

# FISIOLOGIA

24/09/2019

Prof. Roberta Squecco, MCaterina Baccari

Fisiologia, dalle molecole ai sistemi integrati; Carbone, Aicardi, Maggi, Edises

La **fisiologia** è una scienza che studia le funzioni degli organismi viventi per conoscere le cause, condizioni e le leggi che determinano e regolano i fenomeni vitali. Il funzionamento dell'organismo è visto in condizioni di **omeostasi** perché la fisiologia si interessa soltanto di questo tipo di condizione.

L'**omeostasi** è l'attitudine dei viventi a mantenere intorno a un livello prefissato il valore di alcuni parametri interni, disturbati costantemente da vari fattori esterni e interni. Es. Temperatura corporea (37°), pressione arteriosa (80-120), pH, contenuto dei fluidi corporei, quantità di ossigeno nei tessuti, glucosio ematico.

Nell'organismo è presente una rete di sistemi, interpellando questi sistemi l'organismo riesce a mantenere costante l'ambiente interno. Questi livelli si possono realizzare a vari livelli: molecolare, cellulare, di organismo, di popolazione.

A livello dell'organismo i controlli sono due: il sistema nervoso e il sistema endocrino. Il SN in primis perché è in quanto tale l'unico sistema che ha tra le funzioni quella di poter sentire le perturbazioni esterne. Il sistema endocrino è il sistema degli ormoni che vengono immessi all'interno dell'organismo e sono secreti da apposite strutture ovvero dalle ghiandole endocrine. Il funzionamento ottimale di ogni sistema di controllo avviene in un ambito determinato nel senso che la perturbazione che dai sistemi omeostatici deputati al controllo dei parametri può essere corretta deve essere una perturbazione di un'entità limitata. Le situazioni che i sistemi omeostatici sono capaci di controllare sono sempre situazioni fisiologiche, quando le perturbazioni sono eccessive rispetto alla capacità di regolazione si entra nell'ambito patologico.

I sistemi coinvolti nell'omeostasi sono il SN e il SE. Il SE si avvale come ghiandola che ha il controllo l'ipotalamo che di solito dà il via alla cascata ormonale.

## IL MECCANISMO A FEEDBACK NEGATIVO E POSITIVO

La maggior parte dei sistemi di controllo utilizza il feedback negativo. Il **feedback negativo** consiste in modifiche compensatorie che riportano il sistema al suo stato precedente, annullando o limitando in tal modo gli effetti delle perturbazioni.

Chi sente la variazione che deve essere controllata è il **sensore** appartenente al SN.

L'informazione arriva al SN e viene elaborata e inviata a un centro regolatore che di solito è l'ipotalamo, l'ipotalamo poi si attiva in modo tale che riporta es la temperatura a 37 e come si fa ad annullarla? Bisogna comunicare questa informazione alla periferia, e quindi abbiamo questa branca efferente che attiverà qualche struttura periferica che dovrà oggettivamente es muscoli scheletrici si contrarranno quindi riportare la temperatura nei valori iniziali.

Il **feedback positivo** non è un sistema che si autolimita ma che si amplifica. Lo troviamo in due eventi che sono la coagulazione del sangue e le contrazioni del parto.

Se lo stimolo è eccessivo e la risposta non è idonea a ripristinare il parametro di partenza si verifica l'ambito patologico.

## SEZIONE 1 MEMBRANE CELLULARI ED ECCITABILITA'

- 1) Diffusione e trasporti di membrana
- 2) Equilibri ionici e potenziali di membrana
- 3) Potenziali d'azione
- 4) Trasmissione sinaptica

### DIFFUSIONE E TRASPORTI DI MEMBRANA

La **membrana cellulare** è formata da un doppio strato di fosfolipidi e ha la funzione di separare due ambiente intra ed extracellulare, mette in compartecipazione strutture che possono regolare l'ambiente interno ed esterno, mette in comunicazione, dà la forma alla cellula,

La membrana è formata da fosfolipidi e colesterolo (contribuisce fluidità), proteine, fosfolipidi e proteine sono assemblati insieme in un modello detto modello a mosaico fluido.

Le proteine di membrana possono essere di vario tipo: recettori di membrana, canali ionici, carrier, pompe.

I **recettori di membrana** sono solitamente delle proteine transmembrinarie e hanno una porzione extracellulare con una conformazione ben precisa e specifica per riconoscere il ligando (molecola che si deve legare). LIC (compartimento liquido intracellulare) LEC (compartimento liquido extracellulare). Una volta che il ligando si è legato, questo recettore si attiva.

I **canali ionici** sono delle proteine transmembrinarie che ha un poro centrale. Sono selettivi es canale sodio passa solo il sodio, Normalmente il poro non è libero, è chiuso a riposo ma non è per tutti così.

I **carrier** sono intrinseche di membrana ma non mettono in comunicazione diretta il LIC dal LEC, se è chiuso quello interno è aperto quello esterno o viceversa.

Le **pompe ioniche** sono delle proteine complesse che prevedono uno scambio di ioni unito all'idrolisi di una molecola di ATP.

### Movimenti attraverso le membrane

Una molecola che voglia passare, può passare attraverso tre tipi: Trasporto attivo, trasporto passivo, osmosi.

#### Trasporto passivo

È il passaggio di soluti secondo gradiente di concentrazione, non richiede energia. La direzione sarà sempre quello dal compartimento in cui è più concentrato a quello meno (trasporto in discesa). I trasporti passivi possono essere di tre tipi: diffusione semplice che ha come caratteristica di avvenire attraverso un passaggio di strato fosfolipidico, diffusione attraverso canali ionici che riguarda quei soluti che non riescono ad attraversare la membrana ovvero riguarda gli ioni che per la loro carica non sono affini alle code idrofobe dei fosfolipidi di membrana uniti ci sono questi varchi che se sono aperti permettono il flusso secondo gradiente, diffusione facilitata attraverso un trasportatore che sarebbe il carrier ad esempio il glucosio.

**Diffusione semplice:** ha bisogno di questa situazione cioè due compartimenti con diversa concentrazione di soluto, questa membrana di separazione. è una membrana semipermeabile (permeabile soltanto a qualcosa), perché possa avvenire la diffusione le palline non devono essere elettrolitiche, perché si ha lo spostamento di palline da A verso B è per caso da agitazione termica delle molecole.

La diffusione semplice non richiede energia ed è funzione di gradiente di concentrazione, Il coefficiente di ripartizione (K) ovvero la solubilità di un soluto in olio in rapporto alla sua solubilità in acqua. Più alto è K più alta è la lipofilità, tanto più facilmente il soluto diffonde attraverso la membrana cellulare, coefficiente di diffusione (D) dipende dalla grandezza molecolare del soluto, viscosità del mezzo, spessore della membrana: maggiore è lo spessore più lenta è la diffusione, area superficie disponibile: maggiore è la membrana maggiore è la probabilità di diffusione.

Il gradiente del sodio è diretto verso l'interno quindi quando il canale del sodio è aperto il sodio entra. Ha una ball and chain che sembra effettivamente la catena con la palla di piombo, questa palla va a occludere all'interno il poro.

Trasporto passivo Proteine carrier: trasporta un solo tipo di molecola o molecole troppo simili, competizione, saturazione.

Quando la proteina trasporta un'unica molecola si parla di uniporto, però ci sono dei carrier che riescono a trasportare più di un soluto, quando tutte e due questi soluti sono entrati nella stessa direzione si chiama sinporto mentre diversa direzione si chiama antiporto.

#### Trasporto attivo

Non c'è un gradiente di trasporto favorevole ma necessitano energia. Il soluto si muove contro gradiente di concentrazione quindi da meno concentrato a più concentrato. Questa energia che viene utilizzata è sempre l'ATP. (Trasporto in salita). La proteina che è capace di idrolizzare l'atp si definisce pompa, ne citiamo tre: Pompa Na/K ATPasi di membrana, Ca ATPasi, H/K ATPasi nelle cellule gastriche parietali.

**Pompa sodio/potassio:** sposta tre ioni sodio contro due ioni potassio e tutte e due queste direzioni sono contro gradiente perché il sodio è più concentrato fuori dalla cellula che all'interno e la pompa lo butta fuori. Crea un eccesso di una carica positiva in più verso l'esterno quindi fa finire questa pompa elettronica che contribuisce a generare una differenza di potenziale di membrana. Na all'esterno è 145 mentre K 4,4 e dentro Na 12 e K 140 mM. La pompa sodio potassio è una proteina piuttosto complessa, abbiano una subunità che contemporaneamente è trasportatore però è anche atpasi e c'è una subunità accessoria che regola il funzionamento della pompa.

25/09/2019

**Pompa Ca:** la possiamo trovare a due livelli a seconda della collocazione, sulla membrana cellulare prende il nome di PMCA oppure se collocata sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico prende il nome di SERCA. Il calcio può essere buttato fuori la cellula. Concentrazione esterna 1.2 mM e interna 10 alla meno 7 M. Dentro il reticolo sarcoplasmatico è 1mM.

**Pompa protonica H/K:** nelle cellule parietali della mucosa gastrica.

### TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

Sono due le molecole che partecipano a questo tipo di attività. Uno dei due soluti che viene trasportato anche se in teoria non ci interessa la mobilitazione uno dei due è sempre il sodio Na, il sodio si porta dietro anche un secondo soluto che vogliamo effettivamente che entri nella cellula. Il sodio da come la spinta per far avvenire il fenomeno mentre l'altro sfrutta questo fenomeno per entrare. (sinporti Na<sup>+</sup> dipendenti, sempre in entrata). La pompa sodio potassio da la sua energia per ristabilire gli ioni sodio.

### OSMOSI

Riguarda solo il solvente di una soluzione ovvero l'acqua. E' il flusso di acqua che avviene attraverso una membrana semipermeabile dovuto alla diversa concentrazione di soluto. L'acqua si muove sempre dove il soluto è più concentrato. (cioè dove l'acqua è in quantità minore).

**Pressione osmotica:** pressione idrostatica necessaria per annullare la diffusione osmotica dell'acqua. **Osmolarità:** concentrazione totale dei soluti in una soluzione. 1 OsM: una mole di soluto indissociato per litro di soluzione.

**Tonicità:** si definisce in base al comportamento delle cellule che ci sono immerse. Quando noi immergiamo una cellula in una soluzione isotonica la cellula non cambia di volume ma rimane stabile, nel caso in cui inserisco la cellula in soluzione ipertonica la cellula si raggrinzisce e perde acqua mentre quando immergo la cellula in soluzione ipotonica la cellula si ingrossa perché l'acqua entra nella cellula.

### EQUILIBRI IONICI

Il nostro solvente è l'acqua e nel nostro organismo può arrivare a costituire il 70% del peso e diminuisce in base all'età e al sesso determinato dal flusso ormonale. L'acqua è compartimentalizzata nel nostro organismo : intracellulare o LIC dentro le nostre cellule e contiene circa i 2/3 dell'acqua totale. Il restante 1/3 sta nel compartimento extracellulare o LEC ovvero nel plasma (nei vasi) oppure nel liquido interstiziale.

Imparare bene!!! → Dentro la cellula: Na<sup>+</sup> = 12mM ; K<sup>+</sup> = 140mM ; Ca<sup>2+</sup> = <0,0001mM

Fuori dalla cellula: Na<sup>+</sup>: 142/145mM ; K<sup>+</sup>: 4 mM ; Ca<sup>2+</sup>: 2mM

La diversa concentrazione di potassio è responsabile del mantenimento del potenziale di riposo delle cellule eccitabili. Il sodio è responsabile della genesi del potenziale di azione delle cellule ovvero il modo che le cellule eccitabili comunicano tra di loro. Dalla diversa concentrazione di Ca dipende la diversa contrazione del muscolo.

Come mai si mantiene questo gradiente? Perché sono delle condizioni di equilibrio. Le membrane biologiche non sono selettivamente permeabili a tutti i soluti. Le pompe contribuiscono al mantenimento di questo gradiente.

### EQUILIBRI IONICI E POTENZIALI DI MEMBRANA

Fu scoperto due secoli fa che i tessuti animali erano sede di una attività elettrica. Il fatto che i tessuti siano sede di attività elettrica ha come pre requisito il fatto che la cellula stessa abbia un suo potenziale. Nei tessuti animali è presente una diversa distribuzione di cariche sui due versanti. V<sub>m</sub> = potenziale di membrana. Per misurare il potenziale ci servono i microelettrodi, gli elettrodi e anche un amplificatore per poter in qualche modo visualizzare il segnale. Interno della cellula carico negativamente e l'esterno carico positivamente.

### POTENZIALE DI EQUILIBRIO

Il passaggio dello ione ha delle conseguenze che si percuotono sull'equilibrio elettrochimico. Es. Quando il sodio si sposta si crea una differenza di potenziale (deltaV) espressa in mV e si genera il potenziale di equilibrio che è quel potenziale raggiunto il quale la tendenza alla diffusione viene bilanciata e il fenomeno si arresta. Potenziale di equilibrio si indica con E. A noi interessa il potenziale di equilibrio del potassio.

### EQUAZIONE DI NERST

Nerst è riuscito a prevedere quale fosse il potenziale di equilibrio di ogni ione con questa formula ovvero  $E = -2,3 \times \frac{RT}{ZF} \times \log_{10} \frac{C_i}{C_e}$

27/09/2019

La membrana è assimilabile a un circuito R e C. La R sarebbe l'opposizione della membrana a fare attraversare dagli ioni, più che resistenza si parla di conduttanza (g). Capacità e resistenza sono delle proprietà passive della membrana. Il circuito è il responsabile delle proprietà passive della membrana.

L'**equazione di Nerst** è in grado di predire il potenziale di riposo della membrana ( $V_m$ ) solo se questa è permeabile ad un solo ione. L'**equazione di Goldman-H-K** è utilizzata per valutare il valore del potenziale di una membrana permeabile a più ioni.

Il  $K^+$  è lo ione più importante nel determinare il potenziale di riposo della cellula: l'ipokaliemia, il potenziale di membrana si iperpolarizza riducendo l'eccitabilità delle cellule eccitabili ( $K^+$  plasmatica  $<3.5$  mM); l'iperkaliemia, il potenziale di membrana si depolarizza ( $K^+$  plasmatica  $>5$ ).  
-emia: quello che c'è nel sangue.

## POTENZIALE D'AZIONE: GENESI, CONDUZIONE, PROPAGAZIONE

### Proprietà elettriche passive della membrana

Le risposte cellulari lineari al passaggio di corrente si dicono passive (all'aumentare dello stimolo aumenta proporzionalmente la risposta): Resistenza ( $R_m$ ), Capacità ( $C_m$ ).

Protocollo di stimoli rettangolari: si chiamano step perché prima non c'è corrente ma poi 2 A per un po e poi 0 quindi discesa del gradino. Quindi io inietto la corrente all'interno della cellula, quello che io resisterò sarà un cambiamento di potenziale. Quando si parla di variazione di potenziale seguiremo l'andamento temporale quindi nell'asse x di solito c'è il tempo, nell'asse y ci sono i potenziali negativi di membrana registrato in mV. Tutte le volte che il potenziale di membrana diventa più positivo si parla di **depolarizzazione**, se il potenziale è positivo vuol dire che all'interno della cellula ci sono tutte cariche positive. Se invece si va verso il negativo si parla di **iperpolarizzazione** e quindi aumentano le cariche negative dentro.

### Il potenziale d'azione

Il potenziale d'azione lo incontreremo nel tessuto nervoso e muscolare. E' la risposta attiva.

Grafico: La zona che va tra 0 al potenziale che raggiunge si chiama **eccedenza** e sta proprio ad indicare l'inversione delle cariche. Il potenziale d'azione è rapidissimo. Con l'impulso numero 3 io ho indotto una depolarizzazione che si dice depolarizzazione sopra soglia, quindi io vedo il potenziale d'azione (risposta tutto o nulla). **Ricordare i grafici perché li chiedono!**

Nel secolo scorso fecero degli studi su un massone gigante di un calamaro (si vede a occhio) per vedere il potenziale d'azione.

- 1) Esistenza di una soglia
- 2) Dipendenza dal  $Na^+$  extracellulare
- 3) Aumento della conduttanza dei canali  $Na^+$  e  $K^+$  rispetto al riposo (fino a 200 volte)
- 4) Sfasamento temporale dell'aumento della conduttanza:  $g_{Na}$
- 5) Periodo refrattario ed è un lasso di tempo in cui la cellula non è più eccitabile, è diviso in due fasi: refrattario assoluto dove la cellula non risponde e refrattario relativo in cui la cellula inizia a riacquistare un po di eccitabilità.

### I canali del $Na^+$

E' un canale complesso, è un canale ionico composto di più subunità, la subunità che porta il poro è la subunità alfa che è composta da 4 domini omologhi e ognuno di questi domini è composto da 6 segmenti transmembranali. Il segmento S4 (sensore della differenza di potenziale) è attivato dalla variazione del potenziale di membrana perché nella sua sequenza di aminoacidi ha dei residui aminoacidici basici carichi negativamente che sporgono nel lume del canale. (voltage dependent), in base al potenziale di membrana che sentono si aprono e aprono il poro. Sono canali selettivi ci passa il sodio e nient'altro, nel versante esterno c'è un sito di legame per le tossine, la tossina che chiude il canale del sodio è il ttx che si trova nelle ovaie del pesce palla. Dopo solo 1 millisecondo la porta di inattivazione (ball and chain) si chiude, chi c'è c'è non importa quello che succede, su questo fenomeno non ci si può fare niente.

### Canali del Ca<sup>2+</sup>

Ne esistono due tipologie, sono canali ionici selettivi per lo ione calcio, la modalità di apertura è sempre la depolarizzazione. È una proteina multimerica composta da più subunità e ci sono delle subunità accessorie per regolare l'apertura. La subunità alfa1 è composta al solito da quattro domini ognuno composto da 6 segmenti transmembranari. Distinguiamo due categorie principali: LVA (Low Voltage Activated), basta una piccola variazione del potenziale di membrana e già si possono aprire ed appartengono solo gli ioni Ca di tipo T (transiente ovvero che si attiva e si inattiva); HVA (High Voltage Activated) che hanno bisogno di uno stimolo molto intenso ed a questa categoria appartengono diversi tipi ovvero i canali N, L, P/Q, R type. Gli N li studieremo nei neuroni e L nei muscoli. Il canale L è un bersaglio farmacologico perché contiene tre siti di legami per tre categorie di farmaci: nel muscolo cardiaco si usa fenoli alchil ammine (verapamil); Benzotiazepine (diltiazem), Diidropiridine (nifedipina, nitrendipina). I canali di tipo L sono anche definiti recettori per le nifedipine.

### Canali del K<sup>+</sup>

Ci sono dei canali del potassio che possono essere costituite da 4 subunità e possono essere composti da 4 subunità ognuna composta da 6 segmenti transmembranari. Con questa forma fanno parte per esempio i canali Kv, Kca. Un'altra categoria dei canali del K<sup>+</sup> può essere composta con 4 segmenti transmembranari, l'ultimo è costituito da 2 segmenti transmembranari che fanno parte per esempio i Kir, Kach (GIRK1), Katp (si attivano in base alla diminuzione di atp).

### Propagazione e trasmissione dei segnali nervosi

Nel SN ci sono due diverse popolazioni: i neuroni e le cellule della glia che non sono cellule eccitabili, il potenziale d'azione è nei neuroni che si eccitano. Nel neurone si può riconoscere un corpo cellulare che contiene il nucleo, il numero di organuli di un neurone è piuttosto limitato perché la sua funzione è quella di generare potenziale di azione e trasmetterlo. I dendriti sono ramificazioni che mettono in comunicazione il neurone con altre cellule. I dendriti e il soma sono la sede dell'integrazione sinaptica ovvero dove avvengono i contatti cellula cellula. A volte è possibile distinguere in uscita dal soma un prolungamento principale e si chiama assone o fibra nervosa. Questo alone emerge da una zona specifica del soma che si chiama monticolo assonico. L'assone dove termina si ramifica e vengono chiamate terminazioni nervose (terminale pre-sinaptico). L'assone non è nudo, è circondato da dei manicotti gialli che sono i manicotti di mielina. I punti di discontinuità si chiamano Nodi di Ranvier e però non tutti gli assoni dei neuroni sono mielinizzati e sono quindi nudi detti amielinici. In base alla struttura che hanno non è sempre possibile distinguere tutte queste parti, ci sono neuroni pseudopolari, bipolari, anassonico, multipolare. Nei neuroni pseudopolari che sembra che non ci sia una polarità ed è simile ad una T, la zona di inizio è di solito nella terminazione nervosa libera di solito nella cute ed ovviamente non è una sinapsi, la parte in basso è un assone centrale perché di solito collega il neurone con un'altra struttura nervosa. Il neurone bipolare è amielinico e il soma è nel mezzo. I neuroni anassonici ovvero senza assone, di solito questo tipo di neurone lo troviamo nel SNC chiamati interneuroni. Lo pseudounipolare è un neurone afferente o sensoriale perché afferente vuol dire che porta il segnale al SNC. I neuroni anassonici sono interneuroni cioè collegano neuroni che stanno vicini. I neuroni multipolari che solitamente sono neuroni efferenti o motori ovvero il potenziale d'azione fa il percorso opposto dei neuroni afferenti.

Nel SNC non ci sono soltanto neuroni ma ci sono anche le cellule della glia. (rapporto 50:1 neurone). Servono per una sorta di sostegno, danno un contributo fondamentale a metabolismo neuronale, regolano l'omeostasi degli elettroliti (K<sup>+</sup>), producono fattori trofici e fattori di crescita. Possiamo trovare due tipologie diverse: Nel SNC ci sono gli oligodendrociti che formano la guaina mielinica; gli astrociti che creano supporto, captano i neurotrasmettitori che sono rilasciati nello spazio sinaptico; cellule della microglia che sono cellule di difesa e le cellule dell'ependima che formano le barriere e pavimenti dei ventricoli; nel SNP ci sono le cellule satellite come gli astrociti e le cellule di Schwann che producono la guaina mielinica. La funzione della mielina è quella di formare una guaina che isola l'azione e aumenta la propagazione dell'impulso.

La cellula di Schwann mielinizza un assone: nell'assone del motoneurone abbiamo una cellula di Schwann che da origine a un manicotto, ognuno di questi è una cellula di Schwann invece nel SNC avviene che un oligodendrocita mielinizza più neuroni. Avviene per avvolgimenti successivi di lembi di queste cellule attorno all'assone.

### Potenziale d'azione del neurone

(immagine codificazione dell'intensità) Se io stimolo uno stimolo di un'intensità abbastanza lieve genero un potenziale elettronico, la membrana ha cambiato poco il suo potenziale di membrana ma sempre in modo molto graduale e per la durata di applicazione dello stimolo.

Il potenziale elettronico che si misura nel soma decade esponenzialmente con la distanza del punto di applicazione dello stimolo. Il decadimento di questa variazione di potenziale è applicata con una costante di spazio  $\lambda$  che è la distanza alla quale il potenziale è diminuito del 63% del valore iniziale.  $\lambda$  si calcola conoscendo la resistenza della membrana transmembranale e la resistenza interna. La costante di spazio è proporzionale al diametro dell'assone. Se l'assone ha un grosso calibro ha una bassa  $R_i$  e quindi il rapporto viene alto oppure un altro modo per avere  $\lambda$  grande è aumentare la  $R_m$ , si può aumentare sovrapponendo strati di membrane quindi mielinizzando.

### Propagazione degli impulsi nervosi

Potenziale d'azione in un neurone nudo: quando io stimolo una certa zona, il potenziale d'azione inverte la polarità e quindi l'interno è carico positivamente rispetto all'esterno. Noi abbiamo il potenziale d'azione che si trova a nascere e coesistere in questa situazione dove una zona della fibra nervosa ha subito la polarità accanto a una zona a riposo e fa nascere i cosiddetti circuiti locali e prevede questo passaggio di corrente dal + verso il meno. Si forma una corrente ciclica che attraversa la membrana. Se io aspetto un po' di tempo queste cariche che all'inizio erano + all'interno con il circuito locale si sono spostate nella zona che prima era inattiva diventando zona attiva. Per quanto riguarda la zona attiva adesso e con quella inattiva adiacente succederà la stessa cosa e quindi i circuiti locali si sposteranno verso la terminazione della fibra seguendo questa direzione perché il fatto che le cariche possano diventare + o - è collegato ai canali del sodio. Questi canali del sodio dopo un millisecondo si chiudono sicché dopo che la zona attiva ha permesso il cambiamento di polarità diventa inattiva (direzione ortograde).

Se io ho i manicotti di mielina: nasce il potenziale d'azione nel nodo di Ranvier che sono le uniche zone che ci sono i canali del sodio e del potassio, succede che il circuito locale interessa due nodi di Ranvier adiacenti, non si possono avere dei passaggi di corrente nella zona mielina quindi il circuito locale è lungo perché va fino al nodo di Ranvier adiacente saltando la mielina. Succede esattamente uguale tranne che diviene più lungo perché vengono attivati solo i nodi di Ranvier (conduzione saltatoria).

2/10/2019

### TRASMISSIONE SINAPTICA cap.4

Le sinapsi sono delle comunicazioni intercellulari tra due o più cellule eccitabili.

**Giunzioni cellulari:** giunzione gap, dove le cellule sono molto legate tra loro ma c'è ancora un piccolo spazio, la struttura che mettono in connessione le due cellule si chiamano connessioni. Troviamo poi le giunzioni aderenti dove le cellule non sono vicine hanno uno spazio e sono connesse da dei filamenti di actina che cuciono le due membrane. Nelle giunzioni strette (epiteli, miocardio) le membrane cellulare sono vicinissime e non c'è uno spazio intermedio. Nel desmosoma l'unione tra le due cellule è rinforzata oltre che alle proteine da lamine fibrose che danno un ulteriore rinforzo alla zona della giunzione. A parte le giunzioni gap non si parla di sinapsi.

**Tipologie di sinapsi:** avvengono tra due cellule eccitabili esempio due neuroni e possono essere elettriche o chimiche. La sinapsi elettrica rappresenta molti vantaggi, la corrente che invece il terminale pre sinaptico passa direttamente attraverso la membrana della cellula pre sinaptica ed entra nella cellula post sinaptica. Questo passaggio è favorito da un piccolo spazio intersinaptico che è uno spazio molto ridotto. Le sinapsi elettriche nel nostro organismo nel SN sono pochissime e la troveremo nel tessuto muscolare liscio e nel tessuto cardiaco. Nel SN c'è la sinapsi chimica. La sinapsi chimica ha uno spazio molto più ampio tra il pre sinaptico e il post sinaptico. Succede che la corrente che fuoriesce che si trovi ad attraversare la membrana entra in uno spazio sinaptico che è alla fine una soluzione acquosa elettrolitica ed è altamente conduttore e la corrente che esce dall'elenco pre sinaptico prende quella strada lì.

La corrente ha lo scopo di fuoriuscire il neurotrasmettitore e andrà ad avvisare il versante post sinaptico, l'unico modo che ha è quello di interagire con delle proteine che siano deputate al suo riconoscimento quindi sulla membrana post sinaptica ci sono delle proteine specifici proprio per quella molecola e quindi il neurotrasmettitore verrà riconosciuta e il recettore in seguito a questa interazione attiverà una serie di eventi che attiverà un cambiamento della membrana post sinaptica.

**Sinapsi elettriche:** Trasmissione elettrotonica, hanno una brevissima latenza, sono sincronizzate, ed hanno elevata permeabilità dei connessioni.

Il tipo di giunzioni intercellulare presenti nelle sinapsi elettriche è sempre giunzione gap quindi collegate dalle proteine dette connessioni. Il connesone nasce per giusta posizione tra due strutture simile che si chiamano semi canali uno appartenente alla cellula e un altro alla cellula adiacente. Ognuno di questi semicaniali è formato da 6 subunità proteiche che si chiamano connesine. Il connesone è una struttura che non ha solo il ruolo della conduzione dell'elettricità ma ci passano molecole anche più grandi tipo metaboliti ecc. Normalmente i connessioni sono chiusi ma cambiamenti fanno ruotare le connesine e ruotando rendono pelvio il poro del connesone.

**Sinapsi chimiche:** hanno la presenza di molecole recettoriali, c'è sempre unidirezionalità (rettificazione), presenza di vescicole sinaptiche nel terminale pre sinaptico. Le tre fasi più importanti del funzionamento sono l'esocitosi del neurotrasmettitore, l'attivazione dei recettori e la rimozione del NT ovvero il neurotrasmettitore che viene rilasciato a un certo punto deve essere eliminato nello spazio sinaptico e quindi sono sempre presenti dei meccanismi di rimozione e possono essere diversi esempio possono essere la degradazione con enzimi specifici oppure quello di ricattare il neurotrasmettitore nel versante pre sinaptico.

Nelle sinapsi chimiche l'elemento sinaptico è sempre l'elettrode.

Primo evento depolarizzazione e rilascio neurotrasmettitore tramite esocitosi, il neurotrasmettitore depolarizza o ipopolarizza la membrana e nascerà il potenziale d'azione e si propagherà in tutta la membrana.

Le molecole recettoriali: recettori ionotropici, recettori metabotropi. Il recettore ionotropo nella stessa proteina c'è il canale ionico e recettore. Il recettore metabotropo è solo recettore e non ha funzione di canale, la proteina G si attiva e stacca la sua subunità alfa che agisce su un enzima effettore oppure direttamente su un canale ionico e il canale si apre o si chiude.

**Sinapsi eccitatore ed inibitorie:** Nelle sinapsi eccitatore il neurotrasmettitore causa generalmente un ingresso di  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso canali cationici poco selettivi. Il risultato è una depolarizzazione della membrana post sinaptica e lo spostamento del valore del potenziale della membrana post sinaptica. Nelle sinapsi inibitorie, la liberazione del neurotrasmettitore causa l'iperpolarizzazione della cellula postsinaptica promuovendo l'apertura di canali ionici per il  $\text{Cl}^-$  o per il  $\text{K}^+$ . In questo caso causa un allontanamento. Questi due segnali che registro nell'immediate vicinanze dei recettori sono evocati chimicamente, sono graduali, non sono tutto/nulla, hanno una lunga durata e sono di piccola ampiezza.

**Proprietà delle sinapsi chimiche:** hanno difetti di latenza (possono passare da 0.3 a diversi ms), amplificazione del segnale, mantengono o invertono il segno del segnale elettrico presinaptico, sono suscettibili di fenomeni di integrazione ovvero sommazione spaziale e temporale e hanno la capacità di mantenimento e rinnovo del NT (affaticabilità delle sinapsi chimiche).

### La giunzione neuromuscolare

Il neurone è un motoneurone che è un elemento pre sinaptico, l'elemento post sinaptico è costituito dalla fibra muscolare scheletrica. Il motoneurone e la fibra muscolare scheletrica non sono così vicini perché il motoneurone è collocato nelle corna anteriori nel midollo spinale. La sinapsi è quella in cui il terminale assonico perde la guaina mielinica, si ramifica e le ramificazioni si mettono in contatto non diretto alla zona specializzata della fibra muscolare scheletrica. Nella zona di interazione la fibra ha delle pieghe e questa zona si chiama placca motrice. Le ramificazioni sono dilatate perché contengono le vescicole del neurotrasmettitore.

Il neurotrasmettitore che troviamo nelle vescicole è l'acetilcolina (ACH). L'effetto che ha un neurotrasmettitore su una sinapsi dipende dai recettori. I recettori della fibra sono nicotinici (che si lega la nicotina). Quindi l'agonista è la nicotina invece l'antagonista è il curaro (veleno paralizzante). Questo tipo di recettore è ionotropo.

**Desensitizzazione dei recettori:** dopo un determinato periodo di tempo che il recettore continua ad essere bombardato dai NT può darsi che si modifichi che non renda più riconoscibile il sito di legame e quindi non si ha più l'apertura dei canali ionici.

Una problematica importante è la patologia miastenia grave che è una malattia autoimmune dove l'organismo produce gli anticorpi contro i recettori nicotinici per l'acetilcolina e quindi succede che producendo anticorpi questo recettore non si attiva e quindi rimane una certa flaccidità nel corpo. Ci si può lavorare con gli anticolinesterasici che l'acetilcolina è degradata da degli enzimi che si chiamano acetilcolinaesterasi, gli anticolinesterasici degradano acetilcolinaesterasi quindi l'acetilcolina rimane più a lungo nello spazio sinaptico.

**Patologie delle sinapsi chimiche:** infezione da tossina tetanica o botulinica, queste due tossine agiscono entrambe a livello di esocitosi perché tutte e due impediscono la fusione delle vescicole quindi si libera pochissimo neurotrasmettitore. La botulina agisce nell'attività sinottica mentre l'infezione da tossina tetanica agisce sul motoneurone.

La clorpromazina e aloperidolo bloccano i recettori dell'adopamina (schizofrenia), oppure anche le benzodiasepine (diazepam) che sono ansiolitici agiscono su i recettori gabaergici potenziando l'azione inibitoria del gaba.

La fuoxetina (prozac) inibisce il re-uptake della serotonina (depressione potenziando l'attività delle sinapsi serotoninergiche nel SNC)

L'anticolinesterasici (rivastigmina) aumentano la disponibilità di Ach nella malattia di Alzheimer dove la perdita di memoria è associata a perdita di neuroni colinergici.

### Meccanismi molecolari del rilascio di neurotrasmettitore

Tutto parte dall'endosoma, si forma la vescicola definitiva dove sarà immagazzinato il neurtrasmettitore. Migreranno verso la membrana sintetica grazie i canali Ca e attraverso l'uso di ATP si avrà una serie di fasi e l'ultima sarà sulla della fusione della vescicola che rilascerà il NT. La vescicola si richiude istantaneamente e viene caricata di protoni cioè viene acidificata, l'altro destino della vescicola è che tramite delle proteine viene formato una sorta di guscio e strozzata e quindi si riforma la vescicola nuova.