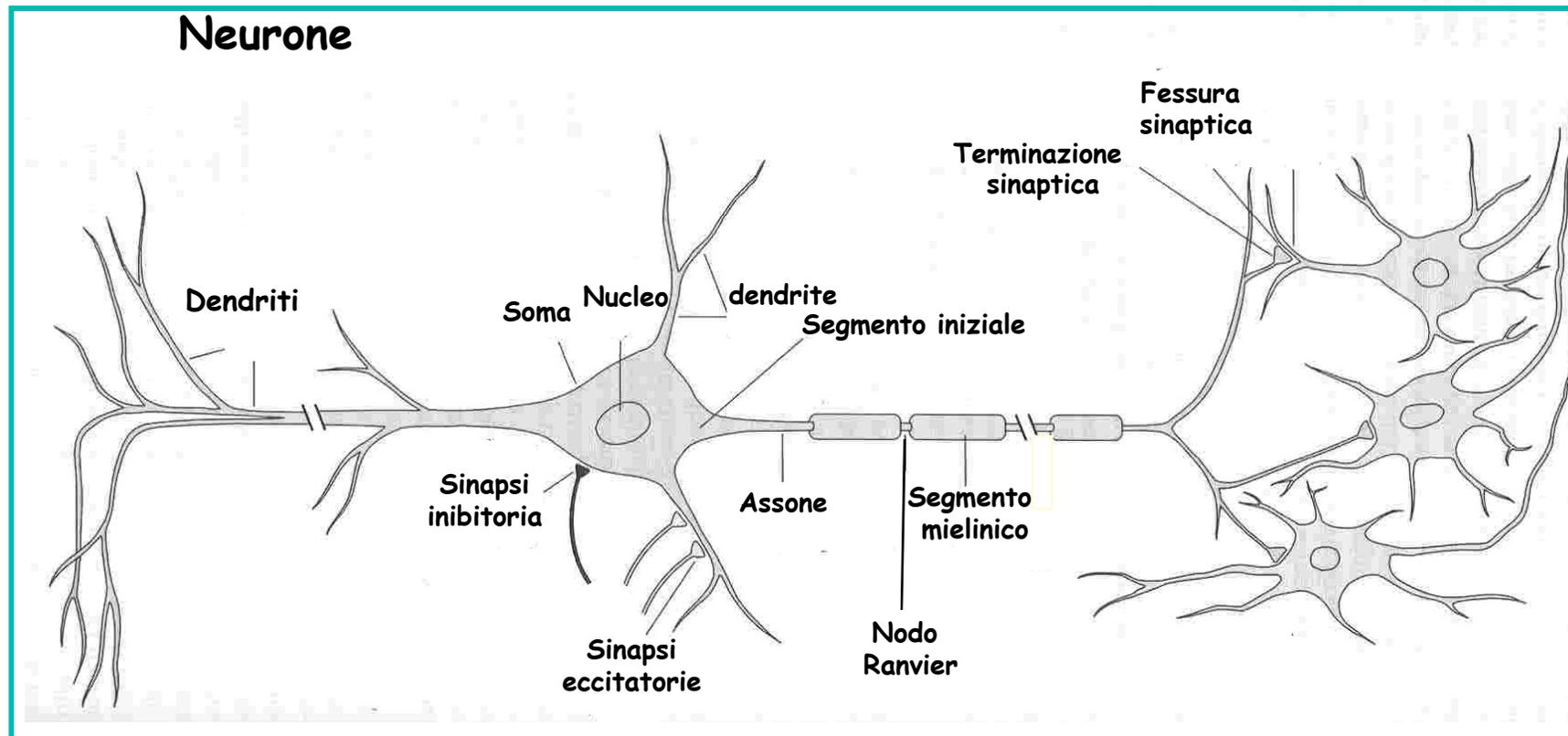
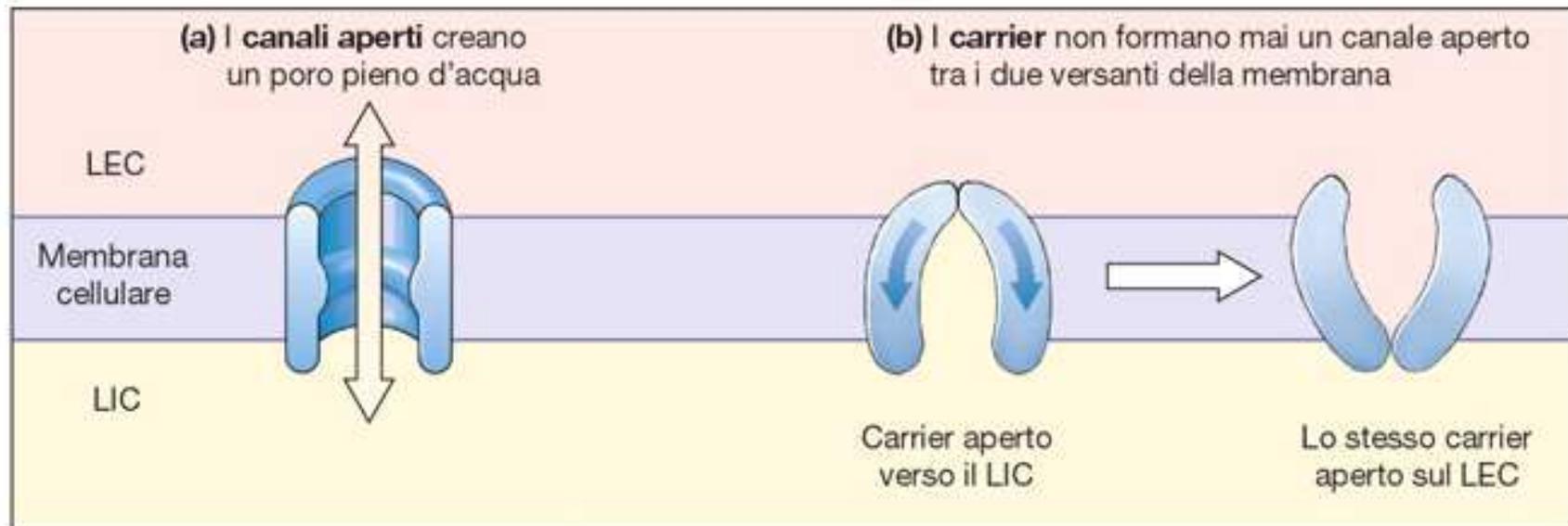


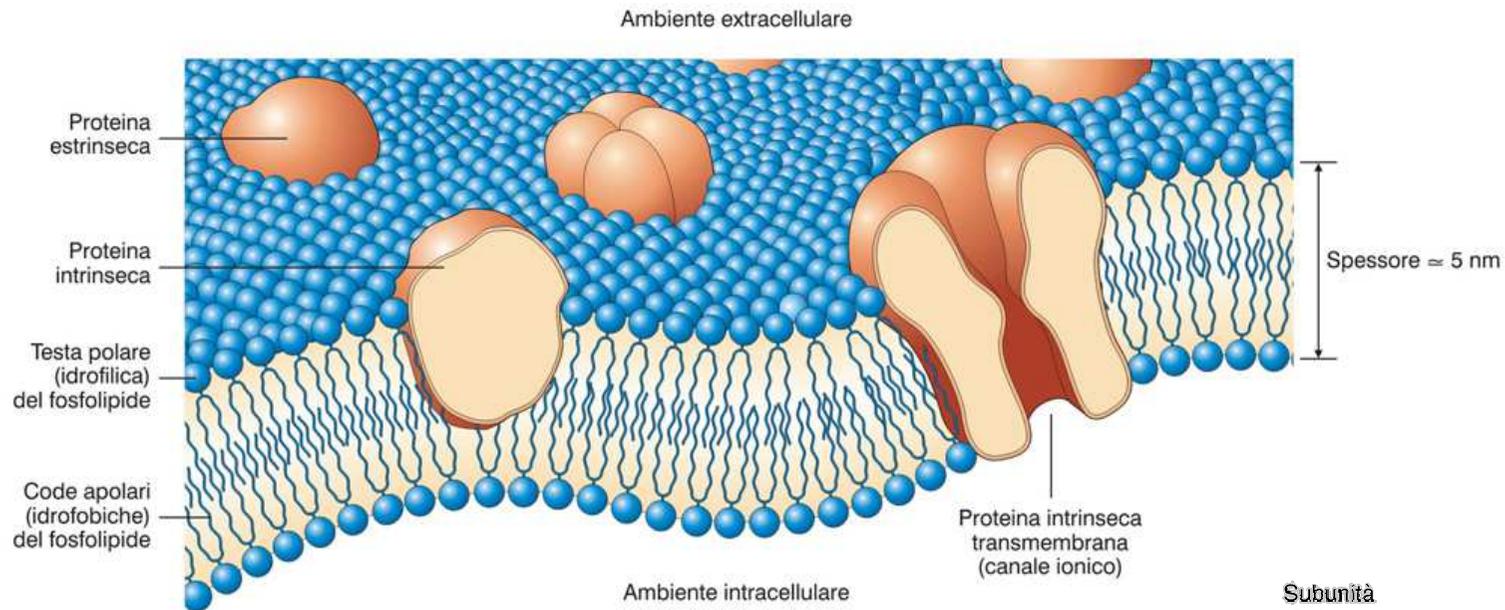
Le funzioni del sistema nervoso si basano sull'attività dei neuroni che consiste nel **generare, trasmettere ed elaborare informazioni nervose**, che dipendono da modificazioni del potenziale di membrana, determinate dall'apertura o chiusura di canali ionici.



Canali Ionici

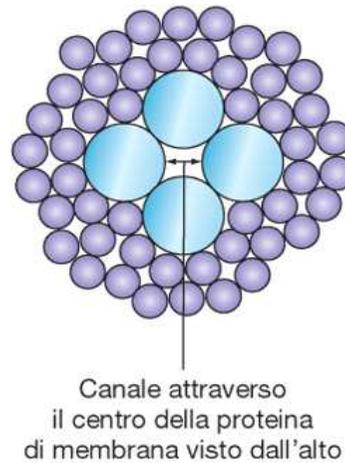
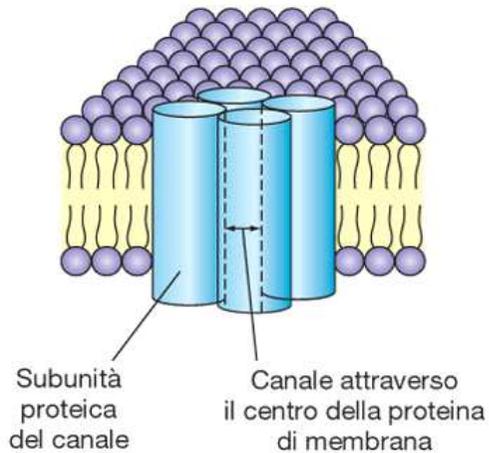
- Proteine integrali di membrana legate sul versante esterno a gruppi di carboidrati.
- Formati da diverse subunità, che circoscrivono un poro acquoso in grado di far passare selettivamente ioni.
- La loro apertura influenza l'equilibrio chimico ed elettrico della cellula, determinando flussi di ioni che generano modificazioni rapide del suo potenziale transmembrana.





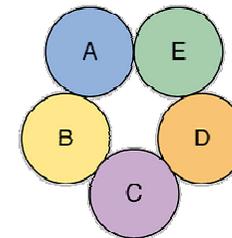
© 2005 edi.ermes milano

Molti canali sono costituiti da subunità proteiche multiple assemblate nella membrana



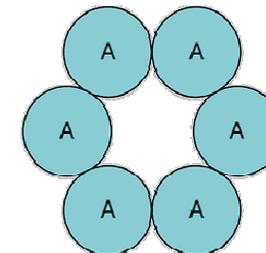
Subunità distinte

Canali eteromericici

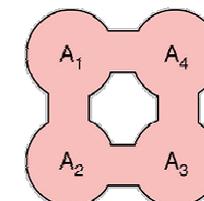


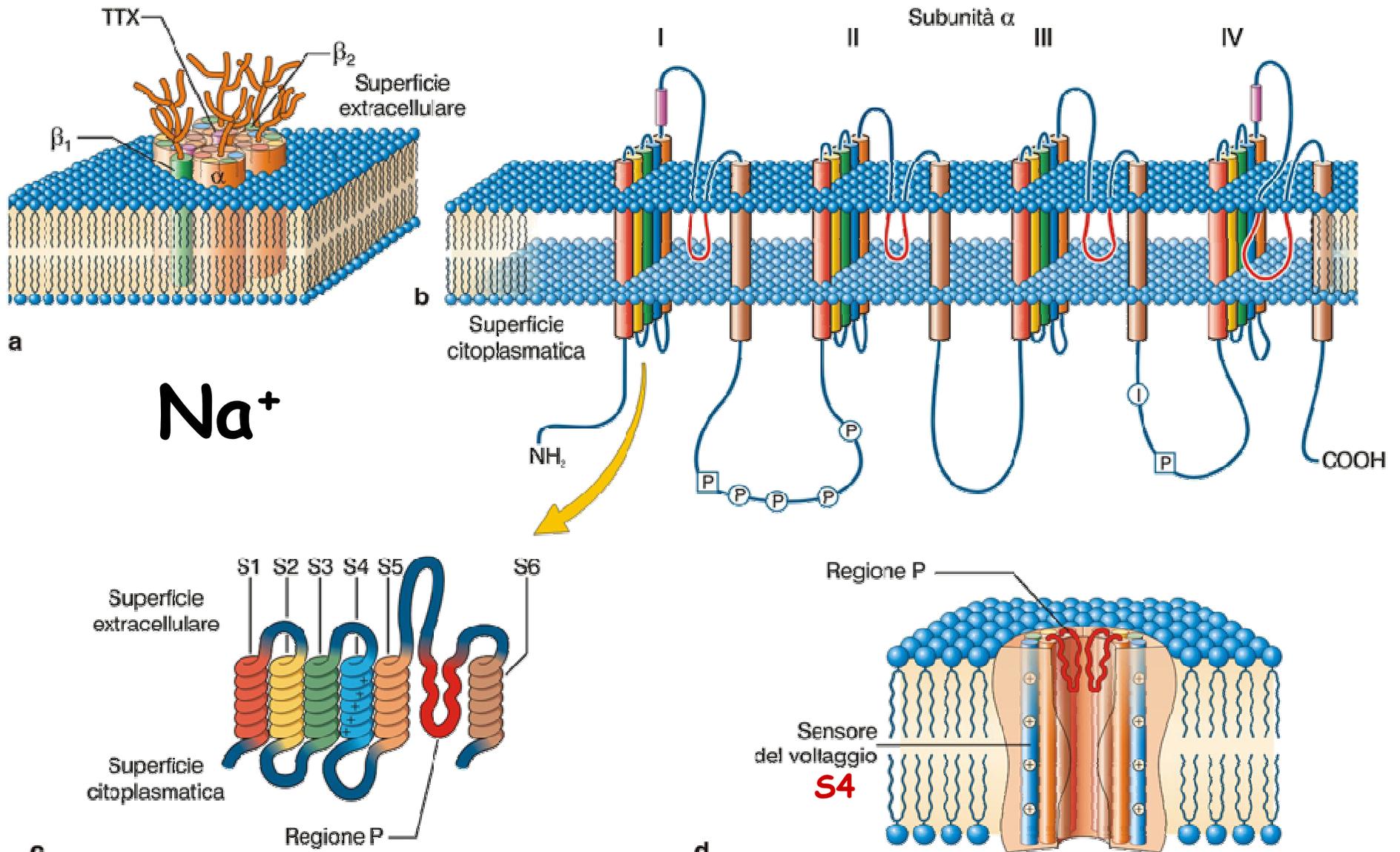
Un unico tipo di subunità

Canali omomericici



Pseudo-subunità





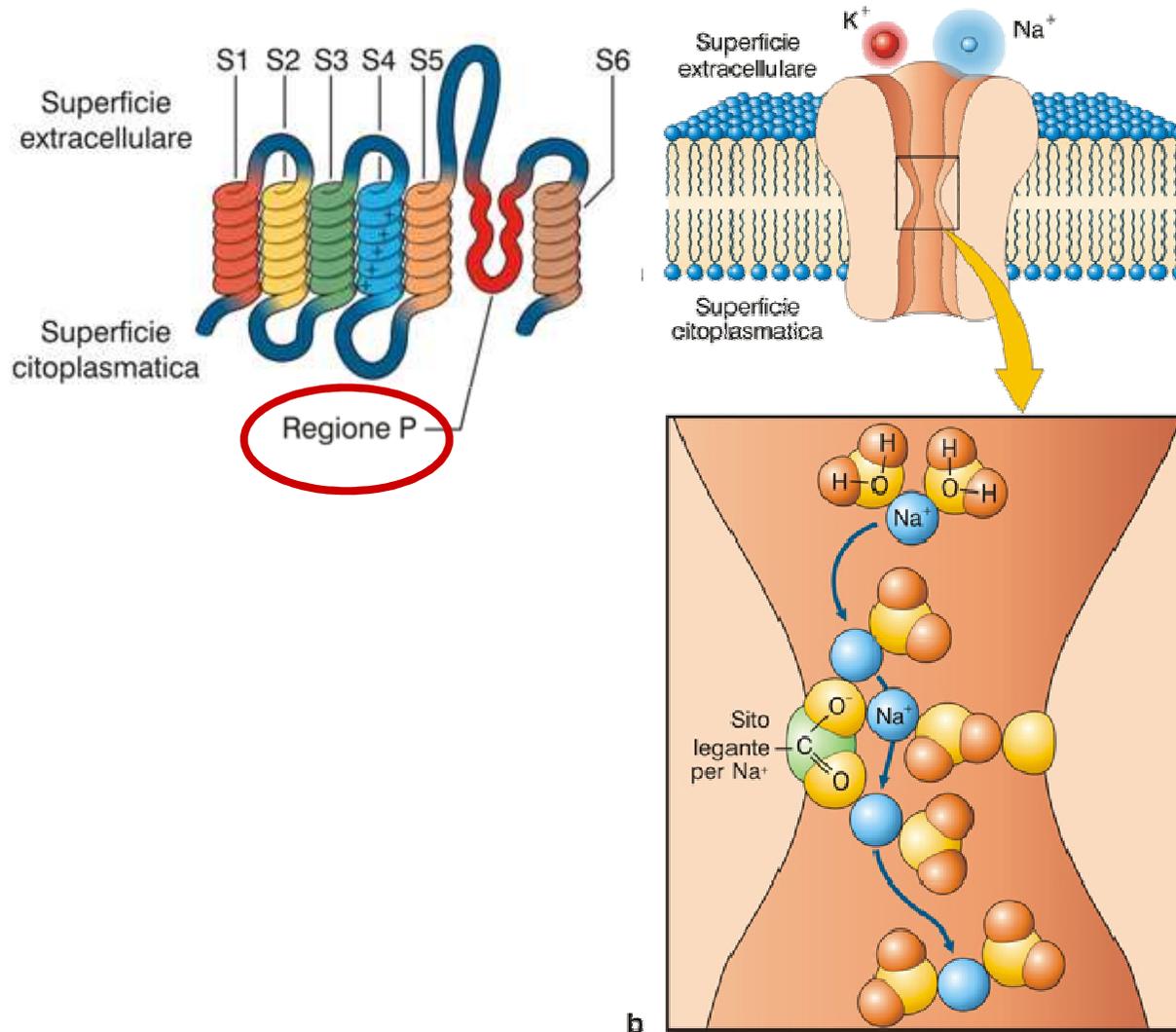
Na⁺

^cSubunità: sequenza di aminoacidi organizzata in domini, formati da segmenti con struttura ad α elica, che attraversano la membrana e sono uniti tra loro da anse estese sia sul versante extra che intracellulare.

Selettività dei canali ionici

I canali ionici possono avere elevata selettività per uno ione o permettere il passaggio di diversi tipi di ioni (Na^+ , K^+ e Ca^{2+}).

La **selettività** dipende dalla **regione P** (residui aminoacidici polari che si legano labilmente con lo ione).



Gli ioni sono circondati da una corona di molecole di H_2O (**solvatazione**) con dimensioni proporzionali alla concentrazione della carica elettrica.

↓ raggio atomico →

↑ concentrazione carica →

↑ solvatazione

Carica: $\text{Na}^+ = \text{K}^+$

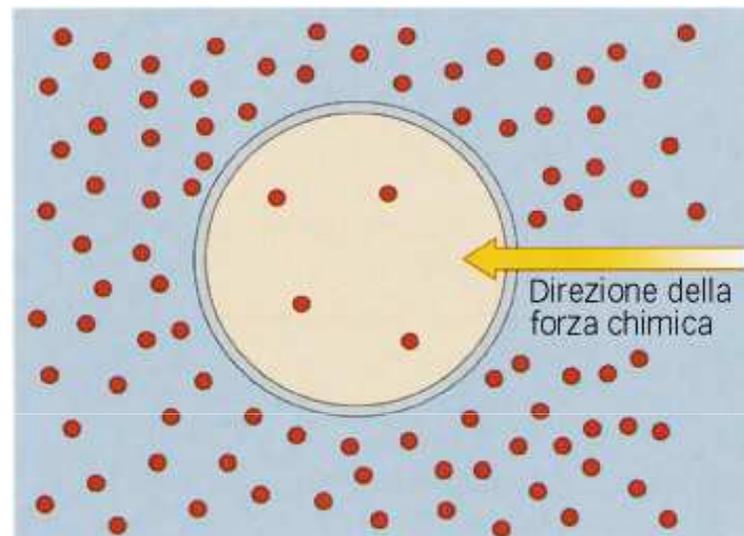
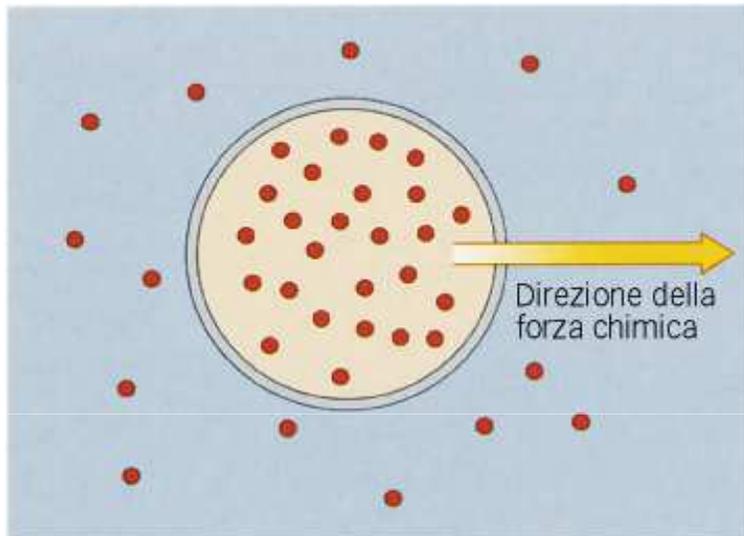
Raggio atomico: $\text{Na}^+ < \text{K}^+$

Raggio solvatazione: $\text{Na}^+ > \text{K}^+$

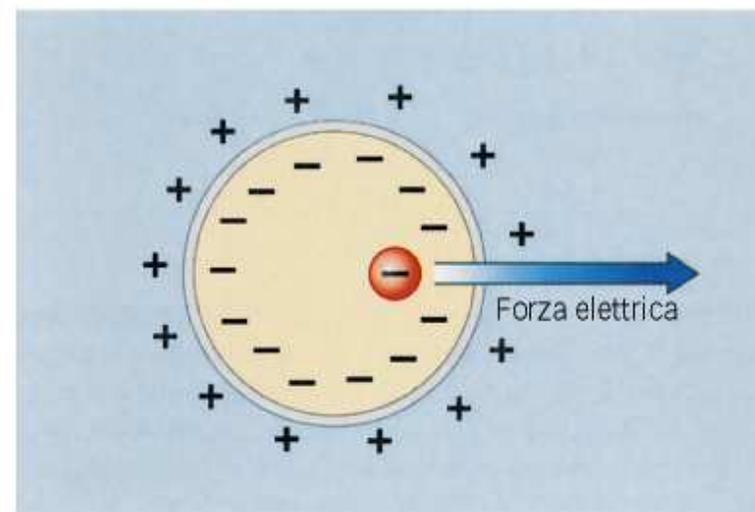
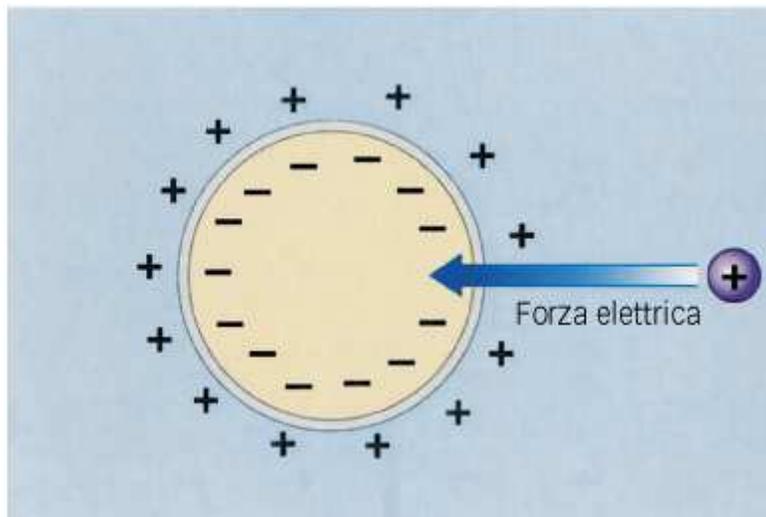
Lo ione lascia una parte rilevante di molecole di H_2O , si lega per un tempo brevissimo ($< \mu\text{s}$) al sito specifico e attraversa il canale spinto dal **gradiente elettrochimico**.

Gli ioni attraversano i canali di membrana spinti da una forza elettrochimica (gradiente elettro-chimico esistente ai capi della membrana) che determina la direzione del flusso ionico.

➤ **Gradiente di concentrazione (forza chimica)**



➤ **Differenza di potenziale elettrico (forza elettrica)**

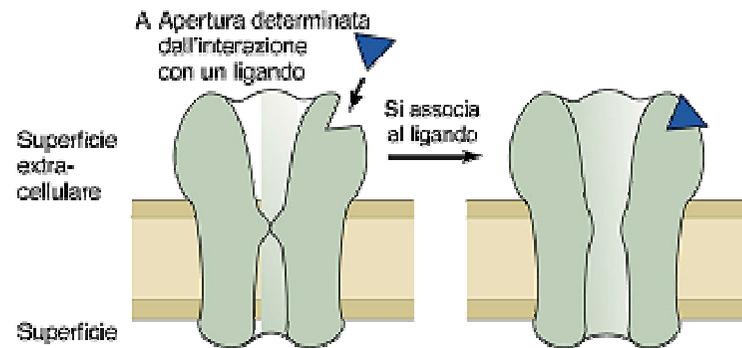


Canali presenti nelle membrane cellulari:

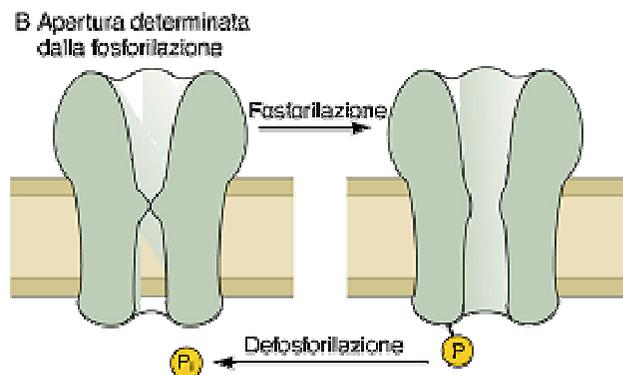
- **Passivi:** sempre aperti sono attraversati da un flusso ionico che dipende dalla **forza elettrochimica** esistente. Coinvolti nella genesi del potenziale di membrana.
- **Ad accesso variabile:** possiedono un meccanismo che ne regola l'apertura a seguito di stimoli specifici di natura elettrica (**voltaggio-dipendenti**), chimica (**ligando-dipendenti**) o meccanici. Responsabili dell'insorgenza di segnali elettrici nelle cellule eccitabili

Apertura e chiusura dei canali ionici ad accesso variabile

Canale chiuso Canale aperto

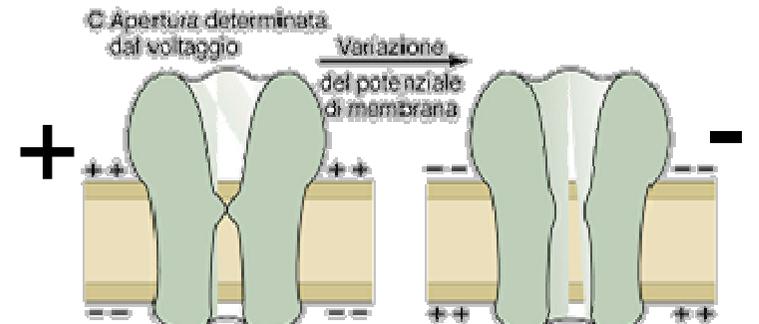


Ligando dipendente

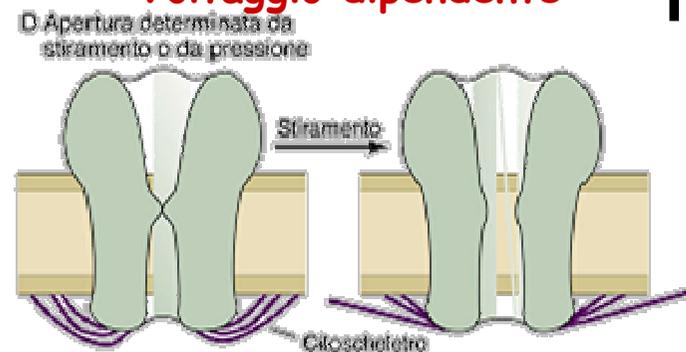


Fosforilazione dipendente: L'apertura è regolata dallo stato di fosforilazione di siti specifici ad opera di secondi messaggeri intracellulari.

Canale chiuso Canale aperto



Voltaggio dipendente



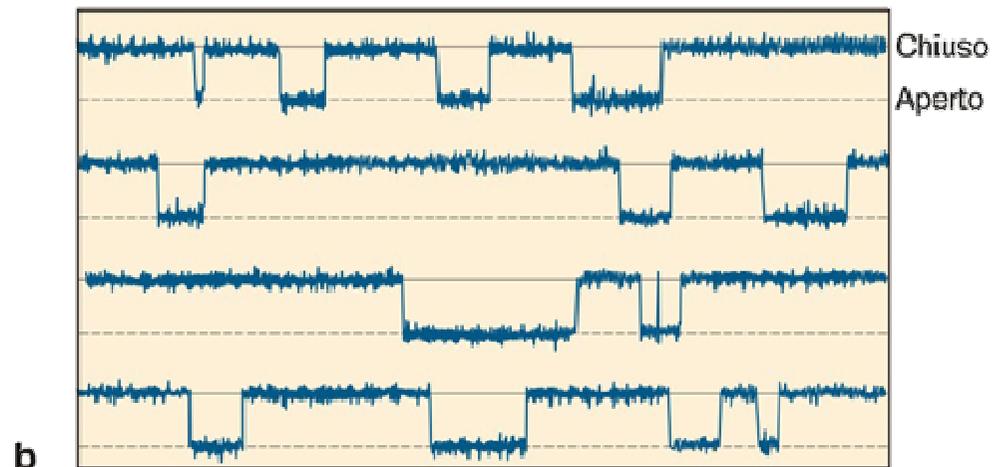
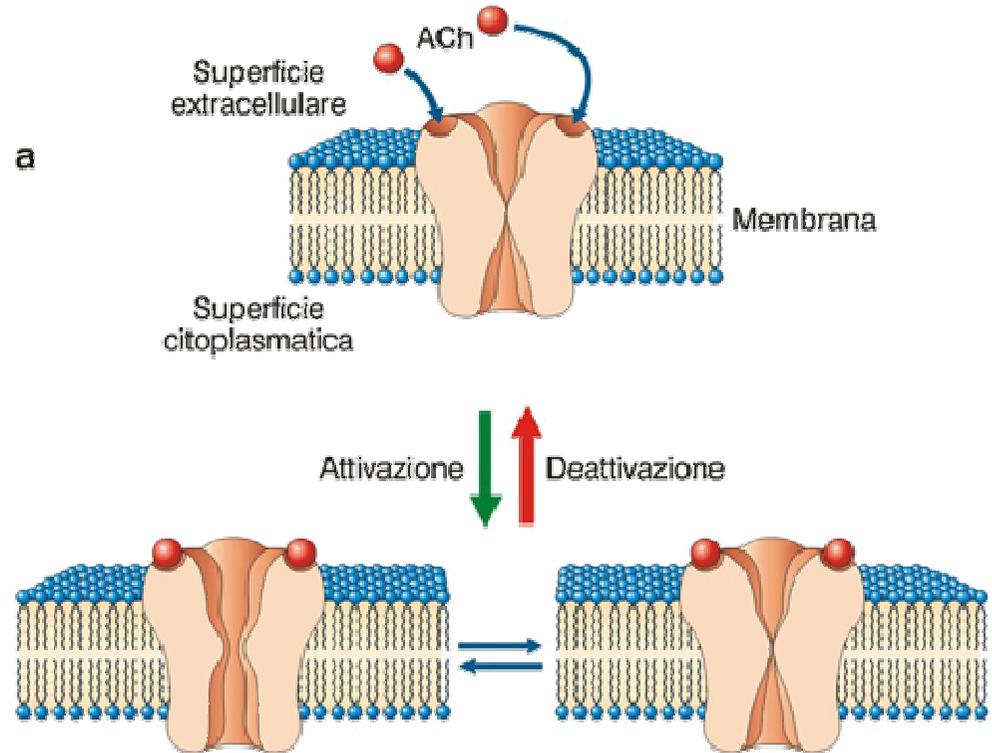
Stimolo meccanico dipendente

I canali ionici ad accesso variabile possono trovarsi in tre diversi stati funzionali:

- **Aperto**
- **Chiuso**
- **Inattivato (refrattario)**

➤ In risposta a stimoli specifici il canale passa rapidamente dallo stato **chiuso** a quello **aperto**.

➤ L'attivazione del canale non determina un flusso ionico continuo, ma una ripetizione di impulsi con caratteristiche tutto o nulla, di durata e frequenza variabile.



Inattivazione

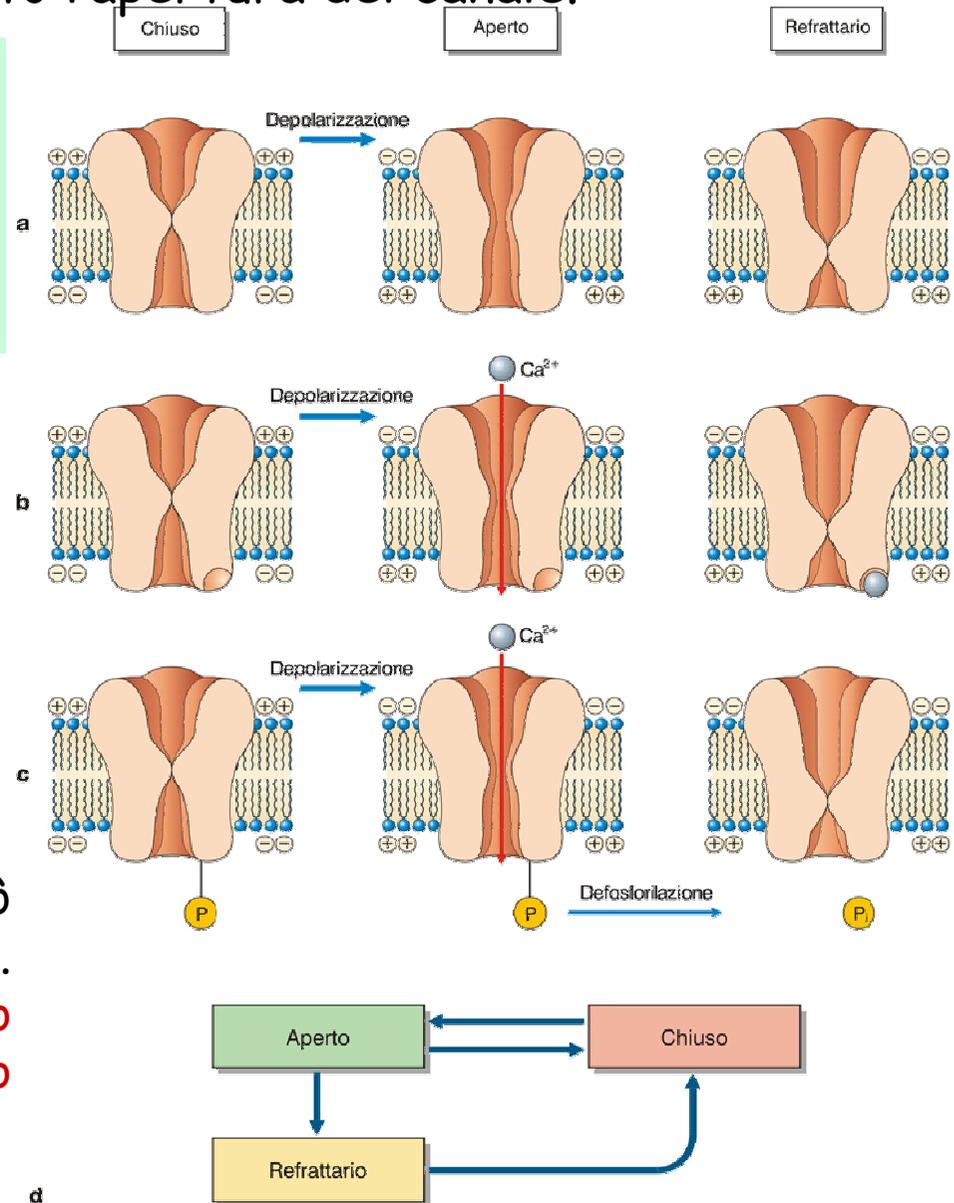
Il transito degli ioni attraverso il canale è impedito anche se perdura lo stimolo specifico che ha determinato l'apertura del canale.

Dipendenza dal voltaggio: Il perdurare delle modificazioni del voltaggio causa un cambiamento conformazionale di una regione del canale (esempio canale del Na^+).

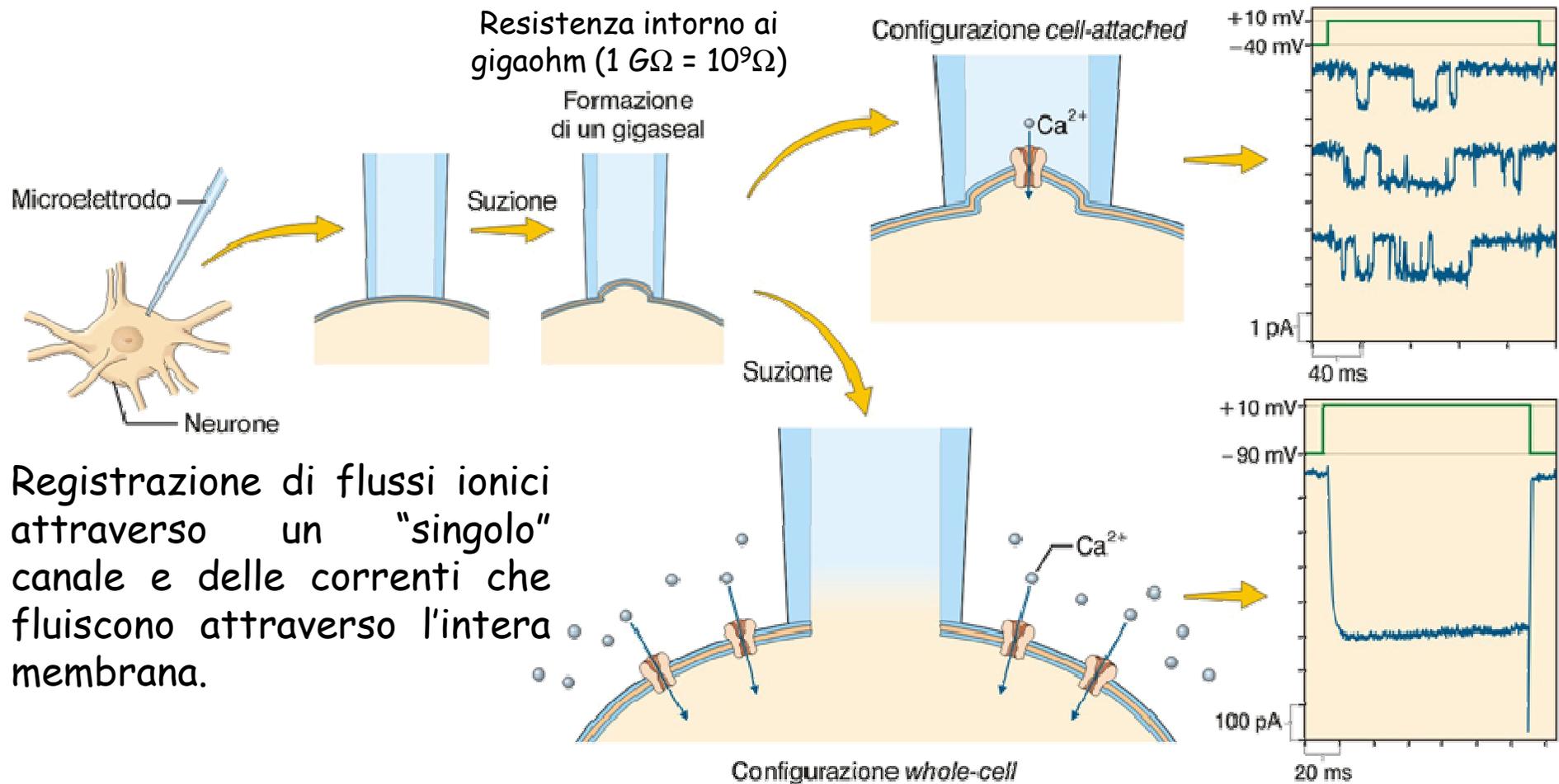
Dipendenza dallo ione: Lo ione trasportato si lega al canale bloccandolo (canali del Ca^{2+}).

Dipendenza dalla defosforilazione

Un canale dallo stato **aperto** può passare a quello **chiuso** o **refrattario**. Una volta inattivato torna allo stato aperto solo se passa attraverso lo stato chiuso.



Tecnica del patch-clamp (Erwin Neher-Bert Sakmann, 1976- Premi Nobel nel 1991)



Registrazione di flussi ionici attraverso un "singolo" canale e delle correnti che fluiscono attraverso l'intera membrana.

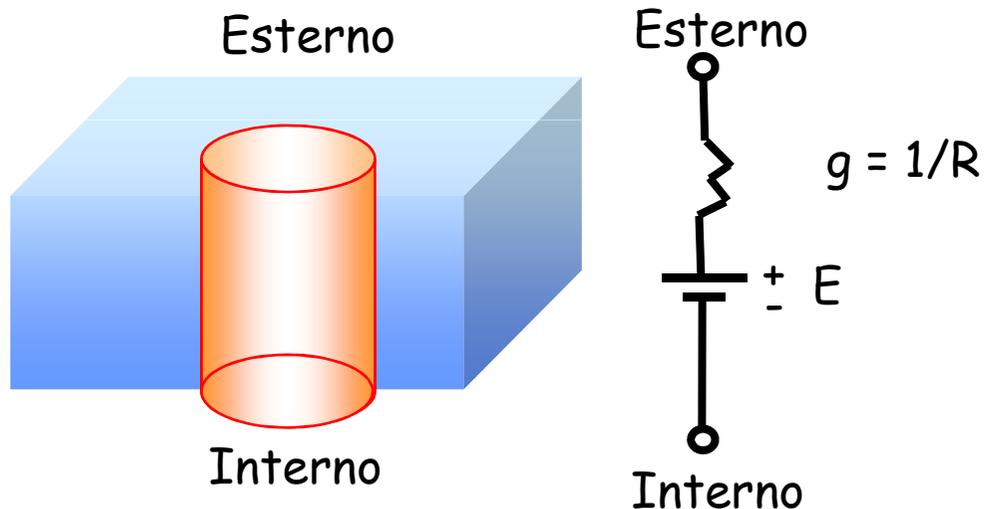
$$1 \text{ pA} = 10^{-12} \text{ A}$$

Conduttanza

Esprime la capacità di far passare cariche elettriche (ioni) in presenza di una **forza motrice elettrochimica**, che dipende da:

- **Differenza di potenziale elettrico** tra i due lati della membrana.
- **Differenza di concentrazione ionica** tra i due lati della membrana.

La conduttanza ($g = 1/R$) si misura in Siemens ($1S = 1/Ohm$). Per i canali ionici è dell'ordine di picosiemens ($1pS = 10^{-12} S$).



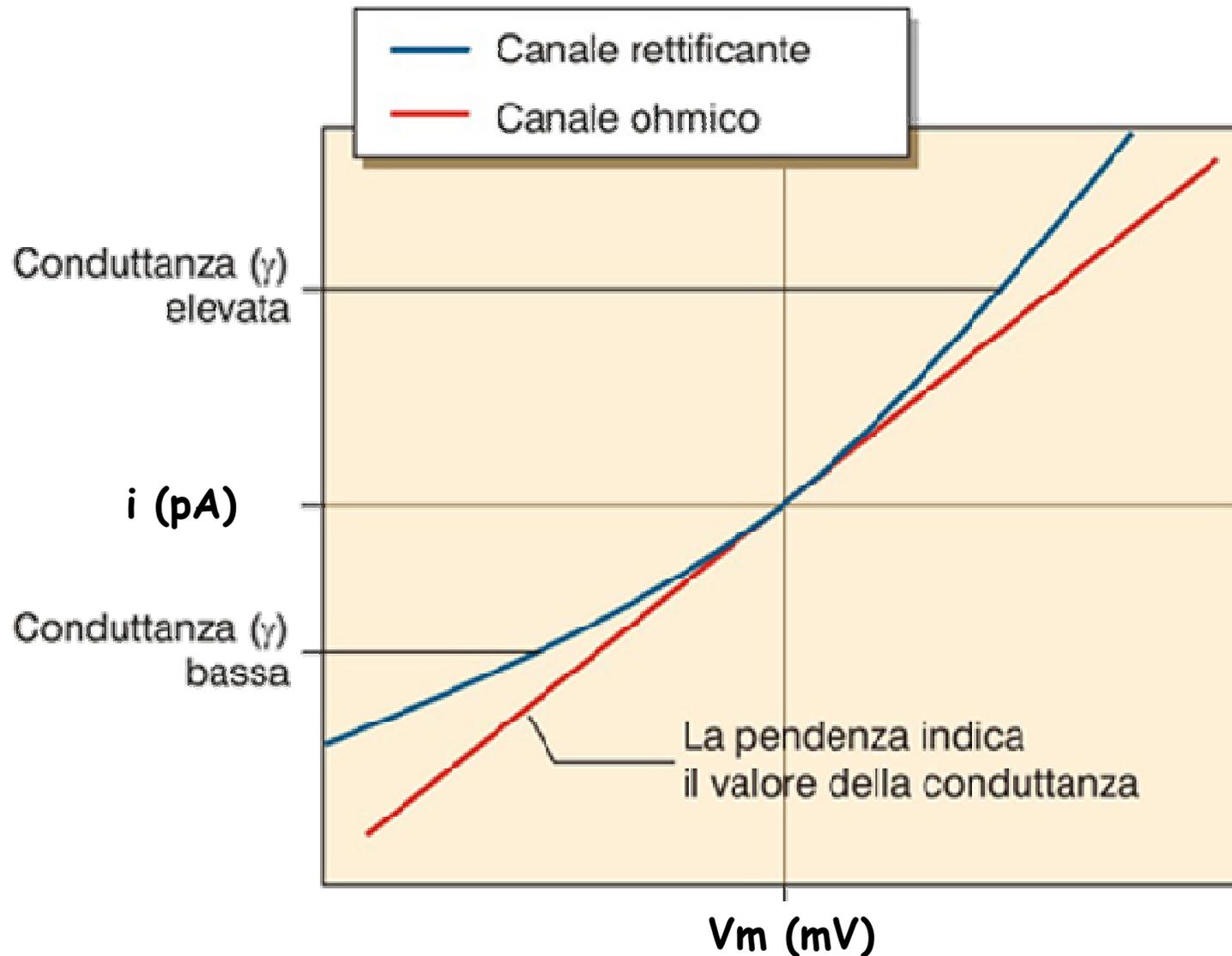
Per la I Legge di Ohm:

$$\Delta V = i \cdot R$$

$$i = \Delta V / R$$

$$i = g \cdot \Delta V$$

La conduttanza totale di una membrana cellulare per una specie ionica, G_i è uguale al prodotto tra il numero dei canali aperti, N_i e la conduttanza g_i del singolo canale: $G_i = g_i \cdot N_i$

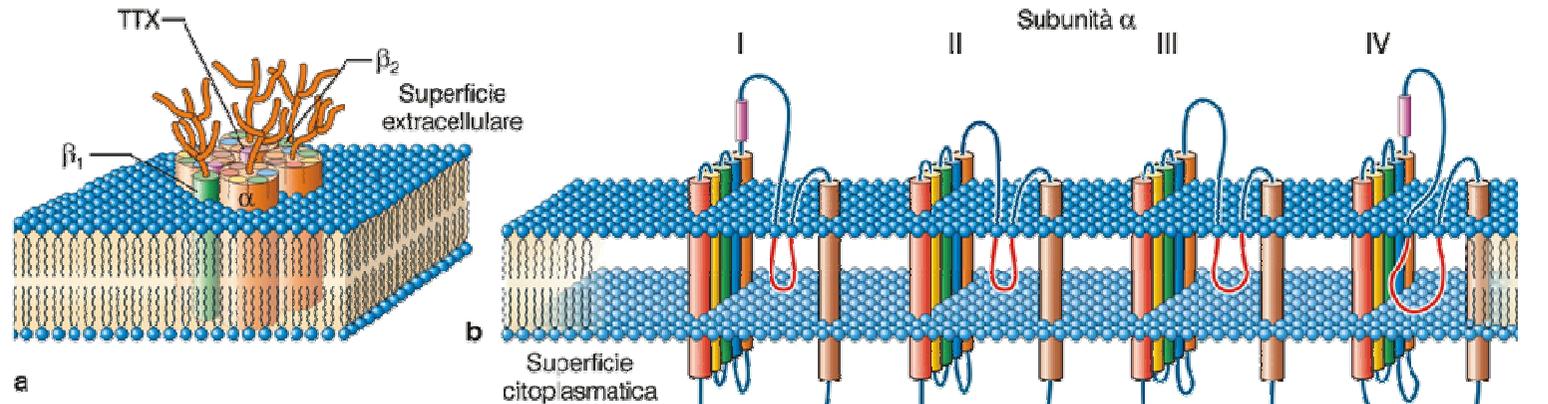


Canali ohmici: a conduzzanza costante. La relazione tra il ΔV (ai capi della membrana) e la corrente i , che li attraversa, è lineare.

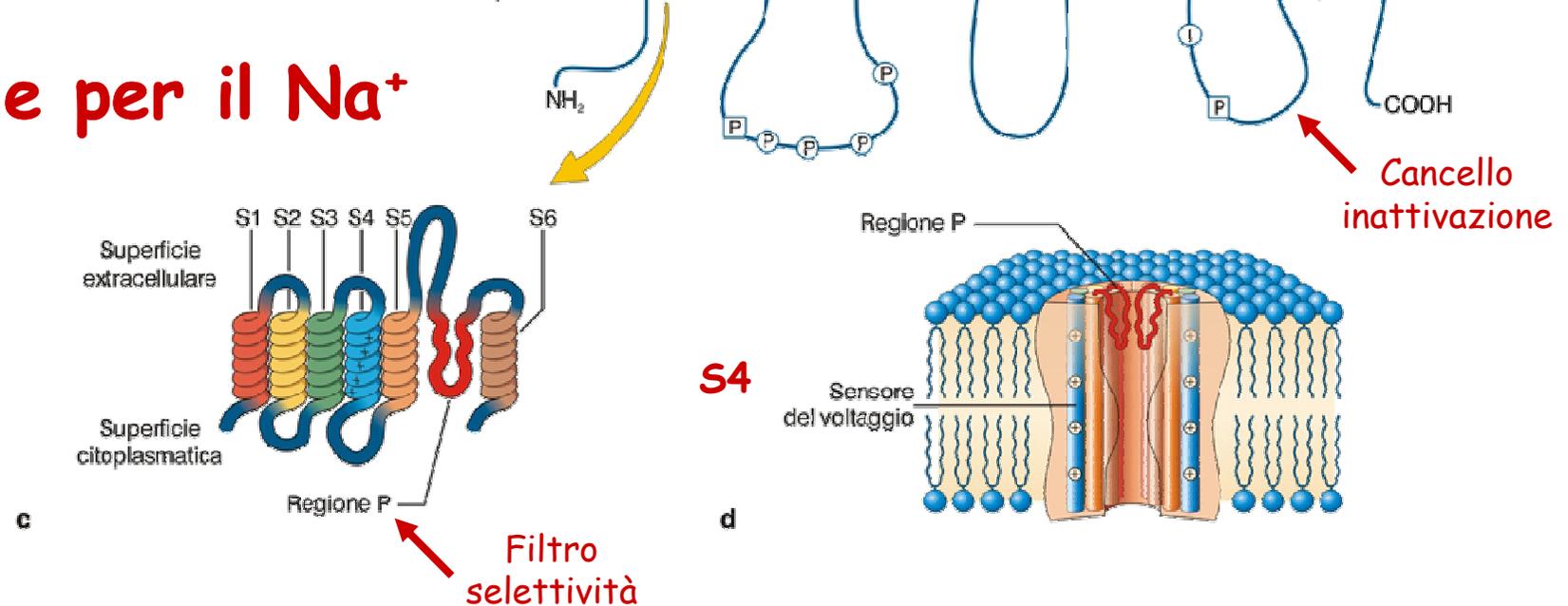
Canali rettificanti: a conduzzanza variabile. Conducono meglio per determinati valori di V_m .

Canali voltaggio dipendenti

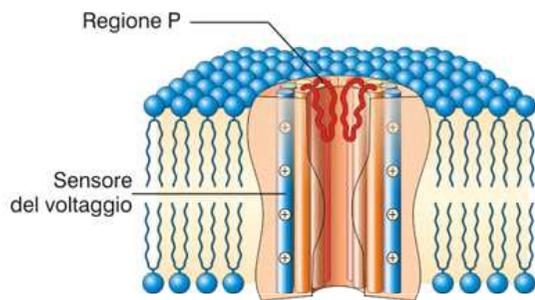
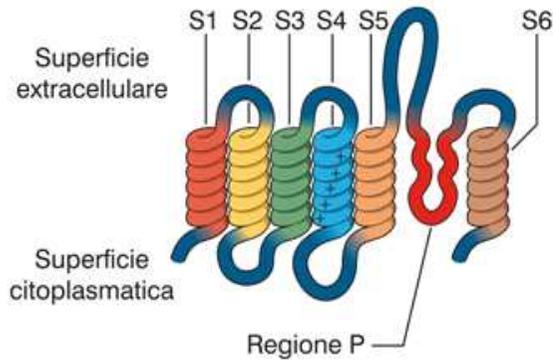
- Chiusi al potenziale di riposo della membrana, si attivano in seguito a variazioni di potenziale.
- Altamente selettivi per una data specie ionica, sono caratterizzati da una **soglia di attivazione** (valore minimo che il potenziale di membrana deve raggiungere perché il canale si apra).
- L'apertura dipende dalla presenza di un **sensore di voltaggio** (sequenza di aminoacidi carichi positivamente o negativamente) che si muove aprendo il cancello di attivazione.



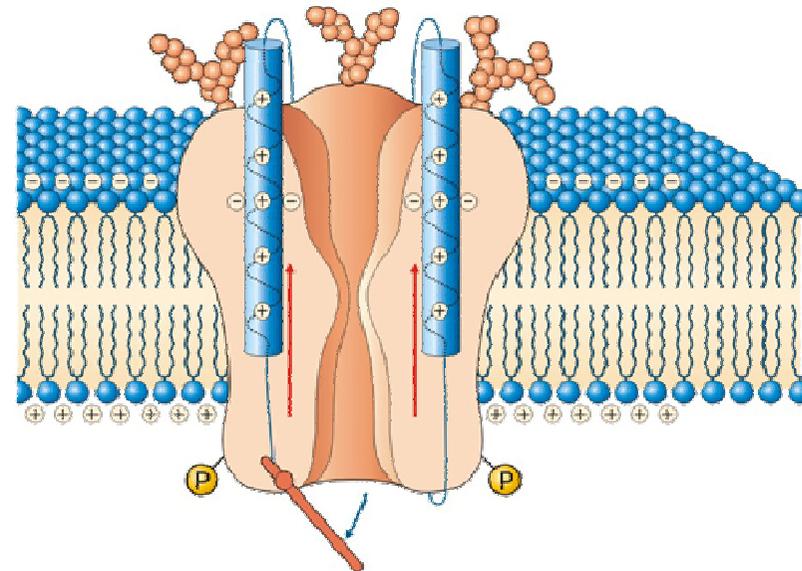
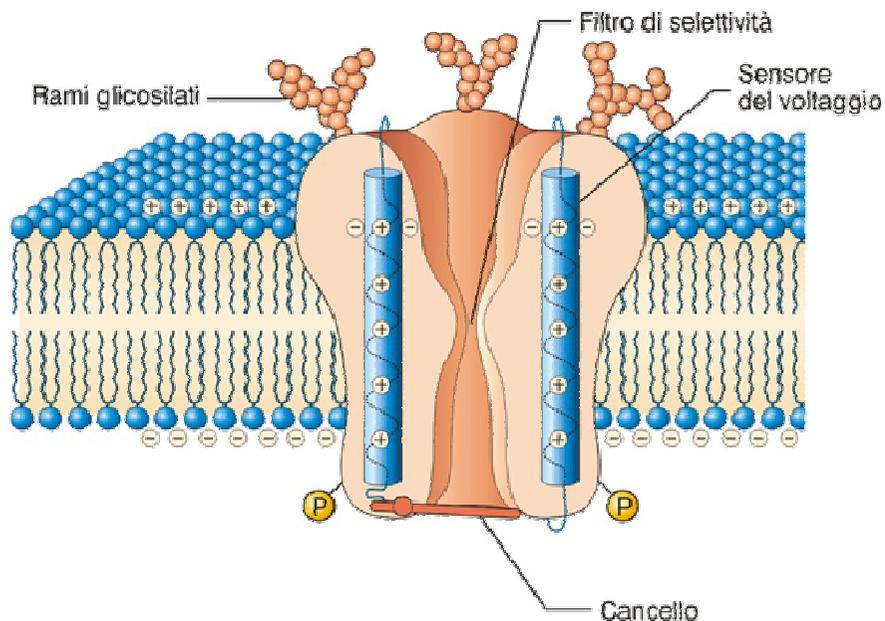
Canale per il Na⁺



- Segmento **S4** = **sensore di voltaggio** (aminoacidi carichi positivamente) innesca apertura del canale.
- Regione **P** = **filtro di selettività**.
- Ansa tra i domini III e IV = **cancello di inattivazione**.



- Una variazione del voltaggio (depolarizzazione) determina spostamento verso l'esterno del segmento **S4**, che viene trasmesso alla **regione P** (filtro di selettività).
- L'inattivazione del canale avviene mediante un ripiegamento dell'ansa tra i domini III e IV (**cancello di inattivazione**), che occlude il poro dal versante interno.



Principali canali voltaggio-dipendenti

Canali del Na^+ : ($\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$). Formati da subunità α (sufficiente a generare un poro funzionale dotato di voltaggio-dipendenza) associata ad una o più subunità β (β_1 o β_3 e β_2), che modulano la cinetica e la voltaggio-dipendenza del canale. Coinvolti nella genesi del potenziale d'azione. Bloccati dal TTX.

Proprietà funzionali

- Bassa soglia di attivazione, Flusso ionico intenso, Rapida cinetica di **inattivazione** (responsabile della refrattarietà assoluta del potenziale d'azione)

Canali del K^+ : attivati dal voltaggio (K_v , 12 famiglie e numerosi sottotipi) e dal Ca^{2+} (K_{Ca}). Formati da 4 subunità α uguali, con singolo dominio di 6 segmenti.

Proprietà funzionali

- Lenta cinetica di inattivazione, responsabili della fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione di cui regolano la durata.

Canali del Ca^{2+} : 3 famiglie (Ca_v1 , Ca_v2 , Ca_v3) con diverse isoforme. Formati da diverse subunità (α_1 , che forma il poro del canale, β , γ e $\alpha_2\delta$)

Proprietà funzionali

- **Canali ad alta soglia di attivazione (HVA):** Ca_v1 e Ca_v2 : tipo L, N, P/Q e R. Si attivano a potenziali intorno a - 20 mV, si inattivano lentamente.
- **Canali a bassa soglia di attivazione (LVA):** Ca_v3 : tipo T. Si attivano a potenziali più vicini al potenziale di riposo (- 65 mV, - 50 mV), si inattivano rapidamente.