

1.5 I CANALI IONICI

- I canali del Na^+ voltaggio-dipendenti
- Le "gates" di attivazione e inattivazione dei canali del Na^+
- Il modello di inattivazione "chain & ball"
- I canali del K^+
- I canali del Ca^{2+}
- Struttura dei canali del Ca^{2+}
- I canali L e T cardiaci
- Distribuzione eterogenea dei canali del Ca^{2+} nei neuroni

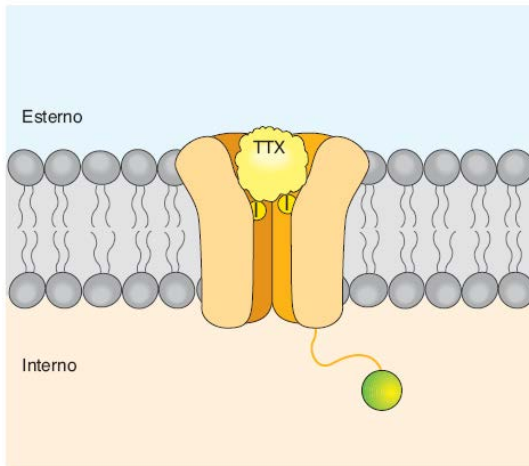
I canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti

- presenti in quasi tutti i **tessuti eccitabili**
- sono responsabili della fase di **depolarizzazione** del potenziale d'azione
- **bloccati** reversibilmente e con alta affinità dalla tetrodotossina (**TTX**) (Nav1.1 → Nav1.4; Nav1.6; Nav1.7) (TTX-sensibili)
- esistono anche canali del Na⁺ TTX-insensibili (Nav1.5; Nav1.8; Nav1.9) (iperalgisia)
- **attivazione ed inattivazione** sono processi molto **veloci** e voltaggio-dipendenti
- l'**attivazione** è controllata dagli a.a. carichi dei quattro segmenti transmembranalni **S4**
- l'**inattivazione** è controllata da a.a. carichi contenuti nelle anse intracellulari (modello "**chain & ball**")
- la **permeabilità** è controllata dall'ansa P (**P-loop**) tra i segmenti **S5** e **S6**

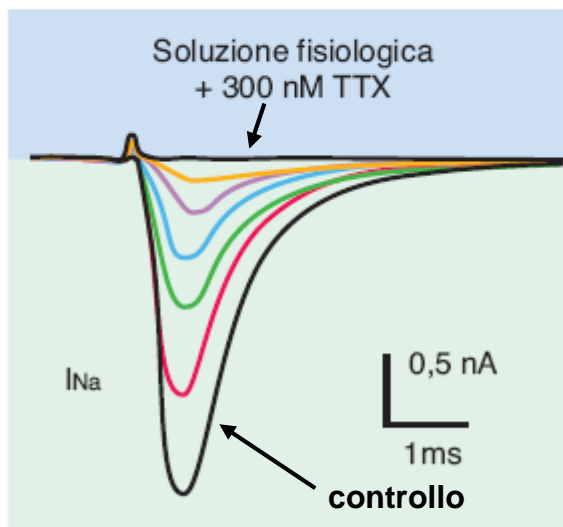
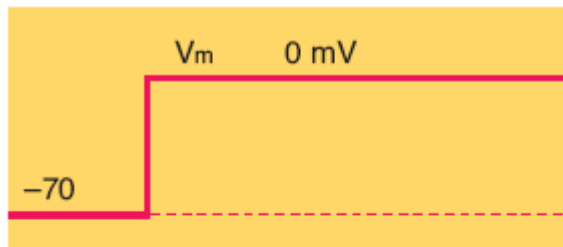
Blocco dei canali del Na⁺ con TTX



La tetrodotossina (TTX) è una potente neurotossina che si accumula nei tessuti di alcuni animali, come ad esempio il pesce palla. A bassissime dosi causa paralisi muscolare bloccando l'insorgenza del PA.

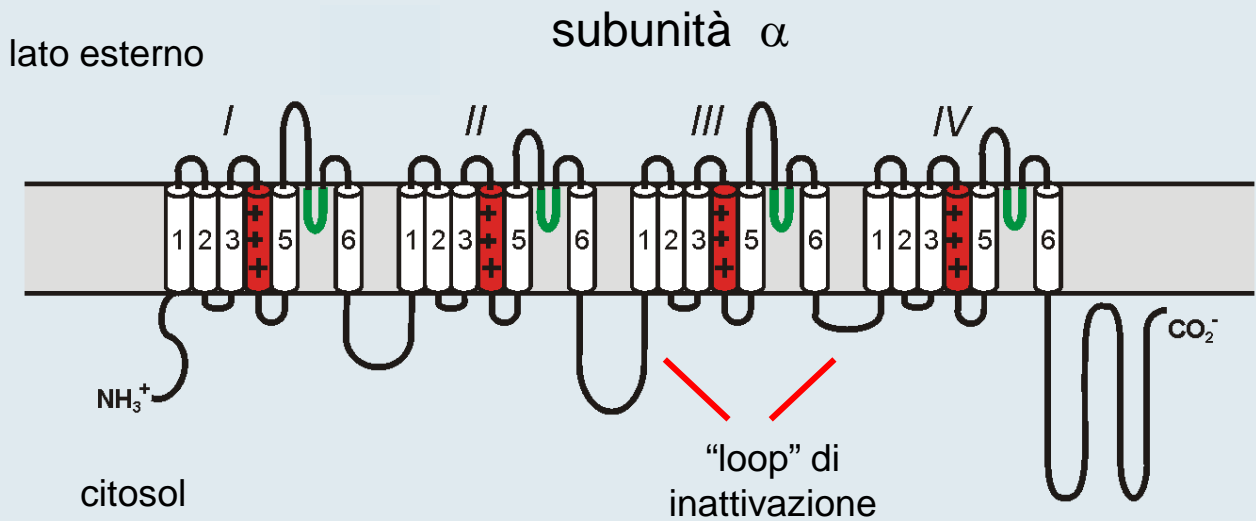


- alta affinità del TTX per il poro del canale del Na⁺ ($K_d = 3 \text{ nM}$)
- blocco 1:1 (una molecola di TTX si lega ad un canale dal Na⁺)



Correnti del Na (I_{Na})

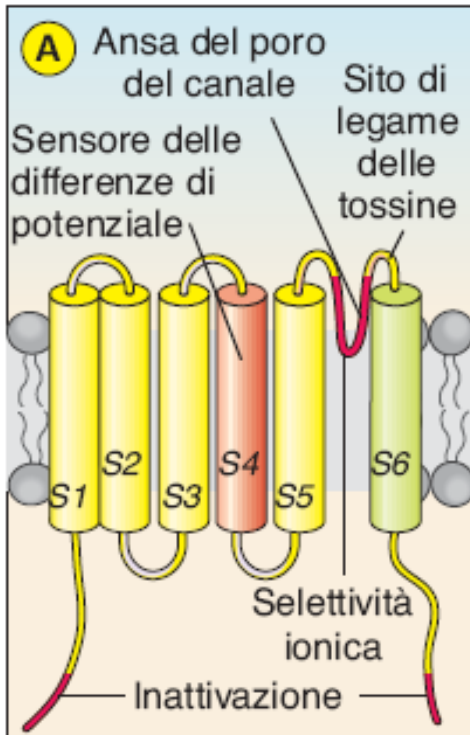
- Le "gates" di attivazione e inattivazione dei canali del Na^+



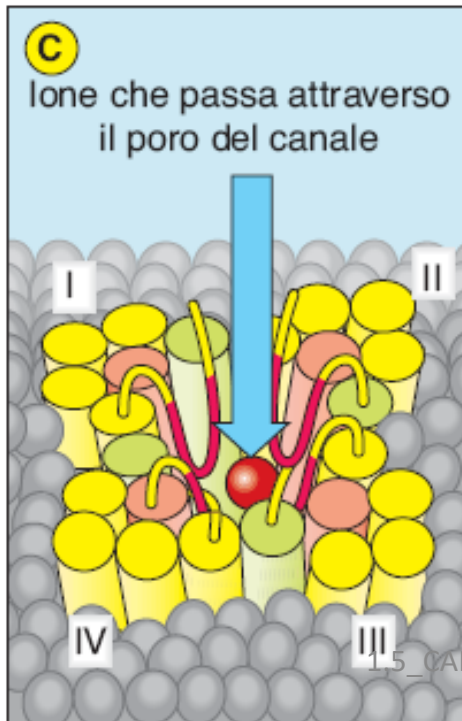
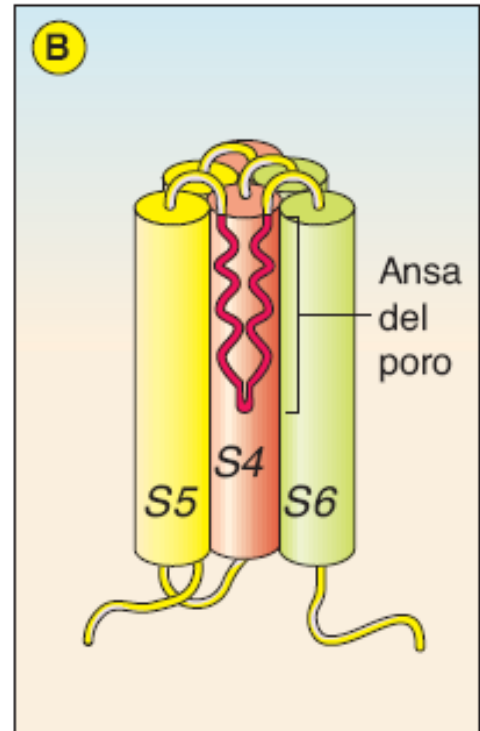
- la subunità α è formata da 4 domini (I, II, III, IV) formati da 6 segmenti transmembranalari (S1, S2, S3, S4, S5, S6)
- i segmenti **S4** contengono a.a. carichi positivi (arginina) e sono i **sensori del potenziale**. Sono responsabili della dipendenza dal voltaggio (attivazione del canale)
- le "**P-loop**" **S5-S6** controllano la selettività del canale
- l'inattivazione è associata al movimento di una "**loop intracellulare**" che cambia posizione quando il canale è aperto e impedisce il passaggio di ioni

La subunità α dei canali del Na^+ V-dipendenti

Un dominio con il sensore del voltaggio e il filtro di selettività

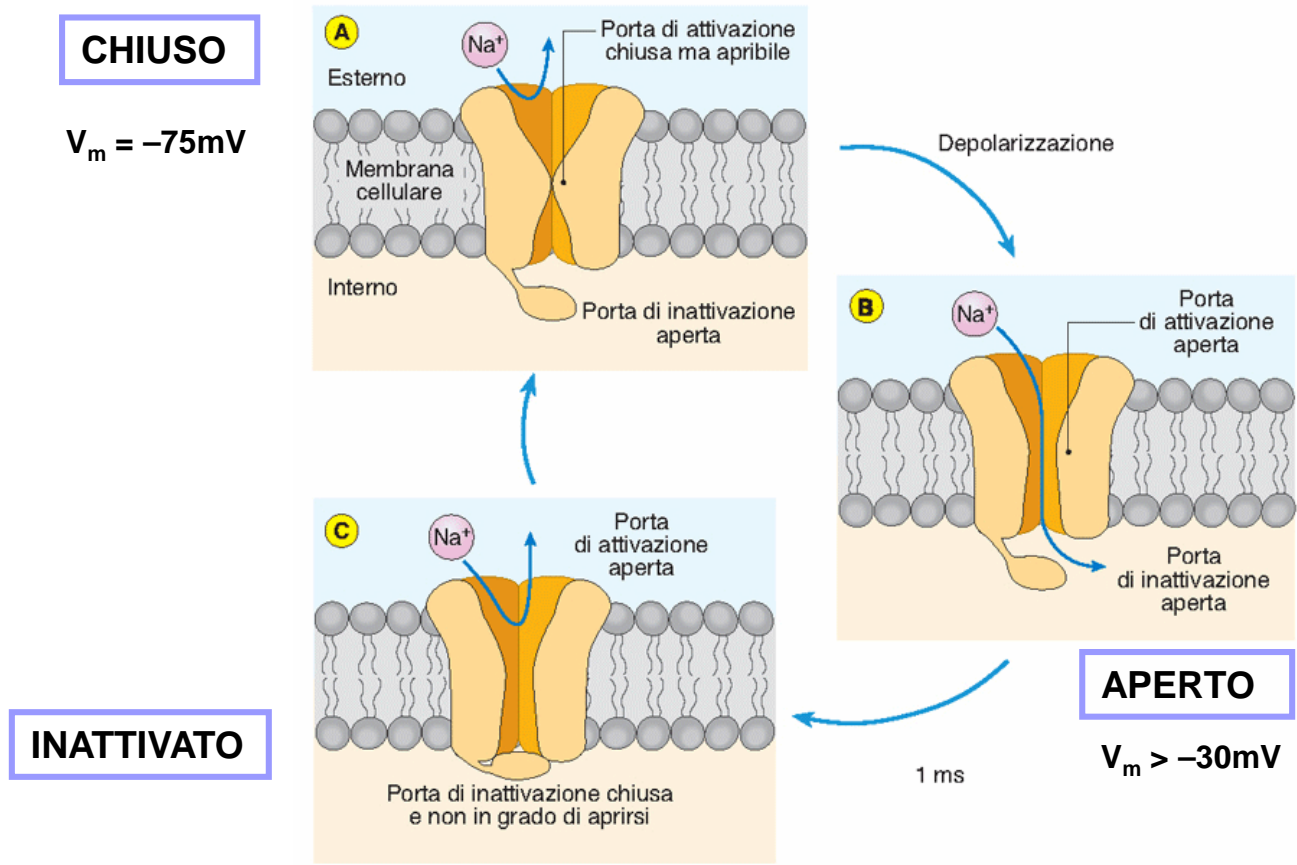


Organizzazione spaziale di un dominio del canale

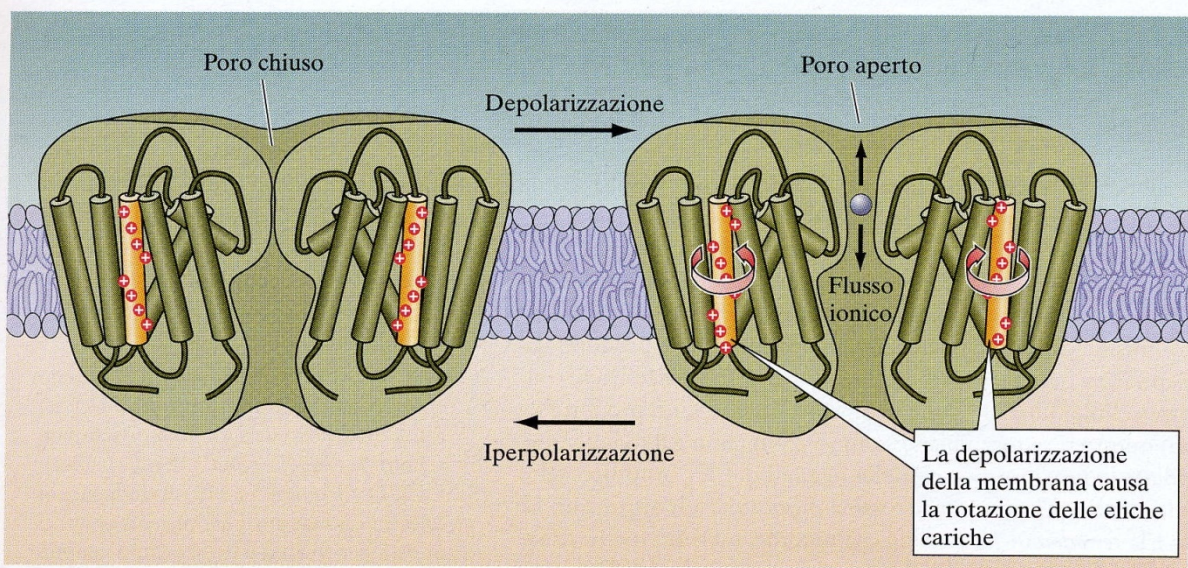


Permeazione di uno ione

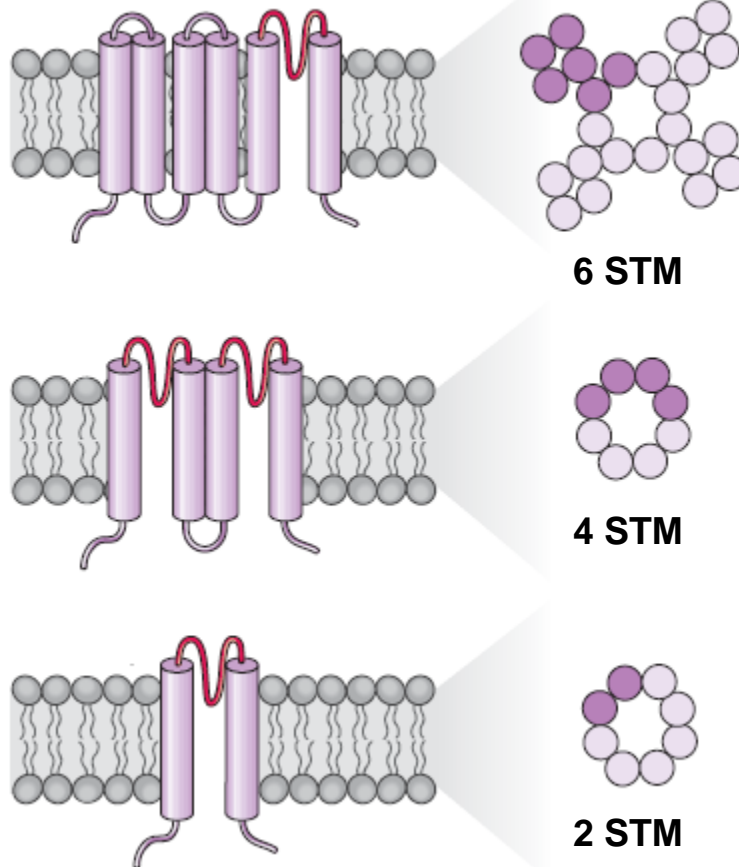
Il modello di inattivazione "chain & ball"



L'apertura di un canale V-dipendente è controllata dai segmenti S4 carichi positivi (sensori di potenziale) che si muovono durante una depolarizzazione



• I canali del K^+



- esistono molti tipi di canali del K^+ perché **composti da 2 a 5 subunità α** che si combinano per formare il poro. Ci sono pertanto molte possibili combinazioni per formare un canale
- una **subunità α** non è in grado di formare canali da sola
- hanno la funzione di **ripolarizzare** la cellula
- sono **responsabili del potenziale di riposo**
- cinetica di **attivazione** lenta (può essere anche veloce)
- l'**inattivazione** può essere veloce oppure inesistente
- bloccanti: Cs^+ , aminopiridine, caribdotossina, apamina, paxillina
- possono essere attivati dal **potenziale**, dal Ca^{2+} , dall'**ATP** e dall'**ACh**

Canali del K :

K_{v1-12} : attivati da depolarizzazione, includono:

Delayed rectifier ($K_{v1,3,7,10}$): attivazione lenta poca inatt.

Tipo A ($K_{v1,4}$): attivazione ed inatt veloci

K_{Ca} , **calcio-dipendenti** (K_{Ca1-3}), distinti in BK e SK

K_{ir} , **inward-rectified**, si chiudono con la depolarizzazione, si aprono con l'iperpolarizzazione, includono:

K_{ACh} , **ACh-dipendenti** (GIRK1, K_{ir3})

K_{ATP} , **ATP-dipendenti** (K_{ir6})

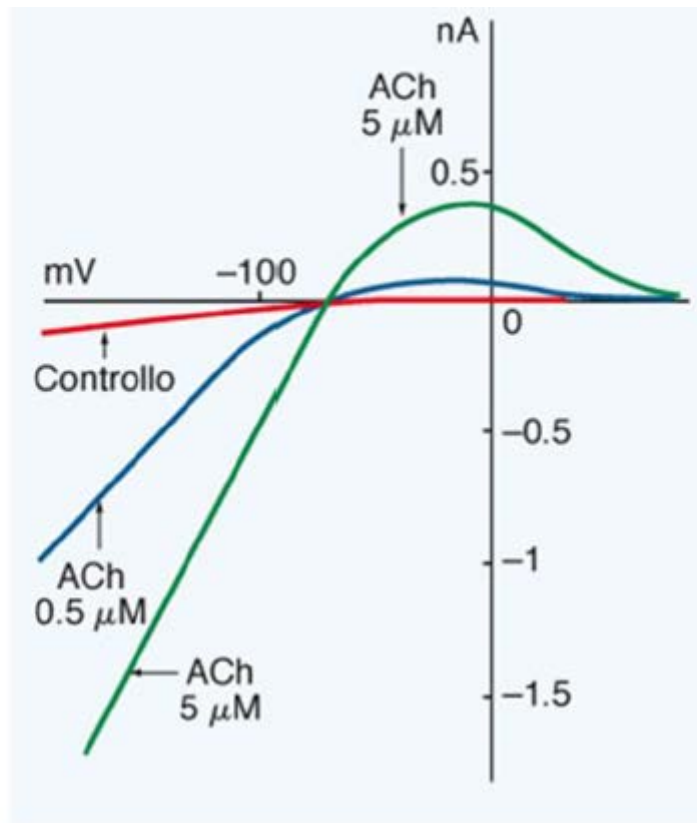


Figura 7-51 ► Relazione I/V stazionaria di canali del tipo GIRK ($K_{ir,3}$) ottenuta in voltage clamp, in assenza di acetilcolina (controllo) ed in presenza di acetilcolina a concentrazioni crescenti (0.5 e $5 \mu\text{M}$).



V. Taglietti
 FISILOGIA e BIOFISICA delle cellule - V Ed.
 EdiSES

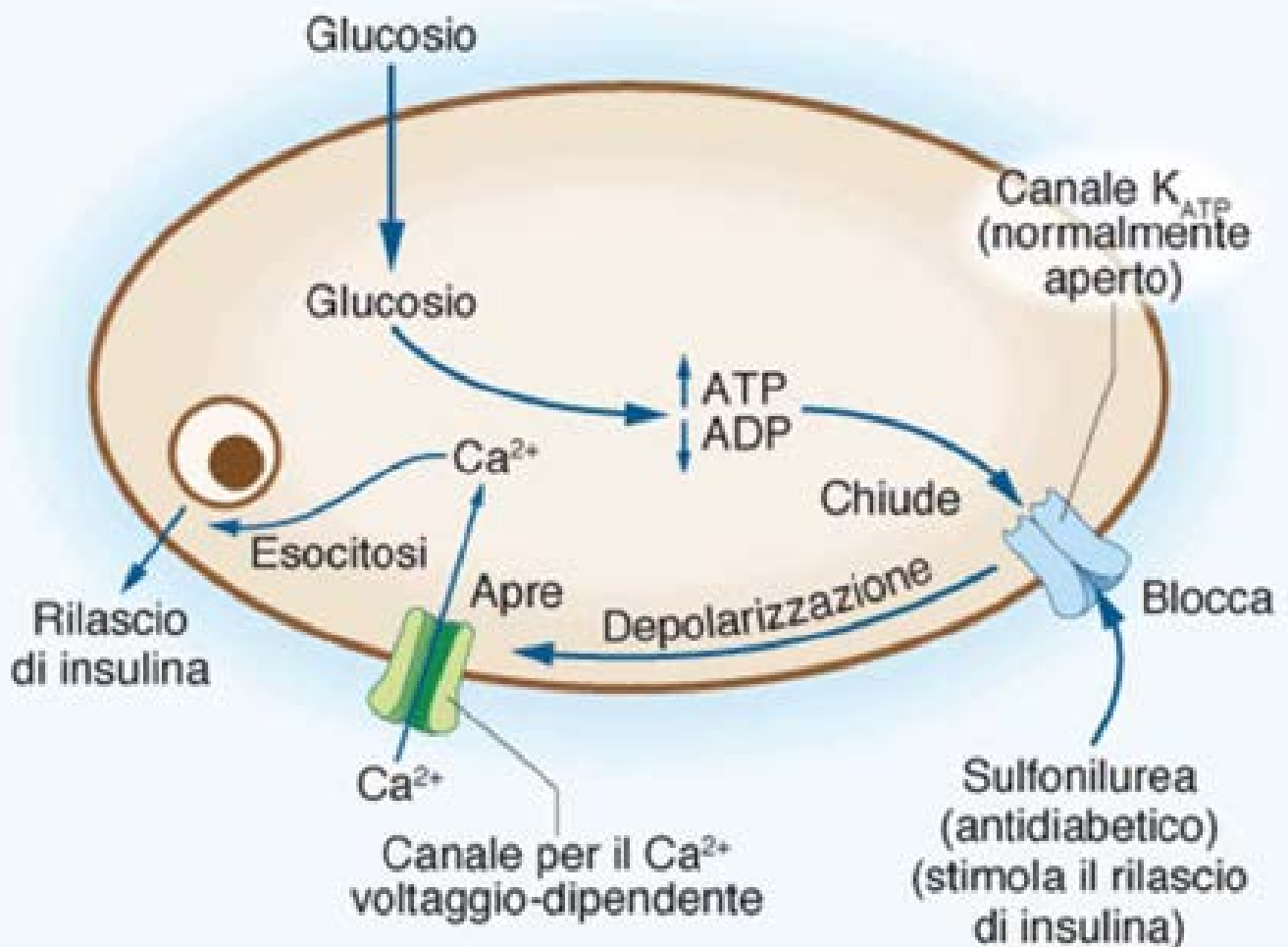


Figura 7-56 ► La regolazione della secrezione di insulina (ormone ipoglicemizzante) da parte delle cellule β del pancreas rappresenta un esempio di “funzione integrata” svolta da canali ionici. Sono implicati due tipi di canali: un canale K_{ATP} e un canale del Ca^{2+} voltaggio-dipendente.

• I canali del Ca^{2+}

- regolano l'ingresso del Ca^{2+} nella cellula
- l'attivazione è V-dipendente (la soglia può essere più alta o più bassa dei canali del Na^+)
- l'inattivazione è V- e Ca^{2+} -dipendente (più lenta dei canali del Na^+)
- causano depolarizzazioni prolungate (i PA durano **10–400 ms**)
- pot. di Nernst molto positivo; alta f.e.m. a V_m negativi

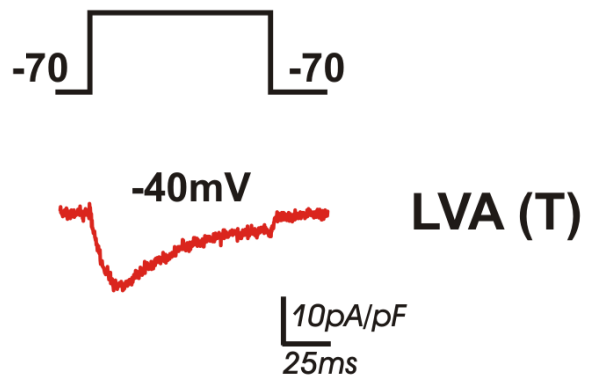
$$E_{\text{Ca}} = 58/2 \text{ mV} \log [10^{-3}]/[10^{-8}] = +145 \text{ mV}$$

Controllano:

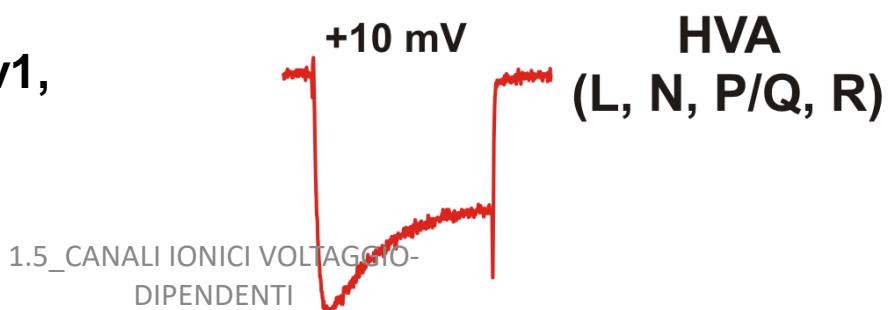
- 1) la contrazione del m. liscio e cardiaco
- 2) la trasmissione sinaptica (neurosecrezione)
- 3) l'autoritmicità dei potenziali d'azione
- 4) la secrezione ormonale
- 5) il differenziamento, la crescita e l'invecchiamento cellulare
- 6) la trasmissione di segnali chimici intracellulari

Esistono due grandi famiglie di canali del Ca^{2+} :

- a bassa soglia (**Cav3**)

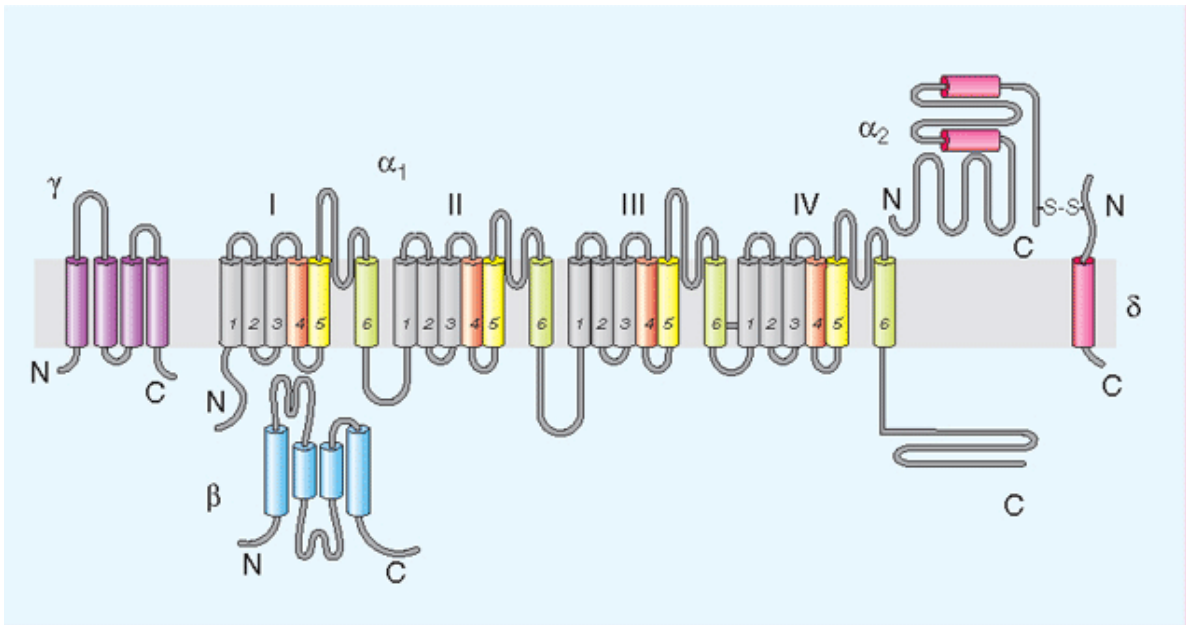


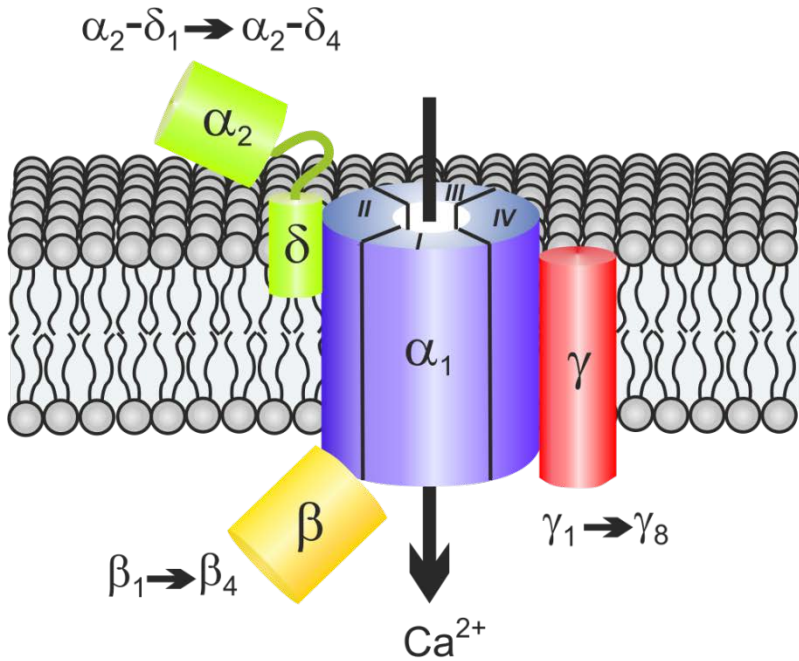
- ad alta soglia (**Cav1, Cav2**)



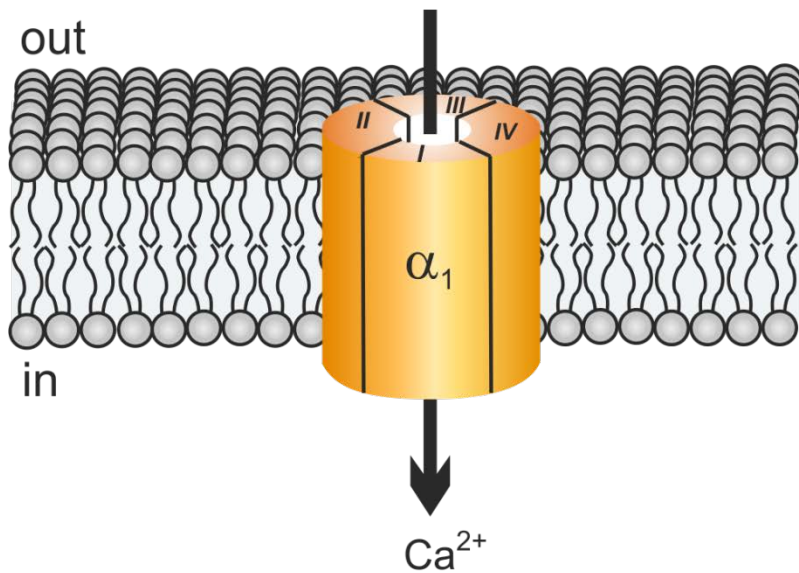
1.5_CANALI IONICI VOLTAGGIO-DIPENDENTI

- **Struttura di un canale del Ca^{2+} : le subunità α_1 , β , α_2 - δ e γ**



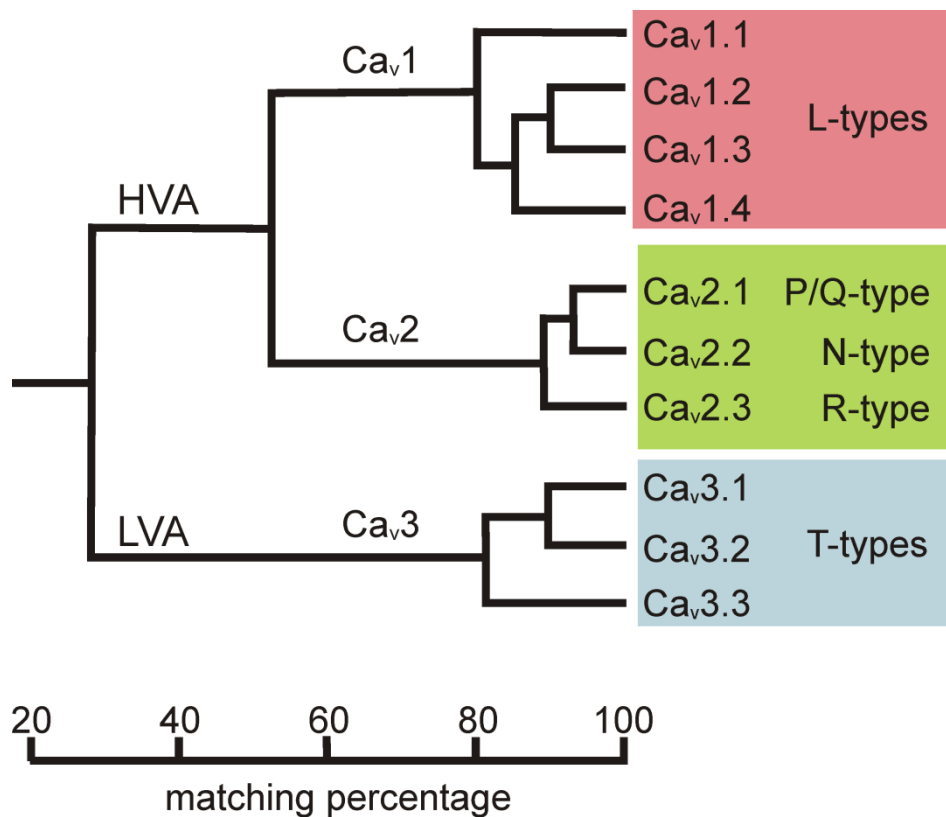


- HVA**
- $\alpha 1$ subunits
- $Ca_v1.1$
 - $Ca_v1.2$
 - $Ca_v1.3$
 - $Ca_v1.4$
- } L-type
- $Ca_v2.1$ P/Q-type
 - $Ca_v2.2$ N-type
 - $Ca_v2.3$ R-type



- LVA**
- $\alpha 1$ subunits
- $Ca_v3.1$
 - $Ca_v3.2$
 - $Ca_v3.3$
- } T-type

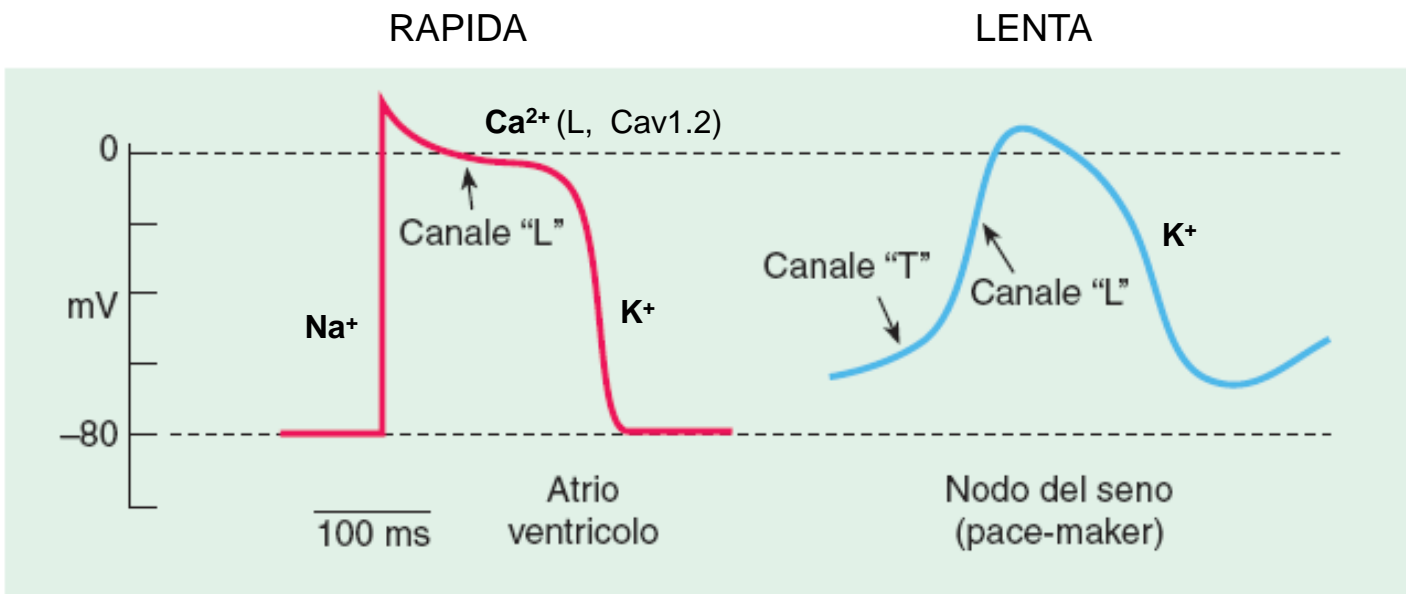
Gradi di omologia tra i diversi tipi di canali del Ca^{2+}



- forte omologia tra i diversi tipi di canali HVA e tra i diversi tipi di canali LVA
- esistono 4 tipi di canali L:
 - scheletrico (Cav1.1)
 - cardiaco
 - vascolare } (Cav1.2)
 - endocrino } (Cav1.3)
 - neuronale }
 - sensoriale (Cav1.4)
- esistono 3 tipi di canali T:
 - cardiaco (Cav3.1)
 - endocrino - neuronale (Cav3.2)
 - neuronale (Cav3.3)

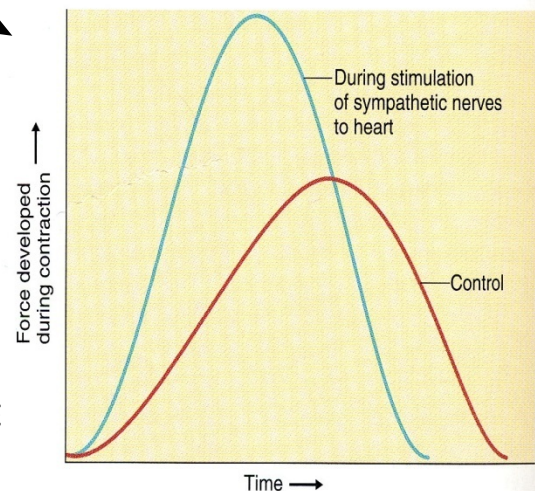
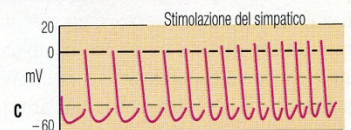
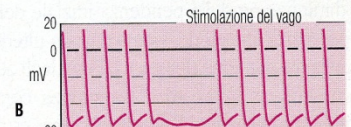
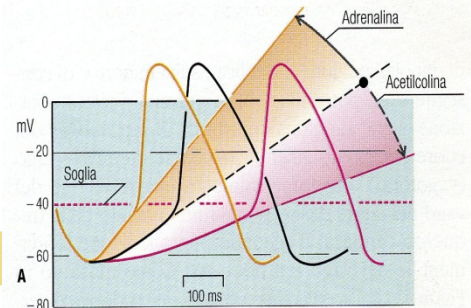
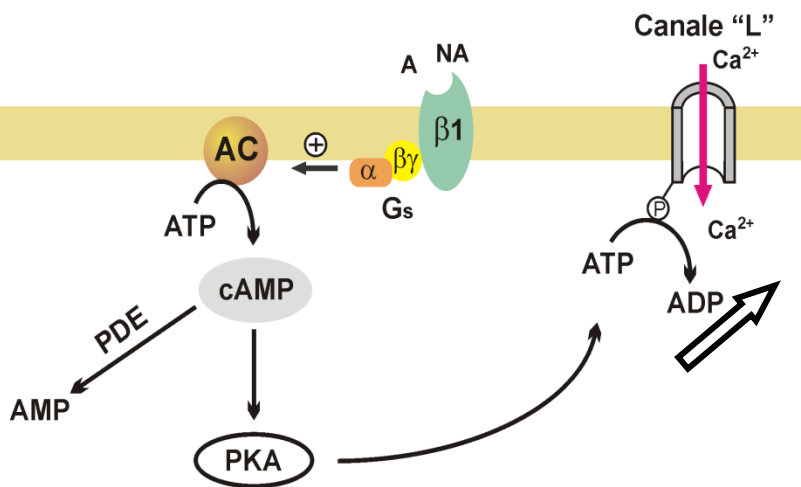
• I canali L e T cardiaci

- i canali L ad alta soglia (Cav1; DHP-sensibili) controllano la durata del p.a. (ventricolare e atriale) e il ritmo cardiaco
- i canali T a bassa soglia (Cav3) controllano solo il ritmo cardiaco (pace-maker)



Modulazione β -adrenergica dei canali L (Cav1.2, Cav1.3) cardiaci

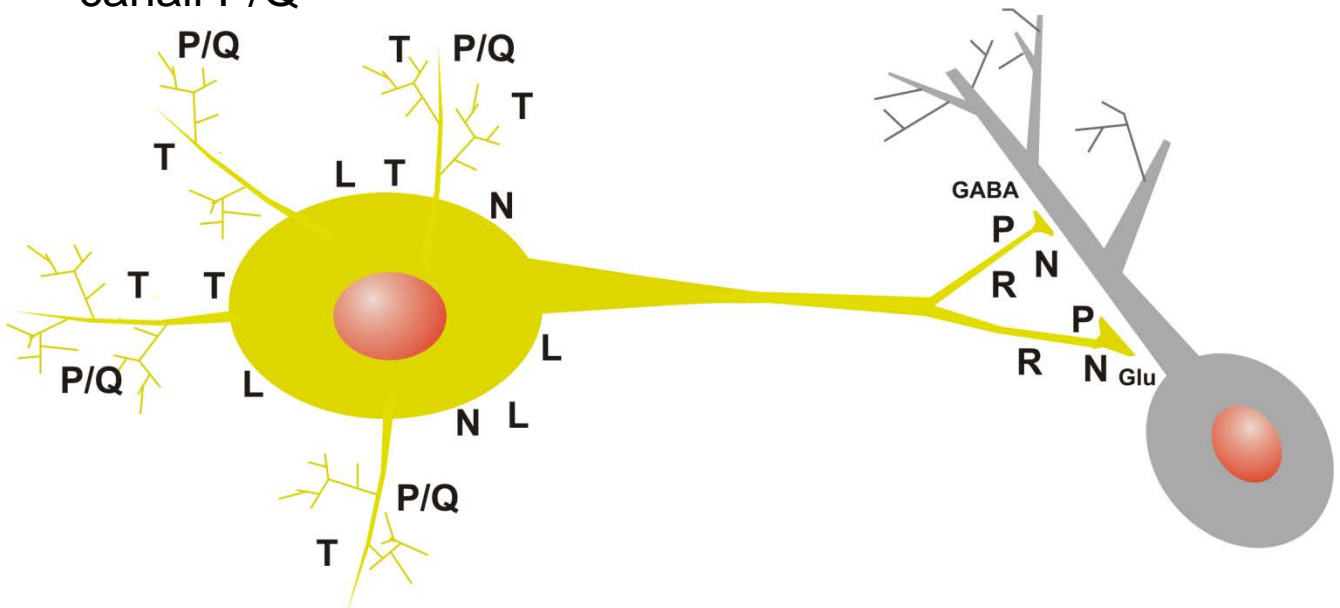
- i canali L cardiaci (Cav1.2 e Cav1.3) sono potenziati (conducono più Ca^{2+}) dalla noradrenalina e adrenalina rilasciate durante l'attività del sistema nervoso simpatico (stimolazione β -adrenergica)
- il potenziamento dei canali L aumenta la frequenza e la forza di contrazione cardiaca



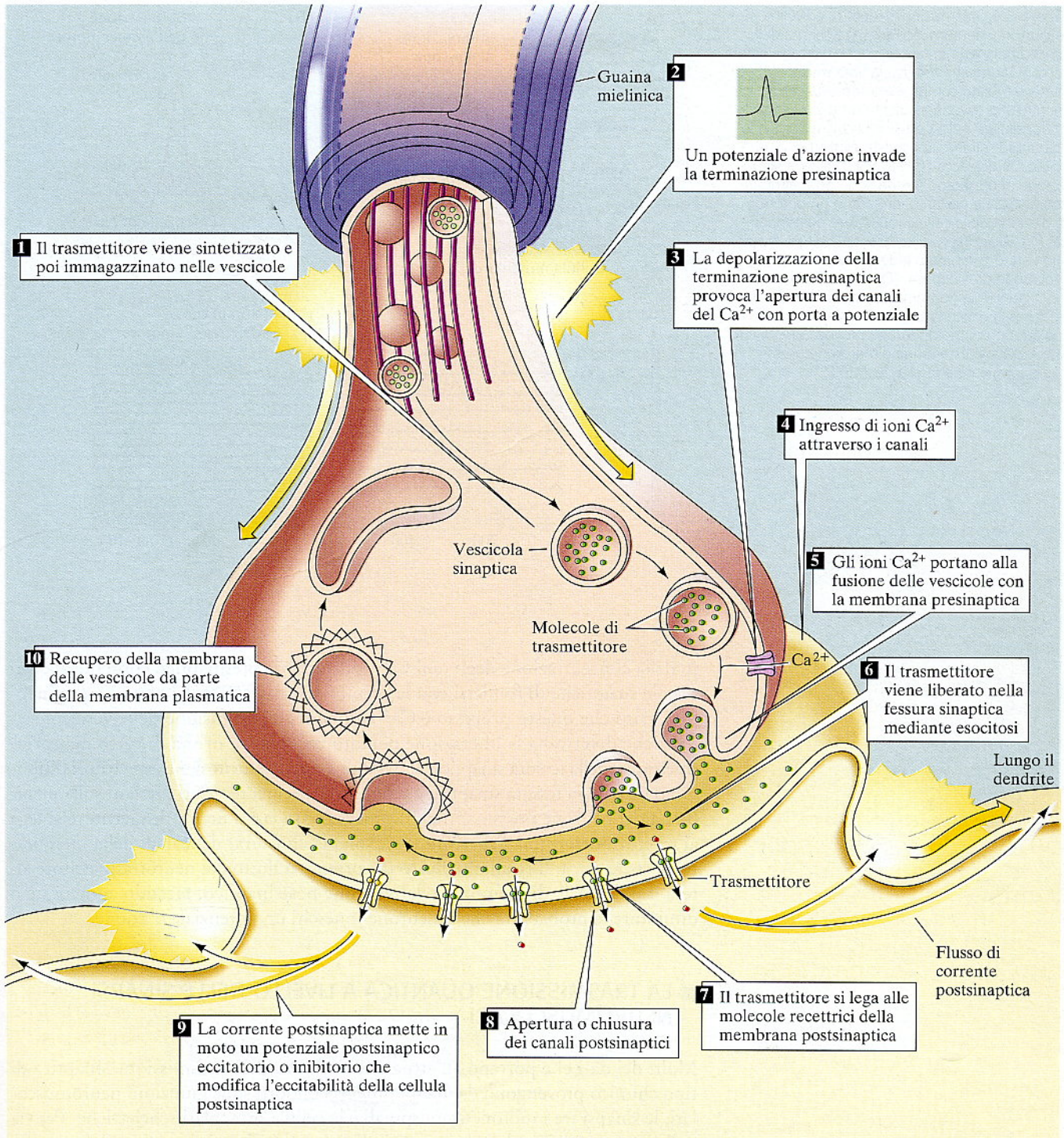
1.5_CANALI IONICI VOLTAGE
DEPENDENTI

• Distribuzione eterogenea dei canali del Ca^{2+} nei neuroni

- i canali N e P/Q sono addensati nei *terminali presinaptici*. Sono determinanti nel *controllo* della trasmissione sinaptica
- i canali L e T sono preferenzialmente somatici e perisomatici (*postsinaptici*). Implicati nell'invecchiamento neuronale
- i canali T sono distribuiti lungo i dendriti assieme ai canali P/Q

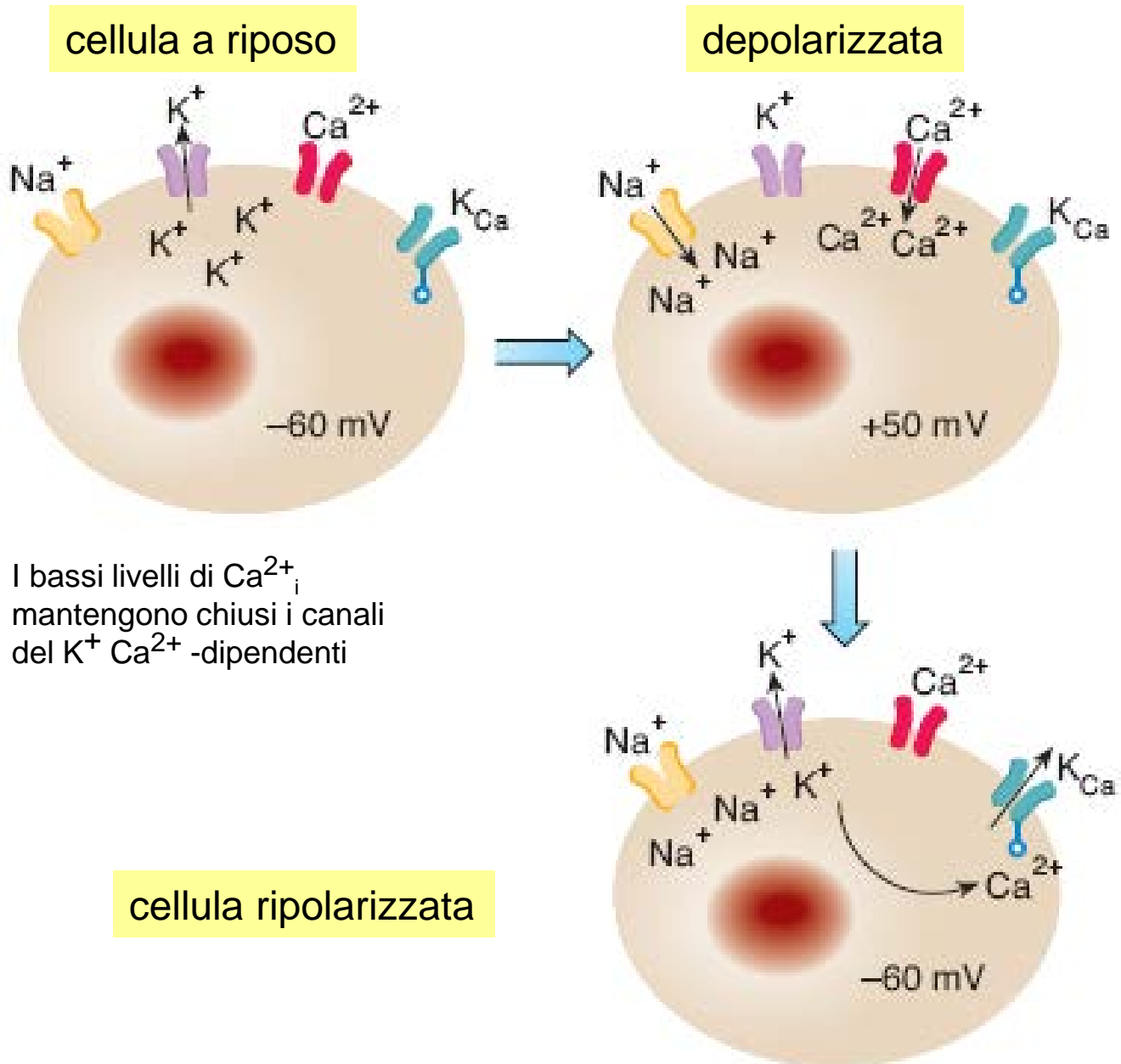


I canali del Ca^{2+} presinaptici: P/Q ($\text{Cav}2.1$) ed N ($\text{Cav}2.2$)



**DUE ESEMPI DI COME I CANALI DEL Na^+ ,
 Ca^{2+} e K^+ REGOLANO L'ATTIVITA' DI UNA
CELLULA**

Ruolo dei canali del K^+ voltaggio- e Ca^{2+} -dipendenti

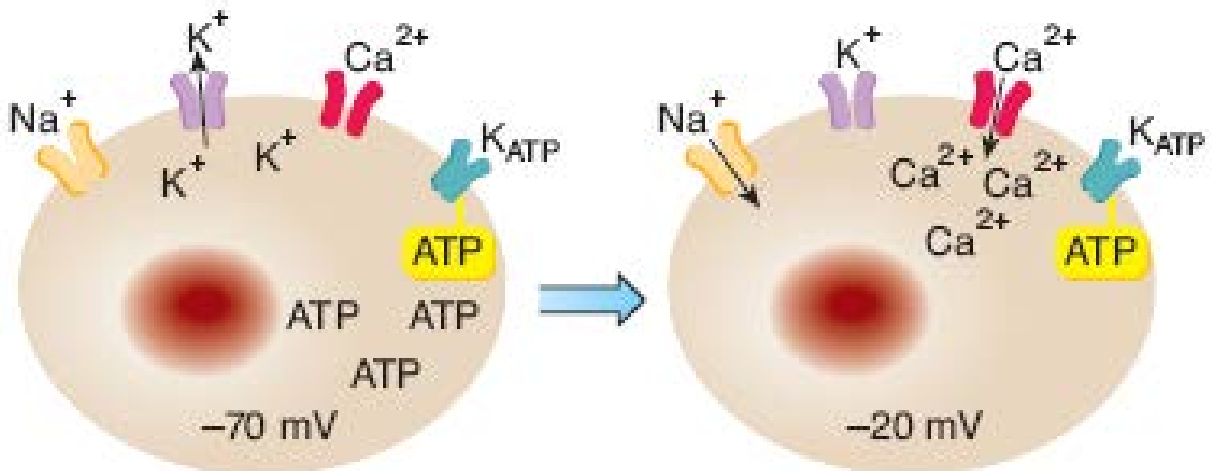


L'aumento di Ca^{2+} intracellulare apre i canali del K^+ Ca^{2+} -dipendenti e la cellula si ripolarizza più velocemente, grazie anche all'apertura dei canali del K^+ V-dipendenti

Ruolo dei canali del K^+ ATP-dipendenti

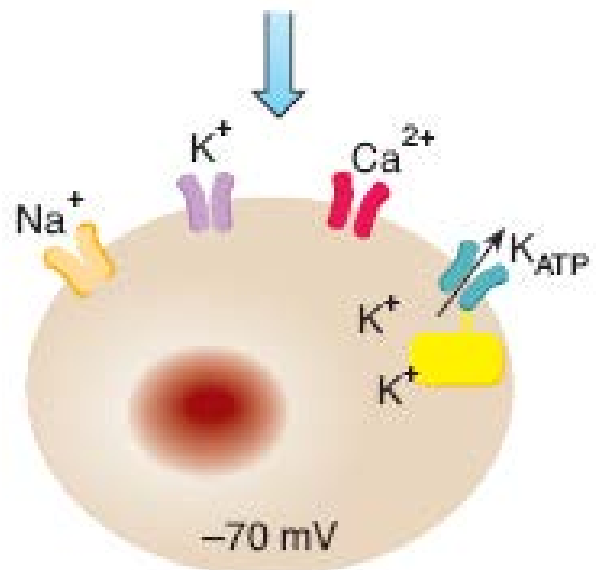
stati di ipossia/intensa attività muscolare (basso O_2) causano riduzione di ATP e blocco delle pompe ioniche, causando depolarizzazione.

cellula a riposo



Gli alti livelli di ATP intracellulare mantengono chiusi i canali del K^+ ATP-dipendenti. La cellula funziona regolarmente.

ripolarizzazione



La riduzione di ATP intracellulare durante l'ipossia induce l'apertura dei canali del K^+ ATP-dipendenti, la cellula si ripolarizza, il Ca^{2+} intracellulare cessa di aumentare. La cellula rimane ripolarizzata fino a che non si ripristinano i livelli di ATP intracellulare

I CANALI TRP (TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL)

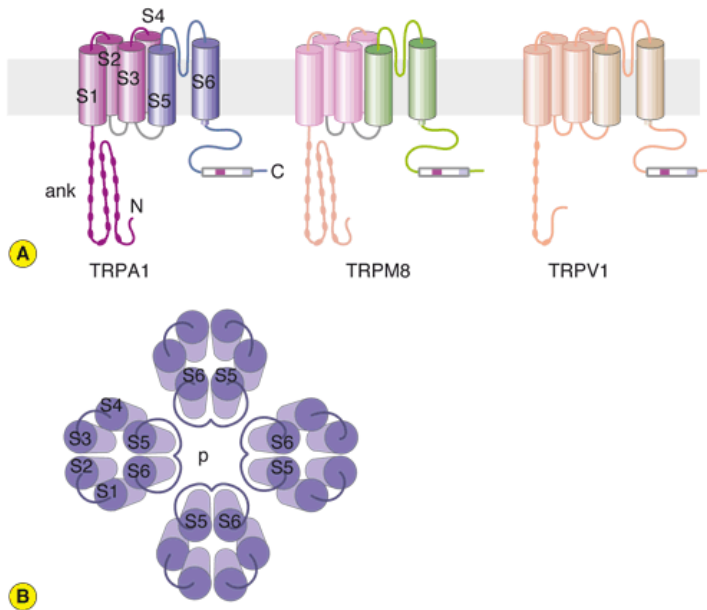


Figura 3.32 (A) Rappresentazione schematica dei canali TRPA1, TRPM8 e TRPV1. Ciascuna subunità è formata da sei segmenti transmembrana (S1-S6), un'ansa che unisce i segmenti S5 ed S6 all'interno del poro e due lunghi terminali citoplasmatici N e C di diversa lunghezza. TRPA1 e TRPV1 possiedono un numero variabile di domini N-terminali per il legame dell'ankirina (ank). (B) Tipico arrangiamento a forma di tetramero dei canali TRP nella membrana plasmatica. Si noti la disposizione dei 4 segmenti S5 e S6 all'interno del poro (p).



E. Carbone, G. Aicardi, R. Maggi
Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
EdiSES

ATTIVATI DA : POTENZIALE (poco sensibili), TEMPERATURA, STIMOLI MECCANICI, STIMOLI CHIMICI, PH

Possono essere multimodali (rispondere a più di uno stimolo)