

Fisiologia e Biofisica delle cellule

II Edizione

A. Becchetti
G. Biella
F. Goglia
A. Lanni
M. Mazzanti
F. Moccia
M. Moreno
G.P. Nicchia
M. Reconditi
G. Rispoli
E. Silvestri
V. Taglietti
L. Vergani
M. Zaniboni





Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.
- **Software di simulazione:** un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.
- **Risorse digitali integrate:** QR code per contenuti online supplementari. Lungo le pagine del testo sono presenti dei **QR code**, immediatamente visualizzabili su smartphone o tablet inquadrando il codice QR riportato alla pagina cartacea a cui si riferiscono. Potrai accedere a tali contenuti inserendo le tue credenziali solo al primo accesso (Login).

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuo lettore!**



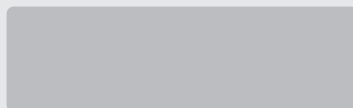
COLLEGATI AL SITO
EDISES.IT

ACCEDI AL
MATERIALE DIDATTICO

SEGUI LE
ISTRUZIONI

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e attiva la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriore **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'**accesso al materiale didattico** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito **edises.it**
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Fisiologia e Biofisica delle cellule

Vanni Taglietti • Cesare Casella[†] • Gerardo Biella

II Edizione


EdiSES
EDIZIONI

Trasmissione sinaptica

10.1 Proprietà generali

Una sinapsi è una giunzione tra due elementi cellulari che consente la trasmissione di informazione tra queste due strutture [1]. Le sinapsi *in senso stretto* sono quelle *interneuriche*, che connettono cioè coppie di neuroni e si stabiliscono di norma tra le terminazioni di una fibra nervosa ed il soma o i dendriti di un neurone; meno diffuse sono le sinapsi *asso-assoniche*, tra una fibra nervosa ed un'altra fibra nervosa. Esistono poi anche sinapsi in cui uno dei due elementi cellulari che si connettono non è di natura nervosa: in questo caso si parla più propriamente di *giunzioni*. Le *giunzioni citoneurali* mettono in comunicazione le cellule recettrici non nervose di un organo di senso con le terminazioni di una fibra nervosa afferente sensitiva, mentre le *giunzioni neuromuscolari* connettono le terminazioni di una fibra nervosa efferente motoria con una cellula o una fibra muscolare.

Una sinapsi rappresenta sempre un punto di discontinuità strutturale di una via di comunicazione intercellulare: le membrane dei due elementi che prendono contatto sinaptico, per quanto vicine tra loro, restano infatti sempre distinte e separate da uno spazio, la *fessura sinaptica* (o *synaptic cleft*), che non potrebbe essere superato dall'impulso elettrico in arrivo (Figura 10-1/A) in assenza delle particolari specializzazioni morfologiche e molecolari tipiche appunto delle sinapsi.

Sulla base del meccanismo con cui avviene la trasmissione dei segnali, si distinguono *sinapsi elettriche* e *sinapsi chimiche*. Nelle *sinapsi elettriche* (Figura 10-1/B), una variazione del potenziale della membrana presinaptica genera correnti elettrotoniche che raggiungono l'elemento postsinaptico attraverso una via intercellulare di minor resistenza. Nelle *sinapsi chimiche* (Figura 10-1/C), la trasmissione richiede la liberazione da parte dell'elemento presinaptico, in risposta alla depolarizzazione di quest'ultimo, di un *neurotrasmettitore* (o *mediatore sinaptico*), un composto chimico capace di attivare l'elemento postsinaptico legandosi a recettori specifici presenti sulla sua membrana. La risposta dell'elemento postsinaptico al legame neurotrasmettitore-recettore dipende allora dalla natura del recettore attivato. Questo può essere un recettore-canale, cioè una macromolecola proteica che comprende sia una regione recettrice che lega il neurotrasmettitore sia un poro transmembranario che costituisce il canale ionico: il legame del neurotrasmettitore alla regione recettrice induce immediatamente l'apertura del canale e quindi innesca una rapida risposta elettrica postsinaptica. Il tipo di trasmissione che ne risulta viene perciò definito *trasmissione sinaptica rapida*. In altri casi il recettore postsinaptico è accoppiato a proteine G e la sua attivazione induce una catena di eventi molecolari limitati alla membrana o dipendenti da secondi messaggeri solubili che solo secondariamente può modificare il *gating* di un

[1] Il termine fu coniato da Charles Sherrington agli inizi del 1900 per indicare le zone di contatto (già descritte istologicamente da Santiago Ramón y Cajal) tra due neuroni che comunicano tra loro.

FISIOLOGIA E BIOFISICA DELLE CELLULE – II Edizione

Copyright © 2026 Edises Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2030 2029 2028 2027 2026

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Fotocomposizione

ProMedia Studio di Antonella Leano

Stampato presso

PrintSprint S.r.l. – Napoli

per conto della

Edises Edizioni S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

www.edises.it

assistenza.edises.it

ISBN 978 88 3623 225 3

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma assistenza.edises.it.



AUTORI

Andrea Becchetti	<i>Università degli Studi di Milano - Bicocca</i>
Gerardo Biella	<i>Università degli Studi di Pavia</i>
Fernando Goglia	<i>Università degli Studi del Sannio di Benevento</i>
Antonia Lanni	<i>Università degli Studi della Campania - L. Vanvitelli</i>
Michele Mazzanti	<i>Università degli Studi di Milano</i>
Francesco Moccia	<i>Università degli Studi del Molise</i>
Maria Moreno	<i>Università degli Studi del Sannio di Benevento</i>
Grazia Paola Nicchia	<i>Università degli Studi di Bari</i>
Massimo Reconditi	<i>Università degli Studi di Firenze</i>
Giorgio Rispoli	<i>Università degli Studi di Ferrara</i>
Elena Silvestri	<i>Università degli Studi del Sannio di Benevento</i>
Vanni Taglietti	<i>Università degli Studi di Pavia</i>
Laura Vergani	<i>Università degli Studi di Genova</i>
Massimiliano Zaniboni	<i>Università degli Studi di Parma</i>

Coordinamento e revisione della presente edizione a cura di:

Gerardo Biella	<i>Università degli Studi di Pavia</i>
----------------	--

Hanno partecipato all'edizione precedente:

Jacopo Magistretti, Flavia Mulè, Mauro Toselli

PREFAZIONE

Questo testo è l'edizione riveduta e corretta di "Fisiologia e Biofisica della Cellula" che a sua volta riprendeva gli elementi fondamentali racchiusi nei "Principi di Fisiologia e Biofisica della Cellula" di Vanni Taglietti e Cesare Casella^[†]: quattro volumetti pubblicati uno dopo l'altro tra il 2004 e il 2010, che riflettevano lo stile e la sostanza delle loro lezioni, svolte per molti anni presso l'Università di Pavia. Queste lezioni si collocavano nell'area didattica delle Scienze Biologiche e delle Biotecnologie: un milieu nel quale la fisiologia debba trattare del funzionamento generale degli organismi viventi, senza coincidere necessariamente con la Fisiologia umana. La conoscenza di quest'ultima è infatti necessaria per svolgere molte professioni (di Medico, di Farmacista, di docente di scuola secondaria, di Informatore farmaceutico, di Bioingegnere, ecc.), mentre questa Fisiologia e Biofisica analizza gli aspetti molecolari e cellulari della funzione delle cellule e si vuole pertanto collocare "a monte" delle Fisiologie per così dire applicate. Essa risulta, quindi, particolarmente adatta ad uno studente che non escluda di dedicarsi alla ricerca di base.

La speranza di Taglietti e Casella era insomma di lasciare dietro di sé una traccia utile, in primo luogo, ai docenti e agli studenti del triennio propedeutico delle Scienze biologiche e delle Biotecnologie, ma anche di altri percorsi formativi che comprendono un corso di Fisiologia, come la Bioingegneria, le Scienze della Natura e dell'Ambiente, Farmacia. Allo stesso tempo questo testo può essere utilizzato in specifici corsi di laurea magistrale nei quali sia richiesta una solida conoscenza dei meccanismi alla base della funzionalità della cellula da applicare ai vari contesti d'organo e d'organismo. Essi proponevano un "taglio" espositivo diverso dal tradizionale verticalismo con cui viene solitamente impartita la didattica della Fisiologia (Figura 1). Il loro proposito era quello di partire dal cuore della materia fisiologica, e cioè dal livello delle cellule, che stanno alla base di tutte le strutture e di tutte le funzioni dei viventi, e da lì espandersi in tutte le direzioni. Evitando un approccio riduzionista, secondo l'idea di partire dal basso, cioè dagli atomi e dalle molecole costitutivi della materia vivente, e "salire verso l'alto" secondo un gradiente di complessità strutturale e funzionale che magari arrivasse fino al cervello e alla mente dell'uomo. Non integrativo, secondo il solito programma di partire dall'alto, cioè dalle funzioni dei grandi sistemi e apparati (la respirazione, la digestione, ecc.), e "scendere verso il basso", affinando progressivamente l'analisi dei processi fisiologici sino al livello cellulare e molecolare.

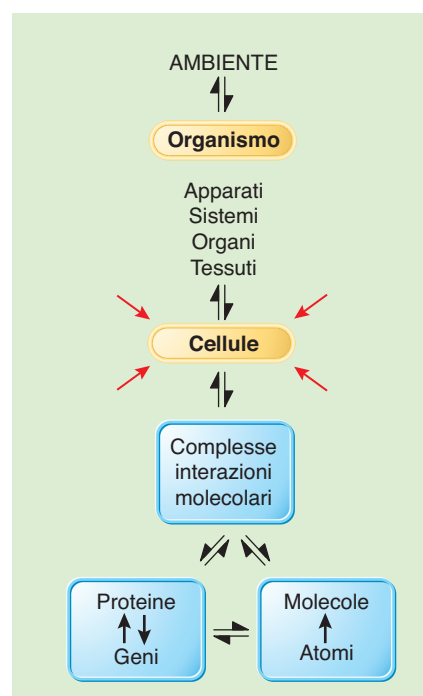


Figura 1 ▲ Schema dei livelli di complessità che caratterizzano un organismo vivente. Le doppie frecce stanno ad indicare che, accanto alle ovvie relazioni causali "dal basso verso l'alto" (i programmi genetici stabiliscono cosa devono fare le cellule, il funzionamento delle cellule spiega quello degli organi e degli apparati, ecc.), esistono anche relazioni causali "dall'alto verso il basso": l'ambiente modifica gli organismi, i tessuti regolano il funzionamento delle cellule e, nell'ambito dell'epigenetica, certe proteine controllano l'espressione di molti geni.

^[†] Cesare Casella ci ha purtroppo lasciati, portando con sé tutto il suo sapere e il suo sottile e intelligente spirito critico, ancora intatto all'età di 95 anni, il 28 aprile 2014.

In questa edizione è stato richiesto l'affettuoso e vigoroso intervento di colleghi particolarmente competenti su aspetti specifici della disciplina. Sono stati inseriti nuovi paragrafi, altri integrati e rivisti sia nel testo sia nell'aspetto iconografico. Il rovescio della medaglia di un'opera affidata a più autori esperti è quello di renderla poco omogenea. Una continua azione di interazione e confronto tra autori e il comitato di redazione ha consentito di mantenere un filo conduttore lungo tutta l'opera rendendone coerente l'impostazione e la struttura.

Per non appesantire il testo con approfondimenti specialistici, ma allo stesso tempo dando la possibilità al lettore di averli a disposizione, si è deciso di raccogliere alcuni argomenti "di nicchia" o di approfondimento in due gruppi di contenuti online supplementari, destinati ai lettori più interessati: i BOX e i FLASH.

I BOX sono rapide incursioni su questioni di biofisica, sviluppate in un paio di pagine. I FLASH affrontano, invece, interi capitoli che, pur essendo presentati in forma riassuntiva, occupano uno spazio più esteso. Gli addetti ai lavori capiranno certamente che, considerata la sconfinata vastità degli ambiti della Fisiologia, la scelta degli argomenti da presentare sia nell'uno che nell'altro formato è stata fatta in modo arbitrario e ha carattere esemplificativo. I docenti che adotteranno questo libro sono peraltro invitati a fare altrettanto, ad indicare cioè ai loro studenti di Fisiologia quegli approfondimenti e quei richiami che siano più aderenti ai propri orientamenti didattici e scientifici.

Pur soddisfatti di aver portato a termine un lavoro difficile e complesso, siamo tutti consci del fatto che nel libro permangono lacune, sproporzioni e imperfezioni facilmente rilevabili. Auspichiamo che colleghi e lettori contribuiscano con suggerimenti costruttivi al miglioramento dell'opera nelle edizioni future. Da ultimo, ma non meno importante, è doveroso da parte di tutti gli autori un sentito ringraziamento alla dott.ssa Rossana Favorito che ha contribuito alla revisione di questo testo mantenendo uno stretto contatto tra gli autori e l'intera redazione; all'editore che ha creduto in questo progetto; al dott. Diego Solenne che ha coordinato l'intera operazione e al Prof. Vanni Taglietti per la fiducia e il continuo sprone a proseguire sulla strada ardua ma sempre affascinante della didattica universitaria con particolare riguardo alla Fisiologia.

L'avvento recentissimo dell'intelligenza artificiale pone infine una serie di interrogativi sul senso dello scrivere libri oggi. La tecnologia dell'IA potrà coadiuvare l'attività umana e diventare un potente strumento a supporto del lavoro autoriale ed editoriale. Ma un libro non è un semplice insieme di contenuti, è, soprattutto, un'assunzione di responsabilità, una scelta di indirizzo, un'espressione di coerenza. E in quanto tale resta un'azione profondamente umana. È con questa riflessione, attuale e carica di fiducia, che consegniamo la presente opera nelle mani degli studenti e dei lettori.

Gli autori

INDICE GENERALE

BOX e FLASH sono consultabili
scansionando il corrispondente
QRcode



INTRODUZIONE 1

Che cos'è la Fisiologia? 1

SEZIONE 1

PRINCIPI GENERALI 5

CAPITOLO 1 "Mezzo interno" e omeostasi 7

- 1.1 Importanza dell'acqua 7
 - 1.1.1 Molecola d'acqua 8
 - 1.1.2 Capacità solvente 8
 - 1.1.3 Ponti idrogeno e proprietà coesive dell'acqua 10
 - 1.1.4 Densità dell'acqua in funzione della temperatura; formazione del ghiaccio 12
 - 1.1.5 Interazioni idrofobiche (legami idrofobici) 12
- 1.2 "Mezzo interno" 13
- 1.3 Importanza della regolazione nei processi vitali 15
 - 1.3.1 Controllo ad anello aperto 15
 - 1.3.2 Controllo ad anello chiuso (retroazione) 16
 - 1.3.3 Plasticità 19

FLASH 1-1 Contenuto idrico del corpo umano

CAPITOLO 2 Energia e attività vitale 21

- 2.1 Organismi viventi e termodinamica 22
 - 2.1.1 Sistemi termodinamici 22
 - 2.1.2 I due principi della termodinamica 22
 - 2.1.3 Entropia ed energia libera 24
- 2.2 Ossidazioni cellulari 26
 - 2.2.1 Caratteri generali delle ossido-riduzioni 27
 - 2.2.2 Accettori di idrogeno 28
- 2.3 Accumulo di energia libera nell'ATP e sua liberazione 29
 - 2.3.1 Bilancio energetico 30
 - 2.3.2 Composti fosforilati ad alta energia diversi dall'ATP 31
- 2.4 Processi mitocondriali che portano alla produzione di ATP 31
 - 2.4.1 Formazione dell'acetil-CoA 32
 - 2.4.2 Ciclo di Krebs 33
 - 2.4.3 Catena respiratoria 34
 - 2.4.4 Fosforilazione ossidativa: produzione chemio-osmotica dell'ATP 35

SEZIONE 2**SCAMBI TRA CELLULA E AMBIENTE 41****CAPITOLO 3 Premesse generali 43**

- 3.1 Flusso e permeazione: principi teorici 43**
 - 3.1.1 Definizione di flusso e di "driving force" 43
 - 3.1.2 Modalità di flusso in una soluzione acquosa 44
 - 3.1.3 Permeazione di una membrana omogenea 47
 - 3.1.4 Osmosi 48
- 3.2 Membrana cellulare o plasmatica 50**
 - 3.2.1 Tela membranale fosfolipidica 51
 - 3.2.2 Glicolipidi 52
 - 3.2.3 Proteine delle membrane cellulari 53

BOX 3-1 Flusso sanguigno**BOX 3-2** Equilibrio di Donnan**FLASH 3-1** Comportamento osmotico delle cellule**CAPITOLO 4 Trasporti transmembranari 61**

- 4.1 Modalità di trasporto 62**
 - 4.1.1 Diffusione semplice attraverso le membrane cellulari 62
 - 4.1.2 Scambi tramite proteine transmembranarie 64
- 4.2 Trasporti mediati 72**
 - 4.2.1 Diffusione facilitata 76
 - 4.2.2 Trasporti attivi primari 78
 - 4.2.3 Trasporti attivi secondari 92
 - 4.2.4 Trasporti mediati da vescicole 102
- 4.3 Trasporti transepiteliali 105**
 - 4.3.1 Epiteli di scambio (alveoli polmonari e capillari sanguigni) 105
 - 4.3.2 Epiteli di trasporto 107
 - 4.3.3 Assorbimento transepiteliale del NaCl 111
 - 4.3.4 Assorbimento dell'acqua 112
 - 4.3.5 Assorbimento transepiteliale degli zuccheri e degli aminoacidi 113

BOX 4-1 Gli scambi gassosi**FLASH 4-1** Trasporti transepiteliali e funzione digestiva**CAPITOLO 5 Trasduzione dei segnali chimici 115**

- 5.1 Recettori cellulari 115**
 - 5.1.1 Recettori intracellulari 116
 - 5.1.2 Recettori di membrana 119
 - 5.1.3 Curve di attivazione e regolazione della funzione recettoriale 129
- 5.2 Vie dei secondi messaggeri 131**
 - 5.2.1 Via dell'adenosin-monofosfato ciclico (cAMP) 131
 - 5.2.2 Via dei messaggeri inositidici (DAG e IP₃) 135
 - 5.2.3 Via del guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) 138
- 5.3 Attivazione delle proteine-segnale 140**
 - 5.3.1 Attivazione (e inattivazione) fosforilativa 141
 - 5.3.2 Proteine G 144

- 5.4** Via del calcio **148**
 - 5.4.1 Omeostasi del Ca^{2+} intracellulare **148**
 - 5.4.2 Ioni Ca^{2+} come secondi (o terzi) messaggeri **152**
- 5.5** Rete di comunicazione intracellulare **159**

SEZIONE 3

ECCITABILITÀ **163**

CAPITOLO 6 Flussi ionici e potenziali transmembranari **165**

- 6.1** Cellule eccitabili e non eccitabili **165**
- 6.2** Differenze di potenziale a cavallo di una membrana semipermeabile **165**
 - 6.2.1 Potenziale di Nernst **166**
 - 6.2.2 Potenziale di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) **167**
- 6.3** Potenziale di membrana **168**
- 6.4** Circuito elettrico equivalente alla membrana **169**
 - 6.4.1 Voltaggio-dipendenza e relazioni corrente-voltaggio **172**
- 6.5** Misura delle proprietà elettriche di membrana **173**
 - 6.5.1 Current clamp **173**
 - 6.5.2 Misura delle proprietà elettriche passive di membrana **174**
 - 6.5.3 Voltage clamp **176**
 - 6.5.4 Voltaggio-dipendenza e tempo-dipendenza della conduttanza di membrana **177**
- 6.6** Potenziale d'azione **179**
 - 6.6.1 Caratteri generali del potenziale d'azione **179**
- 6.7** Teoria di Hodgkin e Huxley (HH) dell'eccitabilità cellulare **183**
 - 6.7.1 Due componenti ioniche fondamentali: I_{Na} e I_{K} **184**
 - 6.7.2 Correnti di singolo canale e correnti di whole-cell **186**
 - 6.7.3 Equazioni di Hodgkin e Huxley, ovvero l'ipotesi dei "gate" **187**
 - 6.7.4 Parentesi statistica: il teorema ergodico **189**
 - 6.7.5 Come la voltaggio-dipendenza è tempo-dipendente **189**
 - 6.7.6 Misura del processo di attivazione per la corrente di K^+ **190**
 - 6.7.7 Misura del processo di attivazione per la corrente di Na^+ **191**
 - 6.7.8 Misura del processo di inattivazione per la corrente di Na^+ **192**
 - 6.7.9 Correnti ioniche puramente voltaggio-dipendenti e correnti di background **192**
 - 6.7.10 Ricostruzione del potenziale d'azione di Hodgkin e Huxley **193**
- 6.8** Proprietà generali del potenziale d'azione **194**
 - 6.8.1 Relazione intensità-durata **194**
 - 6.8.2 Relazione intensità-intervallo: refrattarietà elettrica **195**
 - 6.8.3 "Rate-dependence" della durata del potenziale d'azione **196**
 - 6.8.4 Restituzione elettrica **198**
- 6.9** Propagazione dell'attività elettrica in membrane biologiche **199**
 - 6.9.1 Propagazione dell'attività elettrica sottosoglia: la teoria del cavo **199**
 - 6.9.2 Propagazione dell'attività elettrica soprasoglia **202**

FLASH 6-1 Metodiche classiche e moderne per lo studio del potenziale di membrana e delle correnti ioniche transmembranarie e intercellulari

CAPITOLO 7 Canali ionici **205**

- 7.1** Famiglie di canali ionici **206**
 - 7.1.1 Canali ionici voltaggio-dipendenti e altri membri della famiglia **206**
 - 7.1.2 Canali a due segmenti transmembranari (2STM) **207**
 - 7.1.3 Canali del potassio del tipo 2P **208**

7.1.4	Recettori-canale o canali chemio-dipendenti	208
7.1.5	Canali del calcio intracellulari	209
7.2	Gating dei canali ionici	209
7.2.1	Gating dei canali voltaggio-dipendenti	210
7.2.2	Gating dei canali chemio-dipendenti	216
7.2.3	Desensibilizzazione dei recettori-canale	218
7.2.4	Tipi di desensibilizzazione dei recettori NMDA	219
7.3	Permeabilità e selettività dei canali ionici	219
7.3.1	Siti di legame per gli ioni all'interno del poro	220
7.3.2	Filtro di selettività dei canali ionici	220
7.4	Canali del sodio	223
7.4.1	Canali del sodio voltaggio-dipendenti (Na_v)	223
7.4.2	Canali del sodio epiteliali	225
7.5	Canali del calcio	226
7.5.1	Canali del calcio voltaggio-dipendenti (Ca_v)	226
7.5.2	Altri canali del calcio	231
7.6	Canali cationici attivati dall'iperpolarizzazione (HCN)	234
7.6.1	Caratterizzazione molecolare	234
7.6.2	Proprietà biofisiche dei canali HCN	235
7.6.3	Gating e regolazione dei canali HCN	235
7.6.4	Farmacologia dei canali HCN	237
7.6.5	Fisiologia dei canali HCN	238
7.7	Canali TRP	239
7.7.1	Meccanismi di gating dei canali TRP	241
7.8	Canali del potassio	244
7.8.1	Canali del potassio voltaggio-dipendenti	245
7.8.2	Famiglia dei canali del potassio calcio-attivati ($\text{K}_{\text{Ca}1-3}$)	252
7.8.3	Famiglia dei canali del potassio inward rectifier (K_{ir})	255
7.8.4	Famiglia dei canali del potassio $\text{K}_{2\text{p}}$	264
7.9	Canali del cloro	265
7.9.1	Canali del cloro CLC	265
7.9.2	Canali del cloro attivati dal Ca^{2+}	269
7.9.3	Putativi canali del Cl^- Ca^{2+} -attivati: proteine CLCA e bestrofine	269
7.9.4	Canali del cloro CFTR	270
7.9.5	Canali del cloro intracellulari	271
7.10	Canali attivati dai nucleotidi ciclici (CNGC)	271

FLASH 7-1 Analisi cinetica delle correnti di singolo canale

SEZIONE 4

COMUNICAZIONE TRA CELLULE 275

CAPITOLO 8 Scariche di potenziali d'azione nei neuroni e nelle fibre nervose 278

8.1	Propagazione del potenziale d'azione - fibre nervose	278
8.1.1	Velocità di propagazione del potenziale d'azione	280
8.1.2	Fibre nervose	281
8.2	Genesi del potenziale d'azione in condizioni fisiologiche	285
8.3	Organizzazione della scarica di potenziali d'azione	286
8.3.1	Codifica del segnale elettrico	286
8.3.2	Ripetitività della scarica e suoi meccanismi	287
8.3.3	Meccanismo della codifica in frequenza	288

- 8.3.4 Adattamento della scarica ripetitiva 289
- 8.3.5 Attività autoritmitiche 291

CAPITOLO 9 Conversione di stimoli ambientali in segnali elettrici: i recettori sensoriali 295

- 9.1** Proprietà generali dei recettori sensoriali 295
 - 9.1.1 Specificità recettoriale 295
 - 9.1.2 Classi di recettori 296
 - 9.1.3 Conversione dell'informazione nei recettori sensoriali 296
 - 9.1.4 Dimensioni dell'informazione sensoriale 300
 - 9.1.5 Organizzazione dei recettori in unità sensoriali 302
 - 9.1.6 Controllo efferente dei recettori sensoriali 304
- 9.2** Tipi specifici di recettori sensoriali 304
 - 9.2.1 Meccanocettori 304
 - 9.2.2 Termocettori 311
 - 9.2.3 Nocicettori 312
 - 9.2.4 Chemocettori 315
 - 9.2.5 Fotocettori 321

BOX 9-1 La "legge" di Weber-Fechner

CAPITOLO 10 Trasmissione sinaptica 337

- 10.1** Proprietà generali 337
- 10.2** Trasmissione sinaptica elettrica 339
 - 10.2.1 Correlati strutturali e molecolari delle sinapsi elettriche 339
 - 10.2.2 Proprietà funzionali delle sinapsi elettriche 340
- 10.3** Trasmissione sinaptica chimica: proprietà generali 343
 - 10.3.1 Meccanismi generali della trasmissione sinaptica chimica 343
 - 10.3.2 Meccanismi presinaptici 344
 - 10.3.3 Meccanismi postsinaptici 351
 - 10.3.4 Destino del neurotrasmettitore 353
 - 10.3.5 Eventi elettrici postsinaptici 353
 - 10.3.6 Trasmissione sinaptica lenta 365
 - 10.3.7 Regolazione presinaptica della trasmissione 367
- 10.4** Neurotrasmettitori 370
 - 10.4.1 Cenni metodologici 370
 - 10.4.2 Acetilcolina (ACh) 371
 - 10.4.3 Neurotrasmettitori aminoacidici: glutammato 375
 - 10.4.4 Neurotrasmettitori aminoacidici inibitori: GABA e glicina 376
 - 10.4.5 Monoamine 378
 - 10.4.6 Neuropeptidi 383
 - 10.4.7 Altri neurotrasmettitori 387
- 10.5** Recettori sinaptici 388
 - 10.5.1 Recettori ionotropici 388
 - 10.5.2 Recettori metabotropici 400
- 10.6** Plasticità sinaptica e basi cellulari della memoria 408
 - 10.6.1 Plasticità sinaptica: fenomeni e meccanismi 408
 - 10.6.2 Plasticità sinaptica, apprendimento e memoria 418

BOX 10-1 Complesso SNARE

BOX 10-2 L'optogenetica

CAPITOLO 11 Comunicazione chimica tra le cellule 425

- 11.1 Fattori locali 426**
 - 11.1.1 Istamina 427
 - 11.1.2 Eicosanoidi: prostaglandine e leucotrieni 428
 - 11.1.3 Citochine 430
 - 11.1.4 Monossido d'azoto (NO) 433
 - 11.1.5 Monossido di carbonio (CO) 434
- 11.2 Ormoni 434**
 - 11.2.1 Ormoni di natura proteica 436
 - 11.2.2 Ormoni steroidei 437
 - 11.2.3 Trasporto degli ormoni 438
 - 11.2.4 Controllo della funzione endocrina 439
 - 11.2.5 Ormoni del sistema ipotalamo-ipofisario 441
 - 11.2.6 Ormoni della tiroide e delle paratiroidi 449
 - 11.2.7 Ormoni pancreatici 455
 - 11.2.8 Ormoni gastro-enterici 461
 - 11.2.9 Ormoni surrenalici 465
 - 11.2.10 Ormoni gonadici 470

SEZIONE 5**MOTILITÀ E CONTRATTILITÀ 479****CAPITOLO 12 Proteine motrici ed esempi di motilità cellulare 481**

- 12.1 Proteine motrici 481**
 - 12.1.1 Molecole delle proteine motrici 481
 - 12.1.2 Funzioni delle proteine motrici 484
 - 12.1.3 Ciclo operativo delle proteine motrici 486
- 12.2 Motilità cellulare 489**
 - 12.2.1 Moto ameboide 491
 - 12.2.2 Moto cigliare e flagellare degli eucarioti 496
 - 12.2.3 Moto flagellare dei batteri 499

BOX 12-1 Proteine motrici e motori molecolari**BOX 12-2** Strutture e funzioni delle miosine**BOX 12-3** Il dinamismo dei filamenti di actina**FLASH 12-1** Tappeti di filamenti e tappeti di motori**FLASH 12-2** Studi su singole molecole motrici**CAPITOLO 13 Tessuti muscolari: parte I 505**

- 13.1 Struttura della fibra muscolare scheletrica 507**
 - 13.1.1 Miofibrille e sarcomeri 508
 - 13.1.2 Reticolo sarcoplasmatico 509
- 13.2 Ultrastruttura dei sarcomeri 511**
 - 13.2.1 Miofilamenti sottili 511
 - 13.2.2 Miofilamenti spessi 511
 - 13.2.3 Strie Z (o dischi Z) 513
 - 13.2.4 Altre proteine sarcomeriche 514
- 13.3 Placca motrice (giunzione neuromuscolare) 515**
 - 13.3.1 Struttura della placca motrice 515
 - 13.3.2 Trasmissione nella placca motrice 516

13.3.3	Fatica di placca	518	
13.3.4	Funzione trofica dell'innervazione muscolare	518	
13.4	Potenziale d'azione muscolare	519	
13.4.1	Refrattarietà	520	
13.5	Accoppiamento eccitazione-contrazione	520	
13.5.1	Liberazione del Ca^{2+}	520	
13.5.2	Sistema DHPR/RyR	522	
13.5.3	Attivazione del sistema troponina-tropomiosina	524	
13.5.4	Deattivazione dell'apparato contrattile	526	
13.6	Contrazione dei sarcomeri	526	
13.6.1	Ciclo di ponti	527	
13.6.2	Schema di Lymn-Taylor	527	
13.7	Contrazioni isometriche e contrazioni isotoniche	531	
13.7.1	Condizioni di stimolazione e registrazione dell'attività meccanica	531	
13.7.2	Modalità isometrica	532	
13.7.3	Modalità isotonica	535	
13.8	Aspetti energetici della contrazione muscolare	538	
13.8.1	Produzione di calore	538	
13.8.2	Effetto Fenn	539	
13.8.3	Analisi di Hill	540	
13.8.4	Rendimento della contrazione muscolare	541	
13.9	Aspetti metabolici della conversione chemio-meccanica	542	
13.9.1	Fatica muscolare e ristoro	544	
13.9.2	Debito di ossigeno	545	
13.9.3	Stato di "rigor"	546	
13.10	Diversità delle fibre muscolari	546	
13.10.1	Espressione genica nei diversi tipi di fibre muscolari	548	

BOX 13-1 L'organo elettrico delle torpedini

BOX 13-2 Tropomiosina: legami forti e legami deboli

BOX 13-3 Idrolisi dell'ATP

BOX 13-4 Elementi smorzati e non-smorzati del muscolo scheletrico

BOX 13-5 Sulla relazione F/V

FLASH 13-1 Forza, lavoro e potenza

CAPITOLO 14 Tessuti muscolari: parte II 551

14.1	Elettrofisiologia dei miociti cardiaci	554	
14.1.1	Miociti di lavoro	554	
14.1.2	Miociti del sistema specifico	559	
14.2	Accoppiamento elettro-meccanico nel miocita cardiaco	562	
14.2.1	Attivazione dell'apparato contrattile	562	
14.2.2	Deattivazione dell'apparato contrattile	563	
14.2.3	Azione della SERCA e fosfolambano (PLB)	564	
14.2.4	Cenno ai farmaci cardiotonici	565	
14.3	Meccanica del miocardio	566	
14.3.1	Diagramma di elasticità	566	
14.3.2	Relazione forza-lunghezza (F/L) e legge di Frank-Starling	567	
14.3.3	Relazione forza-velocità (F/V)	569	

14.4	Diversità dei muscoli lisci	570
14.4.1	Muscoli lisci multiunitari	570
14.4.2	Muscoli lisci unitari	570
14.5	Fibrocellule muscolari lisce	571
14.5.1	Apparato contrattile	572
14.6	Proprietà meccaniche del muscolo liscio	573
14.6.1	Plasticità	574
14.7	Eccitabilità	575
14.7.1	Accoppiamento eccitazione-contrazione	577
14.7.2	Attivazione dell'apparato contrattile	578
14.7.3	Sistemi di controllo dell'attività contrattile	580
14.7.4	Stati di "latch" e di "catch"	580

BOX 14-1 Significato funzionale del cuore

BOX 14-2 La corrente I_f

BOX 14-3 Regolazione della contrazione da parte del filamento spesso

FLASH 14-1 Il cuore come pompa: ciclo cardiaco

INDICE ANALITICO	583
-------------------------	------------



Eventuali correzioni ed errori di stampa saranno pubblicati nella sezione Aggiornamenti-Errata corregge, consultabile nella scheda del libro sul sito edises.it o inquadrando il codice QR.

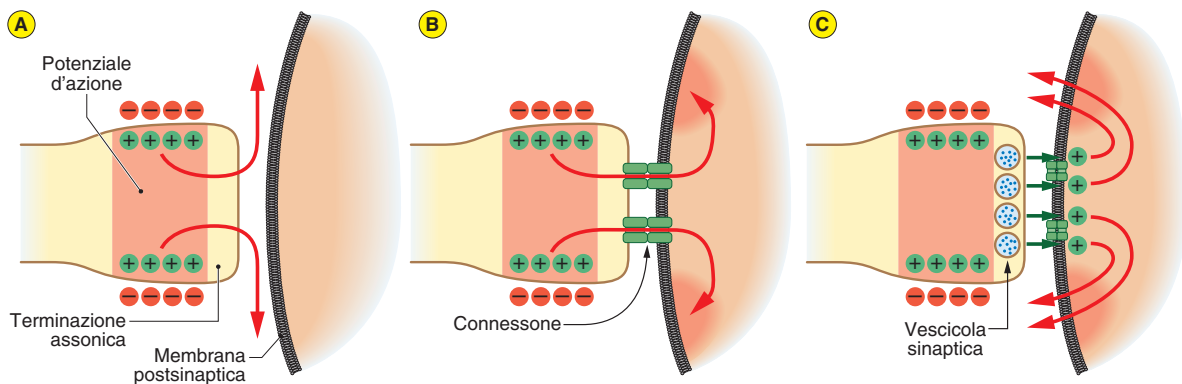


Figura 10-1 ▲ Lo schema illustra gli effetti della scarica di un potenziale d'azione da parte di una terminazione assonica e del concomitante flusso di correnti su una generica cellula eccitabile disposta in stretta vicinanza ad essa. **A:** Nell'ipotesi che al contatto fra i due elementi non esista alcuna specializzazione, le correnti elettrotoniche generate dal potenziale d'azione sfuggirebbero nel mezzo extracellulare senza raggiungere la membrana della cellula postsinaptica. **B:** In una *sinapsi elettrica*, la presenza dei canali tipici delle giunzioni comunicanti, dotate di un'elevata conduttanza, permette alle correnti elettrotoniche di origine presinaptica di fluire direttamente all'interno della cellula postsinaptica, modificandone il potenziale di membrana. **C:** In una sinapsi chimica, la terminazione presinaptica libera un neurotrasmettitore che, superata per diffusione la fessura sinaptica, si lega a recettori specifici della membrana postsinaptica. La genesi di una corrente di membrana postsinaptica è una conseguenza dell'attivazione di questi recettori, che induce la modificazione di una conduttanza di membrana postsinaptica attraverso l'apertura o chiusura di canali ionici.

canale di membrana postsinaptico, molecularmente distinto dal recettore. Per definire questa seconda modalità, più indiretta, di trasferimento del segnale elettrico dall'elemento presinaptico a quello postsinaptico e descriverne le caratteristiche di minore rapidità (dipendenti anche da altri meccanismi, spiegati successivamente), si parla di *trasmissione sinaptica lenta*. L'attivazione di una sinapsi può anche determinare effetti non elettrici come ad esempio la trascrizione di specifici geni.

Da quanto detto risulta evidente come, a differenza di quanto accade nelle sinapsi elettriche (nelle quali la trasmissione, almeno in linea di principio, può essere bidirezionale), nelle sinapsi chimiche la trasmissione non può che essere *unidirezionale*, cioè può solo avvenire dall'elemento presinaptico che libera il neurotrasmettitore a quello postsinaptico che ne subisce l'azione, ma non in senso inverso. La presenza, in una via nervosa, di una sinapsi chimica (e in certi casi, come si vedrà, anche di una sinapsi elettrica) *definisce il verso* (come farebbe un *diodo* in un circuito elettrico) in cui deve avvenire il passaggio dei segnali.

La mediazione chimica conferisce ad una sinapsi delle peculiari *capacità di elaborazione* del segnale che viene trasmesso, e cioè:

1) la possibilità di *amplificarlo*, che può permettere ad una piccola terminazione presinap-

tica di attivare un elemento postsinaptico di dimensioni molto maggiori;

2) la possibilità di *sommare* segnali presinaptici che giungano in successione ad una stessa terminazione presinaptica (*sommazione temporale*) o che giungano contemporaneamente a due o più terminazioni sinaptiche disposte sullo stesso elemento postsinaptico (*sommazione spaziale*);

3) la possibilità di *invertire di segno* i segnali. A seconda del segno della corrente mediata dai canali postsinaptici controllati dal neurotrasmettitore, le sinapsi chimiche possono essere *eccitatorie* (quando producono postsinapticamente una depolarizzazione) o *inibitorie* (quando producono un'iperpolarizzazione). Nel caso dei neuroni centrali, sinapsi chimiche eccitatorie e inibitorie convergono su uno stesso elemento postsinaptico, nel quale gli effetti opposti dei due tipi di sinapsi possono *sommarsi algebricamente* e quindi, a seconda del reciproco equilibrio, favorire il raggiungimento della soglia per lo scatenamento del potenziale d'azione (*eccitazione*) oppure portare all'estinzione dei segnali in ingresso (*inibizione*).

Soprattutto le proprietà 1 e 3 rendono le sinapsi chimiche assai più versatili di quelle elettriche e ne spiegano il grande successo evolutivo.

tipica morfologia delle *giunzioni comunicanti* (*gap junction*), che si ritrovano frequentissime anche nelle cellule non eccitabili. Nella regione giunzionale lo spazio sinaptico appare infatti attraversato da caratteristici canali, formati da coppie congiunte di “emicanali” detti *connessoni*; ogni connessione è formato da 6 subunità proteiche (*connessine*), ognuna delle quali contiene 4 segmenti transmembranari. Le 6 connessine si dispongono in cerchio attorno a un asse centrale lungo il quale decorre il poro del canale. Le subunità costitutive del connesone possono ruotare come i settori del diaframma ad iride di una macchina fotografica, modificando, sia pur lentamente, il lume del canale e quindi la sua pervietà (Figura 10-2). Ciò può avvenire per effetto di vari segnali intracellulari, tra cui le variazioni del pH (una diminuzione del pH su uno dei due versanti citoplasmatici promuove spesso la chiusura del canale) o della $[Ca^{2+}]_i$ (elevati aumenti della $[Ca^{2+}]_i$ inducono anch'essi la chiusura del canale).

Come avviene in tutte le *gap junction*, anche nelle sinapsi elettriche i canali sono abbastanza ampi (con un diametro interno di circa 15 Å) da consentire un facile transito a tutti gli ioni inorganici [2]. Ne viene che la giunzione presenta una conduttanza elettrica molto elevata ed offre una facile via alle correnti elettrotoniche generate dai segnali in ingresso, siano essi potenziali locali o potenziali d'azione. Attraverso i connesoni oltre agli ioni possono permeare piccole molecole come ad esempio il cAMP.

10.2.2 Proprietà funzionali delle sinapsi elettriche

Soprattutto negli invertebrati sono comuni le sinapsi elettriche che pongono in contatto due fibre nervose (*sinapsi asso-asoniche*). In queste particolari sinapsi elettriche le correnti elettrotoniche generate dall'elemento presinaptico nel momento in cui questo viene invaso da un potenziale d'azione si estendono rapidamente, grazie alla comunicazione elettrica garantita dalla presenza di canali transcellulari (i connesoni), dall'elemento pre- a quello postsinaptico. In

quest'ultimo inducono prontamente l'insorgenza di un nuovo potenziale d'azione.

Ci si aspetterebbe dunque che la trasmissione dei potenziali d'azione in una sinapsi elettrica sia *bidirezionale* (*indifferente*) come nelle fibre nervose, che avvenga cioè con uguale facilità nei due sensi. In realtà ciò non si verifica sempre. Nelle sinapsi elettriche che si ritrovano nelle vie di moto e nei circuiti sensorimotori degli invertebrati e dei vertebrati inferiori, infatti, la trasmissione del segnale è sempre unidirezionale e può avvenire soltanto nella direzione fisiologica, cioè verso l'elemento effettore (Figura 10-3). In questi casi, le sinapsi elettriche manifestano la proprietà di trasmettere la corrente elettrica depolarizzante soltanto in una direzione, cioè quella fisiologica (dall'elemento fisiologicamente presinaptico a quello fisiologicamente postsinaptico). Le stesse sinapsi sono in grado di interrompere la trasmissione della corrente depolarizzante dall'elemento postsinaptico all'elemento presinaptico (Figura 10-3/B). Per questo motivo, tali particolari sinapsi elettriche sono dette *rettificanti* o asimmetriche. La capacità delle sinapsi elettriche rettificanti di trasmettere corrente depolarizzante soltanto in una direzione dipende dalle particolari proprietà dei connesoni che costituiscono le rispettive *gap junction*. I connesoni delle sinapsi elettriche rettificanti si comportano infatti come canali ionici voltaggio-dipendenti, con la particolarità che qui il *gating* del canale risponde non a una differenza di potenziale transmembranaria, ma a una *differenza di potenziale transcellulare*: il canale è in uno stato permeabile soltanto quando il potenziale elettrico all'interno dell'elemento fisiologicamente presinaptico è positivo rispetto a quello dell'elemento fisiologicamente postsinaptico. La natura rettificante di queste sinapsi risulta del tutto appropriata in relazione alla funzione dei circuiti in cui esse sono inserite. La conseguente unidirezionalità della trasmissione della corrente depolarizzante, infatti, non soltanto garantisce la trasmissione dell'impulso nervoso nella direzione fisiologica, ma impedisce anche l'inutile dispersione della corrente depolarizzante dall'elemento post-

[2] I canali delle giunzioni comunicanti sono abbastanza ampi da permettere il transito da una cellula all'altra, oltre che di ioni inorganici, anche di molecole organiche di moderate dimensioni (con peso molecolare fino a circa 1000 Da), fra cui secondi messaggeri (es. cAMP o IP_3) o piccoli peptidi.

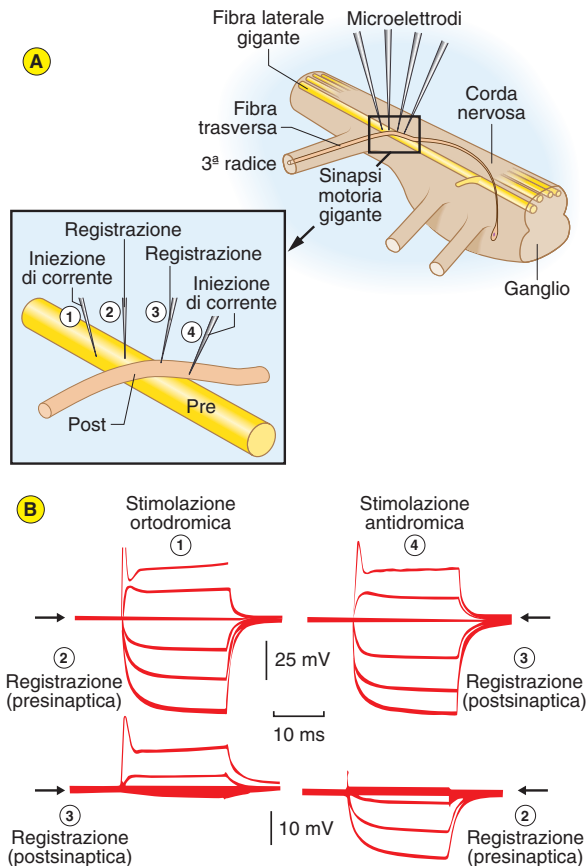


Figura 10-3 ▲ La sinapsi motoria gigante del gambero d'acqua dolce come esempio paradigmatico di sinapsi elettrica rettificante. **A:** Raffigurazione schematica della sinapsi motoria gigante. Una fibra gigante longitudinale (presinaptica) contatta una fibra trasversa (postsinaptica), entrambe abbastanza grandi da poter accogliere facilmente microelettrodi intracellulari per l'applicazione di corrente e la registrazione del potenziale transmembranario. **B:** L'iniezione di gradini di corrente nella fibra presinaptica ("stimolazione ortodromica") ha effetto sul potenziale postsinaptico solo se la corrente è depolarizzante; l'iniezione di gradini di corrente nella fibra postsinaptica ("stimolazione antidromica") ha effetto sul potenziale presinaptico solo se la corrente è iperpolarizzante. Dunque, una corrente portata da cariche positive può fluire solo dall'elemento fisiologicamente presinaptico all'elemento postsinaptico: la sinapsi elettrica è rettificante.

sinaptico, quando questo sia stato portato a soglia e abbia sviluppato il suo potenziale d'azione, verso l'elemento presinaptico. Inoltre, le sinapsi elettriche rettificanti delle vie motorie degli invertebrati presentano spesso la caratteristica di connettere un elemento presinaptico di dimensioni relativamente molto maggiori ri-

spetto a quelle dell'elemento postsinaptico. Dei due assoni, cioè, quello presinaptico presenta di norma un diametro assai maggiore. Anche questo particolare arrangiamento strutturale propizia un'efficiente trasmissione dell'impulso nervoso nella direzione fisiologica. Una membrana presinaptica relativamente più estesa, infatti, permette di accogliere un elevato numero di canali ionici (e in particolare di canali voltaggio-dipendenti del Na^+) e quindi di sviluppare correnti depolarizzanti di elevata intensità, parte delle quali passa all'elemento postsinaptico. Inoltre, la relativamente più piccola estensione della membrana postsinaptica permette di limitarne la capacità e aumentarne la resistenza. Tutti questi fattori aumentano l'eccitabilità della cellula post-sinaptica favorendo una rapida e ampia depolarizzazione dell'elemento postsinaptico in risposta alla corrente depolarizzante trasmessa a livello della sinapsi elettrica quando l'elemento presinaptico viene invaso dal potenziale d'azione. La membrana dell'elemento postsinaptico viene così prontamente portata a soglia generando a sua volta un potenziale d'azione e l'impulso nervoso rapidamente supera la barriera del contatto sinaptico.

Non tutte le sinapsi elettriche sono però rettificanti. Esistono, infatti, sinapsi elettriche nelle quali correnti depolarizzanti e anche correnti iperpolarizzanti possono trasmettersi in entrambe le direzioni: queste sinapsi sono dette *non rettificanti* o simmetriche. In questi casi, la bidirezionalità della trasmissione fa sì che non sia più possibile individuare un elemento fisiologicamente presinaptico e un elemento postsinaptico: ad esempio, la scarica di un potenziale d'azione da parte di uno qualsiasi di due neuroni in reciproco contatto sinaptico elettrico ha un effetto depolarizzante sull'altro. Sinapsi elettriche non rettificanti si trovano frequentemente nelle formazioni grigie del sistema nervoso centrale dei mammiferi.

Il semplice meccanismo elettrotonico con cui operano le sinapsi elettriche spiega la loro *elevata velocità di trasmissione*, cioè il *tempo sinaptico molto breve* che le caratterizza. Per questa ragione le sinapsi elettriche sono impiegate, in molti invertebrati e vertebrati inferiori, in quelle vie nervose che mediano le più veloci reazioni difensive o di fuga da un pericolo, quali l'istantanea reazione di accorciamento dei vermi policheti marini quando si retraggono nel loro domicilio

tubolare, il “colpo di coda” del gambero d’acqua dolce o in quello del pesce rosso [3].

L’interconnessione tramite sinapsi elettriche ha particolare importanza negli aggregati di cellule eccitabili, ove fa sì che tutto l’insieme cellulare tenda a comportarsi come una sola unità funzionale, i cui singoli elementi entrino in attività in modo sincronizzato. Le connessioni elettriche fra le fibrocellule del tessuto miocardico offrono di ciò un esempio paradigmatico, nonostante in questo caso non si possa parlare propriamente di sinapsi. Le fibrocellule miocardiche sono infatti tra di loro connesse, a livello delle *strie scalari-formi* (o *dischi intercalari*), da molteplici giunzioni di tipo elettrico. Una volta che uno stimolo ha raggiunto la soglia [4] anche in pochi (al limite uno solo) dei miociti che compongono l’aggregato, tutto l’insieme del tessuto passa sinergicamente nello stato attivo in modo tutto-o-nulla, come se si trattasse di una singola unità cellulare. Per questo motivo il tessuto miocardico viene considerato un “sincizio funzionale”.

Lo stesso tipo di attivazione sinergica può presentarsi anche in aggregati neuronici, quando essi debbano controllare la pronta risposta contrattile di estese formazioni muscolari. L’attivazione di un *pool* di neuroni effettori accoppiati elettricamente, ad esempio, determina la contrazione e lo svuotamento del serbatoio dell’inchiostro in alcuni molluschi marini (come gli opistobranchi) in risposta a segnali di pericolo. Con meccanismo di accoppiamento elettrico interneuronico sono controllati anche, in alcune specie di pesci (ma anche nei mammiferi), i rapidi movimenti oculari di fissazione (*saccadi*) di un nuovo bersaglio visivo.

Nei mammiferi, l’accoppiamento elettrico di aggregati neuronali a opera di sinapsi non rettificanti permette l’emergere di *attività di scarica sincrone* a livello di popolazione. Infatti, in un aggregato di neuroni che, in risposta a un qualche *input* eccitatorio, producano un’attività di scarica ripetitiva, la scarica di potenziali d’azione sarebbe indipendente in ciascun neurone e quindi in generale asincrona fra neurone e neurone.

La presenza di sinapsi elettriche non rettificanti costituisce spesso un’importante base dei meccanismi di sincronizzazione dell’attività neuronale. In questo caso, infatti, se anche un limitato numero di neuroni di un aggregato dovesse casualmente trovarsi a scaricare un potenziale d’azione in uno stesso istante di tempo, la depolarizzazione elettrotonicamente trasmessa agli altri neuroni può portare a soglia molti altri neuroni. Questi ultimi a loro volta prontamente risponderanno scaricando il proprio potenziale d’azione e trascinando altri neuroni, a loro elettricamente connessi, a scaricare. La rapidità delle risposte dovute all’accoppiamento elettrico (vedi sopra) fa sì che il reclutamento di molti o tutti i neuroni dell’aggregato possa essere molto rapido, rendendo così virtualmente sincrona la scarica a livello di popolazione. A questo punto, in tutti i singoli neuroni dell’aggregato il *firing* ha subito un *reset* temporale tale da metterlo in fase con quello degli altri, e di qui in poi la sincronia può mantenersi indefinitamente (almeno al perdurare dell’*input* depolarizzante che ha inizialmente portato all’attivazione dei singoli neuroni). Risulta allora chiara l’importanza, in questi contesti, del fatto che l’accoppiamento elettrico venga garantito da sinapsi non rettificanti: non è infatti possibile predeterminare quali saranno i neuroni di un aggregato che inizialmente andranno a reclutare gli altri ed è quindi fondamentale che i singoli neuroni possano influenzarsi bidirezionalmente, sia per l’innesco di un’attività sincrona sia per il suo mantenimento. Sono molti i casi noti di popolazioni neuronali del sistema nervoso centrale dei mammiferi in cui, in particolari situazioni funzionali, si generano scariche sincronizzate grazie agli effetti dell’accoppiamento elettrico, ad esempio gli interneuroni inibitori dell’*ippocampo* o i neuroni del *nucleo olivare inferiore*. Gli assoni di questi ultimi si portano, come *fibre rampicanti*, alle *cellule di Purkinje* della corteccia del cervelletto, nelle quali, in presenza di un’attività di scarica sincronizzata dei neuroni di origine, possono promuovere attività parimenti sincrone.

[3] Nel caso del gambero, si tratta di una *sinapsi asso-assonica* tra una fibra nervosa gigante della corda nervosa ventrale ed una fibra nervosa motrice dei muscoli della coda. Nel caso del pesce rosso, il colpo di coda è mediato da neuroni giganti (le *cellule di Mauthner*), presenti nel tronco encefalico; ogni cellula di Mauthner riceve numerose sinapsi elettriche da parte di neuroni sensitivi e forma sinapsi chimiche eccitatorie con i motoneuroni che controllano i muscoli della coda.

[4] Gli aggregati cellulari interconnessi da sinapsi elettriche hanno di solito una soglia di attivazione molto elevata, perché presentano complessivamente una resistenza elettrica molto bassa, che agisce da *shunt* per le correnti attivatrici.

Oltre alla trasmissione dei segnali senza ritardo, le sinapsi elettriche godono di un altro vantaggio rispetto alle sinapsi chimiche: il loro funzionamento richiede un così basso consumo energetico da renderle *praticamente inaffaticabili*.

10.3 Trasmissione sinaptica chimica: proprietà generali

In una sinapsi chimica gli elementi pre- e postsinaptici sono chiaramente distinguibili e separati tra loro da uno spazio denominato spazio o fessura sinaptica. Nelle sinapsi chimiche, un *messaggio elettrico* (un potenziale di recettore o più frequentemente un potenziale d'azione) viene convertito in un *messaggio chimico* atto a "scavalcare" la fessura sinaptica, per poi essere nuovamente *ricconvertito in un messaggio elettrico* (un potenziale postsinaptico) (Figura 10-4).

A differenza che nelle sinapsi elettriche, nelle sinapsi chimiche non esiste alcun elemento molecolare che permetta di stabilire una continuità citoplasmatica ed elettrica fra l'elemento presinaptico e quello postsinaptico. La fessura sinaptica che separa le membrane pre- e postsinaptica nella regione in cui queste si affrontano si

presenta quindi come uno spazio relativamente libero, seppure molto ristretto (da 30 a 60 nm di larghezza, a seconda delle sinapsi). Le sinapsi chimiche sono facilmente riconoscibili all'esame ultrastrutturale, perché sul versante presinaptico sono presenti numerose *vescicole sinaptiche* che contengono il neurotrasmettitore. Inoltre, le due membrane che reciprocamente si affrontano sui due versanti del contatto sinaptico si presentano ispessite, perché riccamente dotate di proteine membranali: si parla, infatti, di *densità presinaptica* e *densità postsinaptica* per indicare queste porzioni di membrana morfologicamente specializzate.

10.3.1 Meccanismi generali della trasmissione sinaptica chimica

La trasmissione del segnale che si verifica nelle sinapsi chimiche è innescata dalla depolarizzazione dell'elemento presinaptico ad opera del potenziale d'azione. Gli eventi che di qui in poi si susseguono possono essere riassunti come segue.

- 1) La depolarizzazione presinaptica attiva canali voltaggio-dipendenti del Ca^{2+} localizzati in corrispondenza della densità presinaptica. Si genera quindi un flusso transmembranario di ioni Ca^{2+} che produce un locale aumento della $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

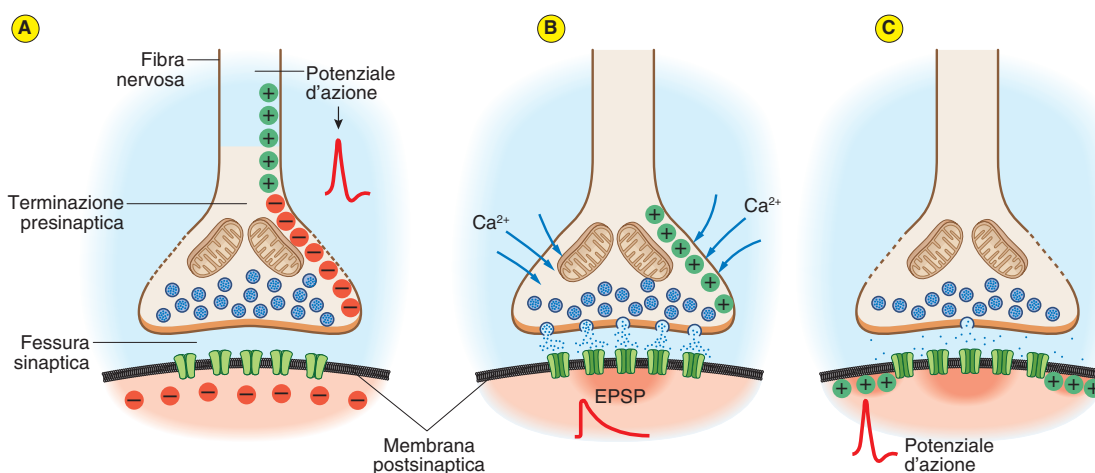


Figura 10-4 ▲ Trasmissione del segnale in una tipica sinapsi chimica. Lo schema rappresenta una sinapsi tra la terminazione presinaptica di una fibra nervosa ed il soma di un neurone. **A:** Arrivo del potenziale d'azione alla terminazione presinaptica e sua depolarizzazione. **B:** Apertura di canali voltaggio-dipendenti del Ca^{2+} nella membrana della terminazione ed esocitosi del neurotrasmettitore dalle vescicole sinaptiche. Questo, diffondendo nella fessura sinaptica, si lega a specifici recettori postsinaptici. In questo caso l'attivazione dei recettori si accompagna all'apertura di canali ionici della membrana postsinaptica, che genera un *potenziale postsinaptico* (si immagina che si tratti di un EPSP, cioè di un potenziale postsinaptico eccitatorio). **C:** Il flusso di correnti elettroniche che ne deriva può promuovere l'innescò di un potenziale d'azione nel neurone postsinaptico.

- 2) A sua volta, l'aumento della $[Ca^{2+}]_i$ innesca il rilascio del neurotrasmettitore contenuto in alcune delle vescicole presinaptiche. Il rilascio vescicolare avviene in corrispondenza di siti del versante presinaptico spazialmente circoscritti e funzionalmente specializzati, detti *zone attive*, in ciascuno dei quali una singola vescicola sinaptica si trova in strettissima prossimità spaziale con la membrana presinaptica ed è predisposta ("*primed*"), attraverso specifiche interazioni molecolari, ad aprirsi verso lo spazio sinaptico e a riversare in esso il proprio contenuto al presentarsi dello stimolo costituito dall'aumento della $[Ca^{2+}]_i$.
- 3) Le molecole di neurotrasmettitore così riversate nella fessura sinaptica diffondono attraverso la stessa fino a raggiungere la membrana postsinaptica, dove interagiscono con gli specifici recettori su di essa esposti. Tali recettori possono essere *ionotropici*, cioè recettori-canale nei quali il legame del neurotrasmettitore con il sito recettoriale induce l'apertura di un canale ionico che costituisce parte della stessa macromolecola, oppure *metabotropici*, cioè recettori a 7 segmenti transmembranari il cui legame con il neurotrasmettitore ne promuove l'interazione con una proteina G. La risultante attivazione della proteina G innesca eventi molecolari limitati alla membrana o dipendenti da secondi messaggeri citoplasmatici che in ultima analisi modificano lo stato di pervietà di un qualche tipo di canale ionico di membrana. Nell'uno e nell'altro caso il risultato finale è l'induzione di una corrente ionica transmembranaria netta, la quale a sua volta modifica il potenziale di membrana postsinaptico: viene allora generato un segnale detto *potenziale postsinaptico*, che può essere *eccitatorio* o *inibitorio* a seconda del segno (negativo, quindi depolarizzante, oppure positivo, quindi iperpolarizzante) della corrente che lo ha indotto. L'attivazione dei recettori metabotropici può indurre anche processi di fosforilazione/defosforilazione proteica e di trascrizione genica.
- 4) Il neurotrasmettitore riversato nello spazio sinaptico può andare incontro a tre destini: a) viene rapidamente *inattivato* ad opera di specifici enzimi di degradazione presenti extracellularmente (questa possibilità si verifica solo nelle sinapsi colinergiche ad opera dell'enzima acetilcolinesterasi); b) viene *ricaptato*

dall'elemento presinaptico grazie a specifici trasportatori di membrana e c) in caso di eccessivo rilascio il neurotrasmettitore diffonde al di fuori della fessura sinaptica (*spillover*). La sua concentrazione nella fessura sinaptica crolla quindi in tempi molto brevi e la sua interazione con i recettori postsinaptici viene meno: ciò da un lato fa cessare l'azione del neurotrasmettitore sull'elemento postsinaptico e dall'altro rende quest'ultimo nuovamente responsivo a una nuova liberazione vescicolare di neurotrasmettitore in conseguenza di una successiva attivazione sinaptica.

10.3.2 Meccanismi presinaptici

Nell'elemento presinaptico di una sinapsi chimica, ai processi di biosintesi del neurotrasmettitore, che rendono quest'ultimo disponibile nel citosol, e che saranno trattati più avanti, fanno seguito l'*accumulo* (o "*carico*") delle molecole del neurotrasmettitore nelle vescicole sinaptiche, la mobilitazione delle vescicole verso i loro siti di rilascio (indirizzamento), il loro aggancio (o "*attracco*") alla membrana, la predisposizione delle vescicole agganciate ai siti di rilascio a una rapida esocitosi (*priming*) in risposta allo stimolo appropriato (cioè la depolarizzazione presinaptica), la liberazione esocitotica del neurotrasmettitore e infine il riciclo delle vescicole che sono andate incontro a esocitosi per ricostituire nuove vescicole rilasciabili (**Figura 10-5/A**). Nel loro complesso, tutti questi eventi costituiscono il *ciclo vescicolare*, le cui fasi saranno di seguito trattate singolarmente.

Accumulo vescicolare del neurotrasmettitore. Le molecole del neurotrasmettitore vengono concentrate all'interno delle vescicole sinaptiche da un potente sistema di *trasporto attivo secondario* che opera nella loro membrana (**Figura 10-6**). Si tratta di un *controtrasporto* H^+ -dipendente le cui proteine trasportatrici, denominate *VNT* (*vesicular neurotransmitter transporter*) accoppiano l'ingresso delle molecole del neurotrasmettitore nelle vescicole all'uscita di protoni (H^+). Il gradiente favorevole all'uscita degli H^+ è generato da una specifica *pompa protonica*, che in questo caso è un membro della famiglia delle *v-ATPasi* (o ATPasi vacuolari), di cui la membrana delle vescicole è provvista. È appunto l'elevatissimo gradiente elettrochimico transmembra-

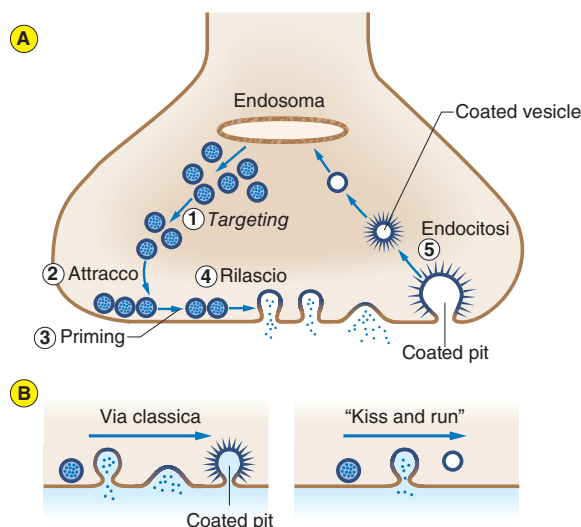


Figura 10-5 **A:** Rappresentazione schematica delle principali fasi del ciclo vescicolare in un terminale sinaptico. **B:** La fase del rilascio può avvenire secondo la via classica, nella quale si ha completa fusione della membrana vescicolare con la membrana presinaptica e l'eversione della vescicola, oppure secondo le modalità *kiss and run* o *kiss and stay*, nelle quali l'apertura della comunicazione fra l'interno della vescicola e l'ambiente extracellulare è un evento transitorio, non porta all'eversione della vescicola ed è seguita dalla sua richiusura, in modo tale che la separazione fra la membrana vescicolare e la membrana presinaptica venga prontamente ristabilita. Nel caso della via classica, la componente lipidica di membrana necessaria per la riformazione di una vescicola e le proteine vescicolari di membrana vengono recuperate attraverso un meccanismo endocitotico dipendente dalla *clatrina*, che porta alla formazione prima di una *coated pit* e poi di una *coated vesicle*.

nario per gli H^+ generato da questa ATPasi che fornisce l'energia per il trasporto del neurotrasmettitore entro la vescicola.

Si calcola che le v-ATPasi vescicolari riescano a costituire e a mantenere, all'interno della vescicola, una concentrazione di H^+ maggiore di almeno 100 volte rispetto a quella citoplasmatica (pH interno di ~ 5 a fronte di un pH citosolico di ~ 7.2), stabilendo anche un gradiente di potenziale elettrico (con l'interno della vescicola *positivo* rispetto al citosol) favorevole all'ingresso dei neurotrasmettitori carichi negativamente (es. il glutammato). L'utilizzo di un sistema così potente nel costituire il gradiente elettrochimico per gli H^+ può essere messo in relazione all'elevatissima concentrazione che il neurotrasmettitore deve raggiungere nelle vescicole sinaptiche.

I trasportatori H^+ /neurotrasmettitore (VNT) sono proteine integrali di membrana a 12 segmenti transmembranari. Ne sono stati identifica-

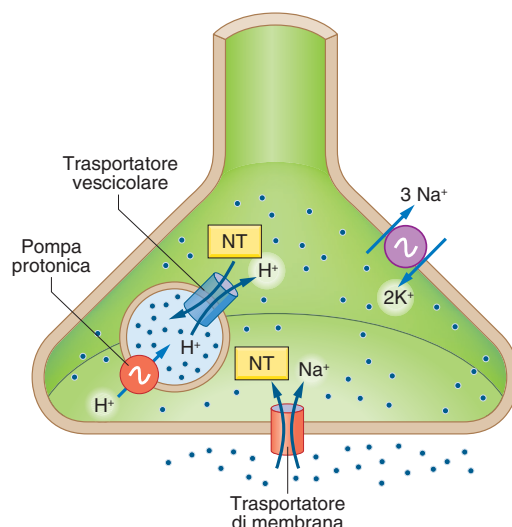


Figura 10-6 **A:** Processi di trasporto dei neurotrasmettitori "classici" (NT) nei terminali presinaptici. La ricaptazione del neurotrasmettitore dallo spazio sinaptico è sostenuta da un trasportatore di membrana (in arancione) che realizza un simporto Na^+ /neurotrasmettitore; il gradiente elettrochimico del Na^+ necessario ad alimentare questo processo è mantenuto (con dispendio di ATP) dalla pompa Na^+/K^+ (in violetto). Il riempimento delle vescicole richiede un trasportatore vescicolare del neurotrasmettitore (VNT, in blu) cioè un antiporto H^+ /NT; il gradiente protonico necessario per alimentare questo processo è mantenuto (anche in questo caso con dispendio di ATP) dalla pompa protonica vescicolare (in rosso).

ti e clonati diversi tipi, caratterizzati ciascuno da selettività di trasporto per un singolo neurotrasmettitore (es. glutammato, GABA o acetilcolina) o per un gruppo di molecole neurotrasmettitoriali chimicamente affini (es. le monoammine). Com'è logico attendersi, ogni tipo di neurone esprime solo trasportatori VNT specifici per la molecola utilizzata dal neurone stesso come neurotrasmettitore. Anche i trasportatori VNT operanti nella membrana vescicolare possono realizzare un trasporto estremamente efficiente. Si calcola, ad esempio, che la concentrazione intravescicolare di acetilcolina sia 0.5 M, cioè 1000 volte maggiore di quella citosolica (0.5 mM).

La disponibilità citoplasmatica delle molecole del neurotrasmettitore per l'accumulo vescicolare è garantita, all'interno dell'elemento presinaptico, dalla loro continua *biosintesi* (che è relativamente lenta), ma soprattutto, almeno nelle sinapsi "rapide", dalla loro *ricaptazione* dallo spazio sinaptico, che è molto più rapida. La ricaptazione è operata anch'essa da efficienti sistemi di trasporto attivo secondario. Si tratta in questo caso di un *simporto* Na^+ -dipendente (Figura

Fisiologia e Biofisica delle cellule

Accedi all'**ebook** e ai contenuti digitali > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

EdiSES
EDIZIONI

