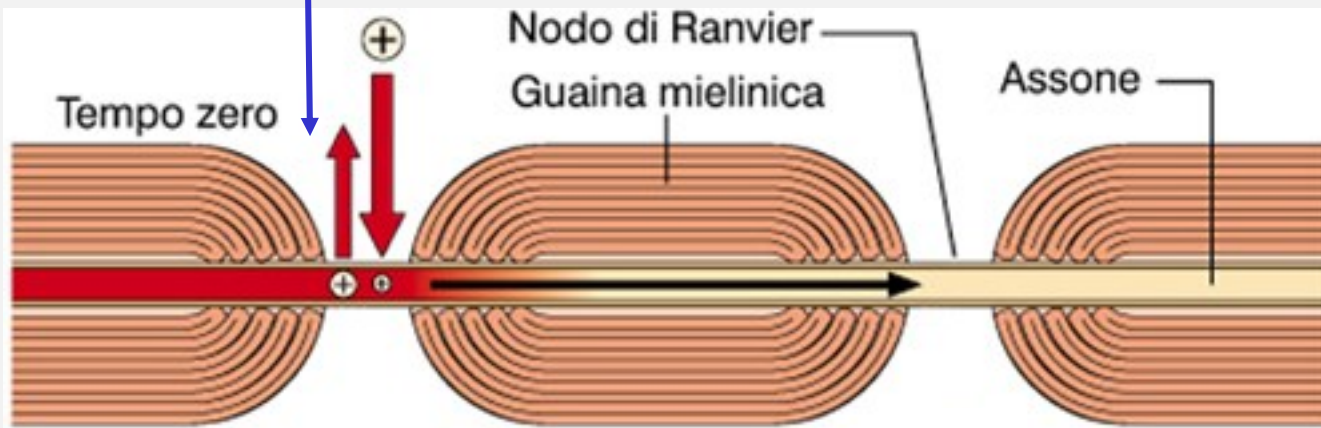
La membrana
raggiunge il picco
del potenziale

La membrana
comincia a
ripolarizzarsi

Conduzione saltatoria del potenziale d'azione

La membrana si depolarizza

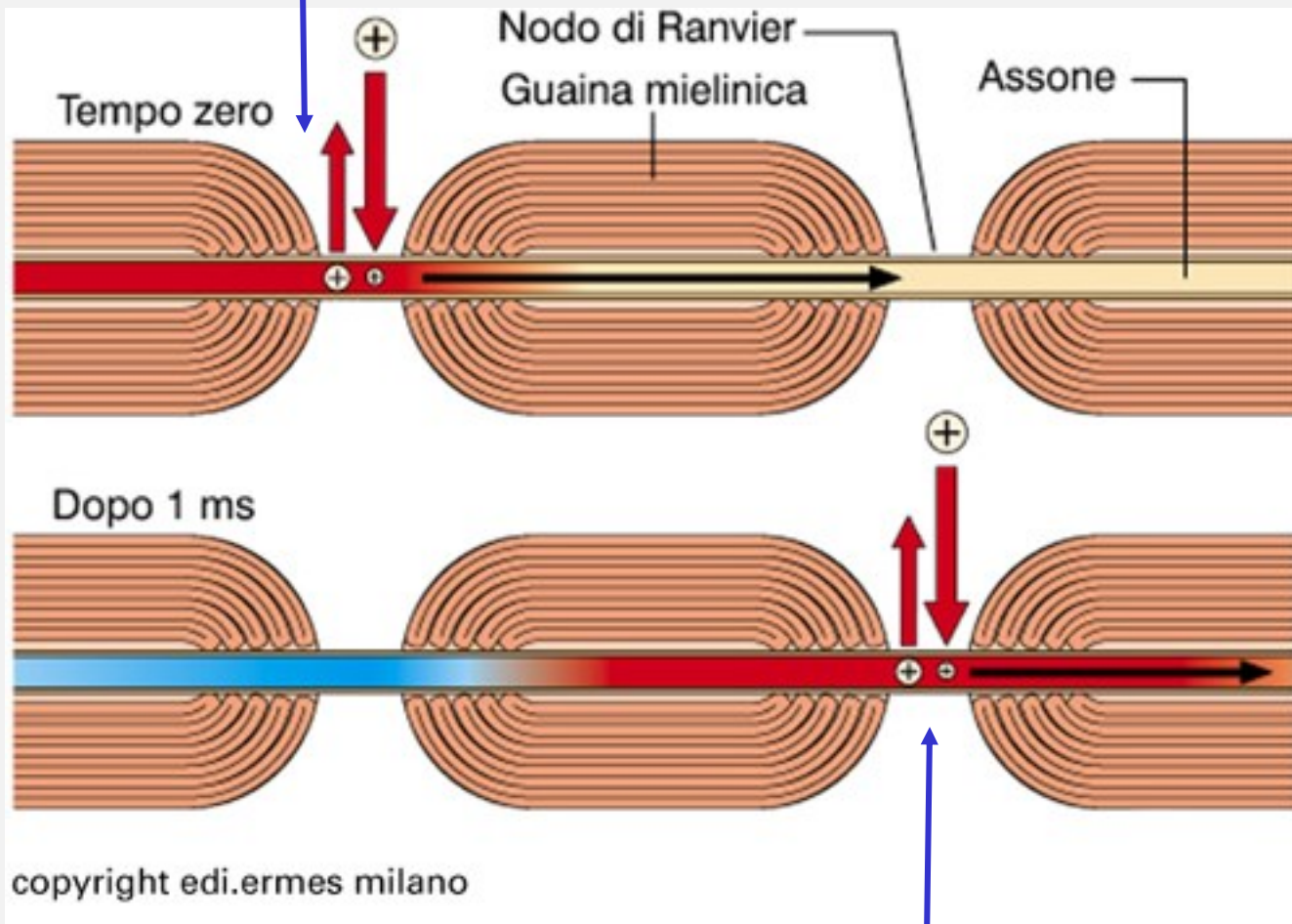
Direzione di propagazione



Conduzione saltatoria del potenziale d'azione

La membrana si depolarizza

Direzione di propagazione



La membrana si depolarizza

Sinapsi

Conduzione dei potenziali di membrana

Il potenziale di membrana si può propagare in due modi :



Sotto forma di potenziale locale

conduzione con decremento



Sotto forma di potenziale d'azione

conduzione senza decremento

Trasmissione sinaptica

Il termine sinapsi indica la connessione tra due neuroni, tra un neurone e una fibra muscolare (placca neuromuscolare) o tra un neurone e una cellula endocrina.

La sinapsi consiste di tre parti principali:



La membrana presinaptica

la membrana terminale dell'assone presinaptico



La fessura sinaptica

spazio che separa le due cellule



La membrana postsinaptica

la membrana cellulare della cellula postsinaptica

Trasmissione sinaptica

Il termine sinapsi indica la connessione tra due neuroni, tra un neurone e una fibra muscolare (placca neuromuscolare) o tra un neurone e una cellula endocrina.

Esistono due tipi di sinapsi:

- Le sinapsi elettriche

- Le sinapsi chimiche

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

La sinapsi consiste di tre parti principali:



La membrana presinaptica

la membrana terminale dell'assone presinaptico

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

La sinapsi consiste di tre parti principali:



La membrana presinaptica

la membrana terminale dell'assone presinaptico



La fessura sinaptica

spazio che separa i due neuroni (circa 16-30 nm)

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

La sinapsi consiste di tre parti principali:



La membrana presinaptica

la membrana terminale dell'assone presinaptico



La fessura sinaptica

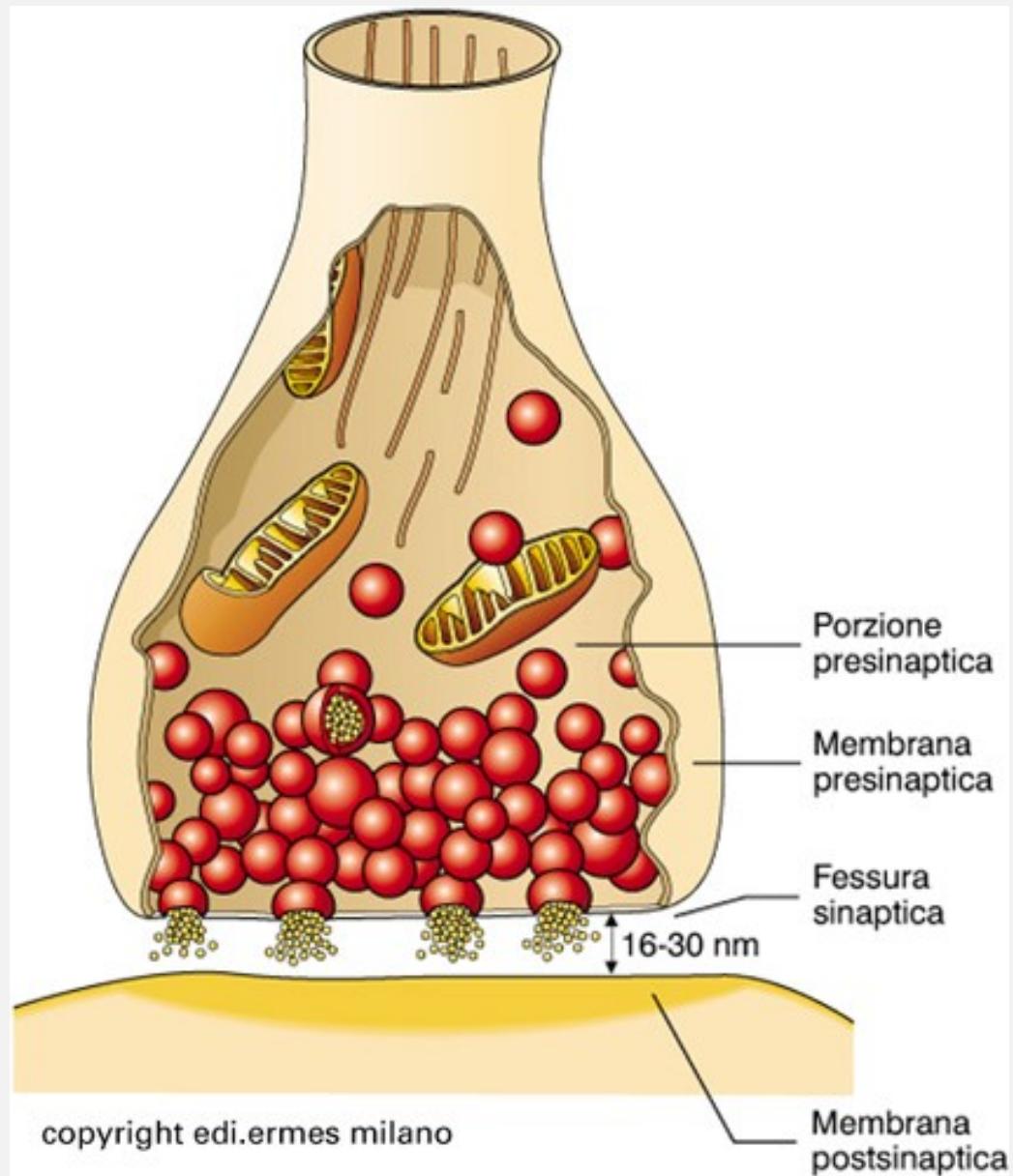
spazio che separa i due neuroni (circa 16-30 nm)



La membrana postsinaptica

la membrana cellulare dell'assone postsinaptico

Sinapsi chimiche



Meccanismo di azione nelle sinapsi chimiche



sintesi di un neurotrasmettitore



accumulo e rilascio di un neurotrasmettitore



interazione di un neurotrasmettitore col recettore



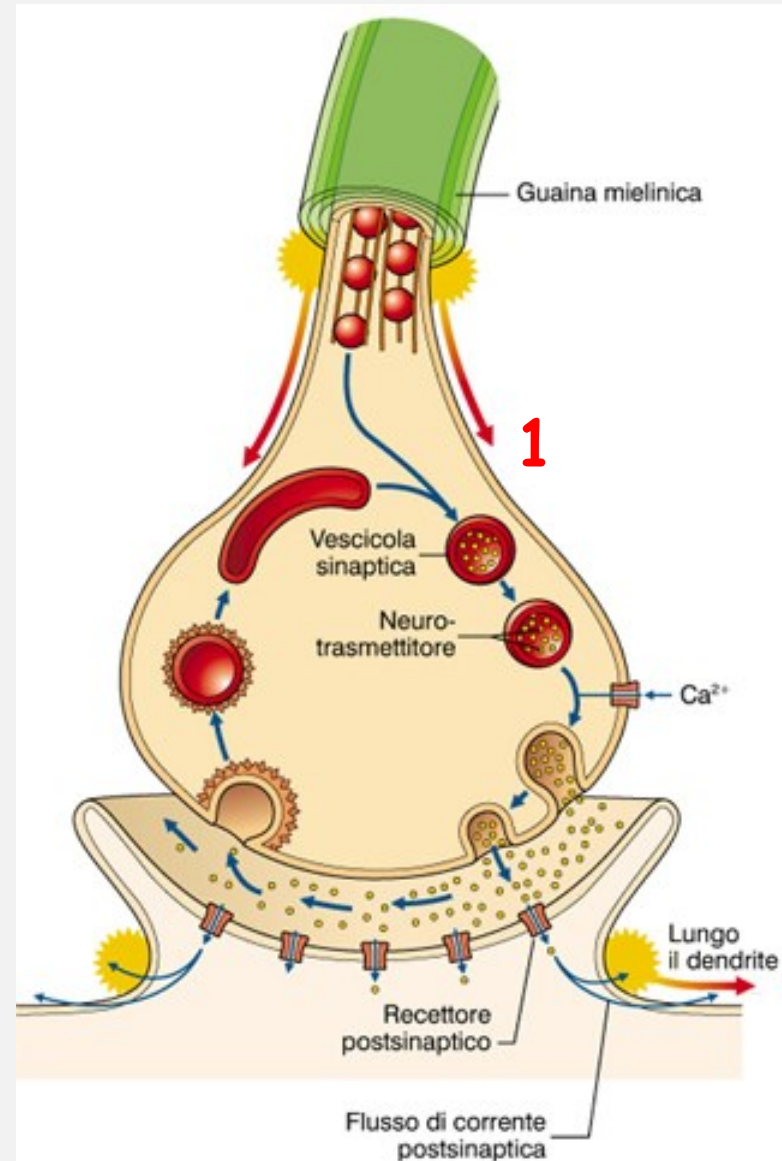
rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio sinaptico
(diffusione - degradazione enzimatica - ricaptazione)

Ritardo sinaptico: il tempo che intercorre tra l'insorgenza del potenziale d'azione e l'accoppiamento neurotrasmettitore-recettore .

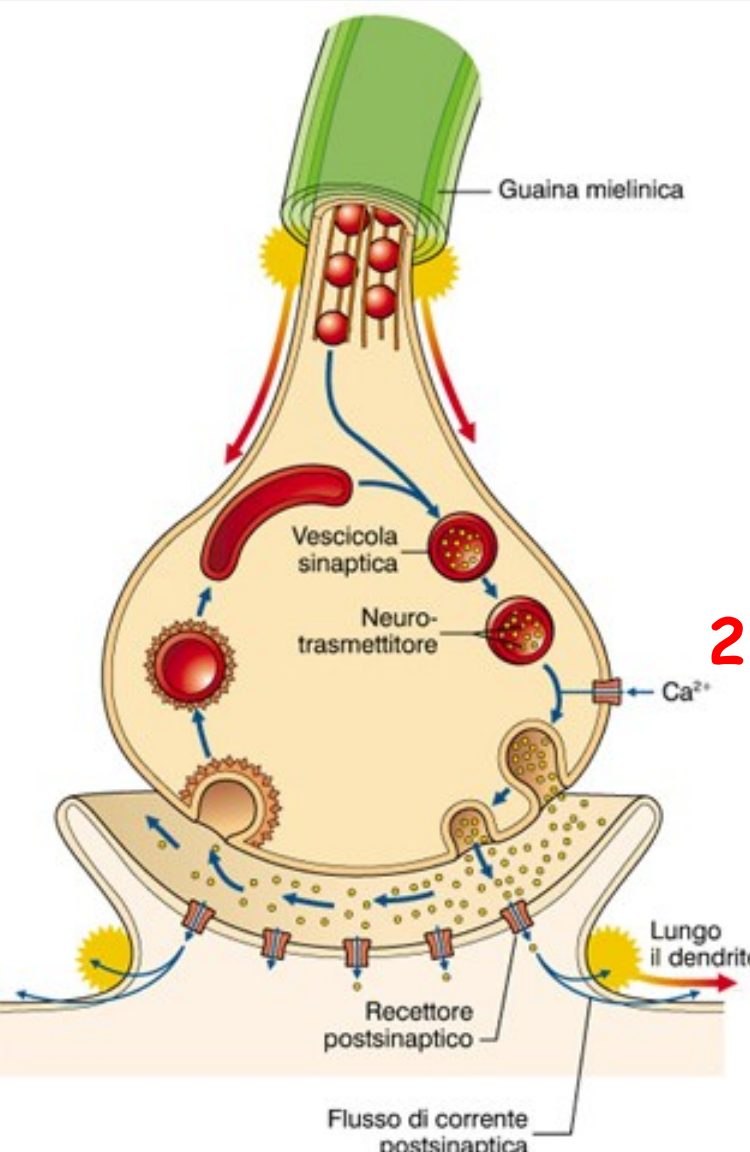
Varia tra 0.5 e 5 msec.

Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione



Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

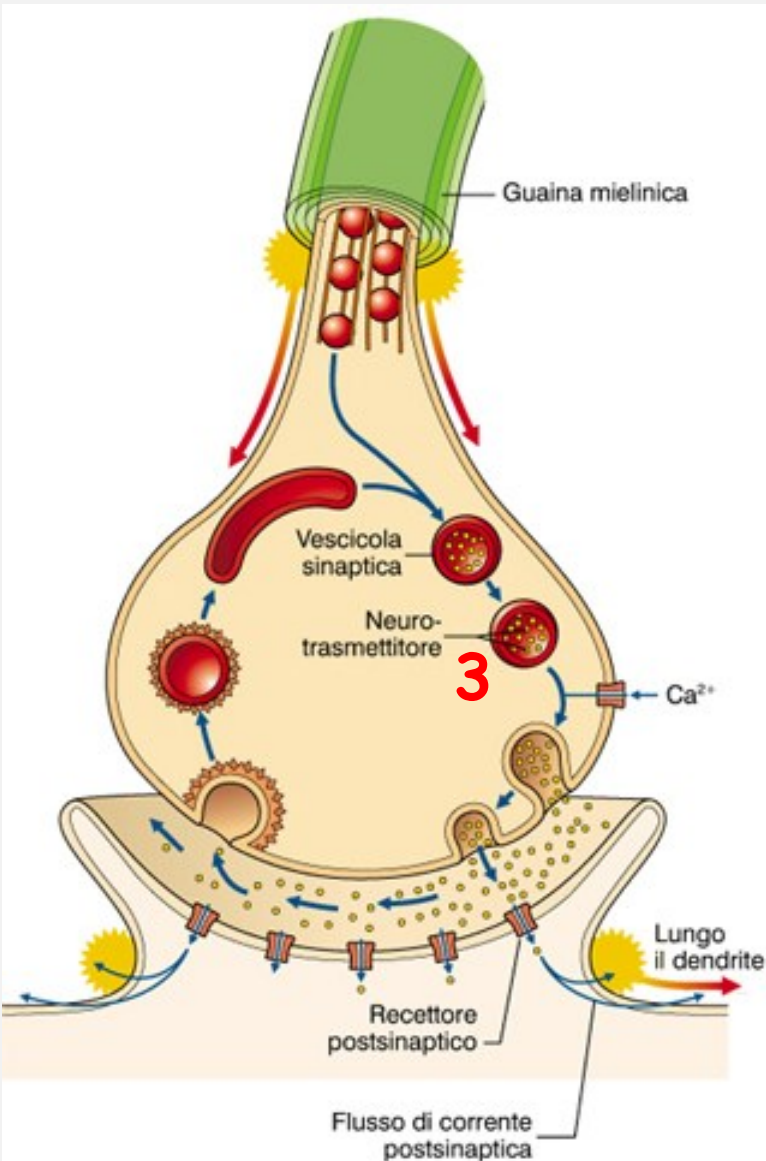


copyright edi.ermes milano

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano

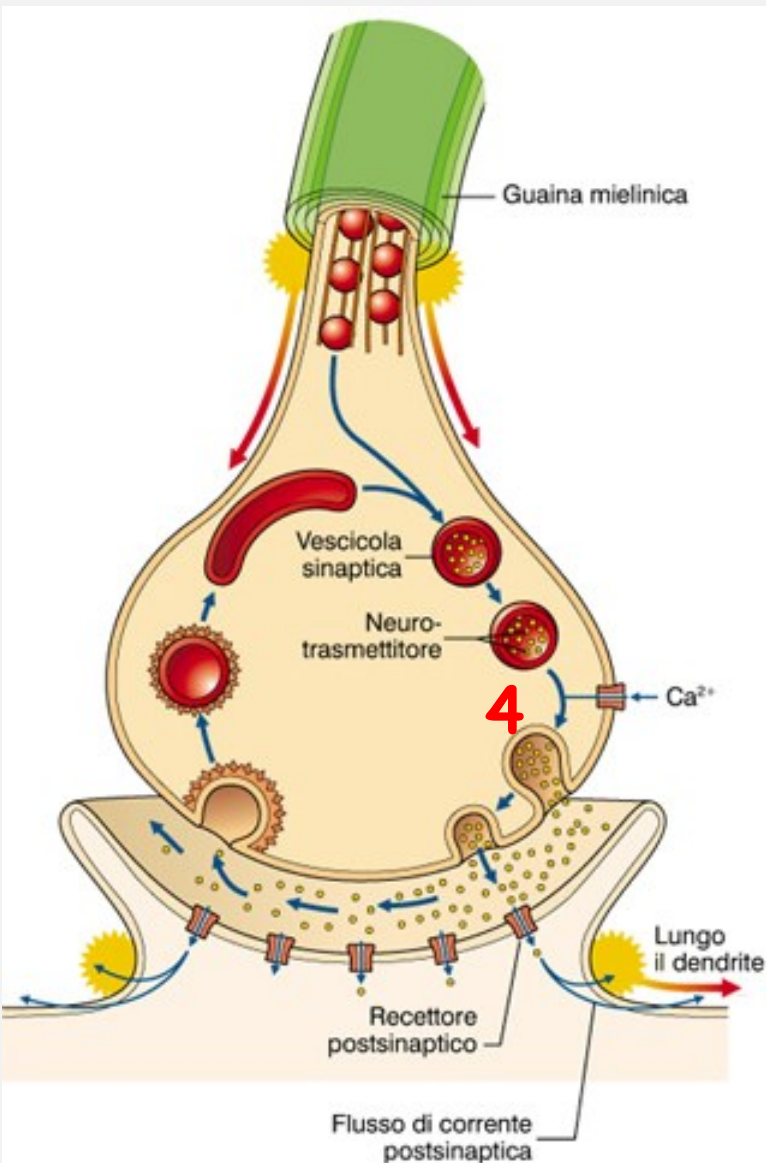
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica



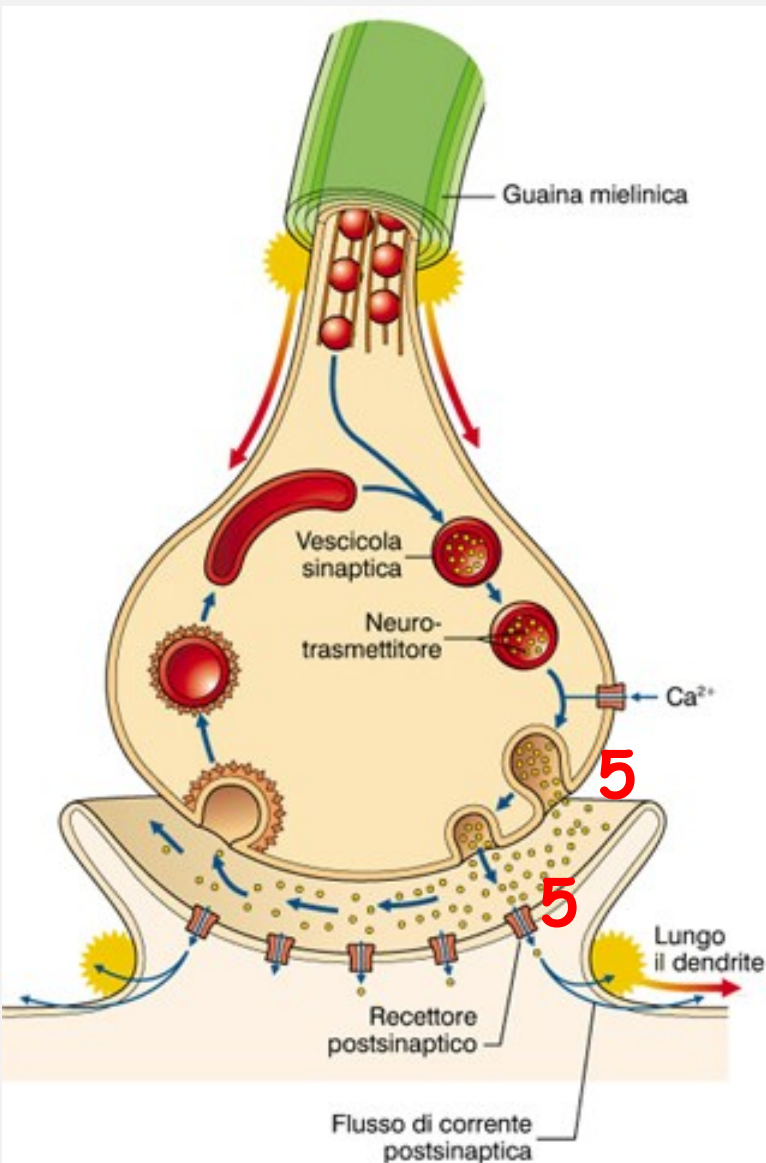
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica
4. Esocitosi delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica



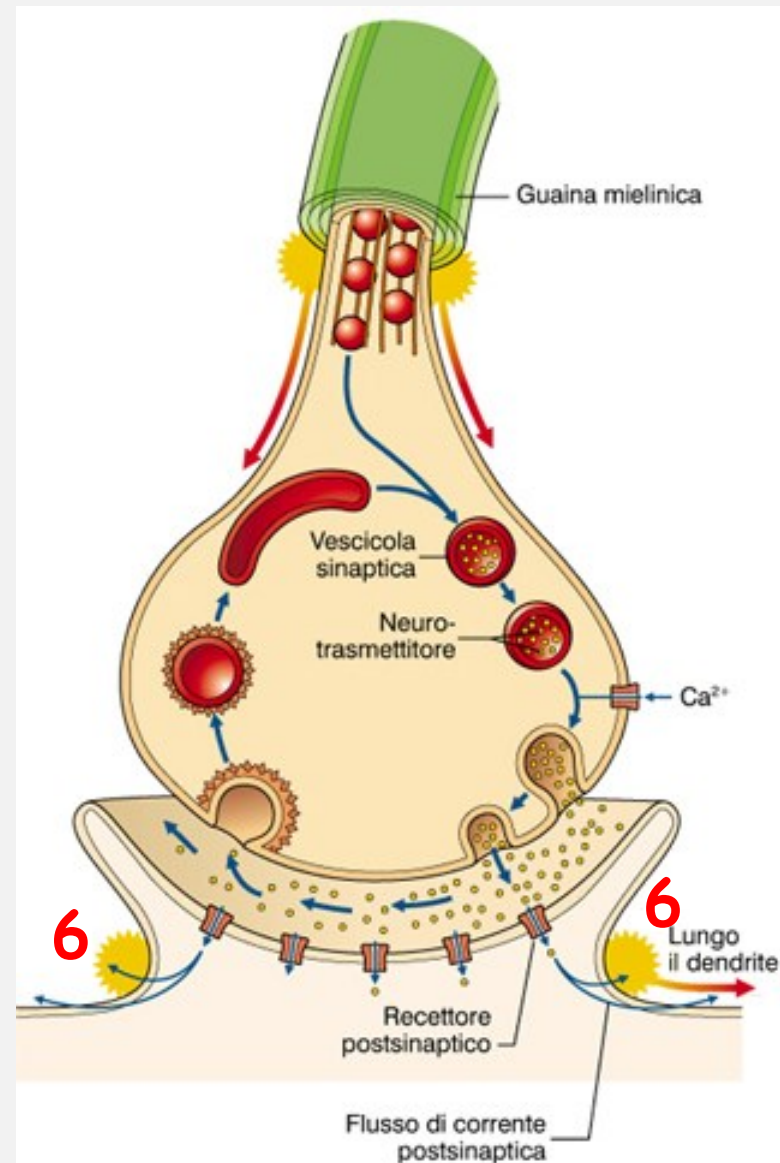
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica
4. Esocitosi delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica
5. I neurotrasmettitori diffondono fino a incontrare i recettori posti sulla membrana postsinaptica



Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica
4. Esocitosi delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica
5. I neurotrasmettitori diffondono fino a incontrare i recettori posti sulla membrana postsinaptica
6. Il neurotrasmettitore provoca, nella membrana postsinaptica, variazioni della conduttanza di uno o più ioni



Sinapsi elettriche

Nella sinapsi elettrica il passaggio dell'informazione consiste nel trasferimento della corrente elettrica per mezzo di ioni che attraversano le membrane di due cellule contigue.

Gli ioni passano attraverso canali specializzati non selettivi, le *gap junction*.

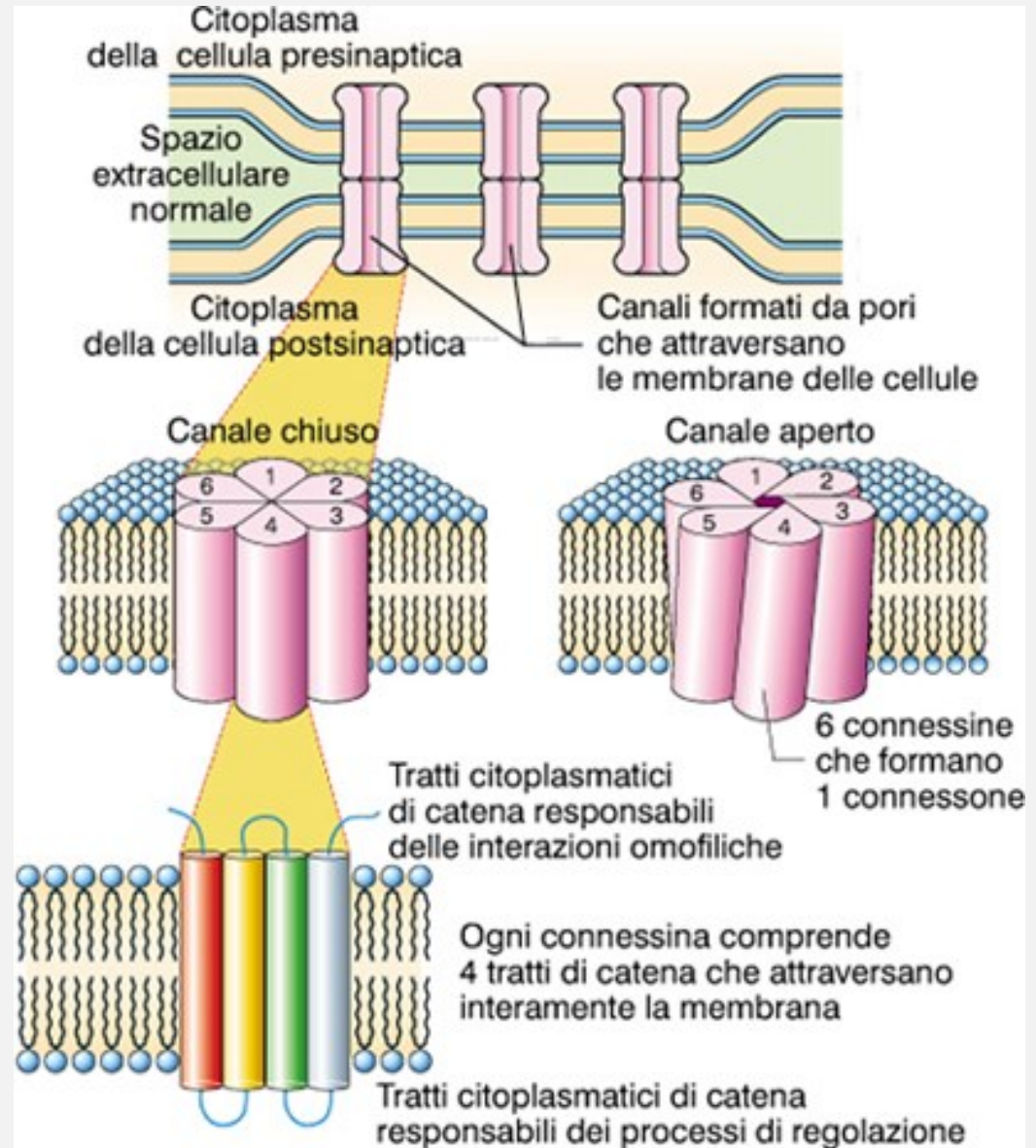
Questo tipo di trasmissione è detto *elettrotonico* e avviene senza ritardo sinaptico.

Sinapsi elettriche

Nella sinapsi elettrica il passaggio dell'informazione consiste nel trasferimento della corrente elettrica per mezzo di ioni che attraversano le membrane di due cellule contigue.

Gli ioni passano attraverso canali specializzati non selettivi, le *gap junction*.

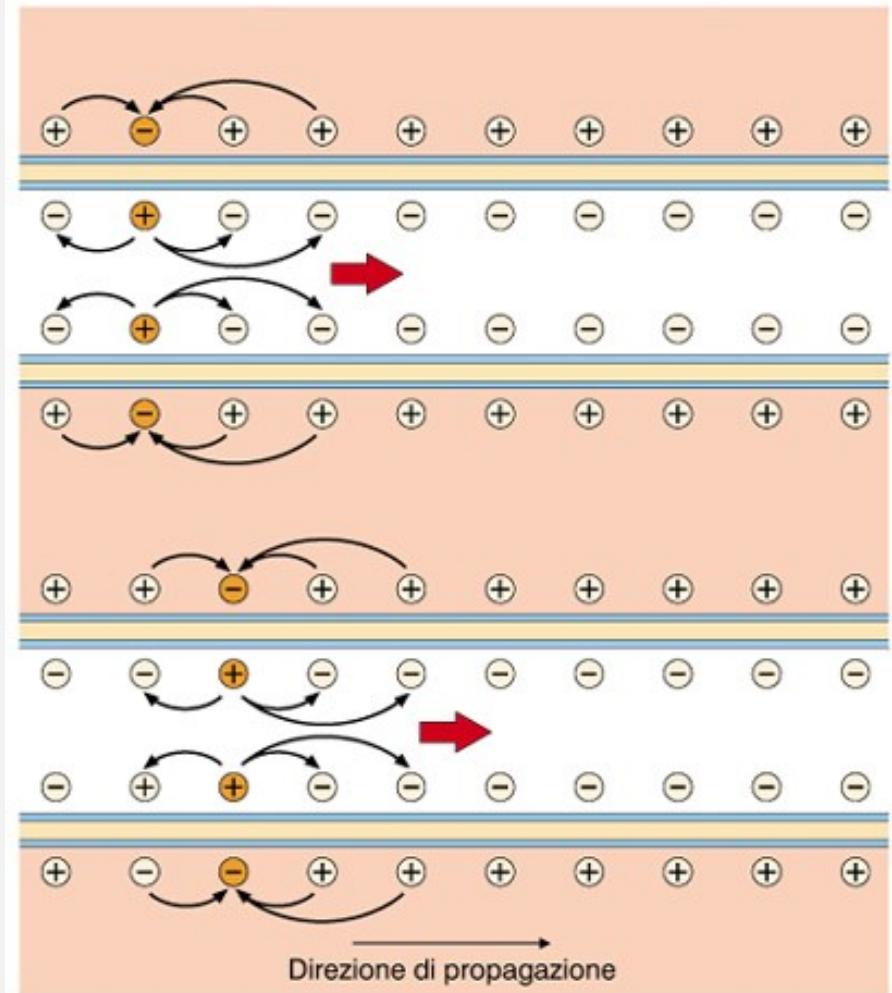
Questo tipo di trasmissione è detto *elettrotonico* e avviene senza ritardo sinaptico.



Potenziale locale (o elettrotonico)

I potenziali locali si instaurano in seguito a variazioni sottosoglia del potenziale di membrana e si propagano in modo elettrotonico passivo.

La corrente, determinata dal flusso ionico, entra nella membrana plasmatica e si propaga nel citoplasma fino ad incontrare i canali di membrana da cui esce e chiude il circuito locale *ad anello*.

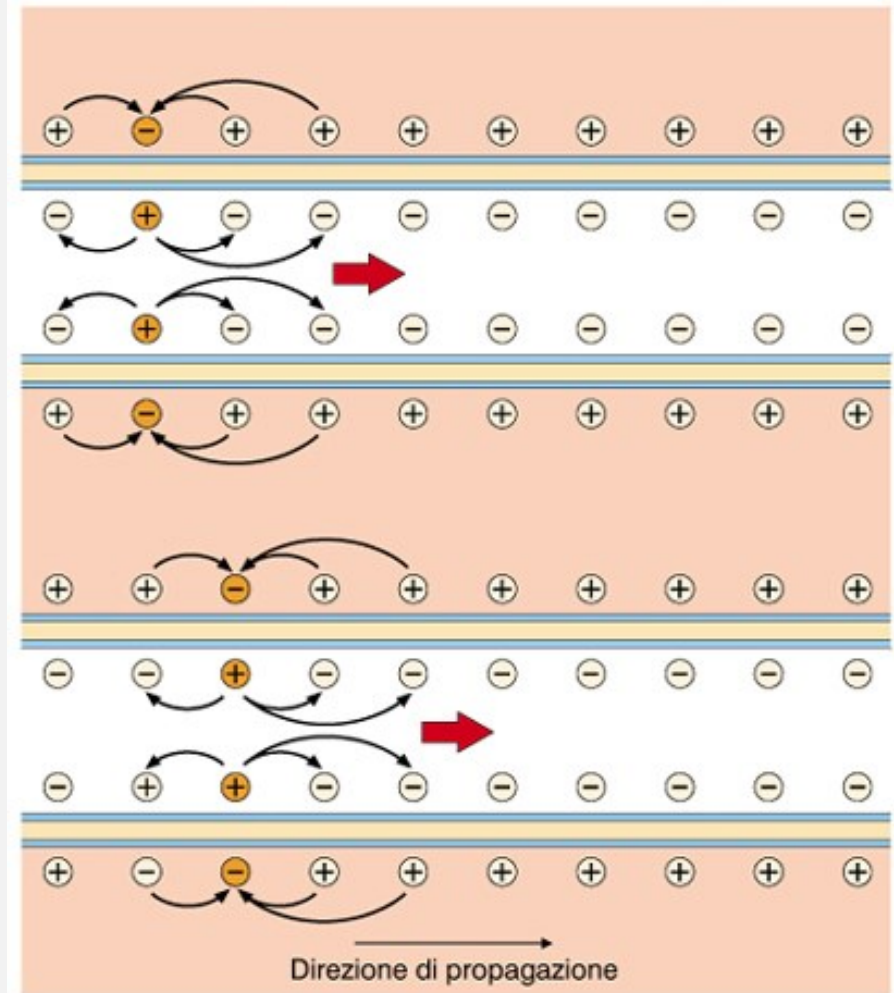


Potenziale locale (o elettrotonico)

I potenziali locali si instaurano in seguito a variazioni sottosoglia del potenziale di membrana e si propagano in modo elettrotonico passivo.

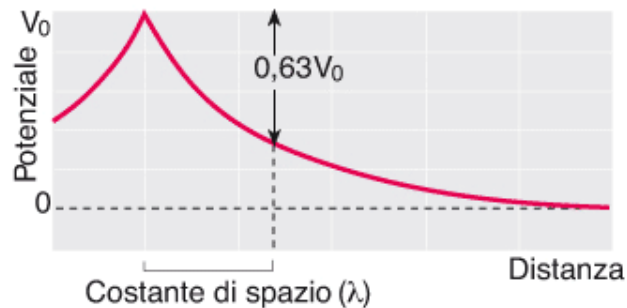
La corrente, determinata dal flusso ionico, entra nella membrana plasmatica e si propaga nel citoplasma fino ad incontrare i canali di membrana da cui esce e chiude il circuito locale *ad anello*.

Tale circuito genera nella parte adiacente della membrana uno stimolo depolarizzante o iperpolarizzante (a seconda dei canali voltaggio-dipendenti attivati), quindi una corrente che determinerà un altro circuito locale e così via.



Caratteristiche del potenziale locale (o elettrotonico)

- ▶ Si propaga con decremento;
- ▶ Si genera nel soma (o pirenoforo) e nei dendriti;
- ▶ E' graduato, cioè usa variazioni di ampiezza, entità e forma del segnale per comunicare il tipo di informazione.



Caratteristiche del potenziale d'azione

- Si propaga senza decremento;
- Si genera nel monticolo assonico (o cono di emergenza);
- Presenta periodi di refrattarietà (assoluta e relativa);
- Non è un graduato, cioè l'ampiezza, l'entità e la forma del segnale non variano. Usa variazioni di frequenza di scarica per comunicare l'informazione.

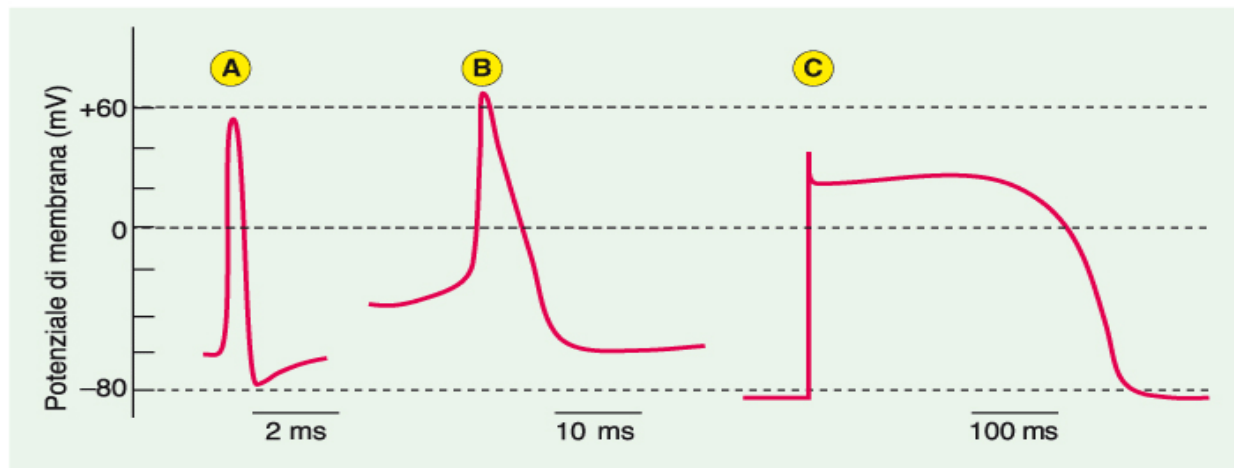


Figura 4.7

Esempi di potenziali d'azione di tre tipi di cellule eccitabili diverse: **(A)** motoneurone; **(B)** cellula cromaffine della midollare surrenale; **(C)** cellula di muscolo ventricolare cardiaco.

Differenza tra sinapsi chimiche ed elettriche

Sinapsi chimiche:

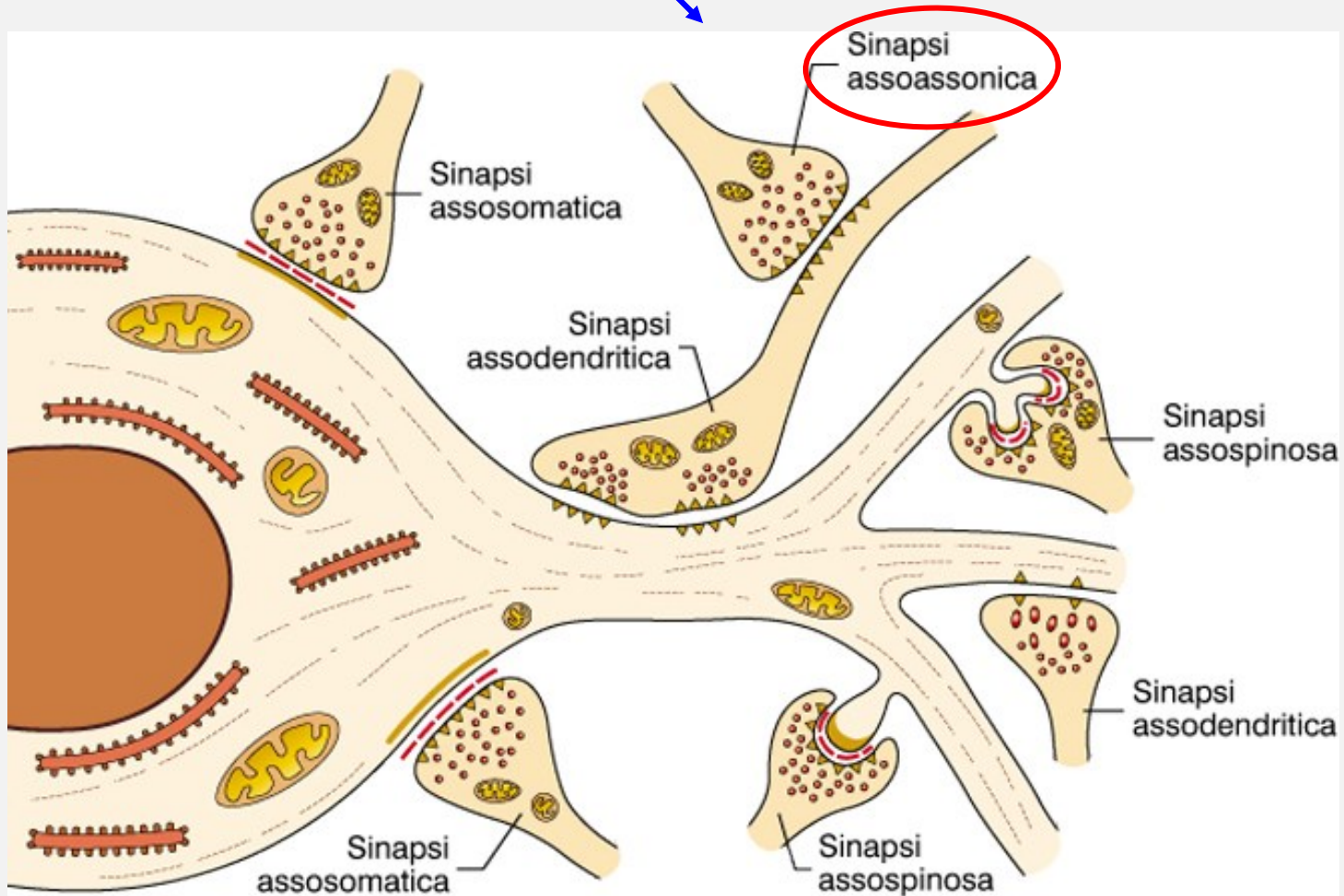
Lo stimolo passa dalla membrana presinaptica a quella postsinaptica mediante il rilascio di un neurotrasmettitore nella fessura sinaptica (16-30 nm).

Sinapsi elettriche:

Lo stimolo passa dalla membrana presinaptica a quella postsinaptica attraverso specifici canali detti gap junction, che mettono in diretta comunicazione le due membrane. Questo è possibile poiché la fessura sinaptica ha uno spessore di 4-5 nm.

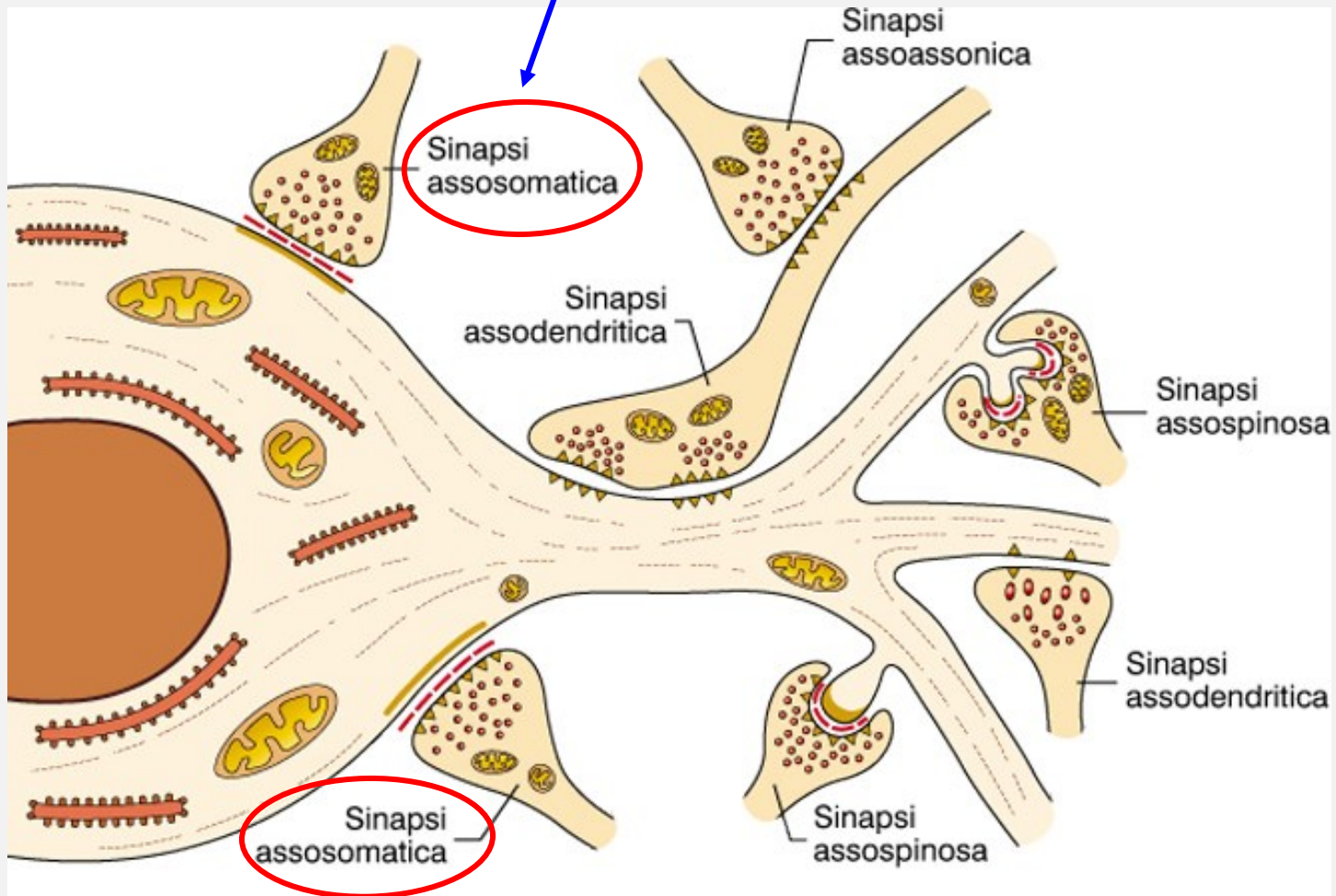
Tipi di sinapsi

Assoassonica: sinapsi tra due assoni



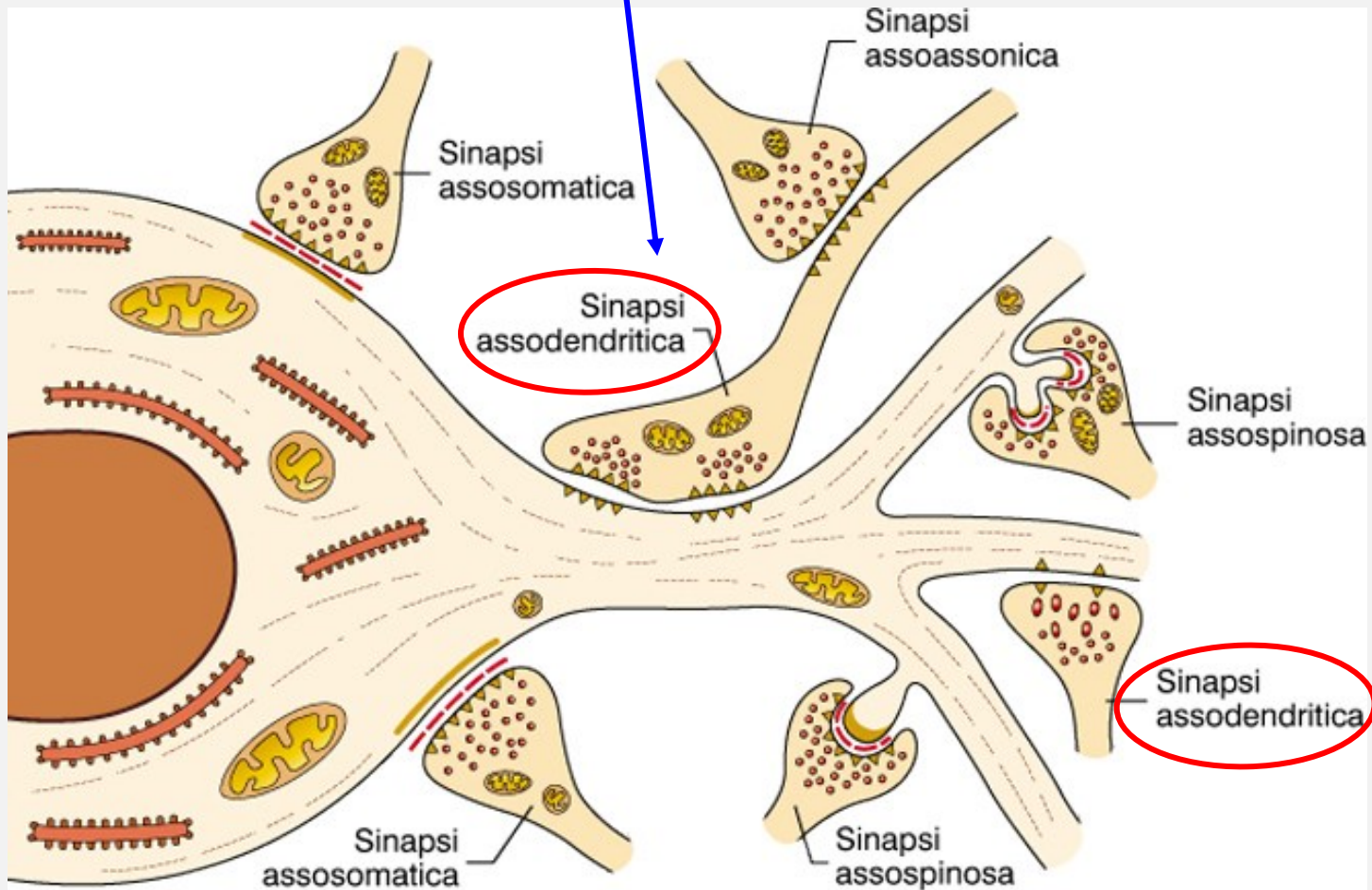
Tipi di sinapsi

Assosomatica: sinapsi tra assone e soma



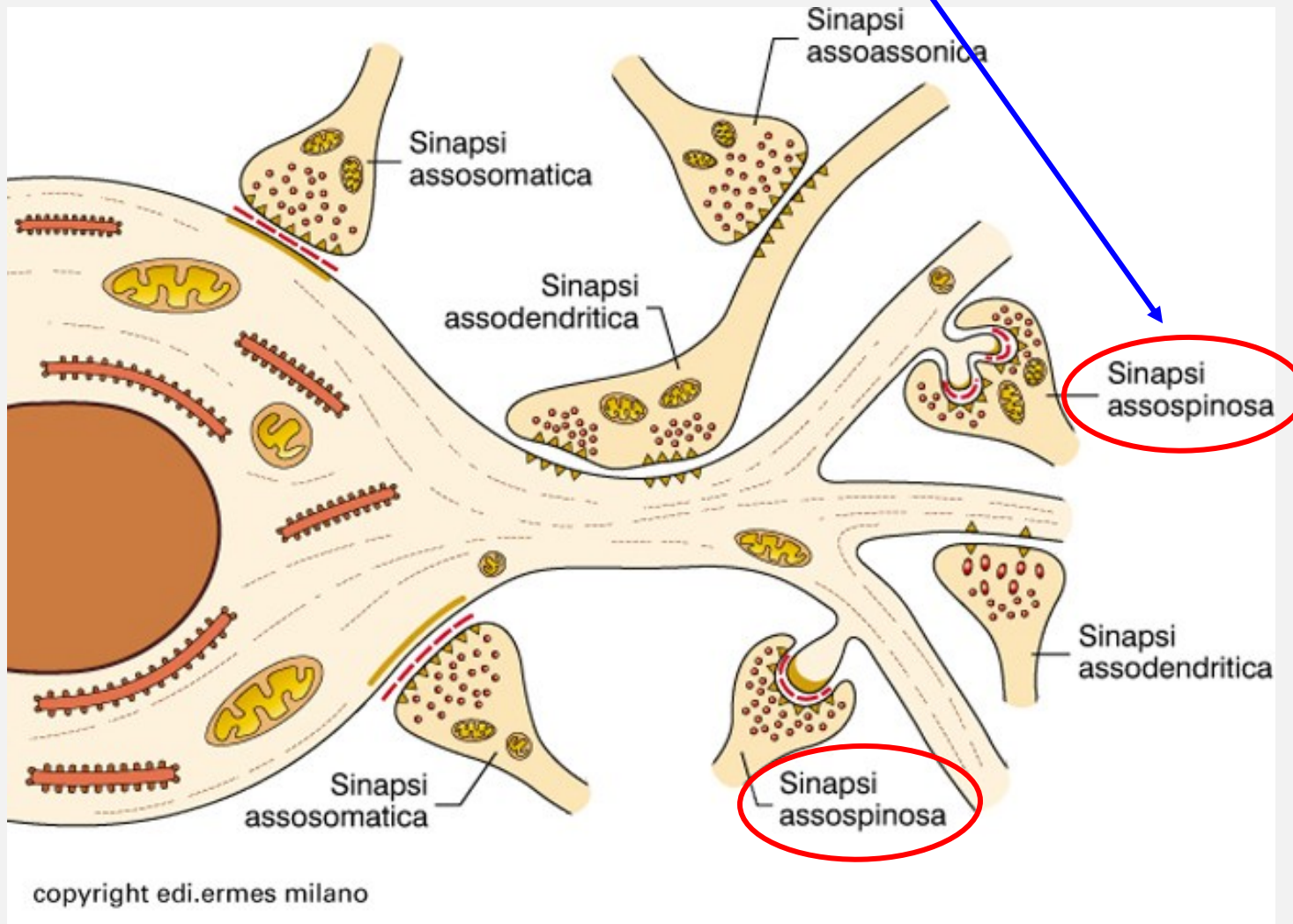
Tipi di sinapsi

Assodendritica: sinapsi tra assone e dendrite



Tipi di sinapsi

Assospinosa: sinapsi tra assone e una spina



Principali neurotrasmettitori

- ✓ acetilcolina (ACh)
- ✓ dopamina (DA)
- ✓ noradrenalina (NA)
- ✓ adrenalina (A)
- ✓ serotonina (5'-HT)
- ✓ glutammato (Glu)
- ✓ glicina (Gly)
- ✓ acido γ -amino-butirrico (GABA)
- ✓ oppioidi endogeni (encefaline, endorfine, dinorfine)

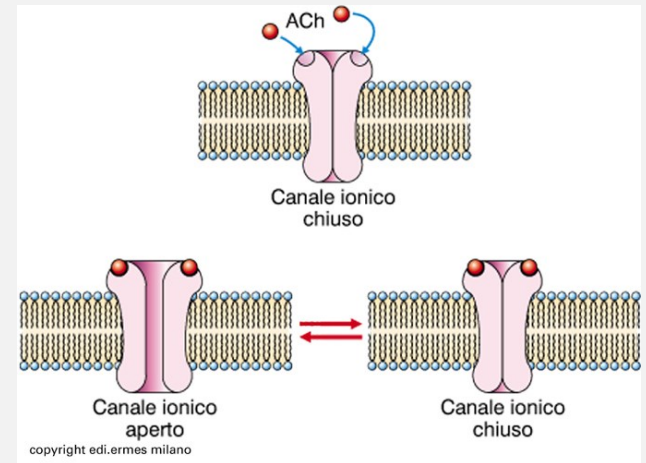
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

Ci sono due tipi di recettori:



Recettori ionotropi

Il legame del neurotrasmettitore al recettore apre direttamente un canale ionico.



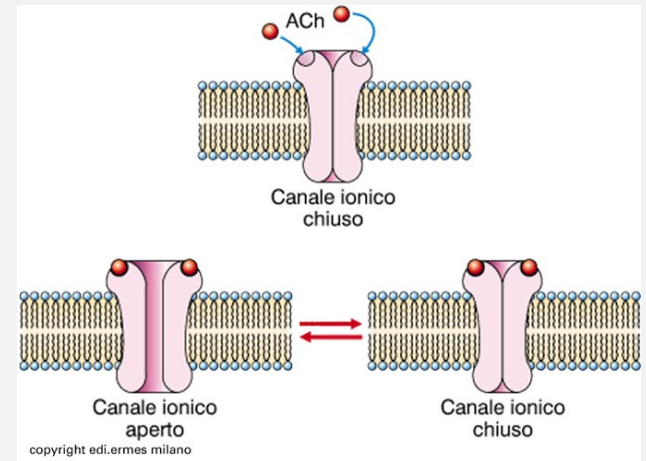
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

Ci sono due tipi di recettori:



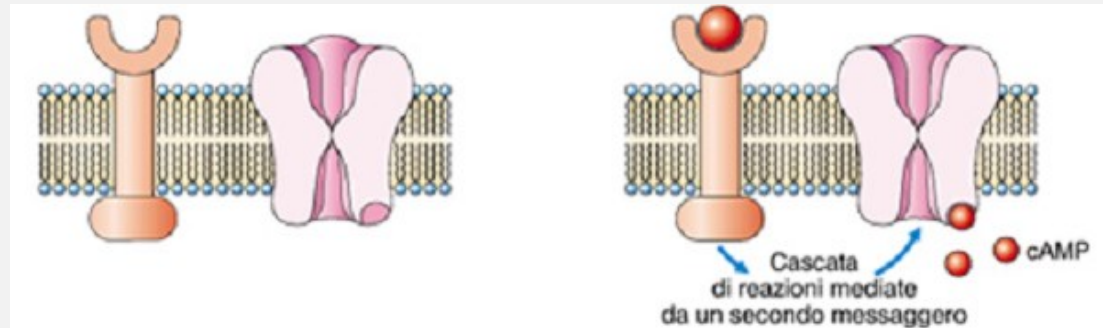
Recettori ionotropi

Il legame del neurotrasmettitore al recettore apre direttamente un canale ionico.



Recettori metabotropi

Il legame del neurotrasmettitore al recettore crea una cascata di reazioni metaboliche intracellulari (secondi messaggeri) che portano all'apertura di un canale ionico "dall'interno".



Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

L'attivazione dei recettori ionotropi non genera nel neurone postsinaptico un potenziale d'azione.

Le variazioni del potenziale postsinaptico prendono il nome di:

- Potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP)
causa una depolarizzazione
- Potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP)
causa una iperpolarizzazione

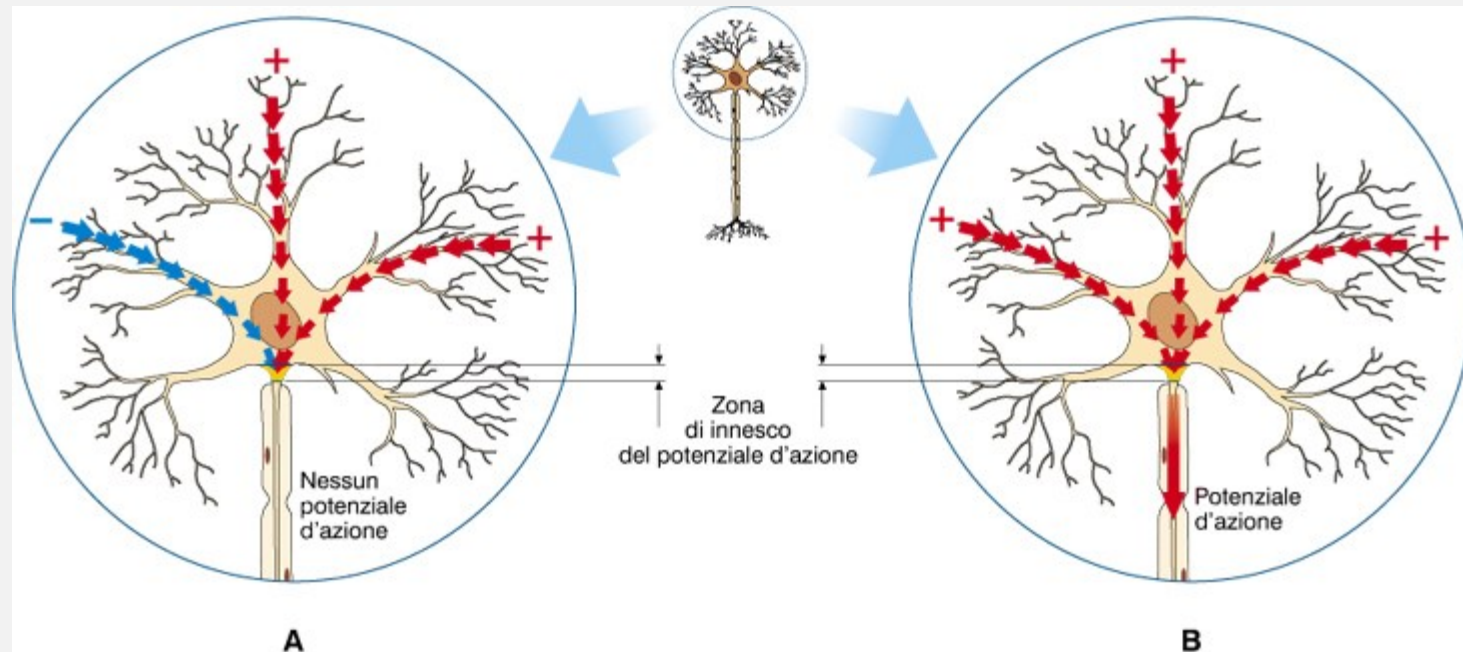
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

La variazione di potenziale indotta è la conseguenza dell'attivazione di canali ionici specifici; in genere EPSP è la conseguenza di un aumento di permeabilità per Na^+ , mentre IPSP per K^+ e Cl^- .

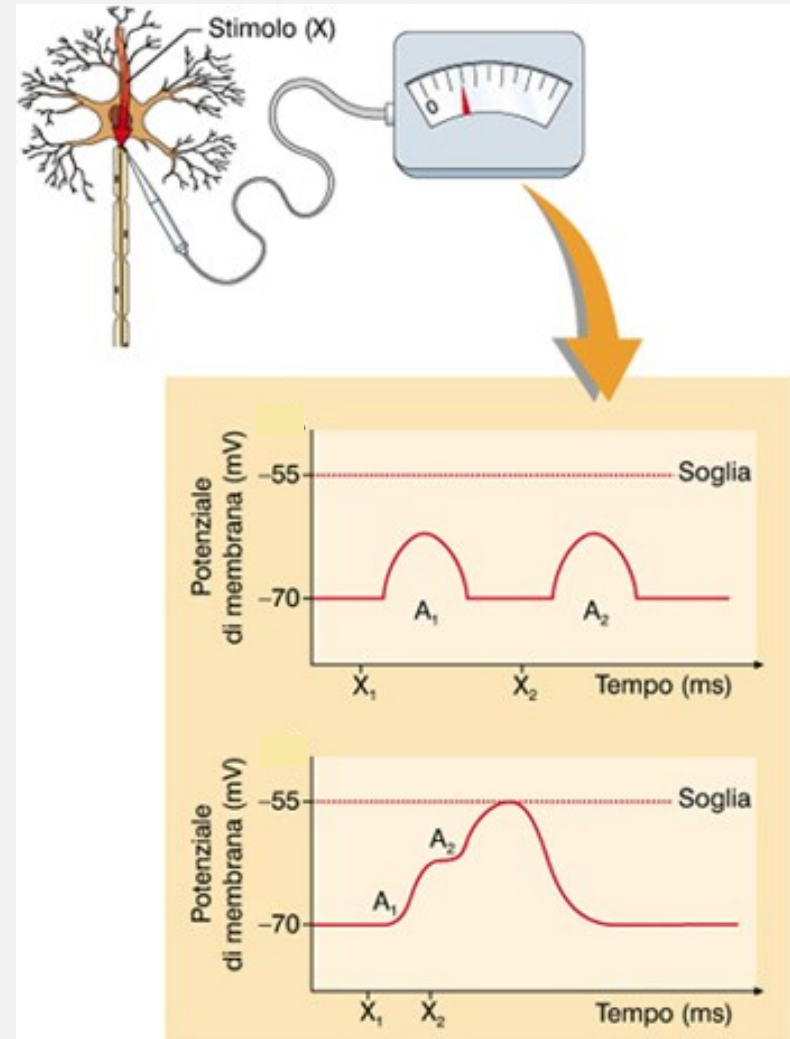
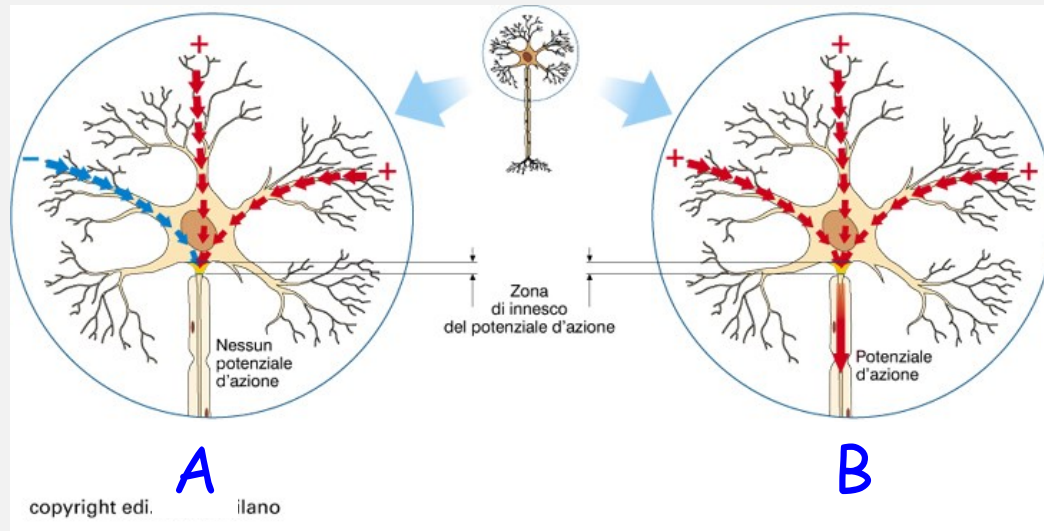
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

La variazione di potenziale indotta è la conseguenza dell'attivazione di canali ionici specifici; in genere EPSP è la conseguenza di un aumento di permeabilità per Na^+ , mentre IPSP per K^+ e Cl^- .

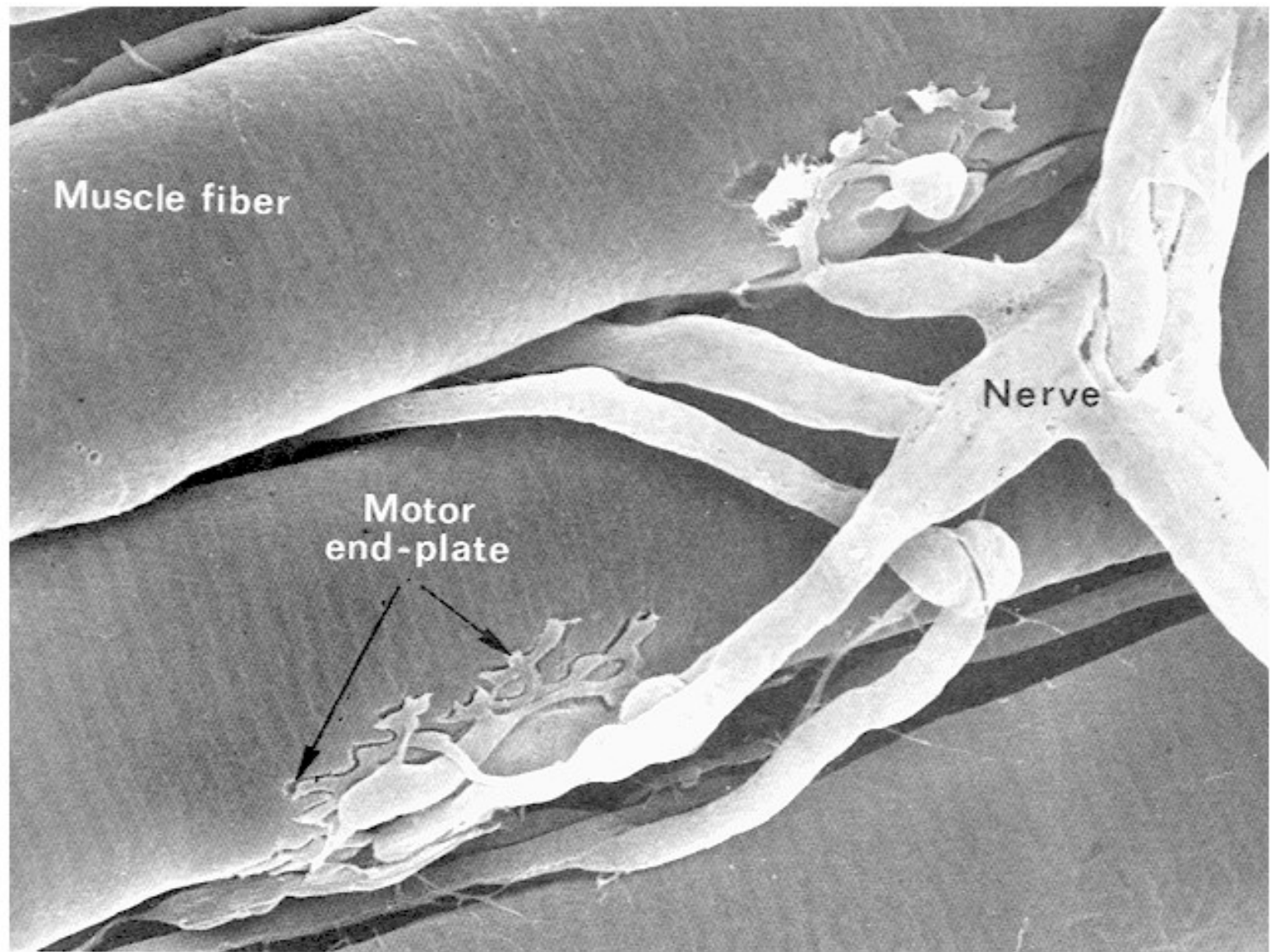
I potenziali postsinaptici si possono sommare sia temporalmente (frequenza di scarica elevata) che spazialmente (più terminazioni attivate).



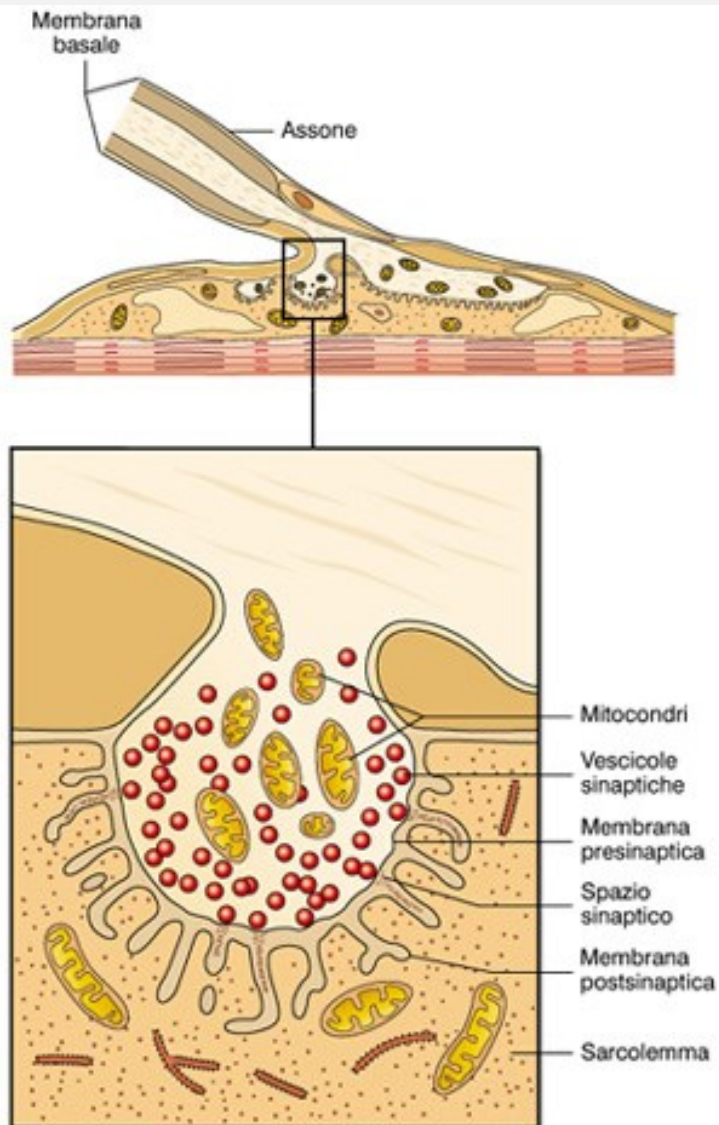
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica



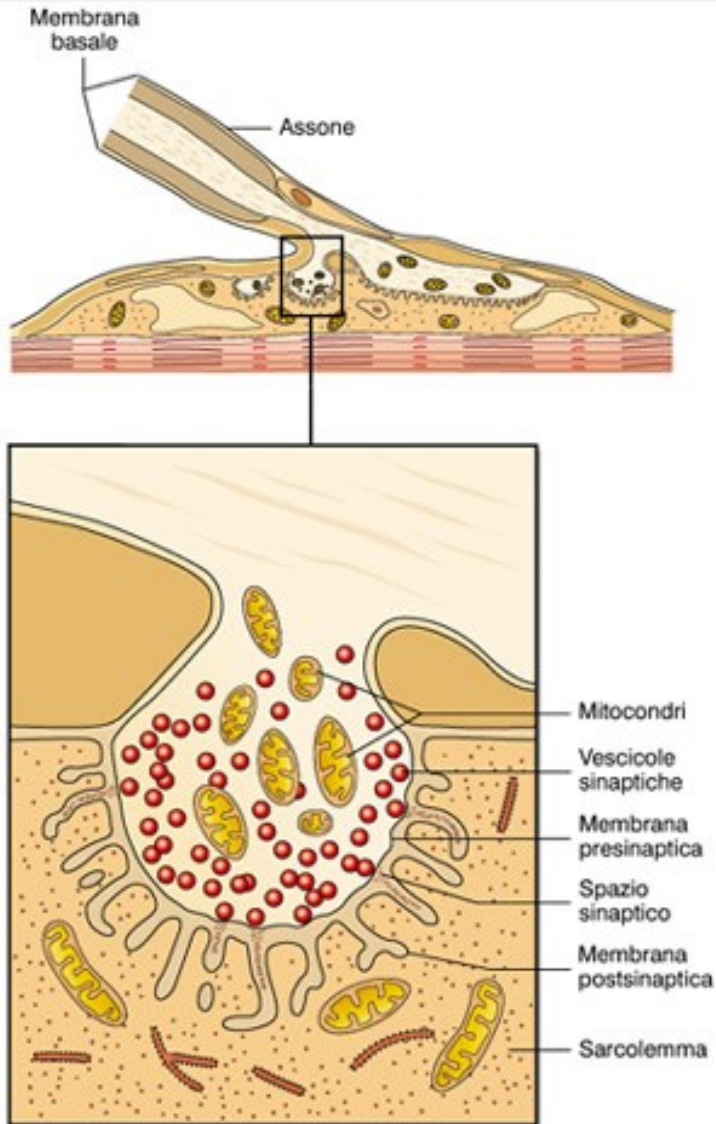
Sinapsi neuromuscolare (o placca neuromuscolare)



Sinapsi neuromuscolare (o placca neuromuscolare)



Sinapsi neuromuscolare (o placca neuromuscolare)



copyright edi.ermes milano

Il neurotrasmettitore utilizzato in questo tipo di sinapsi è l'acetilcolina (ACh) che attiva i recettori ionotropi. Di conseguenza si aprono canali ionici non selettivi che fanno passare ioni K^+ e Na^+ .

Questo EPSP viene detto potenziale di placca ed è sufficiente a generare un potenziale d'azione.

Ogni potenziale d'azione in un motoneurone crea un potenziale d'azione in una fibra muscolare.

Sinapsi viscerale

Le sinapsi tra motoneurone e muscolo scheletrico sono sempre eccitatorie, mentre le sinapsi del s.n.a. possono eccitare o inibire direttamente l'organo bersaglio.

Una particolare caratteristica del s.n.a. è rappresentata dal possedere un'attività tonica di base. Questo permette a ciascuna divisione del s.n.a. di controllare un determinato organo bersaglio da sola, poiché, aumentando o riducendo il livello di attività tonica, l'organo innervato può essere, rispettivamente, stimolato o inibito.

Sommario

Argomenti principali del sistema nervoso

✓ Origine del potenziale di riposo

Potenziale di equilibrio K^+ e Potenziale di equilibrio Na^+

Equazione di Nernst

✓ Potenziale di membrana

Equazione di Goldman

✓ Potenziale d'azione

✓ Sinapsi

✓ Potenziali locali