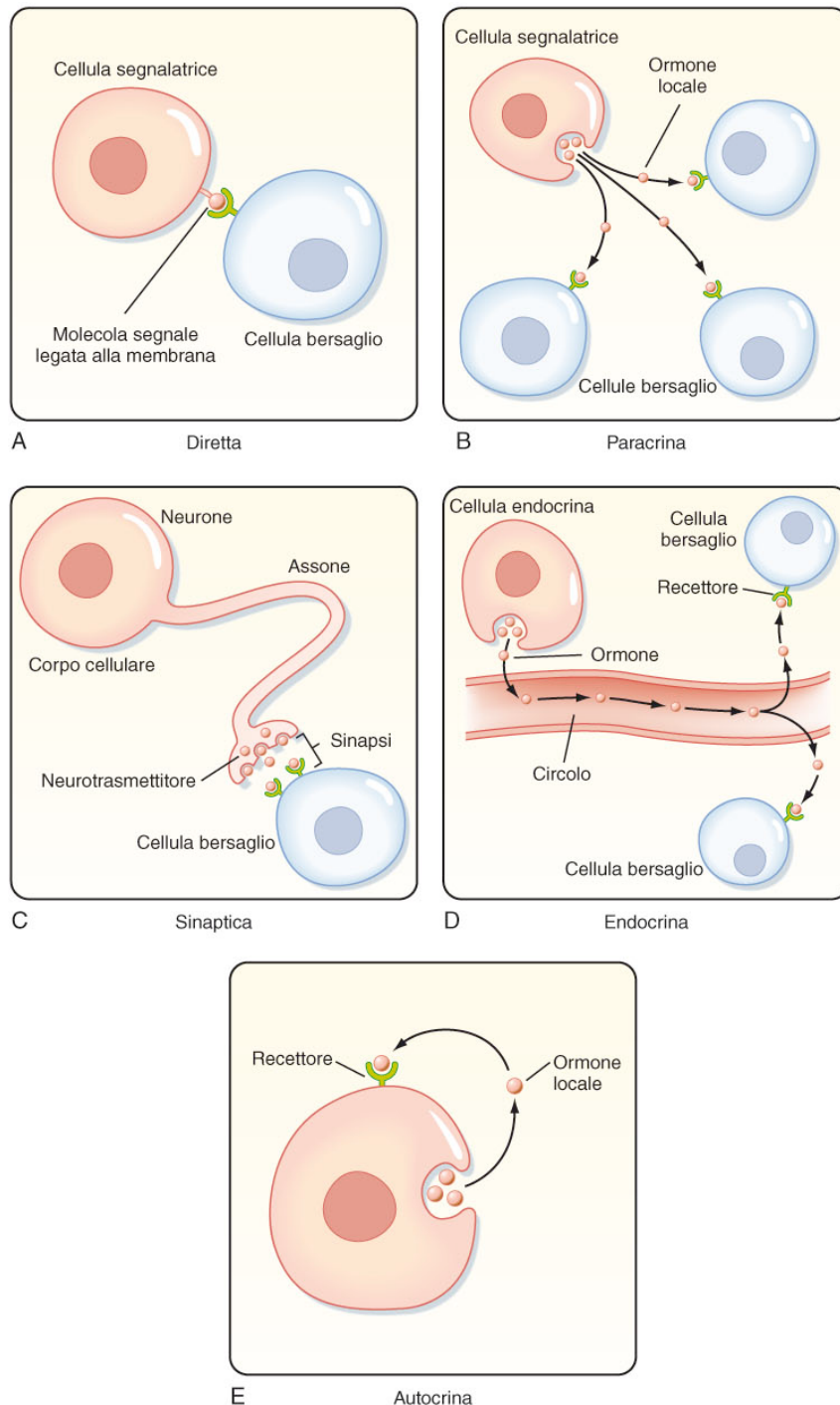




Trasporto selettivo di molecole (trasportatori)

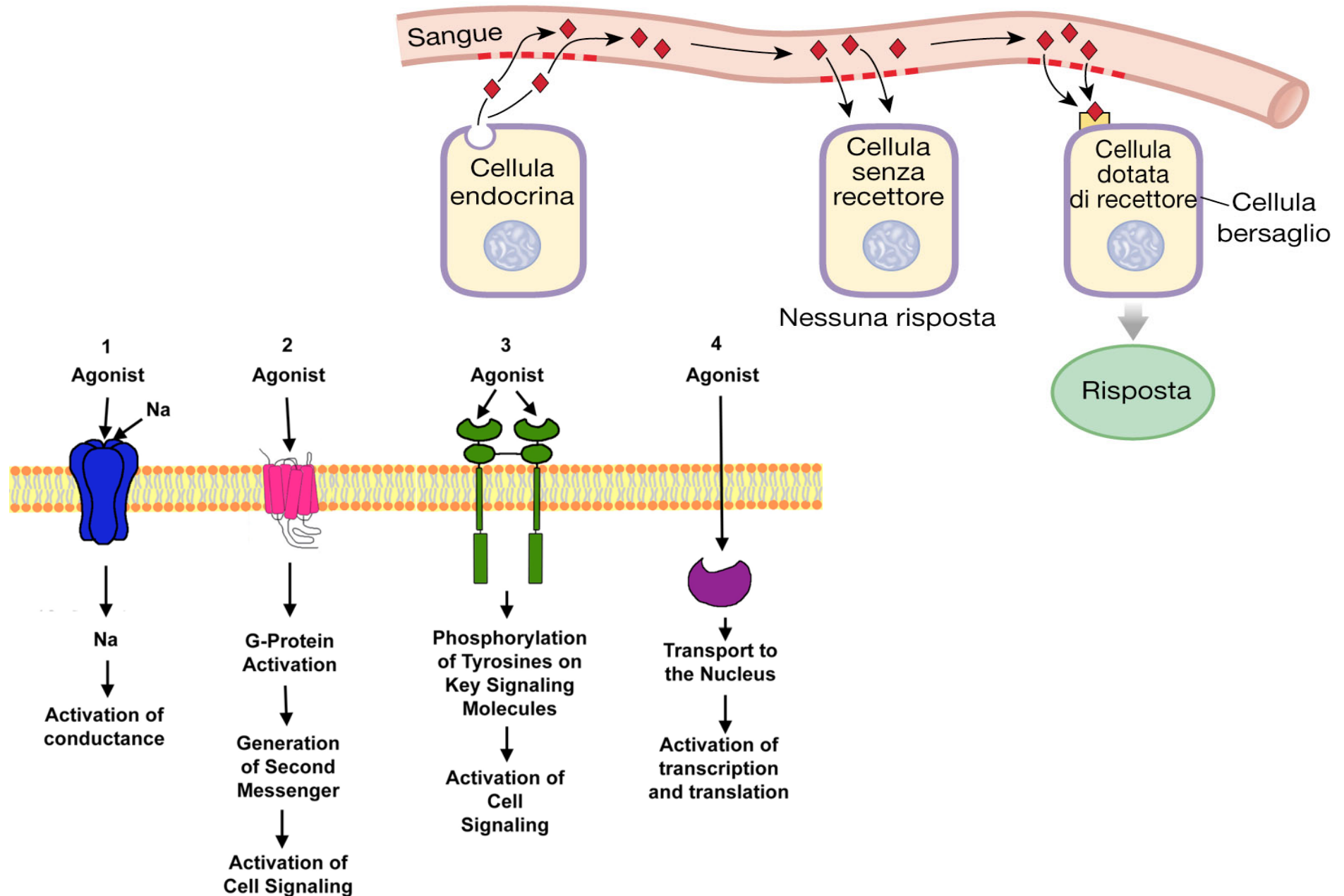
Riconoscimento di cellule e substrati (integrine, matrice)

Comunicazione intercellulare (recettori e proteine trasduttrici)

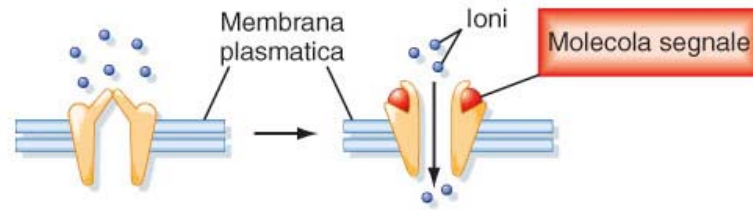
Attività enzimatica

Determinazione della forma cellulare (citoscheletro)

(a) Gli **ormoni** sono secreti nel sangue dalle ghiandole endocrine o da altre cellule. Solo le cellule bersaglio dotate di recettori per l'ormone rispondono al segnale.

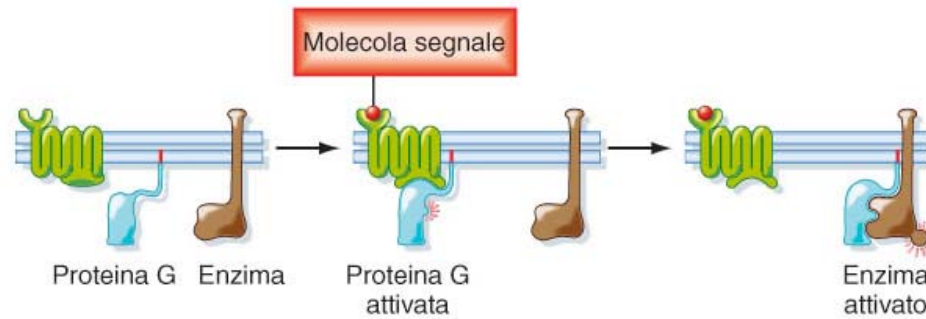


Recettori legati ai canali ionici



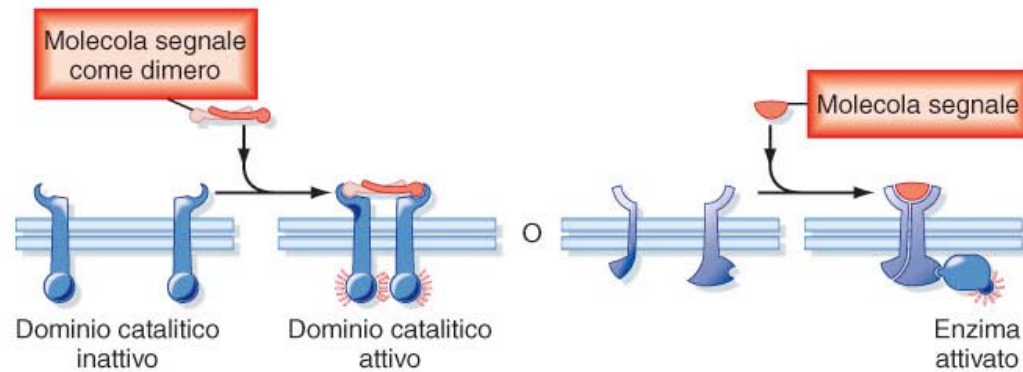
A

Recettore accoppiato a proteine G (GPCR)



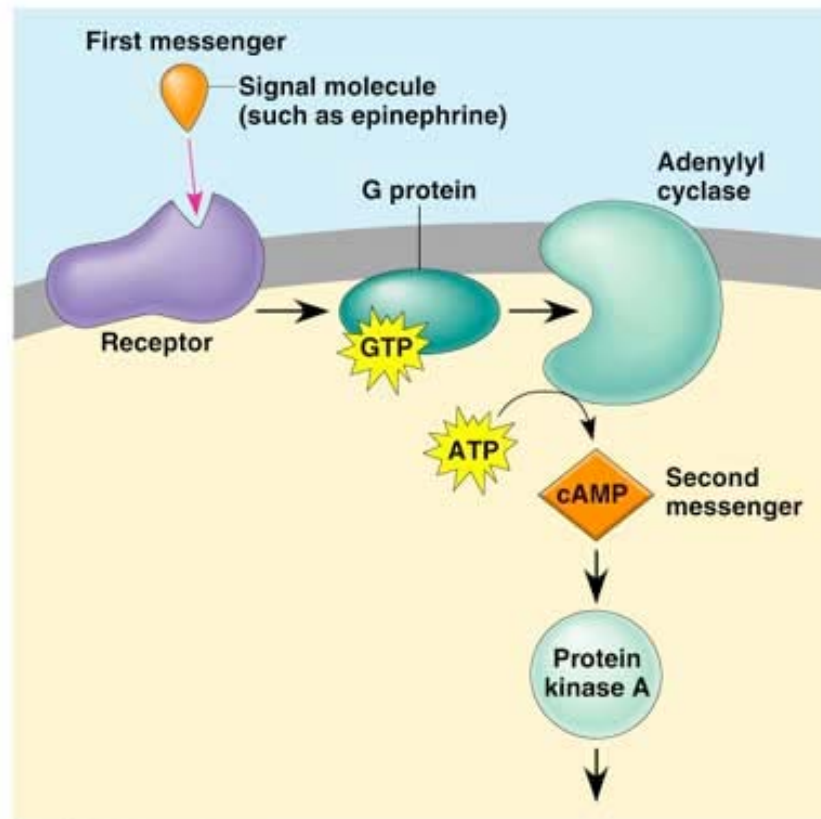
B

Recettori legati a enzimi

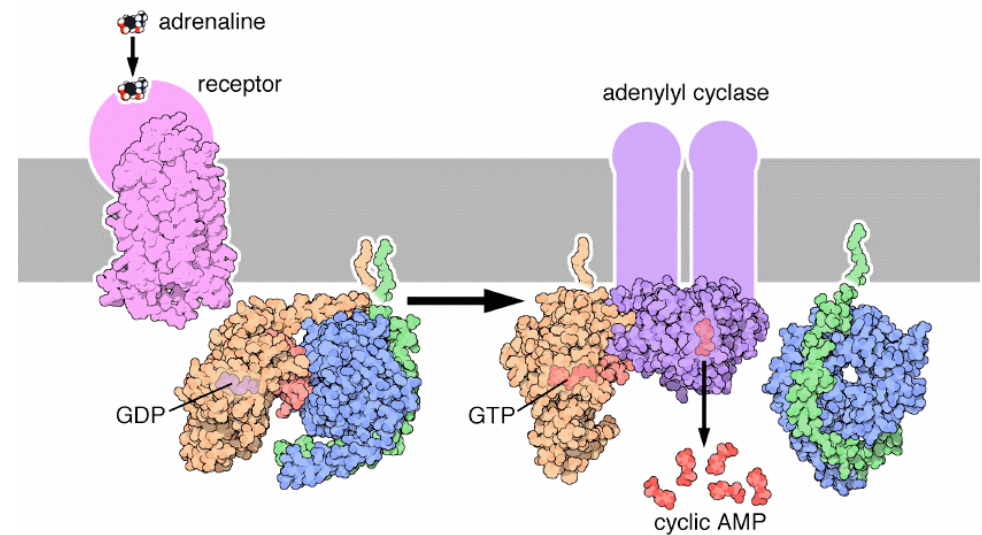
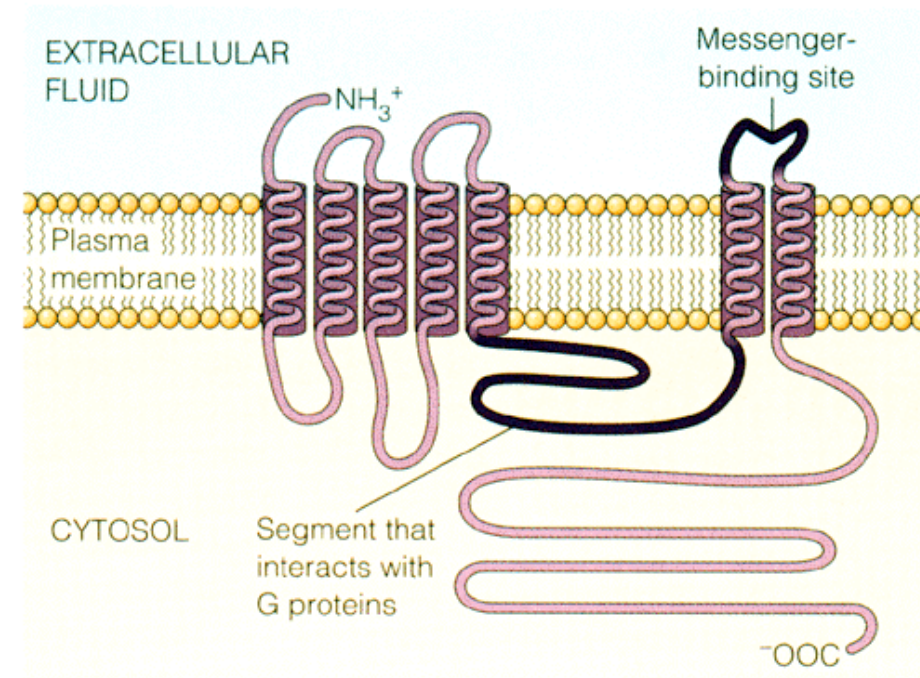


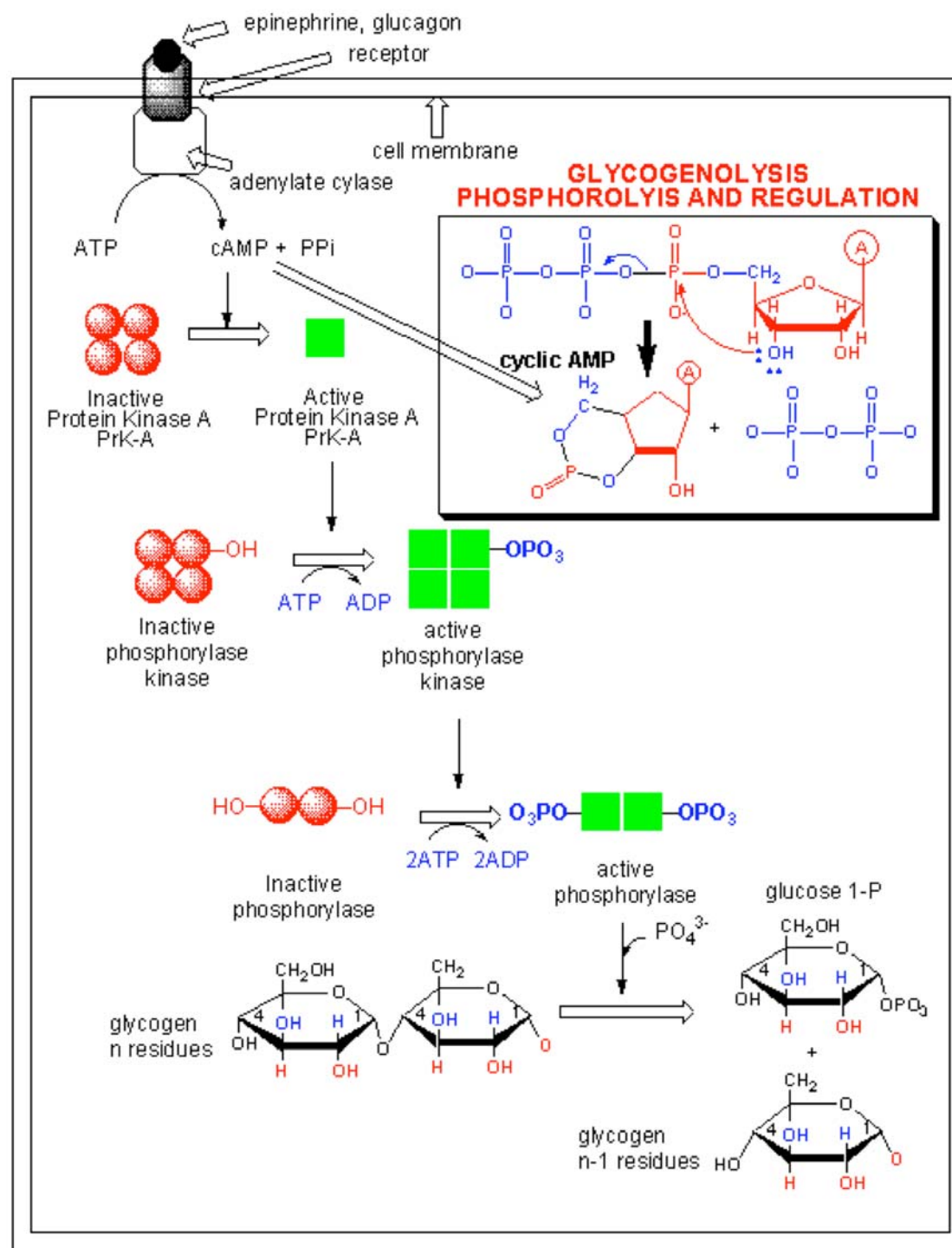
C

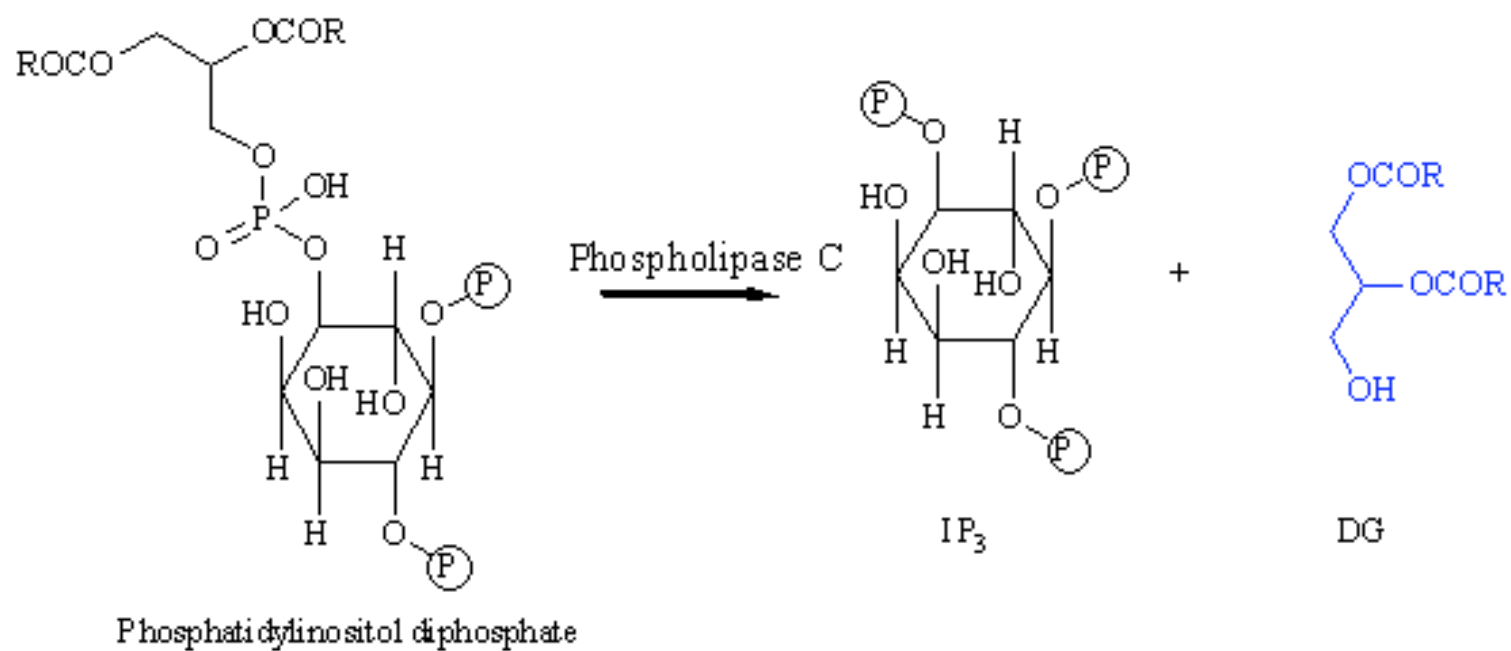
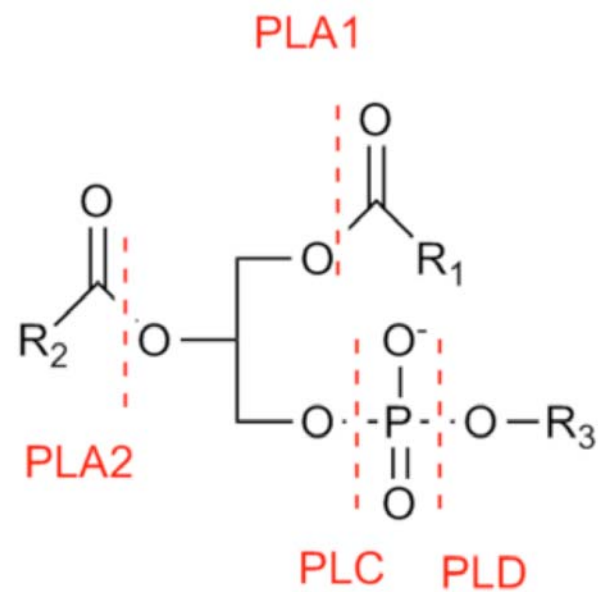
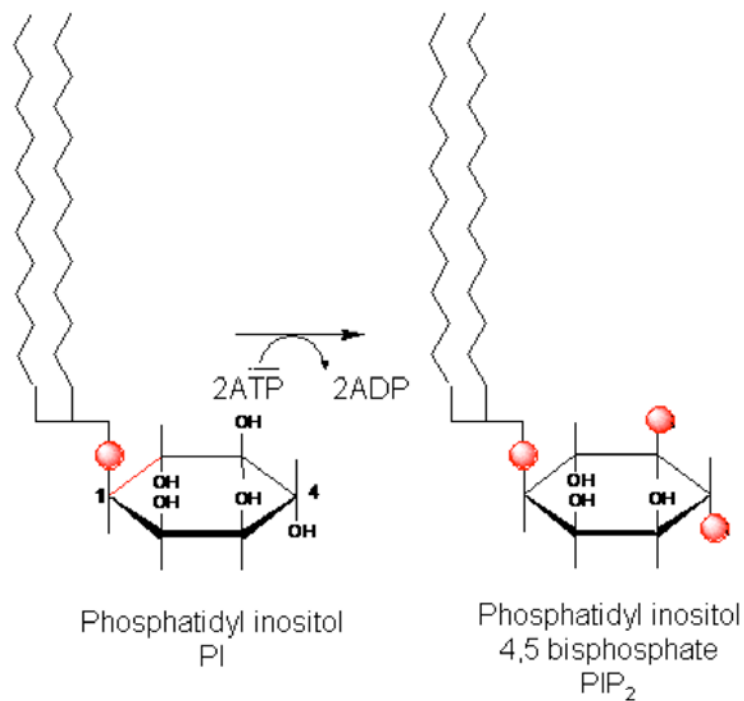
Attivazione di Ser-Thr protein-chinasi: Recettori eptaeliche e Proteine G



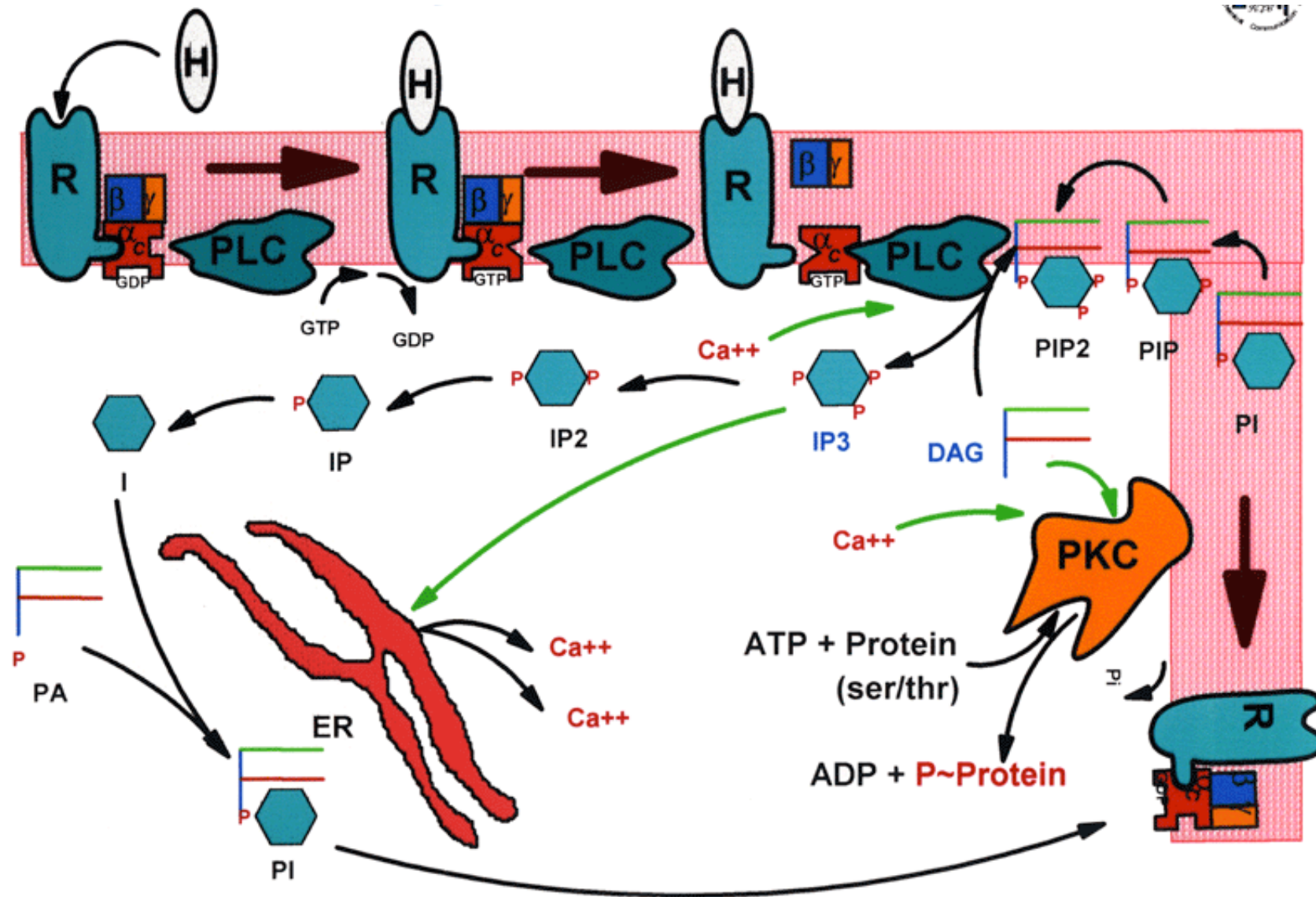
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.







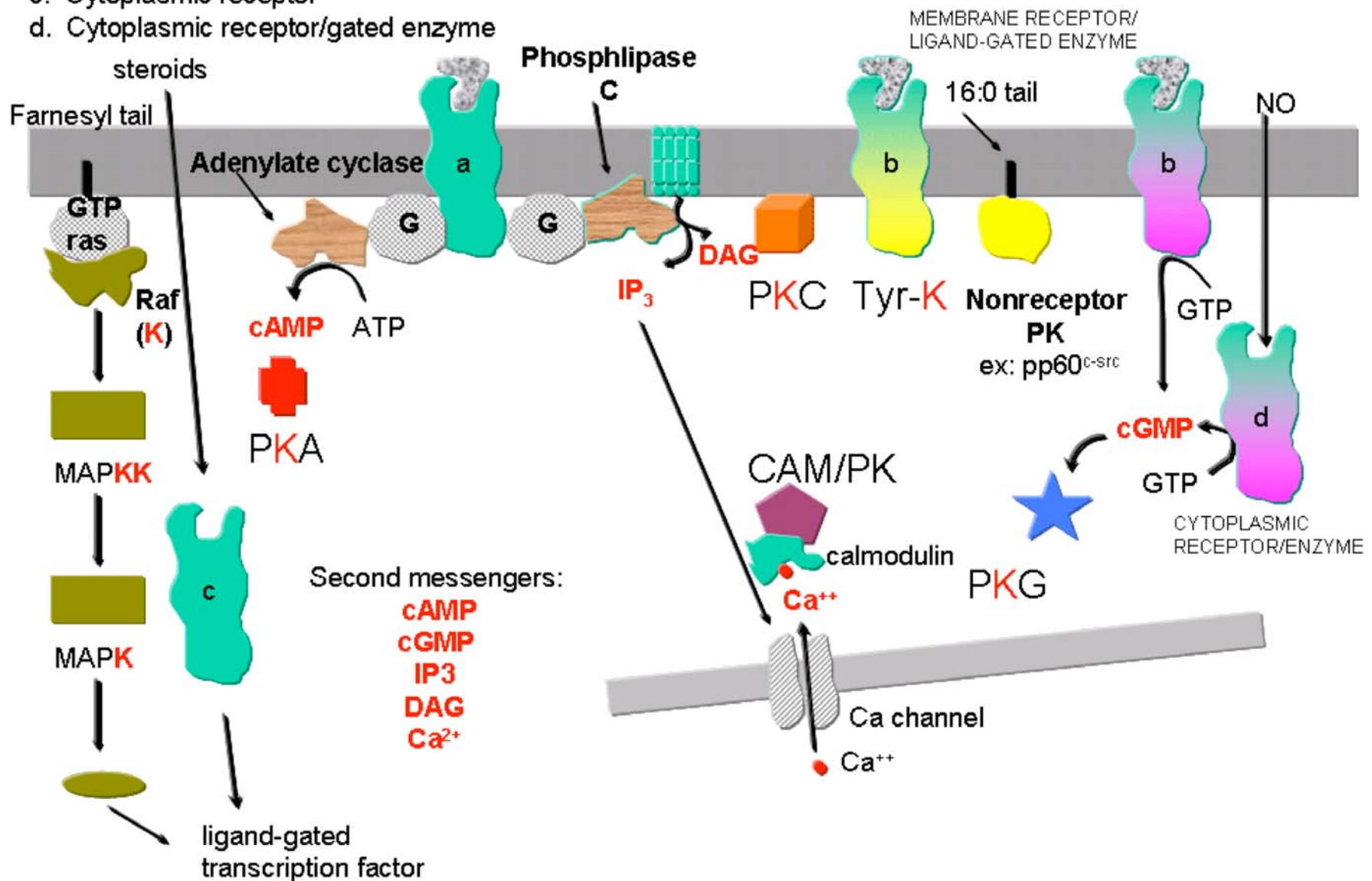
PLC - IP3+DAG - PKC

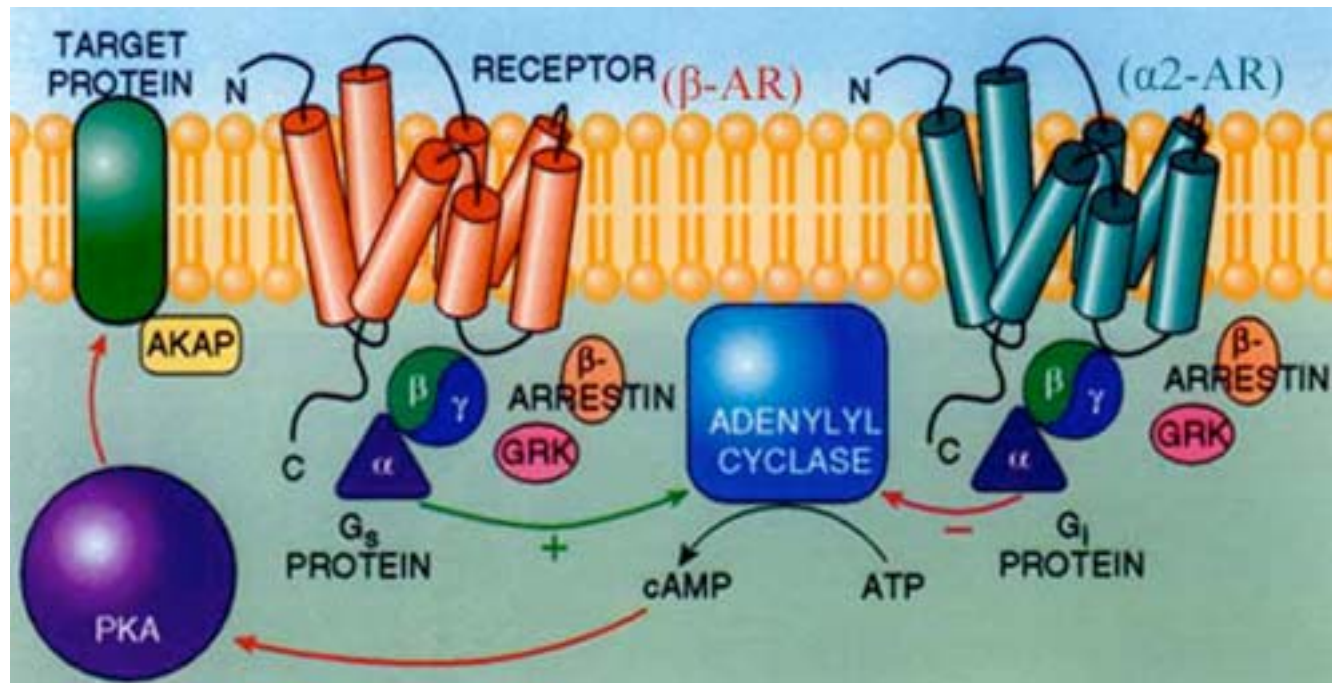


Receptors:

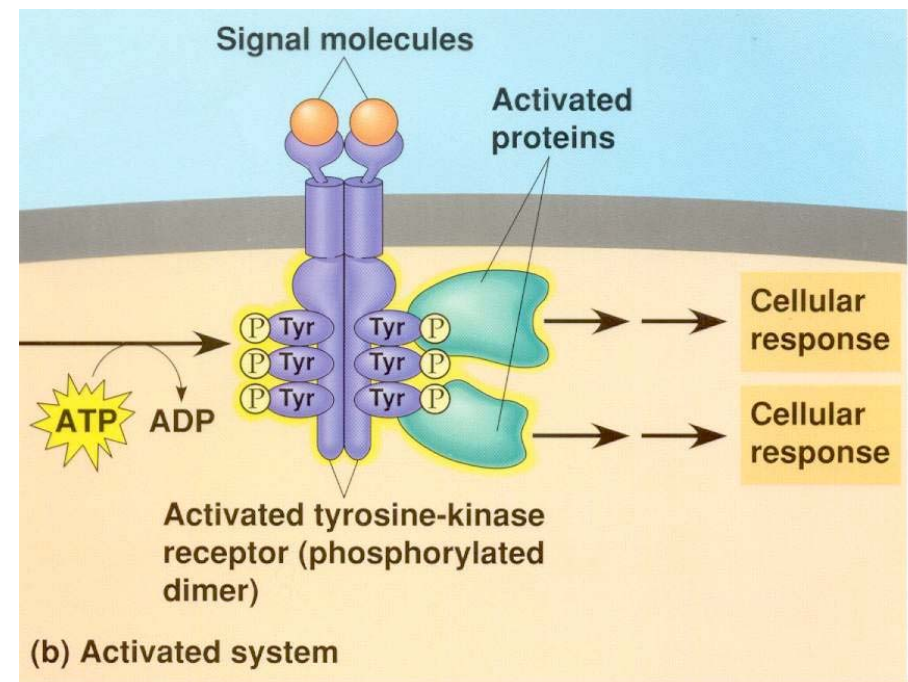
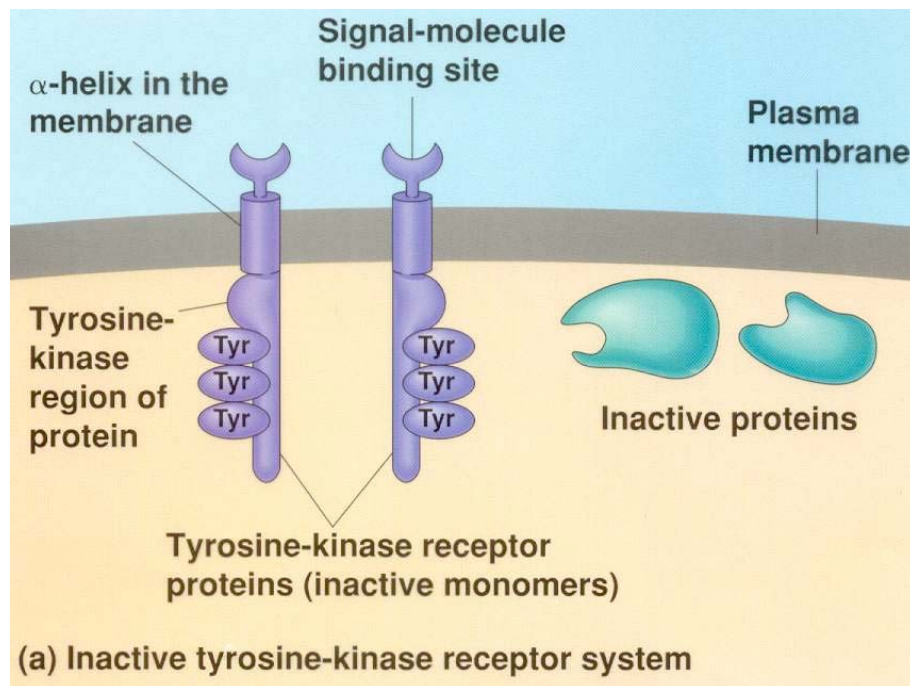
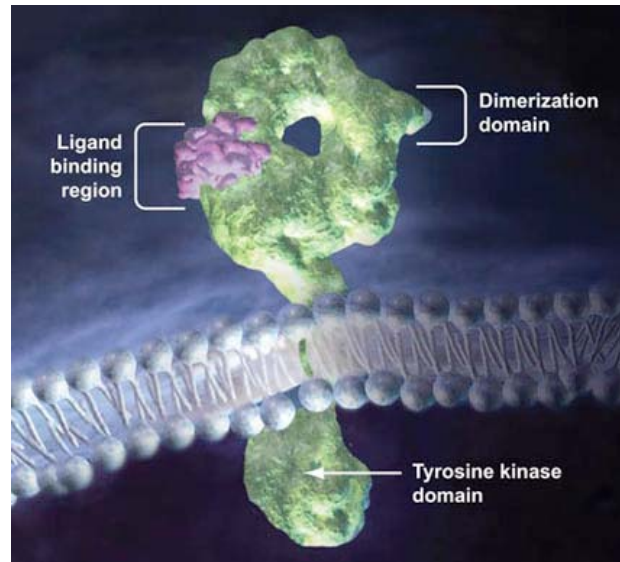
- a. Membrane Receptors
- b. Membrane receptor/gated enzyme
- c. Cytoplasmic receptor
- d. Cytoplasmic receptor/gated enzyme

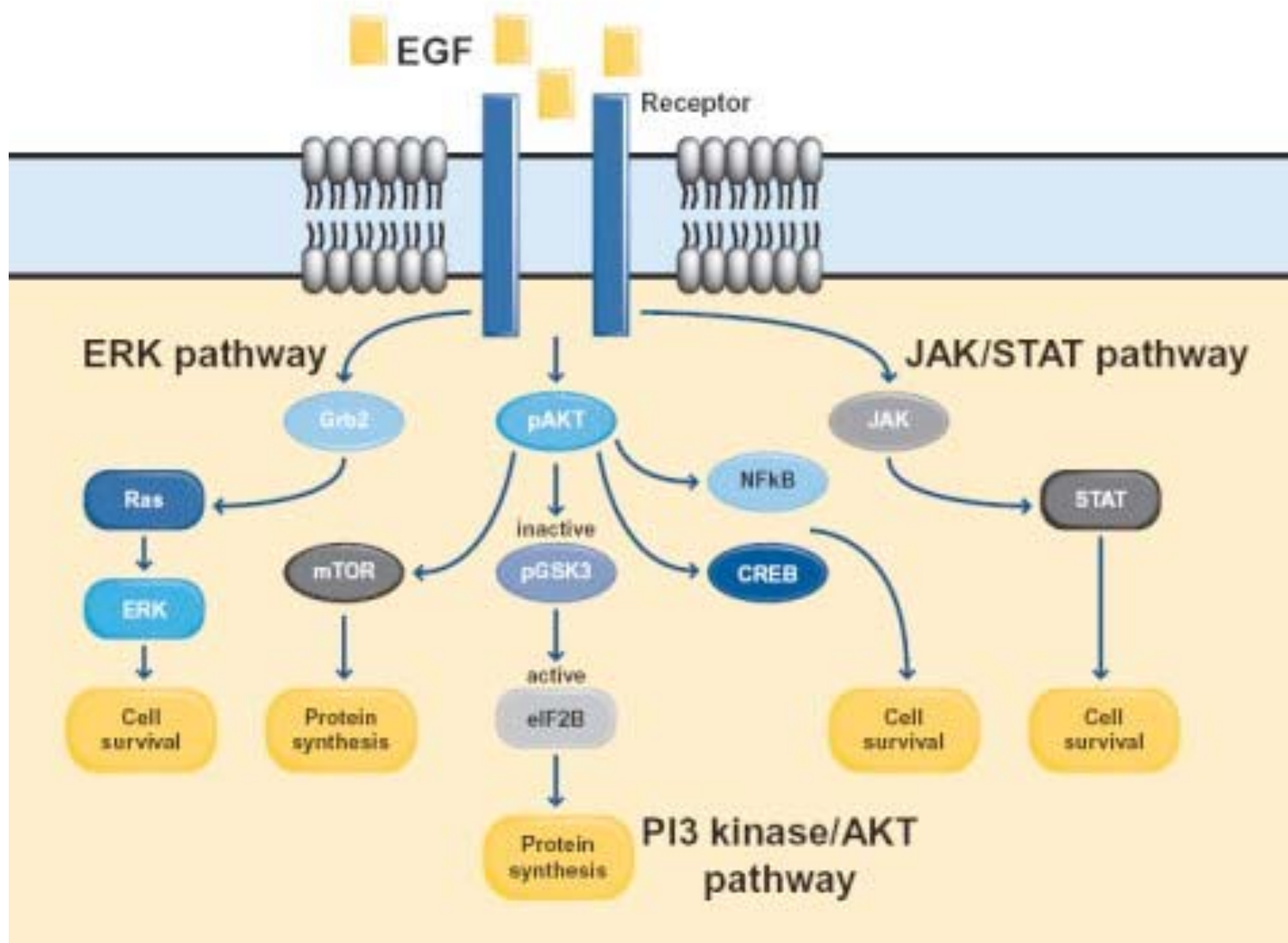
SIGNAL TRANSDUCTION: Receptors and Kinases





Attivazione di Tyr protein-chinasi: dimerizzazione dei recettori





LEC

Fosfolipidi
di membrana

LIC

PLA2

Acido
arachidonico

Attività
di secondo
messaggero

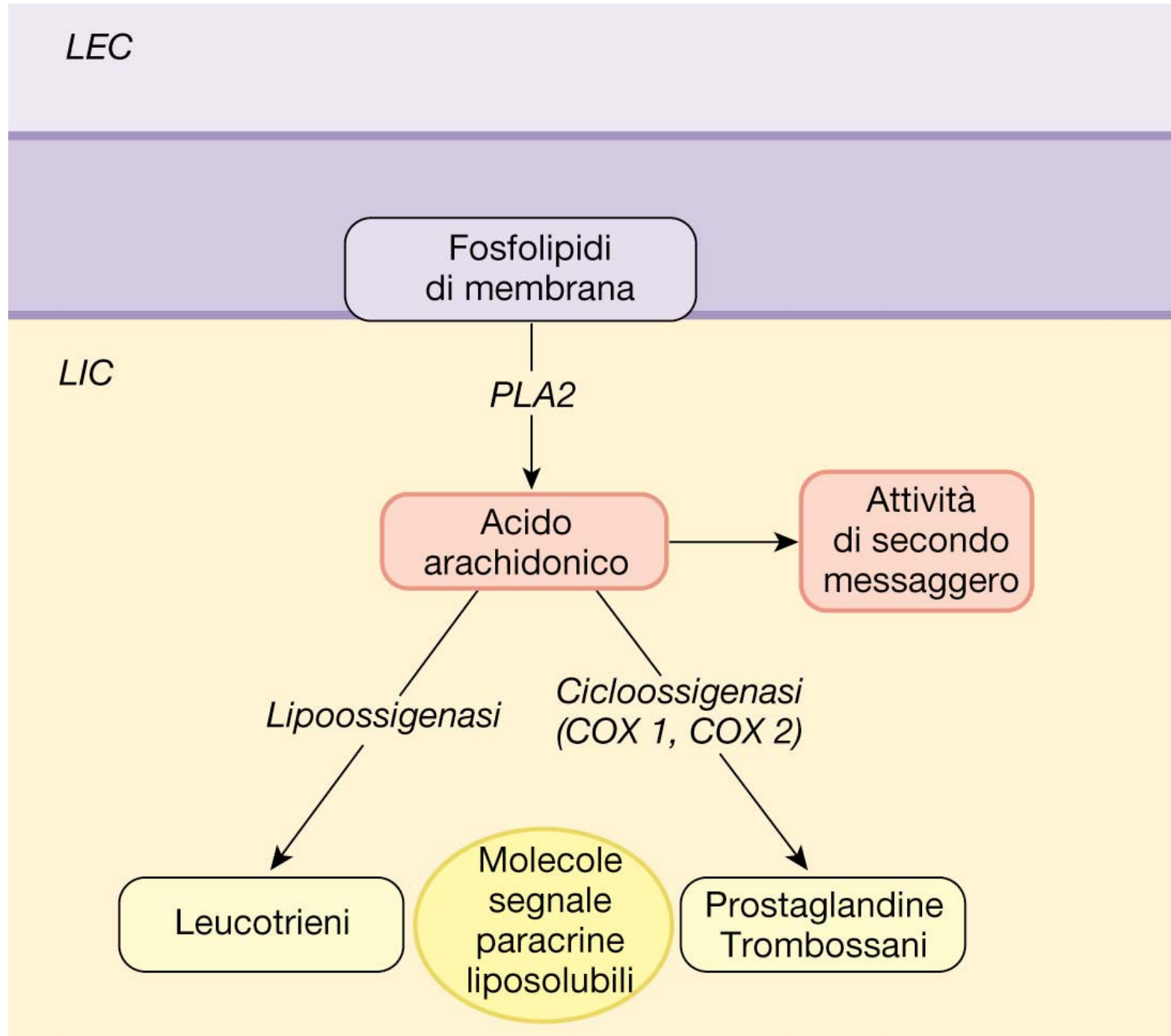
Lipoossigenasi

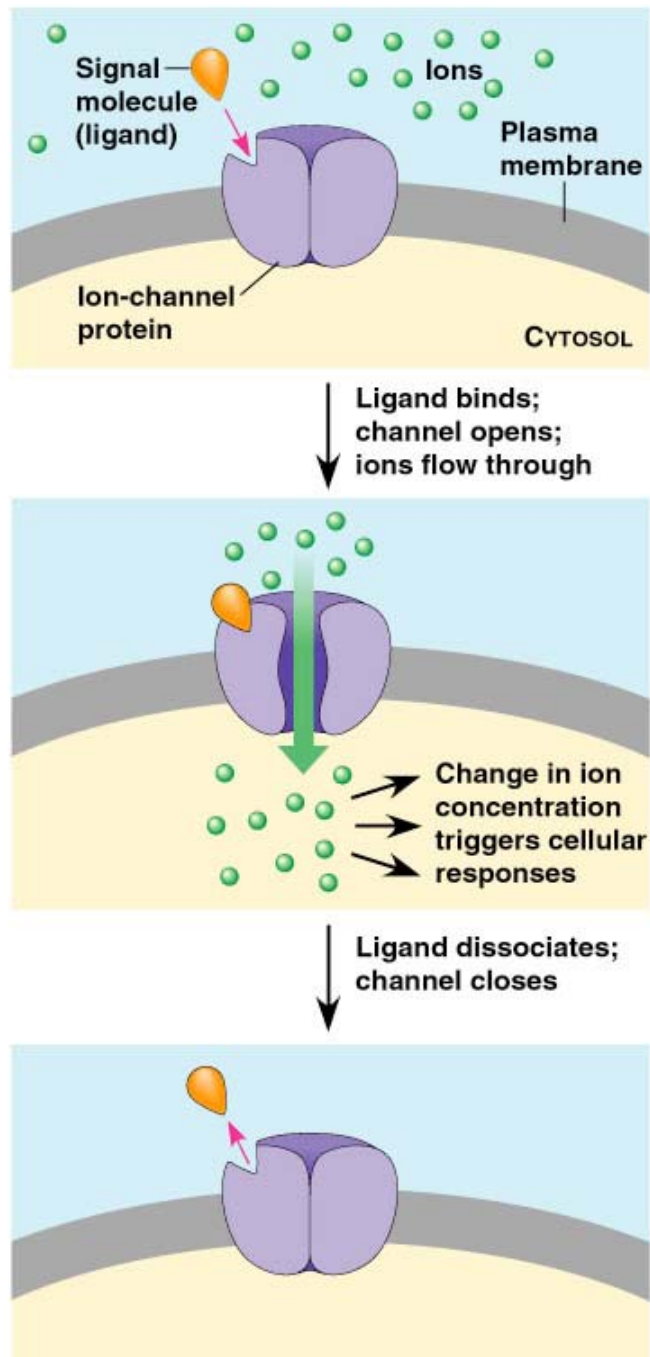
Cicloossigenasi
(COX 1, COX 2)

Leucotrieni

Molecole
segnale
paracrine
liposolubili

Prostaglandine
Trombossani





©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

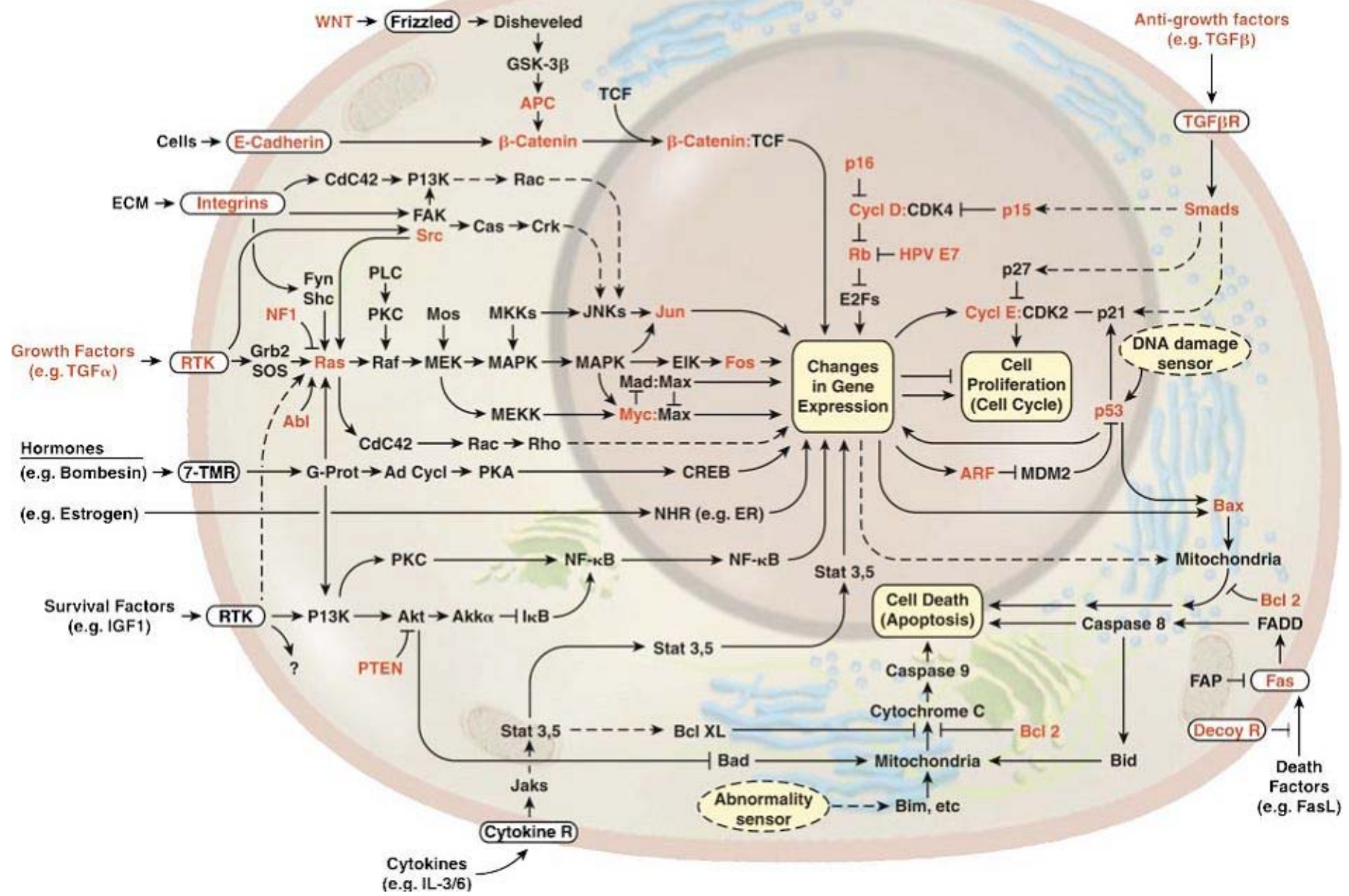
Trasduzione mediata da modificazione del potenziale di membrana

Il legame di una “molecola messaggio” (ormone, neurotrasmettitore, citochina, integrina...) con il suo recettore può essere tradotta come:

Variazione del potenziale di membrana

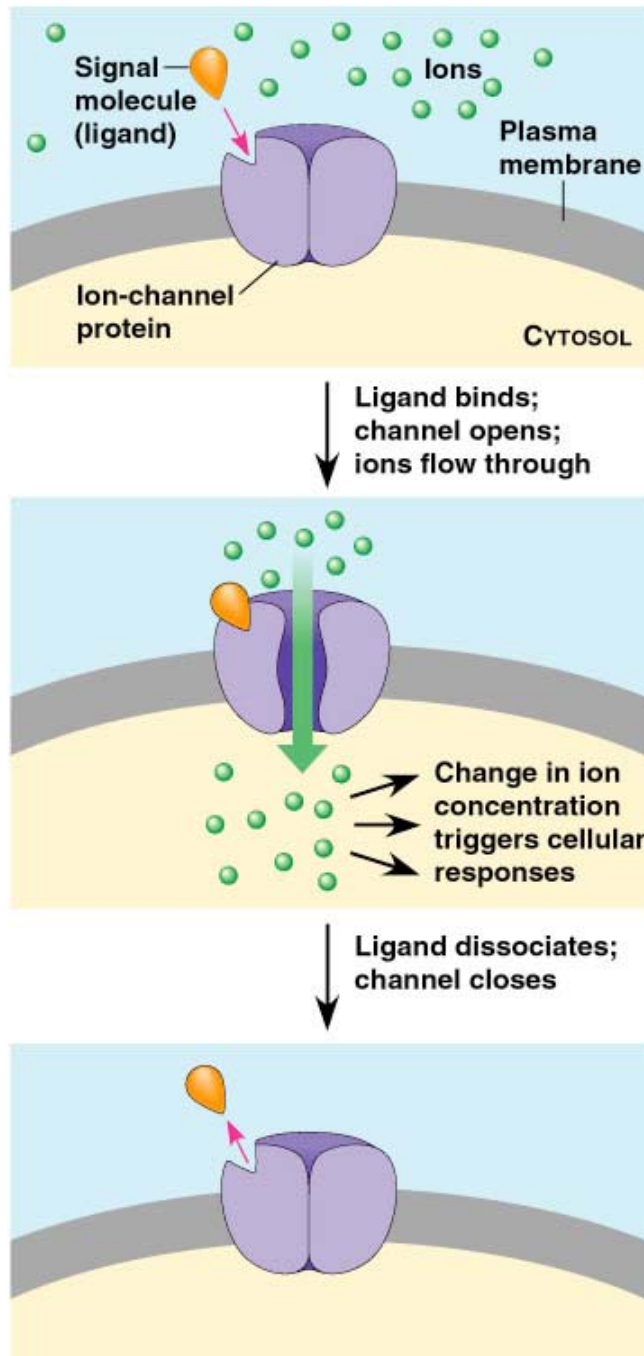
Attivazione o Inibizione di chinasi/fosfatasi

Attivazione o Inibizione di fattori di trascrizione



COSA DOBBIAMO RICORDARCI:
3. LA TRASDUZIONE DEL SEGNALE

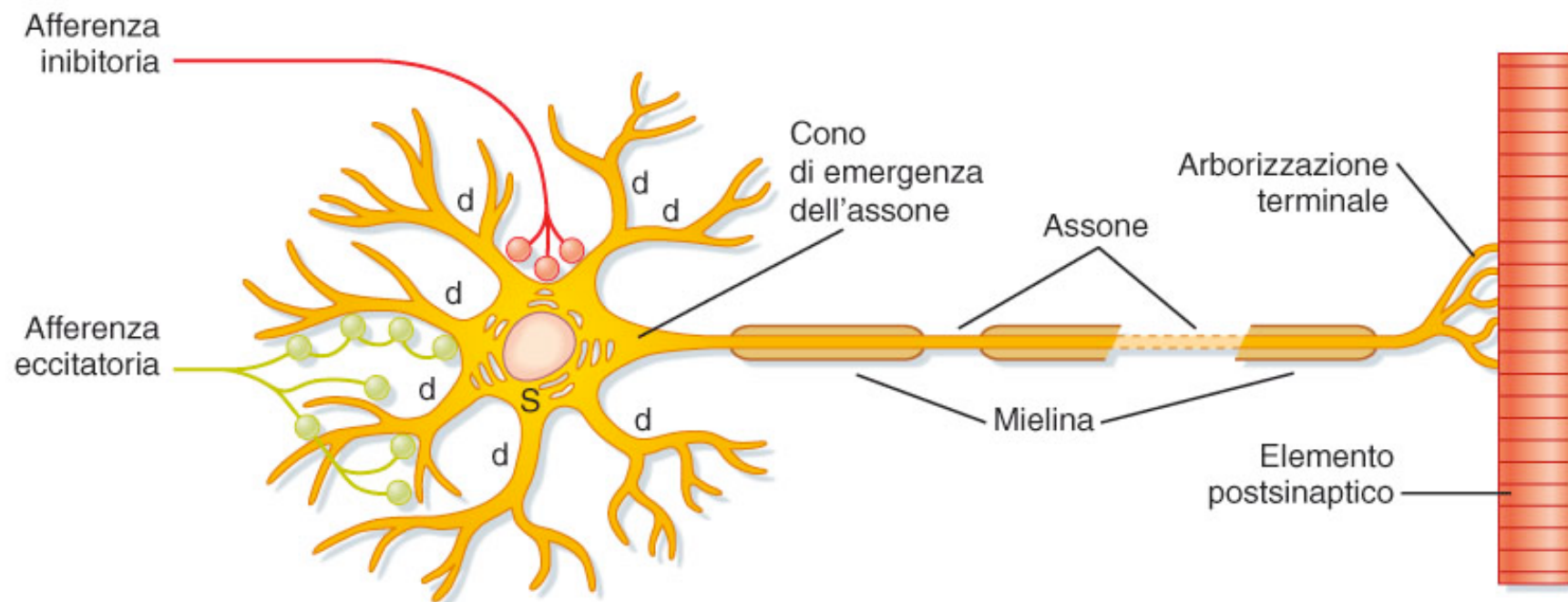
1. Il recettore
2. I segnali tra cellule
3. Il concetto di trasduzione del segnale
4. Il concetto di secondo messaggero
5. Le protein chinasi e le fosfatasi
6. Le proteine G e i recettori eptaelica
7. Adenilato ciclasasi, Fosfolipasi A2 e Fosfolipasi C
8. I recettori dei fattori di crescita e le TK
9. Il cross-talk intracellulare
10. Gli ormoni steroidei
11. I segnali elettrici

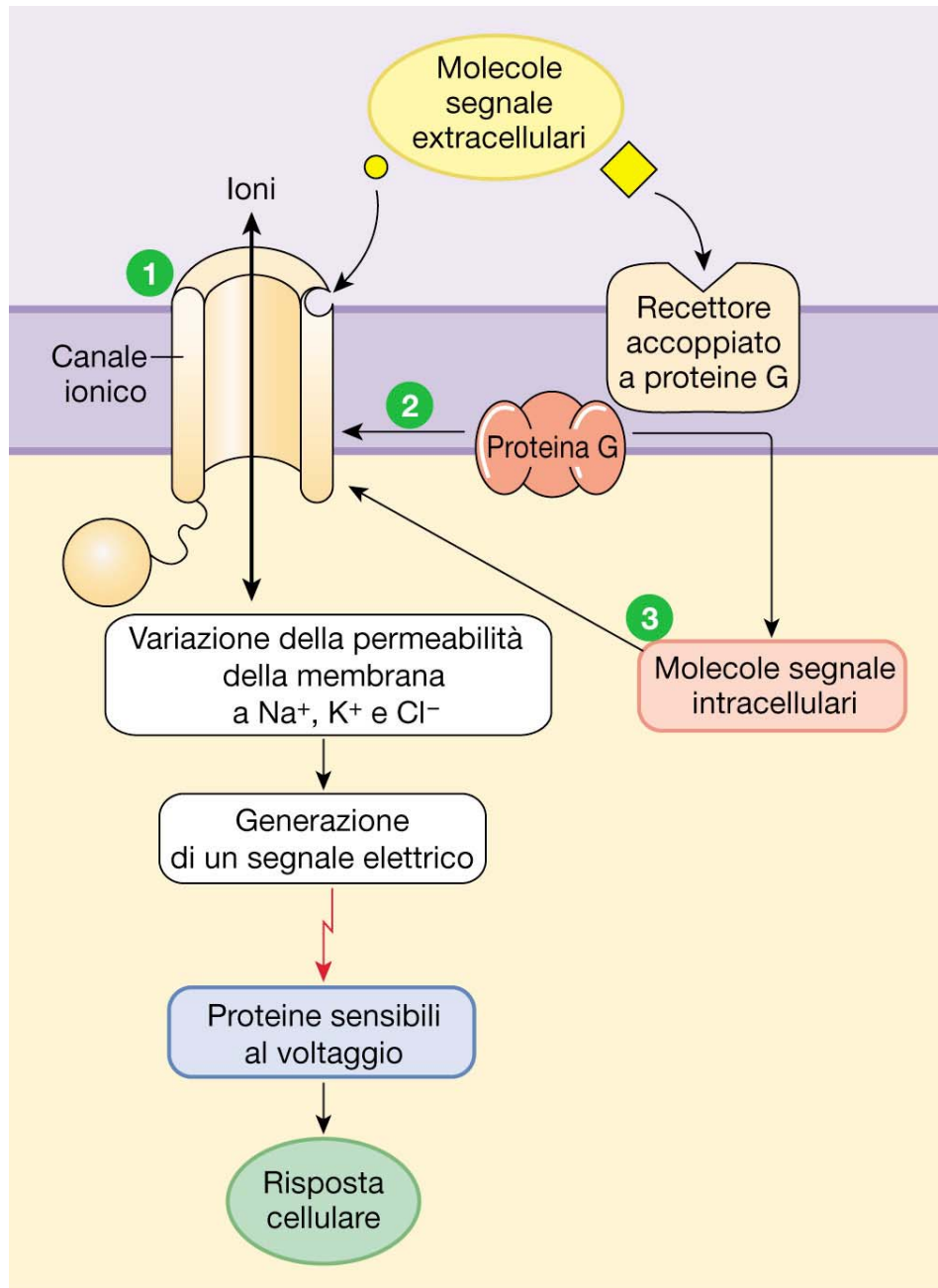


Trasduzione mediata da modificazione del potenziale di membrana

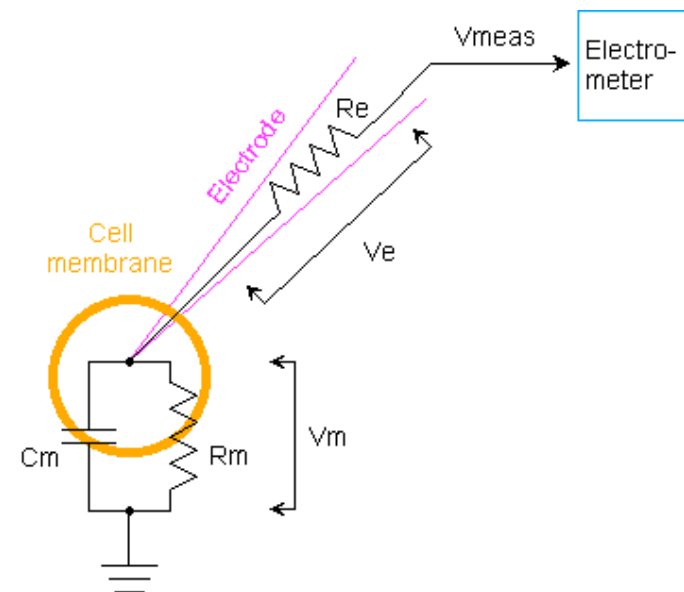
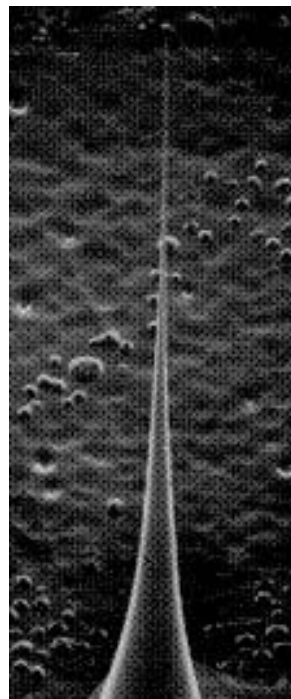
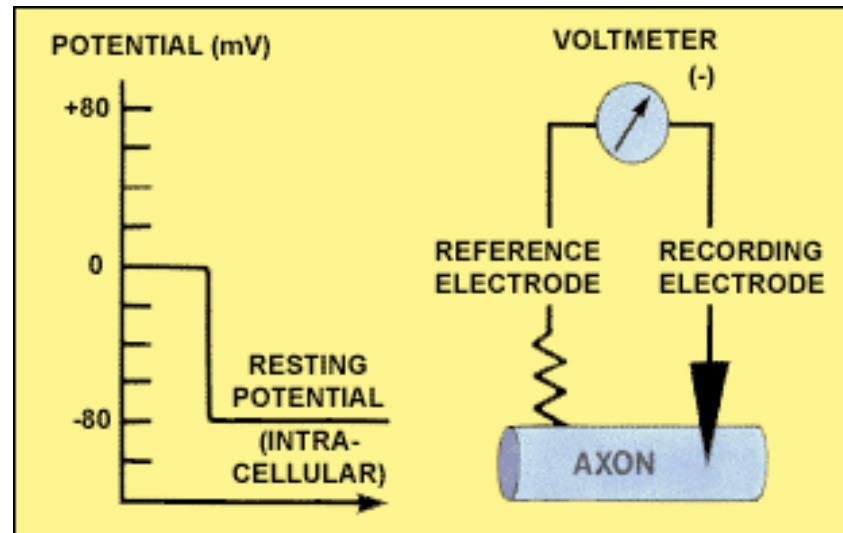
I segnali elettrici sono utilizzati dalla cellula per condurre informazioni rapidamente e a lunga distanza che spesso sono “tradotte” in un luogo della cellula lontano dalla loro insorgenza.

La genesi e la conduzione di questi messaggi dipendono dalla variazione della differenza di potenziale esistente ai capi della plasma membrana. Queste variazioni dipendono dal flusso di correnti (IONICHE) attraverso la membrana stessa.



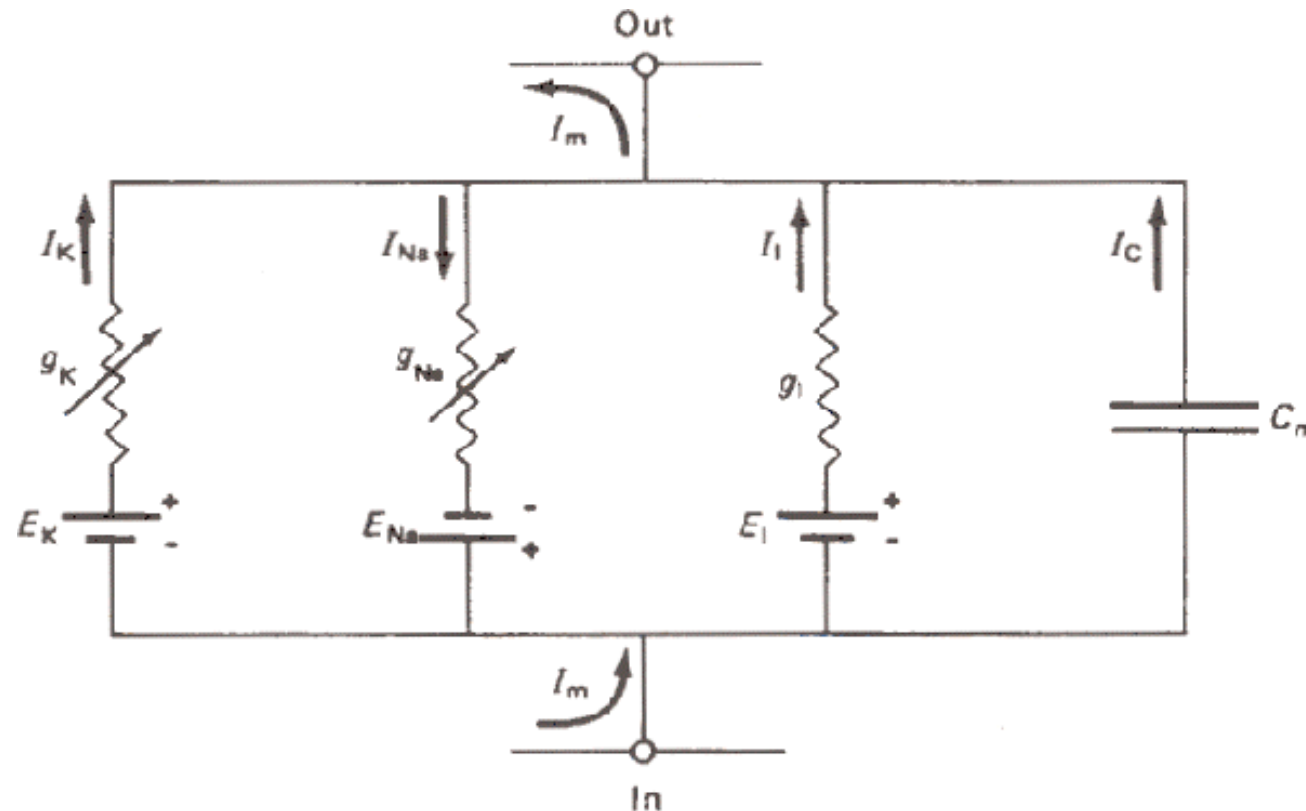


- 1 I canali-recettori si aprono o si chiudono in risposta al legame della molecola segnale.
- 2 Alcuni canali sono legati direttamente a proteine G.
- 3 Altri canali controllati dal ligando rispondono a secondi messaggeri intracellulari.



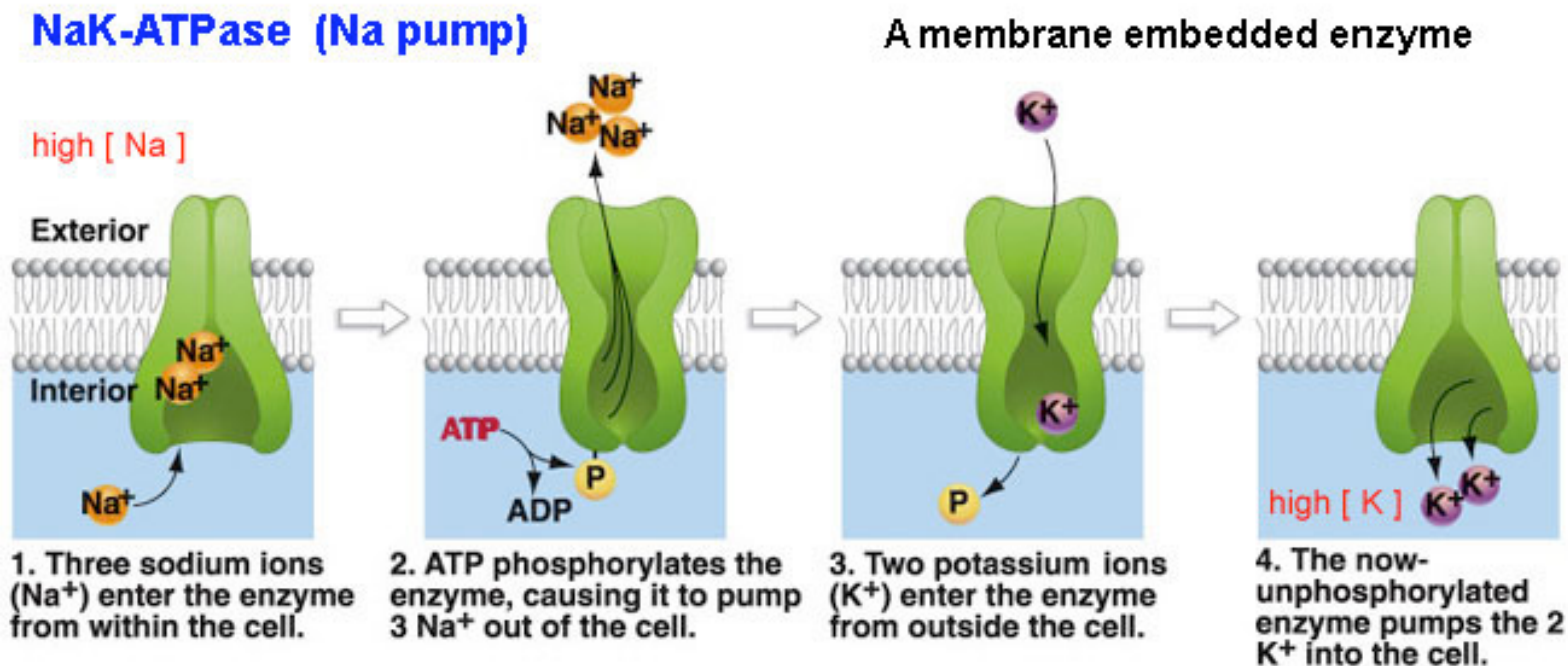
Tra l'interno e l'esterno di una cellula esiste una elettroneutralità sostanziale ovvero una minima differenza nella distribuzione delle cariche. È grazie alla efficienza della matrice lipidica nel separare le cariche che è possibile che un minimo numero di ioni induca una differenza di potenziale molto alta.

LA MATRICE LIPIDICA DELLA MEMBRANA SI COMPORTA COME UN CONDENSATORE AD ALTA EFFICIENZA

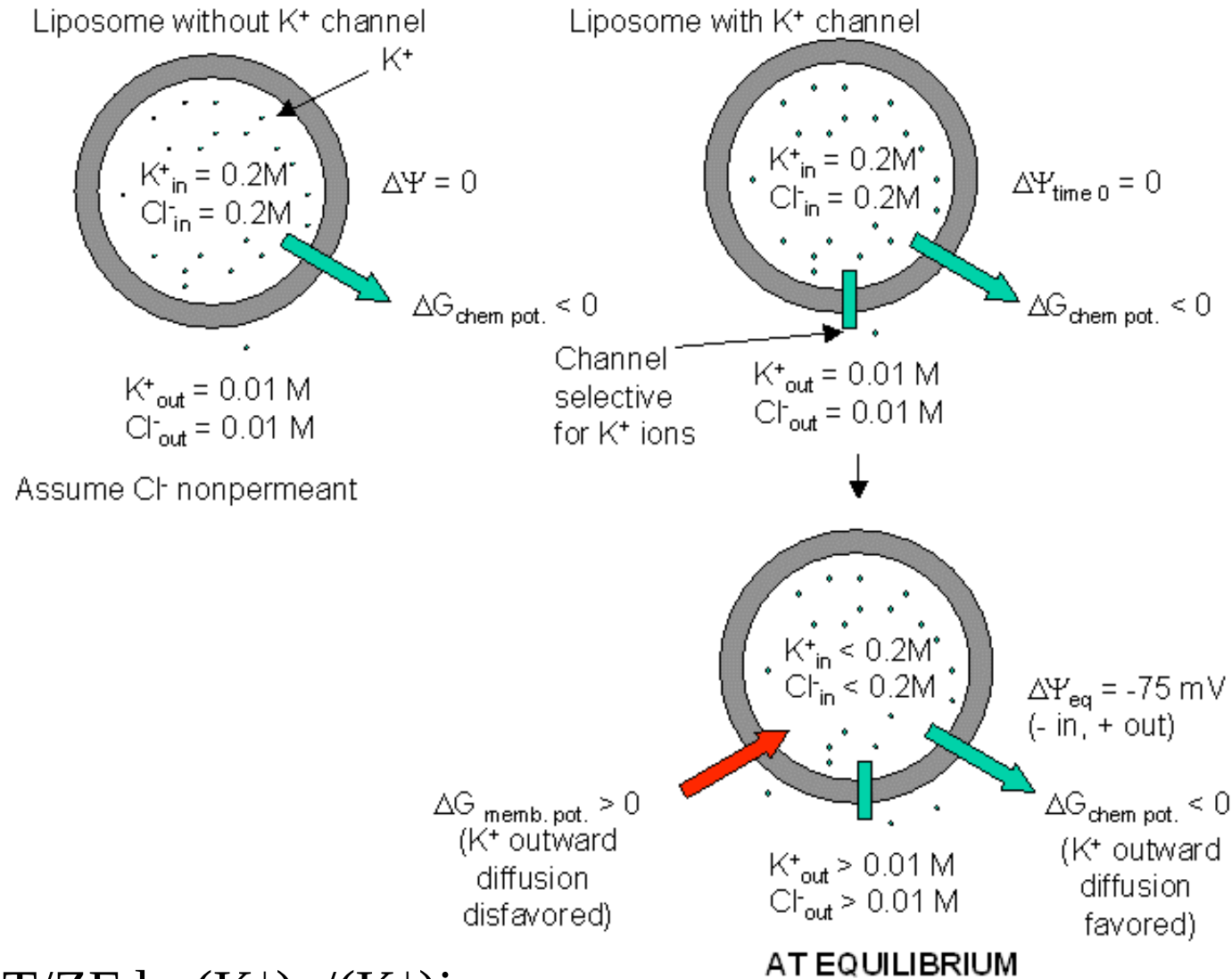


Il potenziale di membrana (VM) è determinato dalla separazione di cariche elettriche di segno opposto ai capi della membrana plasmatica. Il valore di VM di una cellula non stimolata (potenziale di membrana a riposo) varia da - 60 mV a - 95 mV (interno +) e dipende fondamentalmente da tre fattori:

1. **Diversa distribuzione delle specie ioniche tra i due capi della MP**
2. **Diversa permeabilità della MP alle diversi specie ioniche**
3. **La presenza sulla membrana di pompe elettrogeniche**

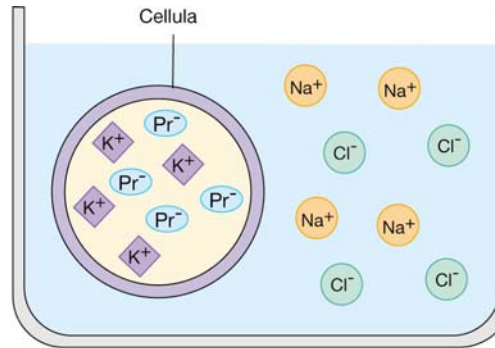


DEVELOPMENT OF TRANSMEMBRANE POTENTIAL

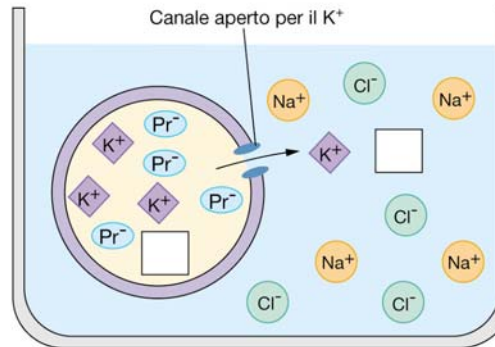


$$E_K = RT/ZF \ln (K^+)_{out}/(K^+)_{in}$$

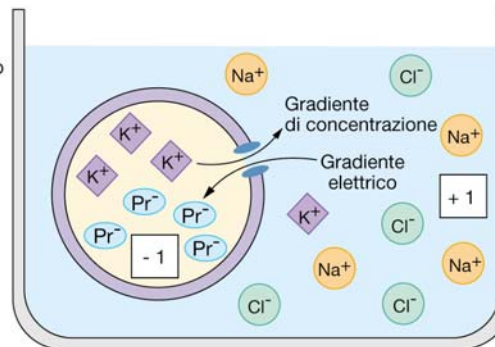
- (a) Una cellula astratta la cui membrana è impermeabile agli ioni viene riempita con K^+ e anioni proteici di grandi dimensioni. Viene quindi posta in una soluzione di Na^+ e Cl^- . Sia la cellula sia la soluzione sono elettricamente neutre.



- (b) Un canale aperto per il K^+ viene inserito nella membrana. K^+ diffonde all'esterno della cellula poiché è presente un gradiente di concentrazione.



- (c) Il potenziale di membrana negativo attrae K^+ nuovamente verso l'interno della cellula. Quando il gradiente elettrico si oppone esattamente al gradiente di concentrazione del K^+ , il potenziale di membrana a riposo è il **potenziale di equilibrio del K^+** .



$$E_K = RT/ZF \ln (K^+)e/(K^+)i$$

L'esistenza di una ΔP tra i due capi della membrana è dovuta a:
La distribuzione differente delle specie ioniche tra l'interno e l'esterno della cellula

TABLE 4-1. The Distribution of Some Important Ions Inside and Outside Representative Neurons

Squid Giant Axon

Ion	[Inside]	[Outside]
K ⁺	400 mM	20 mM
Na ⁺	50 mM	440 mM
Cl ⁻	51 mM	560 mM
Ca ²⁺	0.4 mM	10 mM
Mg ²⁺	10 mM	54 mM
organic anions	360 mM	—

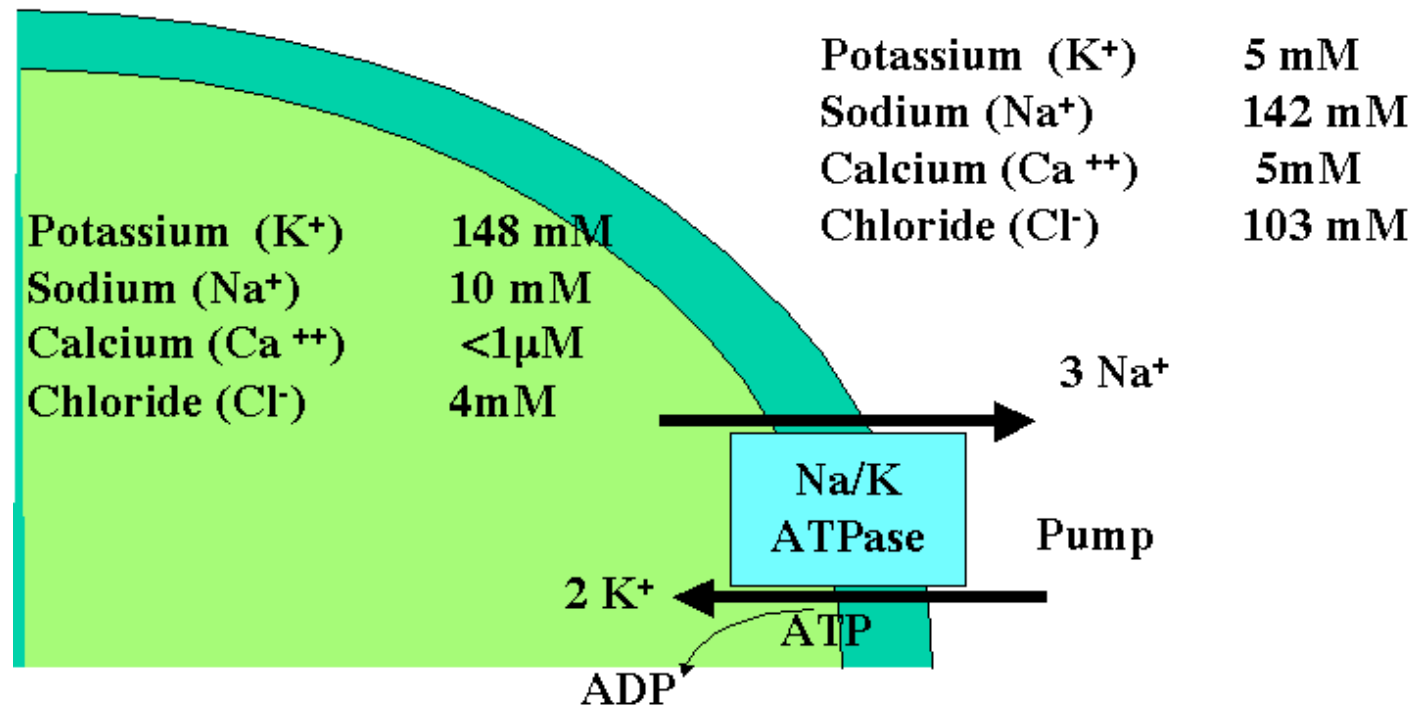
Cat Motor Neuron

Ion	[Inside]	[Outside]
K ⁺	150 mM	5.5 mM
Na ⁺	15 mM	150 mM
Cl ⁻	9 mM	125 mM

Tabella 4-2 Costituenti del liquido cerebro-spinale e del sangue

Costituenti	LCS lombare	Sangue
Na ⁺ (mEq/L)	148	136-145
K ⁺ (mEq/L)	2,9	3,5-5
Cl ⁻ (mEq/L)	120-130	100-106
Glucosio (mg/dL)	50-75	70-100
Proteine (mg/dL)	15-45	6,8 × 10 ³
pH	7,3	7,4

Da Willis, W.D., Grossman, R.G., *Medical Neurobiology*, 3^a ed., St Louis Mosby, 1981.



$$E_x = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i}$$

$$E_k = 61 \log \frac{148}{4.5} = -91 \text{ mV}$$

$$E_{Cl} = 61 \log \frac{4}{103} = -85 \text{ mV}$$

$$E_{Na} = 61 \log \frac{10}{145} = +68 \text{ mV}$$

Se il sistema fosse permeabile solamente ad un singolo ione, il potenziale tra i due capi della membrana (V_m) sarebbe uguale al potenziale di equilibrio (E_x) di quello ione.

L'esistenza di una ΔP tra i due capi della membrana è dovuta a:
La differente permeabilità della membrana alle differenti specie ioniche

Goldman introduce il parametro permeabilità degli ioni

$$V_M = \frac{RT}{ZF} \log \frac{P(K^+)e + P(Na^+)e + P(Cl^-)e}{P(K^+)i + P(Na^+)i + P(Cl^-)i}$$

La membrana di una cellula a riposo è permeabile solamente agli ioni K^+ , sarà quindi il E_K del K^+ a determinare la V_M

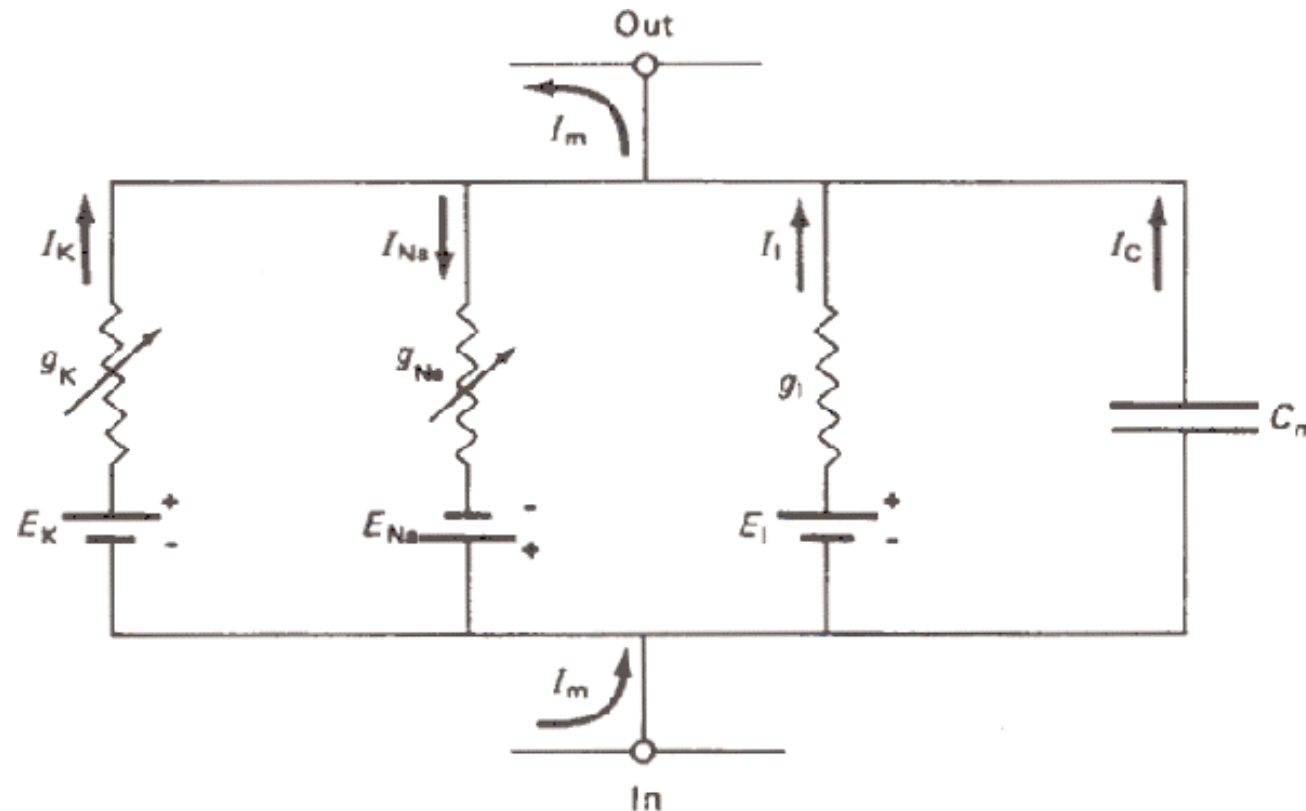
Risolvendo Goldman per i valori dati si ottiene una V_M pari a circa - 90 mV con l'interno negativo e l'esterno positivo un valore simile ottenuto sperimentalmente

1. Ogni ione tende a stabilizzare il potenziale di membrana (V_m) a valori uguali al suo potenziale di equilibrio (E_x)
2. La membrana permette il passaggio degli ioni in modo selettivo
3. Solamente gli ioni a cui la membrana è permeabile contribuiscono al potenziale di membrana.
4. La membrana di una cellula a riposo è permeabile solo al K^+

Quindi in un cellula a riposo E_K corrisponde a V_m

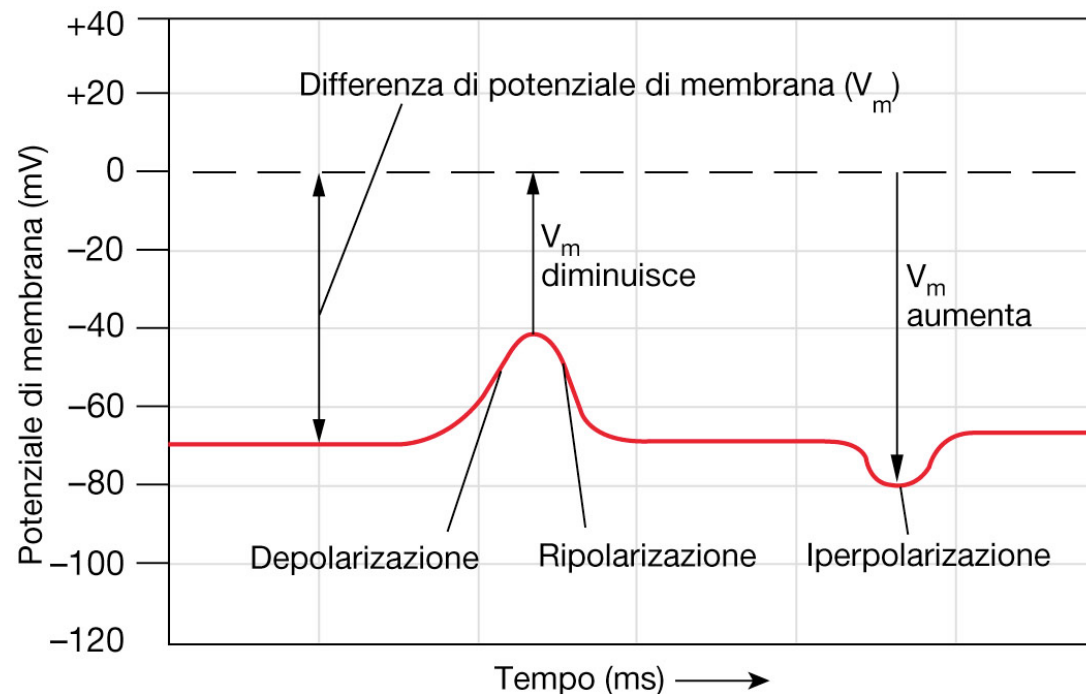
Tra l'interno e l'esterno di una cellula esiste una elettroneutralità sostanziale ovvero una minima differenza nella distribuzione delle cariche. È grazie alla efficienza della matrice lipidica nel separare le cariche che è possibile che un minimo numero di ioni induca una differenza di potenziale molto alta.

LA MATRICE LIPIDICA DELLA MEMBRANA SI COMPORTA COME UN CONDENSATORE AD ALTA EFFICIENZA



Sarà quindi la apertura o la chiusura dei canali a determinare la variazioni della permeabilità della membrana agli ioni e quindi il passaggio di correnti in entrata o in uscita: queste correnti determineranno a loro volta variazioni della V_m . In base ai flussi ionici che si determinano in seguito ad uno stimolo, una cellula viene definita:

a riposo, depolarizzata o iperpolarizzata



Resistenza = Permeabilità = Canali ionici

COSA DOBBIAMO RICORDARE:
4. IL POTENZIALE DI MEMBRANA

1. Correnti e Variazione di Potenziale come elementi trasduttivi.
2. Il Potenziale di Membrana a Riposo: dati sperimentali e metodi di studio
3. Fattori che determinano la generazione del PdM
4. Differente Distribuzione ionica ai due capi della membrana e conseguenze elettriche (Nerst)
5. Differente Permeabilità della membrana agli ioni e conseguenze elettriche (Goldman)
6. CENNI SULLA TEORIA DEI CIRCUITI: Corrispondenze tra elementi della membrana e elementi di un circuito (resistenze, pile, condensatori e generatori).
7. Elettroneutralità e Potenziali: Ruolo della matrice lipidica come dielettrico di un condensatore
8. Concetti di depolarizzazione, ripolarizzazione, iperpolarizzazione