

## FISIOLOGIA

### CAPITOLO 1

#### ORGANIZZAZIONE FUNZIONALE DEL CORPO UMANO E CONTROLLO DELL'AMBIENTE ESTERNO

##### Le cellule come unità viventi dell'organismo

L'unità vivente fondamentale dell'organismo umano è la **cellula**. Ogni organo è costituito da numerose cellule diverse tenute insieme da numerose **strutture intercellulari di sostegno**.

Ogni tipo di cellula è **specializzata** per svolgere una o poche **funzioni specifiche**.

L'intero organismo contiene circa **35-40 trilioni di cellule**.

Le numerose cellule dell'organismo, sebbene spesso differiscano molto tra loro, condividono alcune **caratteristiche fondamentali**: ad esempio, l'ossigeno si combina con carboidrati, grassi e proteine per produrre l'energia necessaria al funzionamento di tutte le cellule.

Oltre alle cellule umane, nel corpo vivono **trilioni di microbi** presenti sulla pelle, nella bocca, nell'intestino, nel naso. Queste comunità di microrganismi, spesso chiamati **microbiota**, possono causare **malattie**, ma il più delle volte vivono in **armonia** con i loro ospiti umani e forniscono **funzioni vitali** per la **sopravvivenza** degli stessi.

##### Il liquido extracellulare. Il "mezzo interno"

Nell'uomo adulto, circa il **60%** del corpo è costituito dai **liquidi** formati da una **soluzione acquosa di ioni e altre sostanze**. La maggior parte dell'acqua corporea si trova all'**interno delle cellule** e costituisce il **liquido intracellulare**, mentre circa **1/3** si trova nell'**ambiente esterno** alle cellule ed è chiamato **liquido extracellulare**, questo è in continuo movimento nel nostro organismo, viene rapidamente **trasportato** nel sangue circolante e continuamente **scambiato** tra sangue e liquido interstiziale, mediante un processo di **diffusione**, attraverso le pareti dei capillari sanguigni. In esso sono contenuti **ioni e nutrienti** necessari alle cellule per il **mantenimento della vita cellulare**.

##### Differenze tra liquido extracellulare e intracellulare

- Il **liquido extracellulare** contiene grandi quantità di **ioni sodio, cloro e bicarbonato**, oltre a **sostanze nutrienti** per le cellule, quali **ossigeno, glucosio, acidi grassi e aminoacidi**. Contiene anche **anidride carbonica**, che deve essere trasportata dalle cellule ai **polmoni** per essere **eliminata**, e altri **prodotti del catabolismo cellulare**, che devono essere trasportati ai **reni** per l'**escrezione**.

- Il **liquido intracellulare** differisce in quanto contiene grandi quantità di **ioni potassio, magnesio e fosfato**. Questa differente composizione è mantenuta da particolari **meccanismi di membrana** deputati al **trasporto degli ioni**.

##### Meccanismi "omeostatici" dei principali sistemi funzionali. Omeostasi

Il termine "**OMEOSTASI**" indica il **MANTENIMENTO DI CONDIZIONI PRESSOCHE' COSTANTI NEL MEZZO INTERNO**. PRATICAMENTE TUTTI GLI ORGANI E I TESSUTI DEL CORPO SVOLGONO FUNZIONI CHE CONTRIBUISCONO AL MANTENIMENTO DI CONDIZIONI RELATIVAMENTE COSTANTI.

##### Trasporto del liquido extracellulare e sistema di scambio. Apparato circolatorio.

Il liquido extracellulare è trasportato attraverso tutte le parti dell'organismo in **due stadi successivi**:

1. il **primo** comprende la circolazione del sangue nei vasi sanguigni.
2. Il **secondo** il movimento del liquido tra i capillari sanguigni e gli spazi intercellulari, presenti tra le cellule dei tessuti.

TUTTO IL SANGUE SCORRE ATTRAVERSO L'APPARATO CIRCOLATORIO IN MEDIA **1 VOLTA AL MINUTO, IN CONDIZIONI DI RIPOSO, E FINO A 6 VOLTE AL MINUTO, DURANTE UNA ATTIVITA' FISICA INTENSA.** Quando il sangue scorre nei capillari sanguigni, si verifica un continuo **scambio di liquido extracellulare** tra la **componente plasmatica del sangue** e il **liquido interstiziale** presente negli spazi intercellulari.

### **Caratteristiche dei sistemi di controllo. Meccanismi a "feedback negativo" della maggior parte dei sistemi di controllo.**

La maggior parte dei **sistemi di controllo** dell'organismo agisce mediante un meccanismo di **feedback negativo**. Nell'ambito della **regolazione della concentrazione di anidride carbonica**, un **alto valore** di tale gas nel liquido extracellulare determina un **aumento della ventilazione polmonare**. Ciò provoca una **riduzione** della concentrazione di CO<sub>2</sub> nel liquido extracellulare, perché una **maggiore quantità di gas viene eliminata attraverso i polmoni**. L'**aumento** della concentrazione di anidride carbonica avvia quei processi che portano alla **riduzione** della sua concentrazione verso i valori normali, generando una **risposta negativa rispetto allo stimolo iniziale**. Al contrario, nel caso in cui la concentrazione di anidride carbonica raggiunga **valori troppo bassi**, ciò determinerà un **aumento** della concentrazione del gas.

### **Un feedback positivo può generare un circolo vizioso letale.**

La maggior parte dei sistemi di controllo opera attraverso meccanismi a feedback negativo, piuttosto che a feedback positivo. Il **cuore di un soggetto normale**, pompa, a **riposo**, circa **5L/min** di sangue. **Se si perdono rapidamente 2L** di sangue, il volume ematico si **riduce** ad un livello **non più sufficiente** da permettere al cuore di mantenere **un'efficace attività di pompa**.

Conseguentemente, la **pressione arteriosa si riduce** e il **flusso di sangue che raggiunge il muscolo cardiaco** attraverso i vasi coronarici **diminuisce**. Ciò provoca una **riduzione dell'attività cardiaca**, un'ulteriore **riduzione del volume di sangue pompato dal cuore**, con conseguente ulteriore **diminuzione del flusso coronarico** e un **indebolimento** ancora maggiore **dell'attività cardiaca**. Se non viene interrotto questo circolo vizioso, il soggetto muore. In questo esempio di feedback, **a ogni circolo corrisponde un ulteriore indebolimento della funzione cardiaca**. In pratica, **LO STIMOLO INZIALE PRODUCE L'EFFETTO DI AMPLIFICARE LO STIMOLO STESSO**: questo è ciò che si definisce **feedback positivo**. Un feedback positivo può talvolta risultare **utile**. In alcuni casi l'organismo utilizza meccanismi a feedback positivo a proprio **vantaggio**. Esempio nella **coagulazione del sangue**, dove sono attivati molteplici **enzimi** denominati **fattori della coagulazione**. Il **parto** è un'altra condizione nella quale entra in gioco un **feedback positivo**. Quando le **contrazioni uterine** diventano sufficientemente **forti** da consentire di **spingere la testa del feto attraverso la cervice uterina**, lo **stiramento delle pareti** di quest'ultima dà origine a **segnali** che, attraverso la **muscolatura uterina**, raggiungono il **corpo dell'utero**, suscitando **contrazioni ancora più energiche**. Queste provocano un **ulteriore stiramento della cervice** che, a sua volta, fa insorgere **contrazioni ancora più potenti**. Quando questo

processo raggiunge un **grado di potenza sufficientemente elevato**, il **feto viene alla luce**.

## CAPITOLO 4

### TRASPORTO DI SOSTANZE ATTRAVERSO LA MEMBRANA CELLULARE

Il **liquido extracellulare** contiene **molto sodio e poco potassio**, mentre si verifica esattamente il **contrario nel liquido intracellulare**. Inoltre il **liquido extracellulare** contiene **molto cloro**, mentre quello **intracellulare** ne contiene **poco**; la **concentrazione dei fosfati e proteine** è, invece, **notevolmente superiore nel liquido intracellulare**.

#### Liquido intracellulare

Liquidi extracellulare **SODIO + --**

**POTASSIO -- + CLORO + -- FOSFATI -- + PROTEINE -- +**

#### Barriera lipidica e proteine di trasporto della membrana cellulare

La **struttura della membrana cellulare** che ricopre esternamente tutte le cellule dell'organismo, consiste, quasi per intero, di un **doppio strato lipidico**, con **numeroso molecole proteiche**, molte delle quali attraversano tutto lo spessore della membrana.

Il doppio strato lipidico **non è miscibile** né con il liquido extracellulare, né con quello intracellulare e costituisce pertanto una **barriera** che si oppone al passaggio delle molecole d'acqua e delle sostanze idrosolubili tra i due compartimenti liquidi.

**Alcune sostanze possono penetrare** questo doppio strato lipidico per entrare o uscire dalla cellula, passando direttamente attraverso la matrice lipidica: si tratta prevalentemente di **sostanze lipofile**.

Le **molecole proteiche** della membrana **interrompono la continuità del doppio strato lipidico**, costituendo perciò una **via alternativa di passaggio** attraverso la membrana cellulare.

La maggior parte di esse può pertanto svolgere la **funzione di proteina di trasporto**. Alcune, sono definite, **proteine**

**canale**, contengono **spazi acquosi** che si estendono attraverso tutta la molecola, permettendo al loro **interno il libero movimento di determinati ioni o molecole**.

Altre, definite, **proteine trasportatrici (carrier)** si **combinano** dapprima con le **sostanze destinate ad essere trasportate** e poi, mediante **modificazioni conformazionali della struttura proteica**, operano il **trasferimento** di queste sostanze negli interstizi della proteina stessa verso l'altro lato della membrana. Sia le **proteine canale**, sia le **proteine trasportatrici** sono in genere **altamente selettive** nei confronti del tipo o dei tipi di molecole o ioni ai quali consentono il passaggio della membrana.

#### Confronto tra "diffusione" e "trasporto attivo"

Il **passaggio** di ioni e molecole attraverso la membrana cellulare, sia **direttamente** attraverso la membrana cellulare, sia **indirettamente** attraverso le proteine, avviene secondo **uno dei due meccanismi fondamentali**: la **diffusione** e il **trasporto attivo**.

- Per **diffusione** si intende un **movimento molecolare del tutto casuale**. L'energia che causa la diffusione è la normale **energia cinetica** della materia.
- Per **trasporto attivo**, si intende il movimento di ioni o di altre sostanze attraverso la membrana in combinazione con una proteina trasportatrice che fa

muovere le sostanze **contro un gradiente di energia**, come per esempio il passaggio da un basso livello di concentrazione ad un livello più alto.

### Diffusione

Nei liquidi dell'organismo tutti gli ioni e le molecole dell'acqua e delle sostanze in soluzione sono in **costante movimento**. Il **movimento** di queste particelle è ciò che i fisici definiscono "**calore**" – **maggiore è il movimento, più elevata è la temperatura** – e tale movimento **non si arresta mai**, in nessuna condizione **eccetto alla temperatura corrispondente allo zero assoluto**. Quando una **molecola A**, in movimento, si avvicina ad una **molecola B**, stazionaria, le **forze elettrostatiche e altre forze nucleari** della molecola A, **respingono la molecola B**, trasferendole parte della propria energia cinetica. Di conseguenza la **molecola B acquisisce energia cinetica e accelera il suo movimento**, mentre la **molecola A perde una parte della propria energia cinetica e rallenta il suo movimento**.

### Diffusione attraverso la membrana cellulare

La **diffusione** attraverso la membrana cellulare può avvenire mediante **due distinti processi**: la **diffusione semplice** e la **diffusione facilitata**.

- La **diffusione semplice** consiste nel movimento di molecole o di ioni attraverso **un'apertura della membrana o spazi intermolecolari, senza alcuna interazione con proteine trasportatrici** presenti nella membrana stessa.
- La **diffusione facilitata** richiede **l'interazione con una proteina trasportatrice**, che agevola il passaggio delle molecole o degli ioni attraverso la membrana, combinandosi chimicamente con essi e trasferendoli sotto questa forma attraverso la membrana.

La **diffusione semplice** di una sostanza da una parte all'altra della membrana può avvenire:

1. attraverso gli **interstizi** del doppio strato lipidico se la sostanza è **liposolubile**
2. attraverso **canali acquosi** che si trovano all'interno di alcune **grandi proteine di trasporto**.

### Diffusione attraverso i pori e i canali proteici. Permeabilità selettiva e funzionamento delle "porte" dei canali.

I **pori** e i **canali proteici** sono **vie di comunicazione a forma di tubo** che collegano il fluido extracellulare con quello intracellulare.

- I **pori** sono costituiti da **proteine integrali** della membrana cellulare che formano, attraverso la membrana stessa dei **tubi sempre aperti**. Sono tuttavia dotati di una certa **selettività**, in quanto, in base al proprio **diametro** e alla propria **carica elettrica**, **consentono il passaggio soltanto di determinate molecole**. Per esempio i **pori proteici** che prendono il nome di **acquaporine** o **canali per l'acqua** consentono il rapido passaggio attraverso la membrana cellulare di **molecole d'acqua**, ma non di altre molecole.

- I **canali proteici** hanno **due importanti caratteristiche**:

1. Sono spesso selettivamente **permeabili a determinate sostanze**,
2. Molti di essi possono essere **aperti o chiusi** mediante **porte regolate da segnali elettrici (canali voltaggio-dipendenti)** o **sostanze chimiche che si legano alle proteine canale (canali ligando-dipendenti)**

### Permeabilità selettiva dei canali proteici

I **canali proteici** sono in genere **altamente selettivi**.

- i **canali del potassio** consentono il passaggio di **ioni potassio** attraverso la membrana cellulare con una **rapidità di circa 1000 volte maggiore rispetto al passaggio degli ioni sodio**.
- il **canale del sodio** è uno dei più importanti canali proteici e la sua **caratteristica principale** è che la **superficie interna** è **rivestita di aminoacidi** dotati di una **forte carica elettrica negativa**, che possono trascinare all'interno dei canali i **piccoli ioni sodio disidratati**, separandoli dalle molecole d'acqua che normalmente li idratano.

### **Meccanismi di apertura e di chiusura delle porte dei canali proteici**

L'**apertura e la chiusura delle porte** sono controllate mediante **due meccanismi principali**:

1. **porte a controllo elettrico**, la **conformazione molecolare della porta o i suoi legami chimici variano al variare del potenziale elettrico transmembranario**. Una **forte negatività sulla faccia interna** della membrana cellulare può mantenere le **porte esterne dei canali del sodio** fermamente **chiuse**; quando **all'interno della membrana si riduce la carica negativa**, le **porte possono aprirsi improvvisamente** lasciando entrare **grandi quantità di acqua** attraverso i canali.
2. **Porte a controllo chimico o ligando-dipendenti**, in altri casi le **porte dei canali proteici si aprono per effetto della combinazione di una sostanza chimica (ligando) con la proteina canale**. Uno dei più importanti **esempi** del funzionamento di porte a controllo chimico è **l'effetto del neurotrasmettitore acetilcolina sul canale (recettore) dell'acetilcolina**. L'acetilcolina apre la porta del canale, rendendo **permeabile un poro di circa 0,65 nm di diametro caricato negativamente**, che **permette il passaggio di tutte le molecole senza carica elettrica e degli ioni positivi di diametro inferiore a quello del canale**. Questa porta è molto importante nella **trasmissione di segnali da un neurone all'altro e dai neuroni alle fibre muscolari per determinare la contrazione muscolare**.

### **Diffusione facilitata**

La **diffusione facilitata** viene anche definita **diffusione mediata da un trasportatore**, in quanto una sostanza trasportata secondo questa modalità diffonde attraverso la membrana utilizzando una **specifico proteina trasportatrice che facilita la diffusione**. Tra le sostanze più importanti che possono attraversare le membrane cellulari per diffusione facilitata vi sono il **glucosio** e la **maggior parte degli aminoacidi**.

### **“Trasporto attivo” di sostanze attraverso le membrane.**

#### **Trasporto attivo primario e trasporto attivo secondario**

può essere necessaria un'elevata concentrazione di una sostanza nel liquido intracellulare, anche se il liquido extracellulare ne contiene solo una concentrazione minima: questa situazione si verifica, per esempio, per gli **ioni potassio**. D'altra parte è importante mantenere molto bassa la concentrazione di altri ioni all'interno della cellula, anche se la loro concentrazione nel liquido extracellulare è molto alta: questo accade in particolare per gli **ioni sodio**. queste due condizioni non possono essere raggiunte mediante un processo di **diffusione semplice**, che tende a **equilibrare le**

**concentrazioni ai due lati della membrana.** È necessario, pertanto, un **apporto di energia** per promuovere un ulteriore **movimento degli ioni potassio verso l'interno della cellula** e un ulteriore **movimento degli ioni sodio verso l'esterno della cellula**. quando gli ioni o molecole attraversano "in salita" una membrana cellulare **contro un gradiente di concentrazione** (o contro un gradiente elettrico o di pressione), il processo viene definito **trasporto attivo**.

Esistono **due tipi di trasporto attivo**, che si distinguono per la **fonte di energia utilizzata per il trasporto**:

-- **trasporto attivo primario** (l'energia viene **ricavata direttamente dalla degradazione dell'ATP** o di altri composti del fosforo contenenti legami ad alto contenuto energetico)

-- **trasporto attivo secondario** (l'energia deriva da un **processo secondario di immagazzinamento energetico** sotto forma di un **gradiente di concentrazione** di altri ioni o molecole tra i due lati della membrana, generato da un processo di trasporto attivo primario).

In entrambi i casi, il trasporto dipende da **proteine trasportatrici** situate nello spessore della membrana, così come avviene nella diffusione facilitata; nel trasporto attivo, però, il trasportatore funziona in modo differente dal trasportatore della diffusione facilitata, poiché è in grado di **fornire alla sostanza da trasportare l'energia per muoversi contro un gradiente elettrochimico**.

### **Trasporto attivo primario**

#### **Pompa sodio - potassio (Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATPasi)**

La **pompa sodio-potassio**, è un processo di trasporto attraverso la membrana cellulare che **trasferisce ioni sodio all'esterno di tutte le cellule e nello stesso tempo fa affluire ioni potassio dall'esterno verso l'interno**.

Questa pompa è **responsabile del mantenimento delle differenze di concentrazione del sodio e del potassio tra un lato e l'altro della membrana cellulare** e contribuisce a **instaurare un potenziale elettrico negativo all'interno delle cellule**.

La **proteina trasportatrice** è costituita da **due distinte proteine globulari**: una più grande, definita **subunità α**, ed una più piccola, la **subunità β**, del peso molecolare di circa la metà dell'altra. Della **subunità α**, si conoscono **tre caratteristiche specifiche**:

1. Possiede **tre siti recettoriali per gli ioni sodio sulla porzione interna della cellula**;
2. Possiede **due siti recettoriali per gli ioni potassio sulla porzione esterna della cellula**;
3. La porzione interna adiacente ai siti recettoriali per gli ioni sodio ha **attività adenosin-trifosfatasica (ATPasica)**.

La **funzione ATPasica** viene **attivata quando 2 ioni potassio si legano alla porzione esterna della proteina trasportatrice e 3 ioni sodio si legano alla porzione interna**. Viene quindi **scissa una molecola di ATP**, con **formazione di ADP e liberazione dell'energia** immagazzinata in un **legame fosforico ad alto contenuto energetico**. Energia che determina una **modificazione chimica e conformazionale della molecola della proteina trasportatrice** a seguito della quale gli **ioni sodio** vengono **estrusi dalla cellula** e gli **ioni potassio trasferiti all'interno**.

### **Importanza della pompa sodio--potassio nel controllo del volume cellulare**

Una delle più importanti **funzioni** della pompa sodio-potassio consiste nel **controllo del volume di ogni cellula**. In assenza di questa pompa **la maggior parte delle cellule del corpo aumenterebbe di volume fino a lacerarsi**. Il controllo del volume cellulare si basa sul fatto che **all'interno della cellula** sono **presenti molte proteine e altri composti organici che non possono uscire**. La maggior parte di queste **sostanze è carica negativamente** e pertanto **esercita un'attrazione su un numero elevato di ioni sodio e potassio e di altri ioni positivi**. La presenza di queste molecole e ioni nella cellula **richiama acqua verso l'interno per osmosi**, che in assenza di controllo provocherebbe un **continuo aumento di volume della cellula fino alla sua lacerazione**. Questa pompa **espelle dalla cellula tre ioni sodio per ogni due ioni potassio pompati all'interno**. Inoltre la **membrana cellulare è molto meno permeabile agli ioni sodio che a quelli potassio**, quindi quelli **sodio**, una volta espulsi, hanno una **forte tendenza a rimanere all'esterno della cellula**. Ciò si traduce in una **continua perdita netta di ioni da parte della cellula**, perdita che promuove un'opposta tendenza osmotica a richiamare **acqua verso l'esterno della cellula**. Quando una cellula **comincia a gonfiarsi**, **si attiva automaticamente la pompa**, che **trasferisce all'esterno della cellula un numero ancora più elevato di ioni e, per effetto osmotico, anche acqua**.

### **Trasporto attivo secondario. Co-trasporto e Contro--trasporto**

Quando gli **ioni sodio** vengono **trasportati al di fuori delle cellule** mediante **trasporto attivo primario**, di solito si stabilisce un **forte gradiente di concentrazione di sodio**, con una **concentrazione elevata all'esterno della cellula** e una **concentrazione molto bassa all'interno**. Questo gradiente rappresenta una **riserva di energia**, che in condizioni appropriate può far sì che **insieme al sodio si trasferiscano attraverso la membrana cellulare anche altre sostanze**. Questo fenomeno si chiama **co-trasporto (o simporto)** ed è una forma di **trasporto attivo secondario**.

È necessario un **meccanismo di accoppiamento** che **consente al sodio di trascinare con sé un'altra sostanza** e questo si realizza grazie a un'altra **proteina trasportatrice** presente nella membrana. In questo caso il **trasportatore serve come elemento di legame sia per lo ione sodio sia per la sostanza che deve essere co-trasportata**. Dopo che entrambi si sono **legati**, il **gradiente di energia dello ione sodio** permette che sia lo **ione sodio** sia **l'altra sostanza** vengano **trasportati insieme all'interno della cellula**.

Anche nel **contro-trasporto (o antiporto)** si utilizza la **tendenza degli ioni sodio a diffondere all'interno della cellula per gradiente di concentrazione**. Tuttavia in questo caso la **sostanza da trasportare si trova all'interno della cellula e deve essere trasferita all'esterno**. Perciò lo **ione sodio** si lega alla **proteina trasportatrice** nella porzione che si estende nella **superficie esterna della membrana**, mentre la **sostanza che deve essere oggetto del contro-trasporto si lega alla porzione che si estende nella superficie interna**. dopo che **entrambi si sono legati**, si attua una **modificazione conformazionale** e l'**energia rilasciata per effetto del movimento degli ioni sodio verso l'interno** consente il **trasporto dell'altra sostanza verso l'esterno**.

## **CAPITOLO 5**

## POTENZIALI DI MEMBRANA E POTENZIALI D'AZIONE

### Basi fisiche dei potenziali di membrana

**ESEMPIO:** Una concentrazione di potassio molto elevata all'interno della membrana di una fibra nervosa e molto bassa all'esterno.

Ipotizziamo che la membrana sia permeabile agli ioni potassio e impermeabile a tutti gli altri ioni. A causa dell'elevato gradiente di concentrazione del potassio dall'interno verso l'esterno, gli ioni potassio hanno una forte tendenza a diffondere all'esterno. Così facendo, essi portano all'esterno cariche positive, generando quindi una condizione di elettropositività all'esterno della membrana e di elettronegatività all'interno, dovuta agli anioni che restano dentro alla cellula non potendo diffondere all'esterno insieme al potassio. In circa 1 msec la differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula, definita potenziale da diffusione, diventa sufficientemente grande da bloccare un'ulteriore diffusione di ioni potassio verso l'esterno nonostante permanga un elevato gradiente di concentrazione di questi ioni. Nelle normali fibre nervose di mammifero la differenza di potenziale necessaria perché ciò si verifichi è di circa 94 mV, con la negatività all'interno della membrana della fibra.

**ESEMPIO:** elevata concentrazione degli ioni sodio all'esterno della membrana e una bassa concentrazione all'interno.

Anche questi ioni hanno una carica positiva; in questo caso si ipotizzi che la membrana sia molto permeabile agli ioni sodio e impermeabile a tutti gli altri ioni. La diffusione degli ioni positivi sodio verso l'interno genera un potenziale di membrana con la negatività all'esterno e la positività all'interno. Anche in questo caso in circa 1 msec il potenziale di membrana diventa abbastanza elevato da arrestare un'ulteriore diffusione degli ioni sodio verso l'interno. nelle fibre nervose di mammifero il potenziale richiesto questa volta è circa 61 mV, con la positività all'interno della fibra.

### Potenziale di Nernst

il livello del potenziale di membrana in grado di impedire la diffusione netta di un determinato ione attraverso la membrana è definito potenziale di Nernst per quello ione. La grandezza del potenziale di Nernst è determinata dal rapporto tra le concentrazioni di questo specifico ione ai due lati della membrana. Tanto maggiore è questo rapporto, tanto maggiore è la tendenza degli ioni a diffondere in una direzione e, di conseguenza, tanto più elevato è il potenziale di Nernst richiesto per prevenire un'ulteriore diffusione netta.

### Come misurare il potenziale di membrana

viene utilizzato un elettrodo costituito da una micropipetta contenente una soluzione elettrolitica, e viene inserito all'interno di una fibra nervosa attraverso la membrana cellulare; un altro elettrodo, definito "elettrodo indifferente", è posto nel liquido extracellulare. Collegando i due elettrodi a un voltmetro è possibile misurare la differenza di potenziale tra interno ed esterno della fibra.

### Potenziale di riposo della membrana delle fibre nervose

Quando non trasmettono impulsi nervosi, cioè quando si trovano nello stato di "riposo" le grosse fibre nervose sono caratterizzate da un potenziale di membrana di circa -70mV. Ciò significa che il potenziale all'interno della fibra

è di 70 mV più negativo rispetto al potenziale del liquido extracellulare che si trova all'esterno della fibra stessa.

**Trasporto attivo degli ioni sodio e potassio attraverso la membrana. La POMPA SODIO – POTASSIO**

La pompa è elettrogenica, perché a ogni ciclo viene espulso all'esterno un numero maggiore di cariche positive (tre ioni Na<sup>+</sup>) rispetto a quelle che vengono trasportate all'interno (due ioni K<sup>+</sup>), e si determina pertanto un deficit netto di ioni positivi all'interno: ciò genera una carica negativa all'interno della membrana cellulare.

**Potenziale d'azione delle fibre nervose** I segnali nervosi si trasmettono mediante i **potenziali d'azione**, rapide **variazioni nel potenziale di membrana** che si propagano velocemente lungo la membrana delle fibre nervose. Ogni potenziale d'azione inizia con una repentina variazione del potenziale di membrana, che passa **dal normale valore negativo a un valore positivo**, e termina con una **variazione** quasi altrettanto rapida che **ripristina il potenziale negativo**. Il potenziale d'azione si propaga lungo la fibra nervosa fino alla sua **estremità**, conducendo così il **segnale nervoso**.

## **FASI DEL POTENZIALE D'AZIONE**

### **FASE DI RIPOSO**

È la fase che precede l'insorgenza del potenziale d'azione durante la quale la membrana si definisce "**polarizzata**" a causa del **potenziale di -70mV**, definito **potenziale di riposo**.

### **FASE DI DEPolarizzazione**

La membrana diventa improvvisamente **permeabile agli ioni sodio**, permettendo così che ne **entri un elevato numero nell'assone**. Gli **ioni sodio annullano il normale stato "polarizzato" di -70mV** e il **potenziale sale rapidamente verso la positività**. Questo evento si definisce "**depolarizzazione**".

nelle **fibre nervose di maggiore diametro il potenziale di membrana va oltre 0 mV e diventa positivo** (si ha cioè **inversione del potenziale**). mentre, in alcune **fibre di diametro inferiore e in molti neuroni del sistema nervoso centrale il potenziale si avvicina soltanto a 0 mV ma non diventa positivo**.

### **FASE DI RIPolarizzazione**

Pochi decimi di millisecondo dopo che la membrana è diventata molto permeabile agli ioni sodio i canali del sodio iniziano a richiudersi e i canali del potassio ad aprirsi in misura maggiore rispetto al normale. La rapida diffusione di ioni potassio dall'interno verso l'esterno della membrana, **ripristina il normale potenziale negativo della membrana a riposo**. Questo evento si definisce "**ripolarizzazione**" della membrana.

**Responsabili della depolarizzazione e ripolarizzazione della membrana sono 2 canali ionici della fibra nervosa: i canali del sodio e i canali voltaggio-dipendenti.**

**Canali del sodio e canali del potassio voltaggio-dipendenti**

**Il principale protagonista della depolarizzazione e della ripolarizzazione della membrana della fibra nervosa durante il potenziale d'azione è il canale del sodio voltaggio-dipendente. Anche il canale del potassio voltaggio-dipendente ha un ruolo importante, in quanto accelera la ripolarizzazione della membrana.**

#### **Attivazione e inattivazione del canale del sodio voltaggio-dipendente**

**Nel canale del sodio voltaggio-dipendente, vi sono due porte: una è definita porta di attivazione e si trova in prossimità dell'apertura esterna del canale; l'altra è definita porta di inattivazione ed è situata in prossimità dello sbocco interno del canale.**

**Nella membrana a riposo, quindi con potenziale di membrana di -70 mV, la porta di attivazione è chiusa, il che impedisce l'ingresso di ioni sodio nella fibra attraverso questi canali.**

#### **Attivazione del canale sodio**

**Quando il potenziale di membrana, spostandosi verso valori meno negativi del livello di riposo, da -70 mV sale in direzione dello 0 e raggiunge un voltaggio generalmente vicino a -55 mV, si genera un'improvvisa modificazione conformazionale della porta di attivazione, che la fa scattare nella posizione di apertura. Questa condizione si definisce stato attivato; gli ioni sodio si possono quindi riversare all'interno della cellula attraverso il canale.**

#### **Inattivazione del canale sodio**

**Lo stesso aumento di voltaggio che determina l'apertura della porta di attivazione causa anche la chiusura della porta di inattivazione. La chiusura di questa avviene alcuni decimi di millisecondo dopo l'apertura della porta di attivazione. Quindi dopo che il canale del sodio è rimasto aperto per alcuni decimi di millisecondo, improvvisamente la porta di inattivazione si chiude e gli ioni sodio non possono più riversarsi all'interno della cellula. A questo punto il potenziale di membrana comincia a ridiscendere verso il livello di riposo, inizia cioè il processo di ripolarizzazione.**

**La porta di inattivazione non si riapre fino a che il potenziale di membrana non è tornato (o non si è avvicinato molto) al livello originario del potenziale di riposo. Quindi, normalmente, i canali del sodio non si possono riaprire se la membrana della fibra nervosa non si è prima ripolarizzata.**

#### **Canale del potassio voltaggio-dipendente. Attivazione del canale.**

**Durante lo stato di riposo la porta del canale del potassio è chiusa, il che impedisce che gli ioni potassio diffondano all'esterno. Quando il potenziale di membrana sale da -90 mV verso 0, la variazione di voltaggio causa una lenta modificazione conformazionale che determina l'apertura della porta: aumenta così la diffusione di potassio attraverso il canale verso l'esterno. A causa della lentezza del processo di apertura, la maggior parte di questi canali del potassio si apre quando i canali del sodio stanno iniziando a chiudersi per effetto dell'inattivazione. Quindi la diminuzione dell'ingresso del sodio nella cellula e il simultaneo aumento dell'uscita del potassio accelerano fortemente il processo di ripolarizzazione che entro pochi decimi di millisecondo porta al completo ripristino del potenziale di riposo della membrana.**

## Propagazione del potenziale d'azione

### Direzione della propagazione

Una membrana eccitabile **non presenta un'unica direzione per la propagazione del potenziale d'azione**, può infatti **muoversi in entrambe le direzioni a partire dal punto stimolato**.

### Principio del "tutto o nulla"

Quando insorge un potenziale d'azione in un punto qualsiasi della membrana di una fibra normale, il processo di depolarizzazione si propaga per tutta l'estensione della membrana se sussistono condizioni necessarie perché ciò avvenga; in caso contrario il potenziale non si propaga affatto, secondo il principio del "tutto o nulla". **Il plateau in alcuni potenziali d'azione**

In alcuni casi la membrana eccitabile non si ripolarizza immediatamente dopo la depolarizzazione, ma il potenziale resta a un valore vicino a quello della "punta" del potenziale d'azione determinando una **fase di plateau** che può durare molti millisecondi prima che abbia inizio la ripolarizzazione. Il plateau che si osserva nel potenziale d'azione dipende dal concorso di diversi fattori: In primo luogo, nel muscolo cardiaco intervengono nel processo di depolarizzazione due distinti tipi di canali:

1. i comuni canali del sodio attivato dal voltaggio, definiti canali rapidi e;
2. i canali voltaggio dipendenti  $Ca^{++}$  --  $Na^+$ , più lenti nel processo di attivazione e perciò detti canali lenti. L'attivazione dei canali rapidi determina la fase a punta del potenziale d'azione, mentre l'attivazione prolungata dei canali lenti  $Ca^{++}$  --  $Na^+$  consente un flusso verso l'interno soprattutto del calcio, principale responsabile della fase di plateau del potenziale d'azione.

## CAPITOLO 6

### CONTRAZIONE DEL MUSCOLO SCHELETRICO

La **muscolatura scheletrica** rappresenta circa il **40% del peso corporeo**, mentre un altro **10%** è costituito da **muscolatura liscia e da muscolatura cardiaca**.

Tutti i muscoli scheletrici sono costituiti da numerose **fibre**; ognuna di queste è a sua volta formata da elementi progressivamente più piccoli (**miofibrille, miofilamenti**).

Nella maggior parte dei muscoli scheletrici, **le fibre si estendono per tutta la lunghezza del muscolo e ogni fibra è innervata da una sola terminazione nervosa, localizzata vicino al centro della fibra**.

### Il sarcolemma

Il **sarcolemma** è una sottile **membrana** che **avvolge la fibra muscolare scheletrica**. È costituito dalla membrana cellulare vera e propria, chiamata **membrana plasmatica**, e da un **rivestimento più esterno**, formato da un **sottile strato di materiale polisaccaridico, contenente numerose sottili fibrille di collagene (lamina basale)** che a ciascuna estremità del sarcolemma si fonde con **una fibra tendinea**; le fibre tendinee a loro volta si riuniscono in **fascicoli** formando i **tendini**, che **connettono i muscoli alle ossa**.

### Le miofibrille sono costituite da filamenti di actina e di miosina

Ogni fibra muscolare contiene da molte centinaia a molte migliaia di **miofibrille**.

ogni miofibrilla è formata da circa **1500 filamenti di miosina e 3000 filamenti di actina**, i quali sono costituiti da **grosse molecole proteiche polimerizzate**, che sono **responsabili della contrazione muscolare**.

I **filamenti SPESSI** sono di **MIOSINA**, quelli **SOTTILI** di **ACTINA**.

I filamenti di actina e di miosina sono tra loro parzialmente **interdigitati**, creando **un'alternanza di bande chiare e scure** nelle miofibrille. Le **BANDE CHIARE** contengono solo **filamenti di ACTINA**, e sono chiamate **BANDE I**, poiché sono **ISOTROPE** (le proprietà fisiche sono uguali in tutte le direzioni) alla luce polarizzata. Le **BANDE SCURE** sono costituite da **MIOSINA** e sono dette **BANDE A**, perché sono **ASINOTROPE** (le sue caratteristiche dipendono dalla direzione che si considera) alla luce polarizzata.

Dai filamenti di miosina sporgono delle piccole proiezioni, dette **ponti trasversali**: è proprio **l'interazione tra questi ponti trasversali e i filamenti di actina che causa la contrazione**.

Un'estremità dei filamenti di actina è fissata al **disco Z**. Il **DISCO Z**, costituito da **proteine filamentose** diverse dai filamenti di actina e miosina, attraversa tutto lo spessore della miofibrilla, ed è collegato ai dischi Z delle miofibrille adiacenti.

**LA PORZIONE DI MIOFIBRILLA COMPRESA TRA DUE DISCHI SUCCESSIVI È DETTA SARCOMERO.**

**Le molecole filamentose di titina mantengono il corretto rapporto tra filamenti di miosina e actina**

La **posizione** relativa tra i filamenti di actina e miosina è mantenuta da un grande numero di **molecole filamentose** di una **proteina** chiamata **titina**, molto **elastica**. Queste funzionano come **un'impalcatura che tiene in sede i filamenti in modo che il meccanismo contrattile del sarcomero possa funzionare**.

**Un'estremità** della molecola di titina è **attaccata al disco Z** e funziona come una **molla**, che **modifica la sua lunghezza quando il sarcomero si contrae e si rilascia**.

**L'altra estremità** è invece **legata al filamento spesso di miosina**.

**Il sarcoplasma è il liquido intracellulare tra le miofibrille.**

All'interno di ogni fibra muscolare le numerose **miofibrille** sono **disposte l'una vicina all'altra**. Gli **spazi tra le miofibrille** sono **riempiti da liquido intracellulare**, chiamato **sarcoplasma**, contenente elevate quantità di **potassio, magnesio, fosfato e proteine con funzione enzimatica**. Sono presenti, inoltre, numerosi **mitocondri** che, durante la **contrazione**, **forniscono una notevole quantità di energia sotto forma di ATP**.

**Il reticolo sarcoplasmatico**

Nel sarcoplasma è presente anche un esteso reticolo, chiamato **reticolo sarcoplasmatico**. Questo reticolo possiede una **speciale organizzazione**, che è estremamente importante per **regolare la contrazione muscolare**, mediante il **deposito, il rilascio e il riaccumulo di calcio**.

**Meccanismo generale della contrazione muscolare**

**L'avvio e il completamento della contrazione muscolare** avvengono secondo una **sequenza precisa**:

1. Un **potenziale d'azione** viaggia lungo un **motoneurone** sino alle sue **terminazioni** sulle fibre muscolari;
2. A ogni terminazione il nervo libera una piccola quantità di **neurotrasmettitore: l'acetilcolina**;
3. **L'acetilcolina agisce su un'area circoscritta della fibra muscolare (giunzione neuromuscolare)**, determinando l'**apertura** di numerosi **canali cationici acetilcolina-dipendenti**.
4. L'apertura di questi canali consente l'**ingresso** di grandi quantità di **ioni sodio nella fibra muscolare**, che provocano una **depolarizzazione locale**, che porta **all'apertura di canali del sodio voltaggio-dipendenti**. Questo dà origine a un **potenziale d'azione sulla membrana**;
5. Il potenziale d'azione **si propaga** lungo la membrana della fibra muscolare;
6. Il potenziale d'azione **depolarizza** la membrana della fibra muscolare, propagandosi verso il **centro** della fibra stessa (lungo i tubuli trasversi), dove provoca la **liberazione dal reticolo sarcoplasmatico di grandi quantità di ioni calcio**, che erano **immagazzinati** all'interno del reticolo stesso;
7. Gli **ioni calcio** avviano un **processo** che dà **origine a forze di attrazione tra i filamenti di miosina e quelli di actina**, che causano lo **scorrimento degli uni sugli altri**, cioè la **contrazione**;
8. **Dopo una frazione di secondo**, gli **ioni calcio** vengono **riportati all'interno del reticolo sarcoplasmatico** da una **pompa di membrana per il Ca<sup>++</sup>**, dove rimangono **immagazzinati sino all'arrivo di un nuovo potenziale d'azione**.

### **Meccanismo molecolare della contrazione muscolare**

#### **Scorrimento dei filamenti: Meccanismo della contrazione**

**Stato di rilasciamento del sarcomero:** nello **stato di rilasciamento**, le **estremità dei filamenti di actina** provenienti da **due dischi Z successivi non si sovrappongono** le une sulle altre.

#### **Stato di contrazione del sarcomero:**

Nello **stato di contrazione**, invece, i **filamenti di actina** sono **trascinati più profondamente tra i filamenti di miosina**, tanto che **le loro estremità si sovrappongono**. Inoltre, i **dischi Z** sono **trascinati dai filamenti di actina a ridosso dei filamenti di miosina**. La **contrazione muscolare** avviene dunque grazie a un **meccanismo di scorrimento dei filamenti**.

**Ma che cos'è che determina lo scorrimento dei filamenti di actina tra quelli di miosina?**

Lo scorrimento è **causato da forze generate dall'interazione tra i ponti trasversali dei filamenti di miosina e i filamenti di actina**.

**In condizioni di riposo**, queste **forze sono inattive**, ma quando un **potenziale d'azione** si propaga all'interno della fibra muscolare provocando la **liberazione dal reticolo sarcoplasmatico di grandi quantità di ioni calcio**, che rapidamente diffondono tra le miofibrille, le **forze tra i filamenti di actina e di miosina si attivano** e così può **iniziare la contrazione**.

Affinchè il processo della contrazione si realizzi, è però necessaria anche **energia**, che **si libera dai legami ad alto contenuto energetico della molecola di ATP**, quando viene **degradata ad ADP**.

### **Filamenti spessi**

**MIOSINA:** la molecola di miosina è formata da **6 catene polipeptidiche (due catene pesanti, quattro leggere)**; le due catene pesanti sono avvolte a spirale a formare **doppia elica**, chiamata **coda**. Un'estremità di ciascuna delle due catene è ripiegata a formare una **struttura globulare**, chiamata **testa** (con **attività ATPasica** → ovvero è in grado di **idrolizzare l'ATP** e di **utilizzare l'energia**, ricavata dal legame fosfato ad alto contenuto energetico, per il **processo contrattile**). **A una delle due estremità** della doppia elica della molecola della miosina ci sono, quindi, **due teste libere**. **Anche le quattro catene leggere fanno parte della testa della miosina, due per ogni testa**. Le **catene leggere** concorrono a **controllare il funzionamento della testa durante la contrazione muscolare**.

Il **filamento di miosina** è formato da **200 o più singole molecole di miosina**. Le **code** delle molecole di miosina sono **addossate** le une alle altre a formare il **corpo** del filamento, **ai lati** del quale sporgono numerose **teste**. Parte del corpo di ciascuna molecola di miosina si estende lateralmente a formare un **braccio**, che **proietta la testa lontano dal corpo**. Insieme, **i bracci e le teste** costituiscono i **ponti trasversali**, ognuno **flessibile in due punti**, chiamati **cerniere**, uno situato nel punto in cui il braccio emerge dal corpo e l'altro nel punto in cui la testa si congiunge al braccio.

**Nella parte centrale** del filamento di miosina, **non ci sono i ponti trasversali** perché i bracci snodati **si estendono in direzione opposta rispetto al centro del filamento**.

### Filamenti leggeri

#### **ACTINA, TROPOMIOSINA e TROPONINA.**

**Actina:** il **filamento di actina** è costituito da una **doppia elica di F-actina**; le due catene proteiche sono avvolte a **elica** allo stesso modo della **molecola di miosina**. **Ogni catena** della doppia elica di F-actina **deriva dalla polimerizzazione** (trasformazione di molecole semplici (monomeri) in una molecola complessa (polimero) avente proprietà fisiche e chimiche diverse dalle molecole iniziali) di **molecole di G-actina**. Su ogni molecola di G-actina, è legata una **molecola di ADP**. Queste molecole di ADP costituiscono i **siti attivi** dei filamenti di actina **con i quali interagiscono i ponti trasversali dei filamenti di miosina**, per dare luogo alla **contrazione muscolare**.

**Tropomiosina:** il **filamento di actina** contiene anche un'altra **proteina**, la **tropomiosina**. Le **molecole** della tropomiosina sono **avvolte a spirale ai lati dell'elica di F-actina**. Nello **stato di riposo** sono **distese sopra i siti attivi delle molecole di actina**, **impedendo l'interazione tra actina e miosina**, che darebbe inizio alla **contrazione**.

**Troponina:** **attaccate** a intervalli regolari **ai lati delle molecole di tropomiosina**, si trovano altre **proteine** dette **troponine**. Queste molecole costituiscono un **complesso di tre subunità proteiche**, ognuna delle quali ha uno **specifico ruolo nel controllo della contrazione muscolare**.

**Tre subunità, con diverse affinità:**

- una subunità (**troponina I**) ha una forte **affinità per l'actina**
- l'altra (**troponina T**) per la **tropomiosina**
- la terza (**troponina C**) per gli **ioni calcio**.

Si ritiene che **questo complesso leghi la tropomiosina all'actina** e che la **forte affinità della troponina per gli ioni calcio avvii il processo della contrazione**.

### **Il complesso troponina-tropomiosina blocca i siti attivi dell'actina**

Un **filamento di actina** in assenza del complesso troponina-tropomiosina si lega istantaneamente e fortemente alle teste delle molecole di miosina. se, invece, al **filamento di actina** viene aggiunto il complesso troponina-tropomiosina, il **legame tra actina e miosina non si realizza**. Perciò, si ritiene che nel muscolo rilasciato, i **siti attivi del filamento di actina** siano inibiti, o fisicamente coperti, dal complesso troponina-tropomiosina, per cui non sono in grado di interagire con le teste delle molecole di miosina e causare la **contrazione**. perché la **contrazione** possa avvenire, l'azione inibitoria del complesso troponina-tropomiosina deve essere rimossa.

### **Attivazione del filamento di actina mediata dagli ioni calcio**

In presenza di una **grande quantità di ioni calcio**, l'effetto inibitorio del complesso troponina-tropomiosina viene **abolito**. il meccanismo di questa inibizione non è del tutto noto, ma si può ipotizzare che, quando gli **ioni calcio si legano alla troponina C**, il **complesso troponinico** subisca delle **modificazioni conformazionali**, che in qualche modo **agiscono sulla tropomiosina** facendola **spostare più in profondità tra le due catene di actina**. in questo modo, vengono **esposti i siti attivi dei filamenti di actina**, permettendo l'**interazione con le teste della miosina** e consentendo l'**avvio della contrazione**.

### **Teoria della contrazione per "scorrimento"**

quando il **filamento di actina** viene **attivato dagli ioni calcio**, le **teste dei ponti trasversali** dei filamenti di miosina vengono **attratte dai siti attivi dell'actina**, producendo la **contrazione**.

benché l'esatto meccanismo con cui questa interazione tra i ponti trasversali e l'actina dia luogo alla contrazione sia ancora in parte da chiarire, è stata avanzata un'ipotesi chiamata **teoria dello scorrimento dei filamenti**. **quando una testa si aggancia un sito attivo**, istantaneamente si verificano delle profonde **modificazioni nelle forze intramolecolari fra la testa e il braccio del ponte trasversale**. Il nuovo orientamento delle forze fa sì che la **testa si flette verso il braccio e trascini con sé il filamento di actina**. Questa **flessione** della testa viene chiamata **colpo di forza**. Immediatamente **dopo la flessione**, la **testa si stacca automaticamente dal sito attivo e torna alla sua normale posizione estesa**. In questa posizione, la **testa si lega a un nuovo sito attivo**, posto **più avanti lungo il filamento di actina**; Dopodiché si verifica **un altro colpo di forza** e un **ulteriore spostamento del filamento di actina**. In questo modo, le teste dei ponti trasversali, oscillando più volte avanti e indietro, passo dopo passo si spostano lungo il filamento di actina e lo trascinano verso il **centro del sarcomero**. ogni ponte trasversale opera **indipendentemente** da tutti gli altri; **quanto più elevato il numero di ponti trasversali agganciati al filamento di actina in ogni momento, tanto maggiore è la forza della contrazione**.

### **Fonti di energia per la contrazione muscolare**

Dall'ATP è data la **maggior parte dell'energia necessaria per mettere in attività il meccanismo di "scorrimento"** con cui i ponti trasversali tirano i filamenti di actina, ma una piccola parte è utilizzata:

1. per pompare **calcio** dal **sarcoplasma** nel **reticolo sarcoplasmatico** alla **fine della contrazione**

2. per l'**attività della pompa sodio-potassio** della membrana della fibra muscolare, che mantiene un ambiente ionico adeguato per la propagazione dei potenziali d'azione. La **concentrazione di ATP all'interno della fibra muscolare**, è sufficiente a mantenere una **contrazione completa per 1 o 2 secondi al massimo**. In effetti, la **prima fonte** che il muscolo utilizza per **ricostruire l'ATP** è la **fosfocreatina** che, come l'ATP, possiede un **legame fosforico ricco di energia**. Il legame fosforico della fosfocreatina ha una **quantità di energia maggiore di quella dell'ATP**. Così la fosfocreatina viene immediatamente **scissa** e l'**energia liberata** viene **utilizzata per legare un nuovo ione fosfato all'ADP e ricostituire l'ATP**. Ma la **percentuale di concentrazione di fosfocreatina a livello muscolare** è appena **5 volte maggiore rispetto a quella dell'ATP**, di conseguenza l'**energia ricavabile dalla fosfocreatina** è in grado di sostenere una **contrazione massimo per 5--8 secondi**.

Un'ulteriore **fonte di energia**, utilizzata per **ricostituire sia la fosfocreatina che l'ATP**, è rappresentata dalla **glicolisi**, la **degradazione del glicogeno**, precedentemente depositato nelle fibre muscolari. La rapida **degradazione enzimatica del glicogeno ad acido piruvico e acido lattico libera energia** che viene **utilizzata per convertire ADP in ATP e risanare le riserve di fosfocreatina**. L'importanza di questo processo di glicolisi è duplice:

1. in primo luogo, le **reazioni glicolitiche** possono **avvenire anche in assenza di ossigeno**, cosicché è **possibile mantenere contrazioni muscolari per molti secondi e a volte per più di 1 min.**
2. in secondo luogo, con il processo della glicolisi la **formazione di ATP è circa 2 volte più rapida rispetto alle reazioni ossidative cellulari.**

**Terza fonte di energia** è rappresentata dal **metabolismo ossidativo**, cioè dalla **reazione dell'ossigeno con i prodotti terminali della glicolisi e con altri vari substrati nutritivi allo scopo di formare ATP**. Oltre il **95% dell'energia utilizzata dal muscolo per mantenere contrazioni intense e prolungate deriva da questa fonte**. Le **sostanze utilizzate** sono: **carboidrati, grassi e proteine**. Nel corso di **attività muscolari massimali protratte per tempi particolarmente lunghi** – parecchie ore – i **grassi rappresentano la più importante fonte di energia**, mentre per i periodi compresi **tra 2 e 4 ore, circa metà dell'energia deriva dai depositi di carboidrati**.

### **Caratteristiche della contrazione del muscolo intero: CONFRONTO TRA CONTRAZIONE ISOMETRICA E ISOTONICA**

Una **contrazione muscolare** è detta:

- **isometrica**: quando il muscolo **non si accorcia** durante la contrazione.
- **isotonica**: quando **si accorcia** mantenendo **costante la tensione**.

### **Confronto tra fibre muscolari rapide e lente**

Ogni muscolo del corpo è composto da un **mosaico di fibre muscolari, rapide e lente**, e da **altre fibre con caratteristiche intermedie** tra questi due estremi. I **muscoli che reagiscono rapidamente**, per esempio il **muscolo tibiale anteriore**, sono composti prevalentemente da **fibre "rapide"**; al contrario, i muscoli come il **soleo**, che **rispondono lentamente**, ma con **contrazioni prolungate**, sono composti principalmente da **fibre "lente"**.

### Fibre lente – MUSCOLI ROSSI

Hanno le seguenti **caratteristiche**:

1. sono + **piccole** rispetto alle fibre rapide;
2. sono innervate da **fibre nervose + piccole**;
3. hanno un **maggior numero di vasi e di capillari sanguigni** che permettono un **maggior apporto di ossigeno**, rispetto alle fibre rapide;
4. possiedono **molti mitocondri**, che assicurano **livelli elevati di metabolismo ossidativo**;
5. hanno un **elevato contenuto di mioglobina**, proteina contenente **ferro**. È la mioglobina che conferisce ai muscoli lenti un **aspetto rossastro**, tanto da essere chiamati “**muscoli rossi**”.

### Fibre rapide – MUSCOLI BIANCHI

Hanno le seguenti **caratteristiche**:

1. sono di **grandi dimensioni** e sviluppano una **grande forza di contrazione**;
2. il **reticolo sarcoplasmatico è molto esteso e adatto ad un rapido rilascio di ioni calcio** per dare **inizio alla contrazione**;
3. possiedono una **elevata quantità di enzimi glicolitici** che forniscono rapidamente **energia** mediante il **processo della glicolisi**;
4. hanno una **minore irrorazione sanguigna** poiché il **metabolismo ossidativo è di minore importanza**;
5. hanno un **numero minore di mitocondri** rispetto alle fibre lente;
6. la **scarsità di mioglobina**, è la ragione della denominazione **muscoli bianchi**.

### Unità motoria

**Ogni motoneurone del midollo spinale innerva**, nei diversi tipi di muscoli, **un numero variabile di fibre muscolari**. L'insieme delle fibre muscolari innervate da un singolo motoneurone prende il nome di “**unità motoria**”.

I **muscoli piccoli**, che si contraggono rapidamente e hanno bisogno di un controllo preciso, hanno **unità motorie piccole** (un motoneurone può innervare anche solo 2 o 3 fibre).

I **muscoli grandi**, come il muscolo soleo, invece, che non richiedono un controllo fine, possono avere anche qualche **centinaio di fibre per unità motoria**.

Le fibre muscolari appartenenti a una singola unità motoria, non sono raggruppate a formare un unico fascio, ma si dispongono in **piccoli fasci di 3-15 fibre sparse a mosaico tra le fibre di altre unità motorie**. Questa distribuzione permette alle diverse unità motorie di **contrarsi in modo solidale invece che come individualità separate**.

### Contrazioni muscolari di diversa forza. Sommazione di forza.

Per **sommazione** si intende **l'addizione delle singole scosse** che permette di ottenere una **forza di contrazione globalmente più grande**. La sommazione avviene in **due modi**:

1. aumentando il numero di unità motorie che si contraggono simultaneamente, si parla di **sommazione di più fibre**;
2. aumentando la frequenza delle contrazioni, per cui si ha una **sommazione in funzione della frequenza**, che porta alla **tetanizzazione**.

### **Sommazione in funzione della frequenza e tetanizzazione**

Con l'aumentare della frequenza si raggiunge un momento in cui ogni nuova contrazione inizia prima che la precedente sia esaurita. Di conseguenza la seconda contrazione si somma parzialmente alla prima, cosicché la forza totale della contrazione aumenta progressivamente con l'aumentare della frequenza (**TETANO INCOMPLETO**). Quando la frequenza raggiunge un livello critico, le contrazioni si susseguono tanto rapidamente da fondersi e la contrazione del muscolo nel suo insieme appare continua e priva di oscillazioni (**TETANO COMPLETO**). Fenomeno è detto **TETANIZZAZIONE**.

La tetanizzazione avviene perché la concentrazione degli ioni calcio nel sarcoplasma rimane sufficientemente elevata, anche negli intervalli tra i potenziale d'azione, da mantenere lo stato di completa contrazione senza consentire il rilascio tra un potenziale d'azione e l'altro.

## **CAPITOLO 7**

### **ECCITAZIONE DEL MUSCOLO SCHELETRICO: TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE E ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE.**

**Trasmissione di impulsi dalle terminazioni nervose alle fibre muscolari scheletriche. La giunzione neuromuscolare.**

Le fibre muscolari sono innervate da grosse fibre nervose mieliniche, che originano da grandi motoneuroni nelle corna anteriori del midollo spinale. Ogni fibra nervosa, dopo essere penetrata nella parte centrale del muscolo, normalmente si ramifica e stimola da tre a diverse centinaia di fibre muscolari. Ogni terminazione nervosa forma una sinapsi con la fibra muscolare, circa a metà della sua lunghezza, detta giunzione neuromuscolare. Il potenziale d'azione, generato nella fibra muscolare dal segnale nervoso, si propaga in entrambe le direzioni, verso le due estremità della fibra. A eccezione di circa il 2% delle fibre, esiste una sola giunzione per ogni fibra muscolare.

#### **Anatomia funzionale della giunzione neuromuscolare. La placca motrice.**

La fibra nervosa si ramifica in una serie di bottoni terminali, che si invaginano sulla superficie della fibra muscolare, pur restando all'esterno della membrana plasmatica. L'intera struttura si chiama placca motrice ed è coperta da una o più cellule di Schwann, che la isolano dal liquido circostante. L'invaginazione della membrana è detta doccia sinaptica, mentre lo spazio compreso fra la terminazione nervosa e la membrana della fibra si chiama fessura sinaptica. Nel fondo della doccia sono presenti numerose piccole invaginazioni della membrana muscolare, dette pliche subneuriali, che amplificano notevolmente la superficie su cui agisce il mediatore chimico. Nel terminale assonico sono presenti numerosi mitocondri, che forniscono ATP, fonte di energia destinata alla sintesi di un neurotrasmettitore, l'acetilcolina, che eccita la membrana della fibra muscolare. L'acetilcolina è sintetizzata nel citoplasma del bottone terminale ma viene rapidamente accumulata all'interno di numerose piccole vescicole

**sinaptiche.** Nello spazio sinaptico si trovano grandi quantità dell'enzima **acetilcolinesterasi**, che in pochi millisecondi **degrada l'acetilcolina**, dopo che è stata rilasciata dalle vescicole sinaptiche.

### **Secrezione di acetilcolina dalle terminazioni nervose**

Quando un impulso nervoso arriva alla giunzione neuromuscolare, circa 125 vescicole di acetilcolina vengono svuotate dalle terminazioni nervose nello spazio sinaptico. Sulla superficie interna della membrana dell'assone ci sono delle **strutture proteiche**, che attraversano la membrana nervosa; sono **canali del calcio voltaggio--dipendenti**. Quando il **potenziale d'azione invade il bottone terminale**, questi canali si aprono e permettono agli ioni calcio di diffondere dallo spazio sinaptico all'interno della terminazione assonale. Si ritiene che gli ioni calcio esercitino un'attrazione sulle vescicole contenenti acetilcolina, guidandole verso la zona di membrana con la quale si fondono e svuotano il loro contenuto nello spazio sinaptico.

### **Effetto dell'acetilcolina sull'apertura dei canali ionici posti sulla membrana muscolare**

Sono presenti **numerosi recettori per l'acetilcolina sulla membrana della fibra muscolare**. Si tratta di **canali ionici** la cui apertura è regolata dall'acetilcolina, distribuiti quasi esclusivamente all'imboccatura delle pliche subneurale. Ogni **recettore** è un **complesso proteico**, costituito da **5 subunità**, che attraversano completamente la membrana e sono disposte in **cerchio** l'una a fianco all'altra a formare un **canale**. Canale che rimane **chiuso fino al momento in cui due molecole di acetilcolina si attaccano rispettivamente a due delle 5 subunità**, legame che provoca una **modificazione conformazionale che apre il canale**. **L'effetto principale prodotto dall'apertura dei canali acetilcolina--dipendenti è di consentire a un elevato numero di ioni sodio di riversarsi all'interno della fibra**, portando con sé una grande quantità di **cariche positive**. Ciò determina una **depolarizzazione locale del potenziale di membrana**, chiamata **potenziale di placca**, che dà origine a un **potenziale d'azione** che, propagandosi lungo la membrana del muscolo, provoca la **contrazione**.

### **Distruzione dell'acetilcolina rilascia a opera dell'acetilcolinesterasi**

**L'acetilcolina** viene velocemente **rimossa in due modi**:

1. La **maggior parte** viene **distrutta dall'acetilcolinesterasi**, che è ancorata prevalentemente al sottile strato di **tessuto connettivo** che occupa lo **spazio sinaptico tra il terminale nervoso pre sinaptico e la membrana muscolare postsinaptica**
2. Una **piccola parte** diffonde fuori dallo spazio sinaptico e pertanto **non può più agire sulla membrana della fibra muscolare**.

### **Propagazione del potenziale d'azione Accoppiamento eccitazione--contrazione. Sistema Tubuli T – reticolo sarcoplasmatico**

La **fibra muscolare scheletrica** ha un **diametro tanto grande** che il **potenziale d'azione** che si propaga lungo la sua superficie **non causa flussi di corrente in profondità**. Per poter provocare una **contrazione massimale**, la **corrente deve penetrare in profondità** nella fibra muscolare. Ciò si realizza mediante la propagazione del potenziale d'azione lungo i **tubuli trasversi (tubuli T)**, che

penetrano nello spessore della fibra muscolare e provocano la liberazione di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico nelle immediate vicinanze delle miofibrille, producendo la **contrazione**. Nel suo insieme, questo processo è detto **accoppiamento eccitazione-contrazione**.

I **tubuli T** sono **sottili e decorrono trasversalmente alle miofibrille**. Originano da **invaginazioni** della membrana cellulare e **penetrano nella fibra muscolare**, attraversandola da parte a parte. Quindi, quando un potenziale d'azione si propaga sulla **superficie** della membrana cellulare, si propaga anche nella **profondità** della fibra, lungo i tubuli T.

Il **reticolo sarcoplasmatico** è costituito da **due componenti principali**:

1. **ampie dilatazioni**, dette **cisterne terminali**, che confinano con i tubuli T
2. lunghi **tubuli longitudinali**, che **circondano completamente la superficie delle miofibrille**.

**Rilascio di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico**

Proprietà del reticolo sarcoplasmatico è quella di **contenere un'alta concentrazione di ioni calcio**, molti dei quali sono **liberati nel citoplasma** quando un **potenziale d'azione** percorre il **tubulo T** adiacente. Quando il **potenziale d'azione invade il tubulo T**, la **variazione di voltaggio è percepita dai recettori della diidropiridina** che sono funzionalmente **collegati ai canali per il rilascio del calcio** delle cisterne del reticolo sarcoplasmatico, noti anche come **recettori della rianodina**. **L'attivazione dei recettori della diidropiridina innesca l'apertura dei canali per il rilascio del calcio**, posti sulla membrana delle cisterne. Questi canali rimangono **aperti per pochi millisecondi**, durante i quali viene rilasciata una quantità tale di calcio da indurre la **contrazione muscolare**. **Finita la funzione del reticolo sarcoplasmatico**, una **pompa del calcio**, **continuamente attiva**, localizzata sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico, **rimuove gli ioni calcio dal sarcoplasma** e li **accumula nuovamente all'interno del reticolo**. Accumulo favorito dalla presenza di una **proteina che lega 40 ioni calcio per molecola**, la **calsequestrina**.

## CAPITOLO 8

### ECCITAZIONE E CONTRAZIONE DEL MUSCOLO LISCIO

**Tipi di muscolo liscio**

**Muscolo liscio multiunitario**: questo tipo di muscolatura liscia è composta da **fibre ben distinte e separate**. **Ogni fibra agisce indipendentemente dalle altre** ed è **spesso innervata da una singola terminazione nervosa**. Caratteristica più importante sta nel fatto che **ciascuna di esse può contrarsi indipendentemente dalle altre** e che la **contrazione** è prevalentemente **sotto il controllo di segnali nervosi**, differentemente da quanto avviene nella **muscolatura liscia unitaria**, il cui **controllo esercitato in prevalenza da fattori di origine non nervosa**. **Esempi di muscolatura liscia multiunitaria** sono il **muscolo ciliare dell'occhio**, i **muscoli dell'iride** e i **muscoli erettori del pelo**, che provocano l'erezione dei peli in seguito a stimolazione da parte del **sistema nervoso simpatico**.

**Muscolo liscio unitario**: è denominato anche **muscolo liscio sinciziale o viscerale**. si utilizza il termine "**unitario**" in quanto ci si riferisce ad una **massa muscolare**

composta da centinaia, o anche migliaia, di  **fibre che si contraggono simultaneamente, contemporaneamente**, come se fossero una  **singola unità**. In genere le fibre sono aggregate a formare  **lamine o fasci**, e le loro  **membrane aderiscono le une alle altre** in molti punti, cosicché la forza prodotta da una fibra muscolare può essere  **trasmessa** a quelle vicine. Inoltre, le membrane cellulari sono connesse da molte  **giunzioni comunicanti** (gap junctions), attraverso le quali gli ioni possono fruire liberamente da una fibra all'altra. In questo modo, i  **potenziali d'azione**, o i  **flussi ionici** in assenza di potenziali d'azione, possono  **propagarsi da una fibra a quella vicina**, facendole  **contrarre simultaneamente**. Infatti, questo tipo di muscolo liscio è chiamato  **muscolo liscio sinciziale** proprio per le  **interconnessioni sinciziali** tra le sue fibre. È anche chiamato  **muscolo liscio viscerale**, poiché si trova nelle pareti della maggior parte dei  **visceri** del corpo, come il tratto gastrointestinale, gli ureteri, l'utero...

### **Meccanismo contrattile del muscolo liscio**

Il muscolo liscio contiene sia  **filamenti di actina che di miosina**, ma  **NON contiene il complesso delle troponine**, necessario x il controllo della contrazione nel muscolo scheletrico. Inoltre,  **NON presenta la stessa regolare disposizione dei filamenti di actina e di miosina** responsabile della  **striatura** dei muscoli scheletrici, ma mostra un  **grande numero di filamenti di actina fissati ai cosiddetti corpi densi**. Alcuni corpi densi sono inseriti nella membrana cellulare, mentre altri sono dispersi all'interno della cellula. Alcuni corpi densi della membrana di cellule adiacenti sono collegati tra loro da  **ponti proteici intercellulari**. È prevalentemente  **tramite questi "ponti" che la forza di contrazione viene trasmessa da una cellula a quella vicina**. Sparsi tra i filamenti di actina, si trovano i  **filamenti di miosina**, che  **hanno un diametro più che doppio rispetto a quelli di actina**.

### **Contrazione del muscolo liscio. Ciclo lento dei ponti della miosina**

Nel muscolo liscio la velocità del "ciclo dei ponti" della miosina – ovvero il loro aggancio all'actina, seguito dal distacco e dal successivo riaggancio per un nuovo ciclo – è molto più basso che nel muscolo scheletrico, con una frequenza di circa 1/10 – 1/300 minore. Ciò potrebbe essere conseguenza della molto più bassa attività ATPasica delle teste della miosina del muscolo liscio rispetto a quella di muscolo scheletrico, per cui l'idrolisi dell'ATP, che fornisce l'energia per il movimento delle teste, risulta fortemente ridotta, con corrispondente rallentamento della velocità del ciclo.

### **Ridotto fabbisogno energetico per la contrazione del muscolo liscio**

Una quantità di energia compresa tra 1/10 e 1/300 dell'energia richiesta per la contrazione del muscolo scheletrico è sufficiente per generare lo stesso livello di forza nel muscolo liscio.

### **Regolazione della contrazione da parte degli ioni calcio**

Al pari di quanto accade nel muscolo scheletrico,  **l'evento che dà inizio alla contrazione** della maggior parte dei muscoli lisci è  **l'aumento della concentrazione intracellulare degli ioni calcio**.

### **Gli ioni calcio si combinano con la calmodulina per attivare una chinasi e indurre la fosforilazione delle teste della miosina**

Al posto della troponina, il muscolo liscio contiene notevoli quantità di un'altra  **proteina regolatrice**, la  **calmodulina**, che da  **avvio alla contrazione** con un

meccanismo simile ma diverso rispetto alla troponina, ossia **attivando i ponti trasversali della miosina**.

1. Gli ioni calcio si legano alla calmodulina;
2. Il complesso calmodulina--ioni calcio si lega e attiva la chinasi delle catene leggere della miosina;
3. La miosina--chinasi fosforila una delle catene leggere di ciascuna testa della miosina, detta catena regolatrice, che attivata acquista la capacità di legarsi ripetutamente al filamento di actina e di provocare la contrazione.

**La miosina fosfatasi ha un ruolo importante nella cessazione della contrazione**

Quando la concentrazione degli ioni calcio scende al di sotto di un livello critico, i processi descritti sopra si invertono automaticamente. La defosforilazione necessita di un altro enzima, la miosina fosfatasi, localizzata nel citosol della fibra muscolare liscia, che rimuove il fosfato dalla catena leggera regolatrice, facendo cessare il ciclo e arrestare la contrazione. **Potenziali di membrana e potenziali d'azione nel muscolo liscio**

Il valore del potenziale di membrana del muscolo liscio, nel normale stato di riposo, è compreso tra  $-50$  mV e  $-60$  mV, cioè circa 30 mV meno negativo del potenziale del muscolo scheletrico. I potenziali d'azione del muscolo liscio viscerale si presentano come:

1. Potenziali a punta: come quelli del muscolo scheletrico, si possono osservare nella maggior parte de muscoli lisci unitari.
2. Potenziali d'azione con plateau: in cui la fase iniziale è simile a quella di un tipico potenziale a punta, ma la ripolarizzazione della membrana, invece di avvenire rapidamente, è ritardata di alcune centinaia di millisecondi. La presenza del plateau rende conto dei prolungati periodi di contrazione caratterizzanti alcuni muscoli lisci.