

## 1.5 I CANALI IONICI

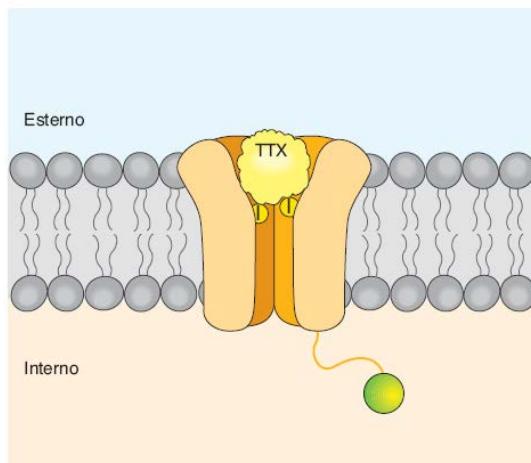
# I canali del $\text{Na}^+$ voltaggio-dipendenti (Nav)

- presenti in quasi tutti i **tessuti eccitabili**
- Nell'uomo: 9 geni che codificano per i canali Nav1.1-Nav1.9
- 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  $\text{Na}^+$  TTX-insensibili (Nav1.5; Nav1.8; Nav1.9) (iperalgesia)
- **attivazione ed inattivazione** sono processi molto **veloci** (ms) e voltaggio-dipendenti
- l'**attivazione** è controllata dagli a.a. carichi dei quattro segmenti transmembranali **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**

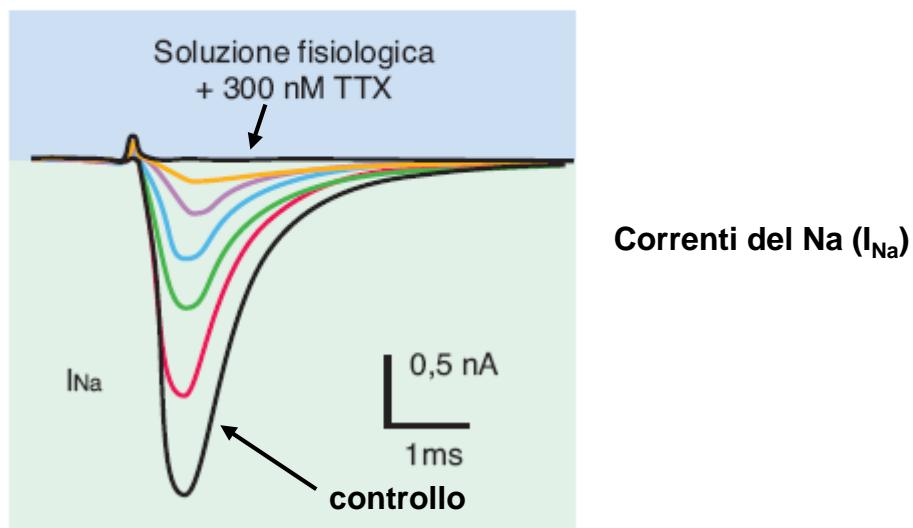
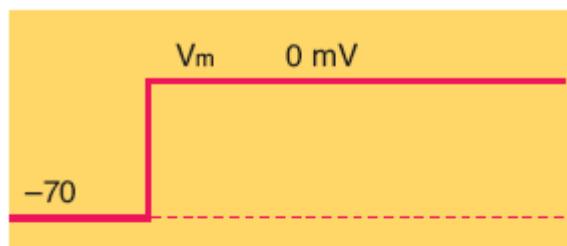
# Blocco dei canali del $\text{Na}^+$ con TTX



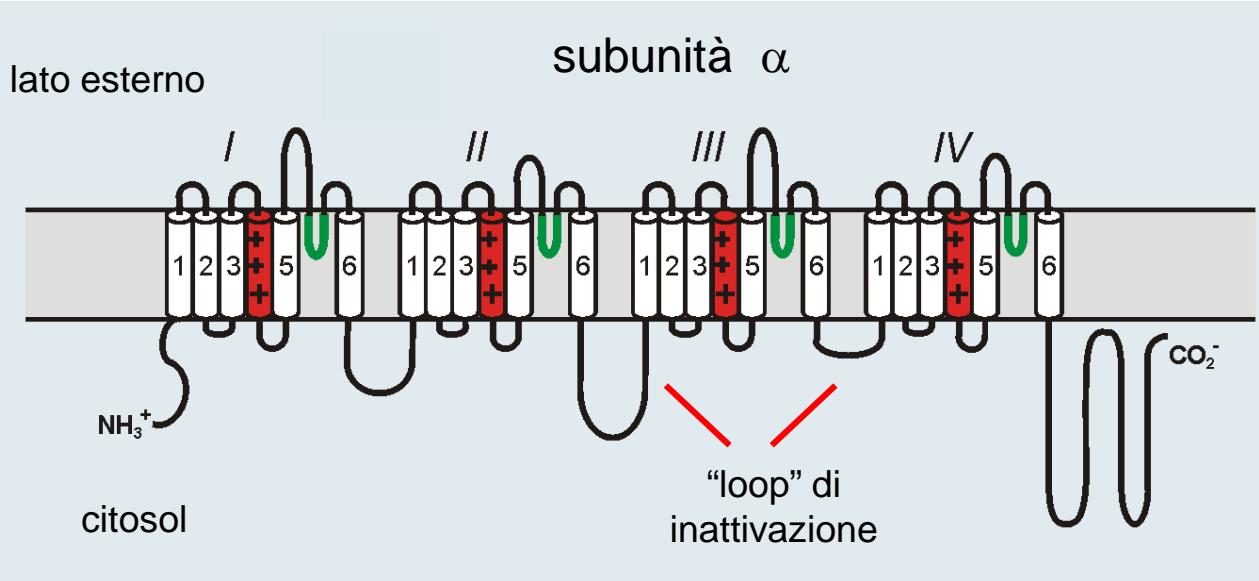
La tetrodotoxina (TTX) è una potente neurotossina che si accumula nei tessuti di alcuni animali, come ad esempio il pesce palla. A bassissime dosi causa paralisi muscolare bloccando l'insorgenza del PA.



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



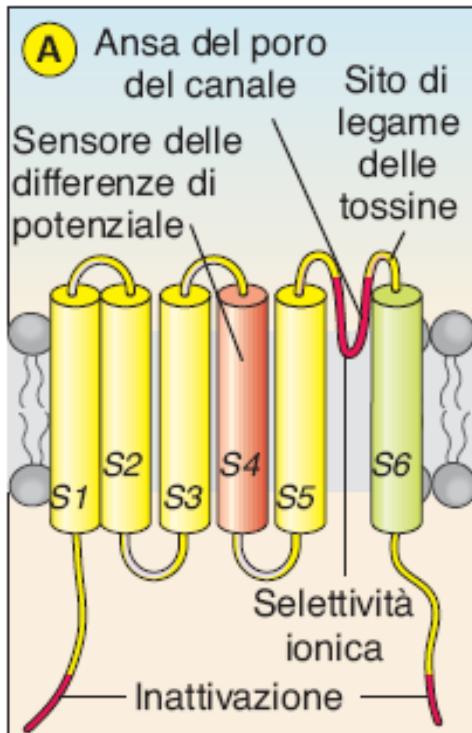
- Le “gates” di attivazione e inattivazione dei canali del Na<sup>+</sup>



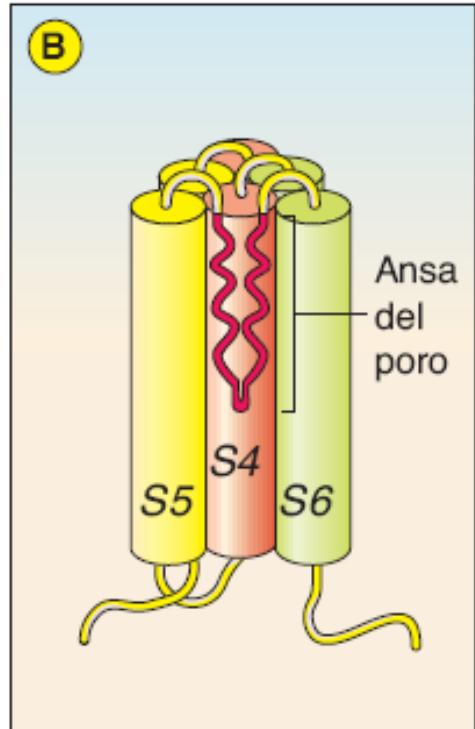
- la subunità  $\alpha$  è formata da 4 domini (**I, II, III, IV**) formati da 6 segmenti transmembranali (**S1, S2, S3, S4, S5, S6**)
- i segmenti **S4** contengono a.a. carichi positivi (arginina) e sono i **sensori del potenziale**. Sono responsabili della voltaggio dipendenza (attivazione del canale)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

# La subunità $\alpha$ dei canali del $\text{Na}^+$ V-dipendenti

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

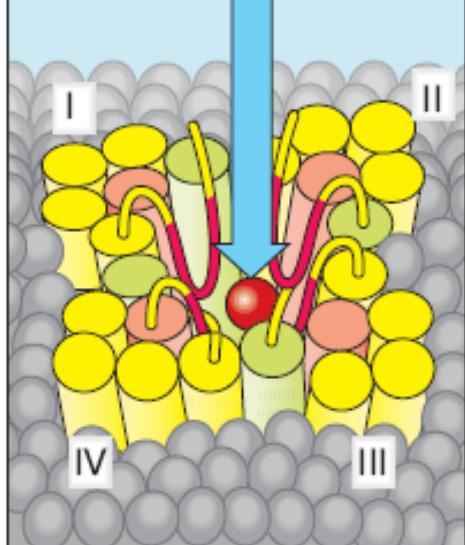


Organizzazione spaziale di un dominio del canale



C  
Ione che passa attraverso il poro del canale

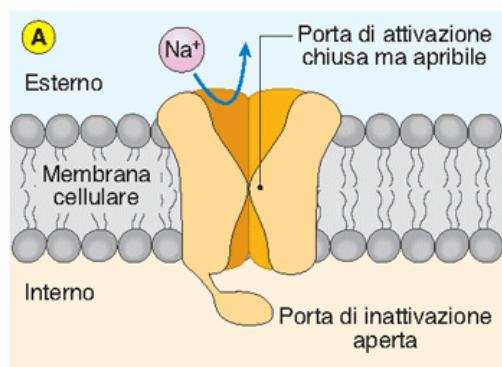
Permeazione di uno ione



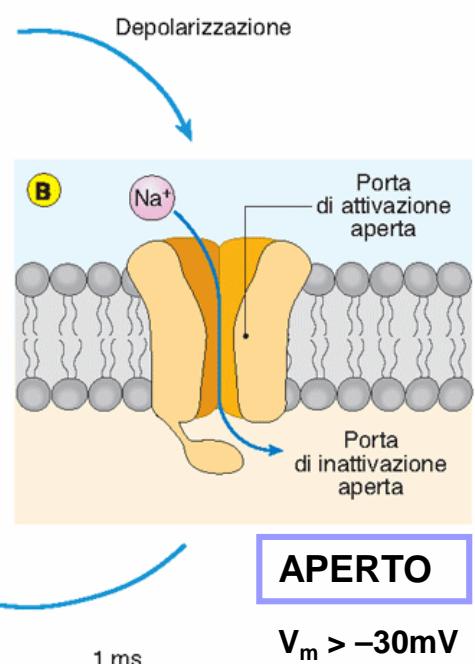
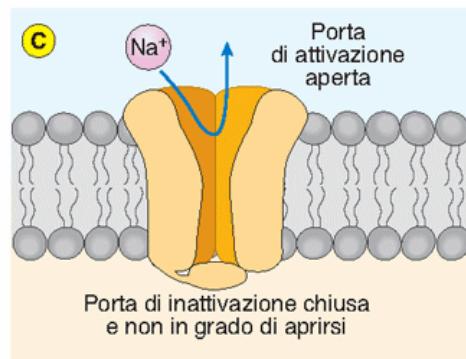
# • Il modello di inattivazione "chain & ball"

**CHIUSO**

$V_m = -75\text{mV}$



**INATTIVATO**

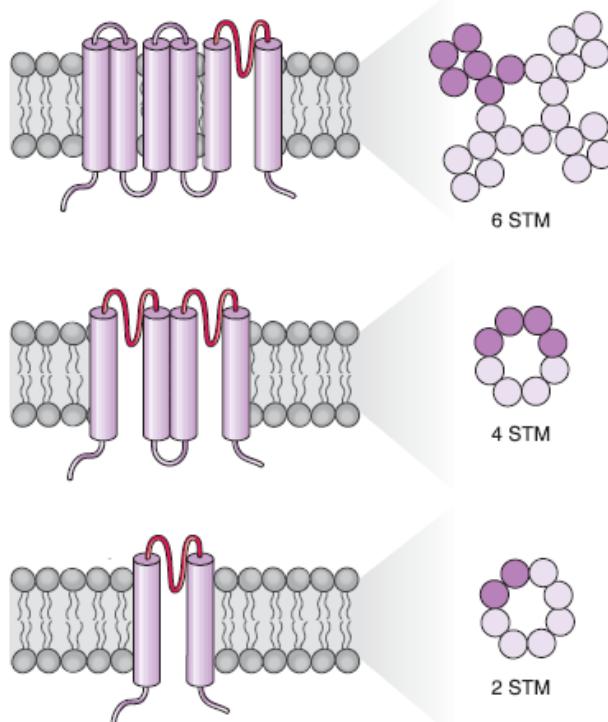


**APERTO**

$V_m > -30\text{mV}$

## • I canali del K<sup>+</sup>

- Famiglia eterogenea (>80 geni) strutturalmente e funzionalmente
- In generale hanno la funzione di **ripolarizzare** la cellula e mantenere il potenziale di riposo a valori negativi
- Strutturalmente: la **subunità a** è formata da un dominio con 2,4, o 6 segmenti trasmembrana (figura).
- Il canale è formato da combinazioni di **4 subunità a**
- cinetica di **attivazione** lenta (può essere anche veloce)
- l'inattivazione può essere veloce oppure inesistente
- bloccanti: Cs<sup>+</sup>, aminopiridine, caribdotossina, apamina, paxillina
- possono essere attivati dal **potenziale**, dal Ca<sup>2+</sup>, dall'ATP e dall'ACh



## Canali del K :

$K_{v1}-K_{v12}$ : voltaggio-dipendenti. I più diffusi, sono attivati da depolarizzazione, la fuoriuscita di  $K^+$  causa ritorno al potenziale di riposo.

includono:

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

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

$K_{v7}$ : lentissima cinetica di attivazione, alcune mutazioni sono associate a convulsioni neonatali, Q-T lungo.

$K_{v11}$ : ripolarizzazione dopo la systole. Alcune mutazioni possono creare aritmie.

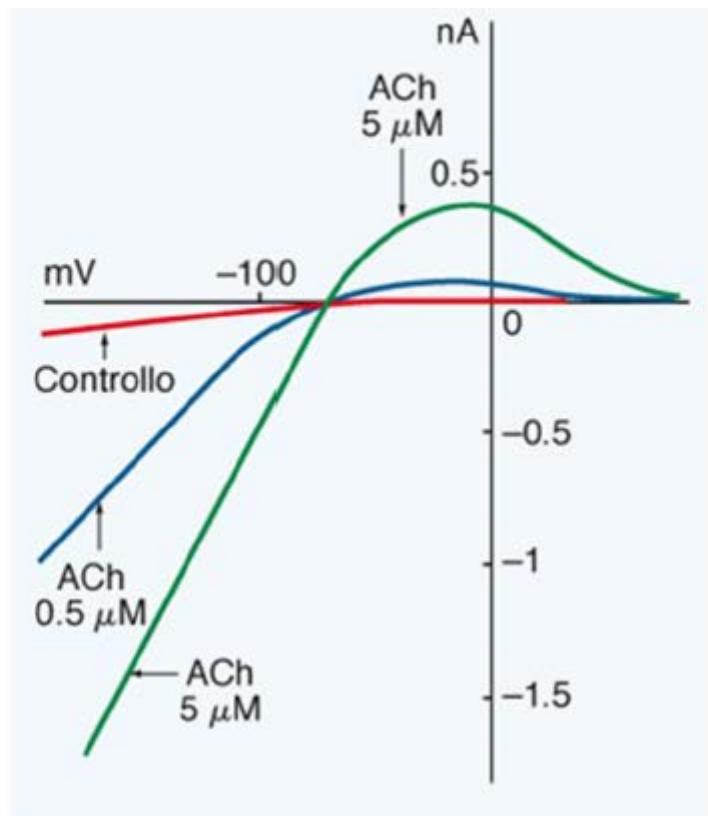
$K_{Ca}$ , calcio-dipendenti ( $K_{Ca1-3}$ ), distinti in BK e SK

Si aprono quando il  $Ca^{2+}$  intracellulare aumenta ( $>\mu M$ )

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

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

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



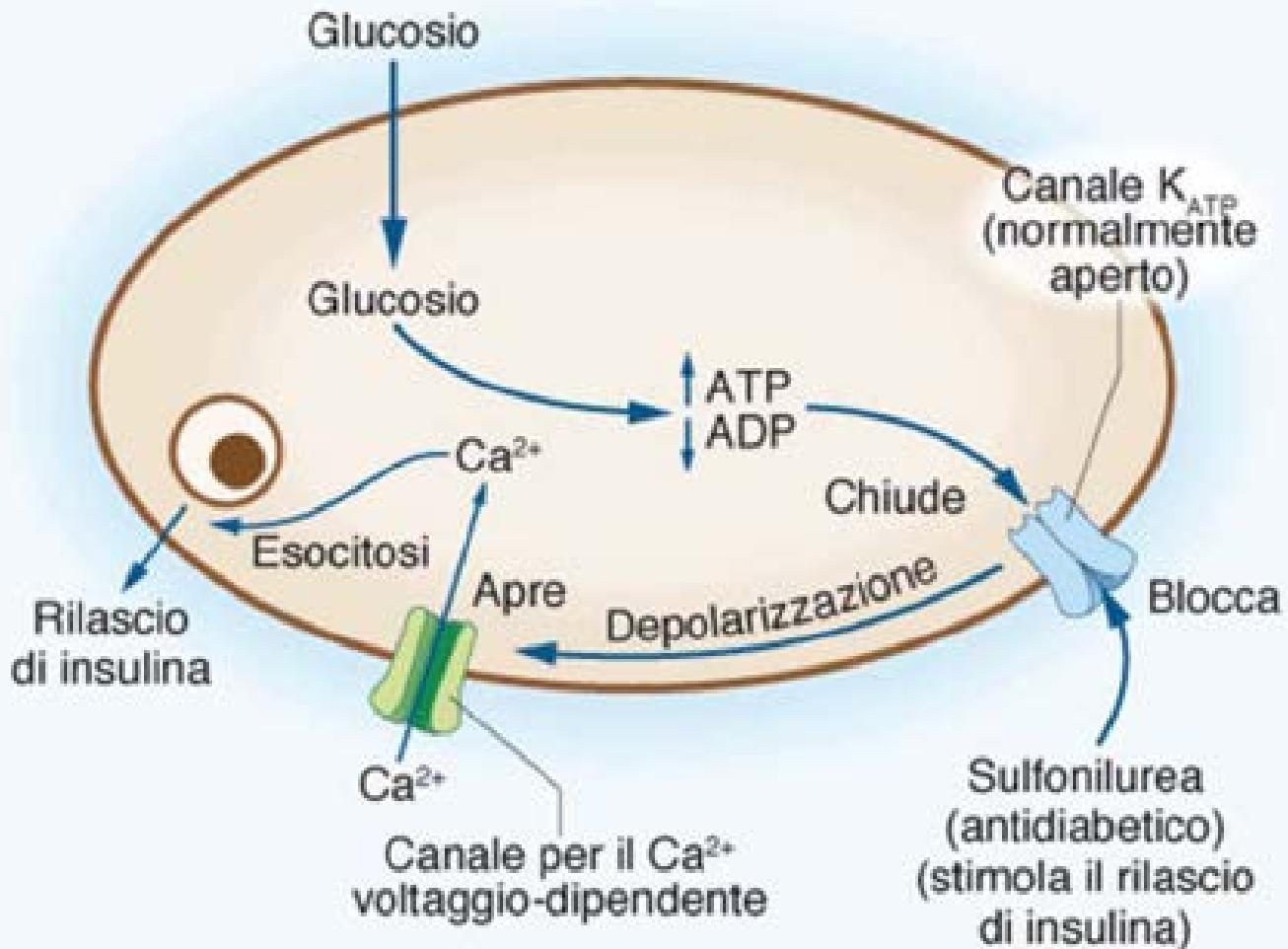
**Figura 7-51 ▶** Relazione  $I/V$  stazionaria di canali del tipo GIRK ( $K_{ir,3}$ ) ottenuta in voltage clamp, in assenza di acetilcolina (controllo) ed in presenza di acetilcolina a concentrazioni crescenti (0.5 e 5  $\mu M$ ).



V. Taglietti

FISIOLOGIA e BIOFISICA delle cellule - V Ed.

EdiSES



**Figura 7-56 ▶** La regolazione della secrezione di insulina (ormone ipoglicemizzante) da parte delle cellule  $\beta$  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 $\text{Ca}^{2+}$ voltaggio-dipendenti (Cav)

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

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

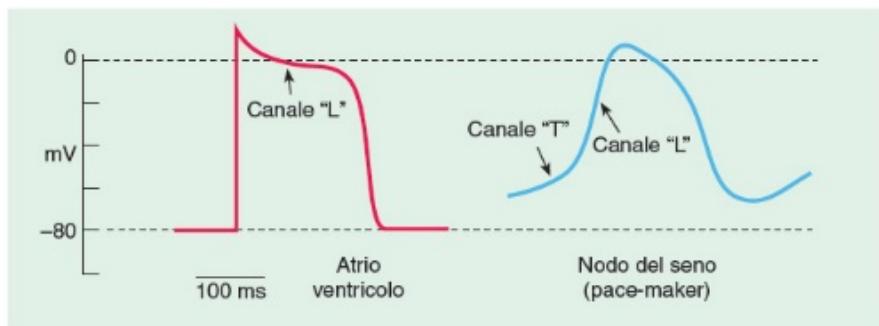
Controllano:

- 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

## • I canali del $\text{Ca}^{2+}$ voltaggio-dipendenti (Cav)

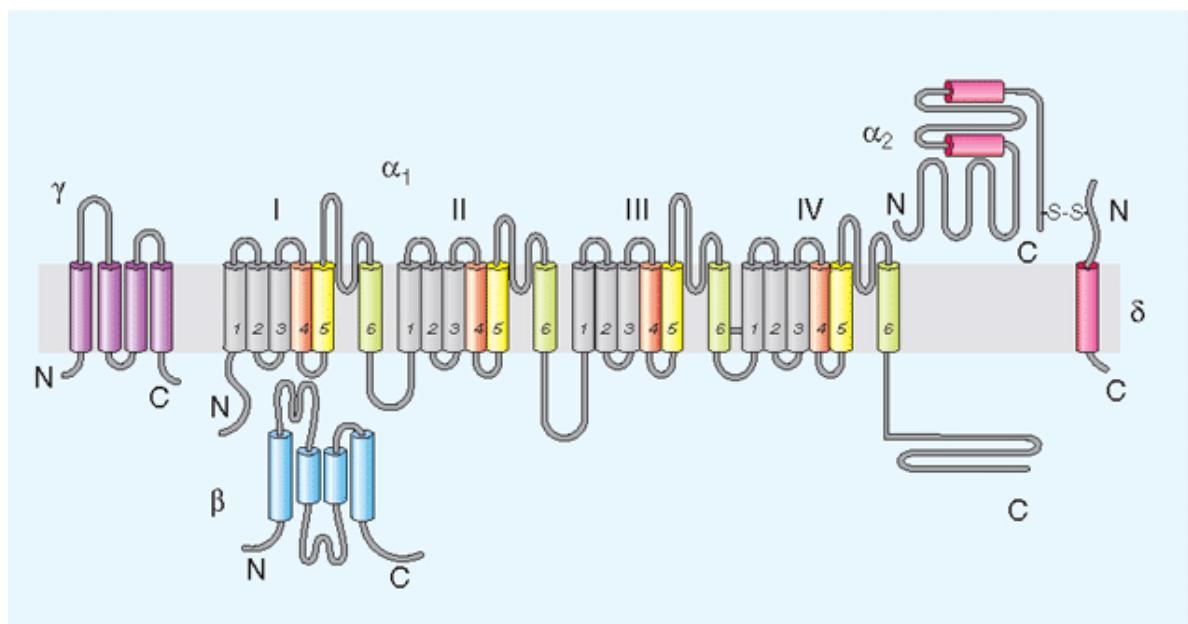
Esistono due grandi famiglie di canali del  $\text{Ca}^{2+}$ :

- a bassa soglia di attivazione (Cav3)
- ad alta soglia di attivazione (Cav1, Cav2)

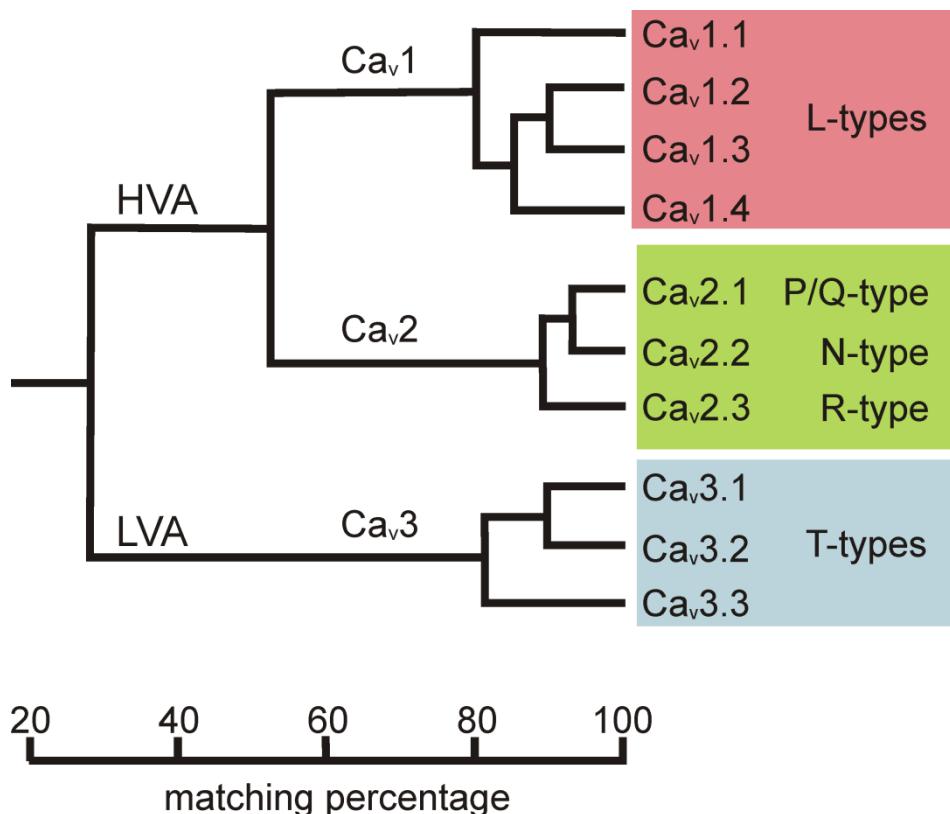


**Figura 3.20** Potenziali d'azione cardiaci caratterizzati da lunghe depolarizzazioni dovute all'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso canali L cardiaci (ad alta soglia). I potenziali d'azione delle cellule pace-maker del nodo del seno hanno anche una fase di depolarizzazione lenta dovuta alla presenza di canali a bassa soglia T.

- Struttura di un canale del  $\text{Ca}^{2+}$ : le subunità  $\alpha_1$ ,  $\beta$ ,  $\alpha_2-\delta$  e  $\gamma$



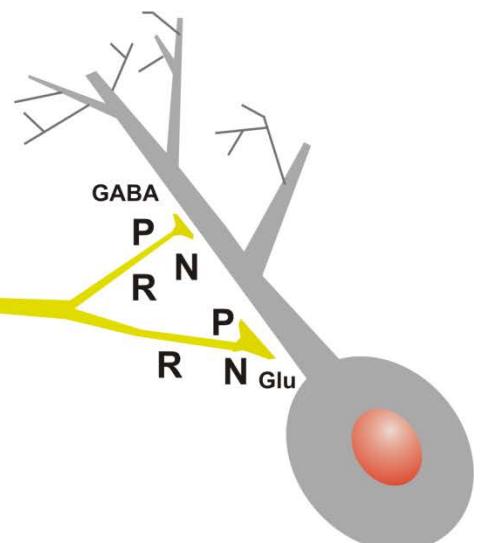
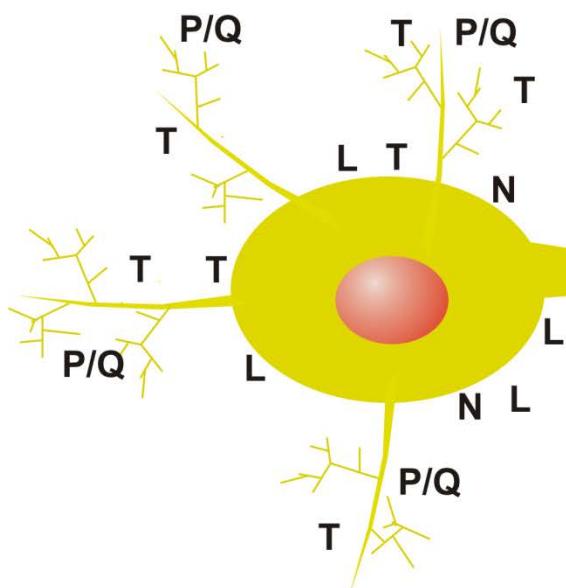
# Gradi di omologia tra i diversi tipi di canali del $\text{Ca}^{2+}$



- 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)

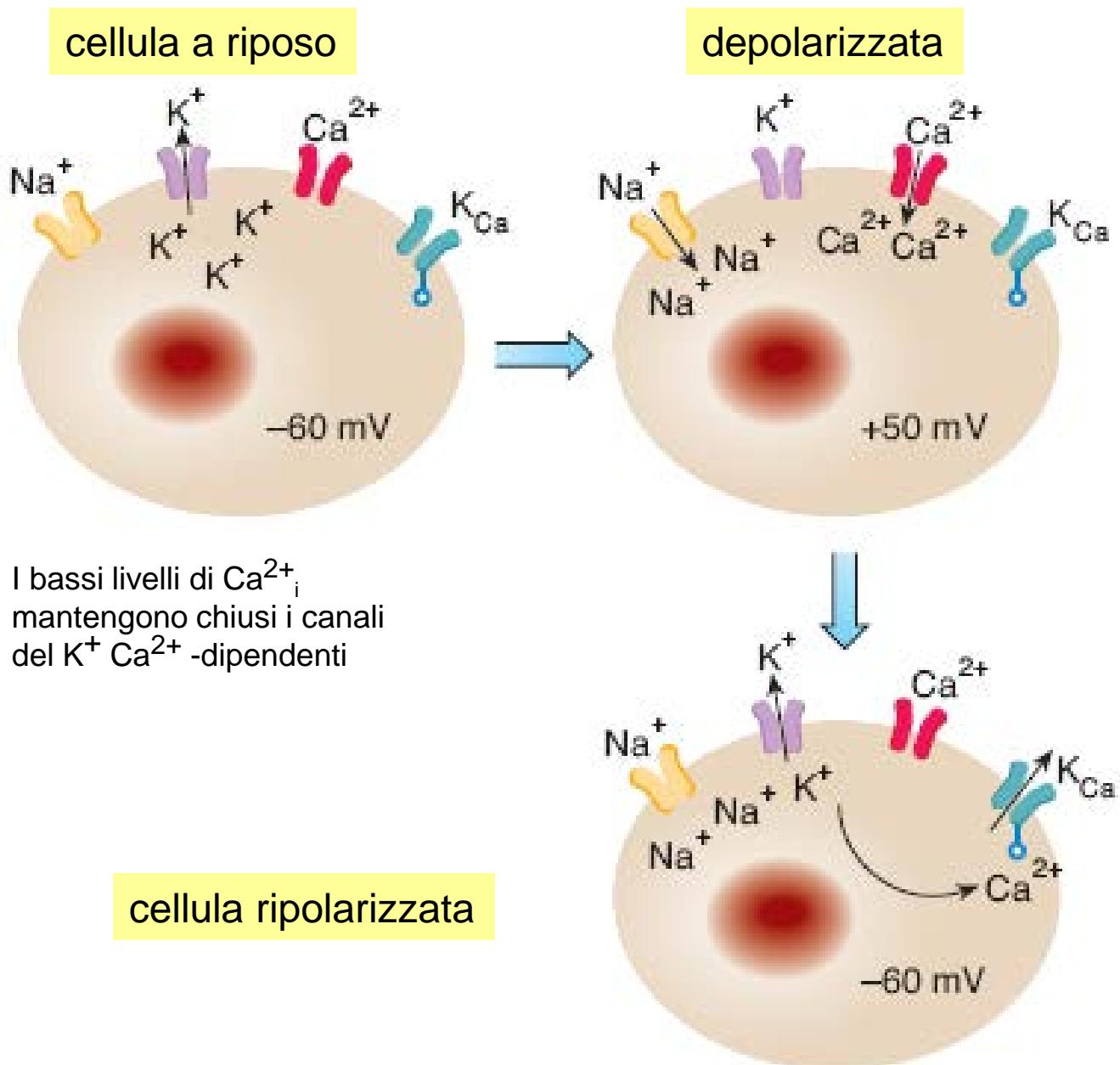
- **Distribuzione eterogenea dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  nei neuroni**

- 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



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

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

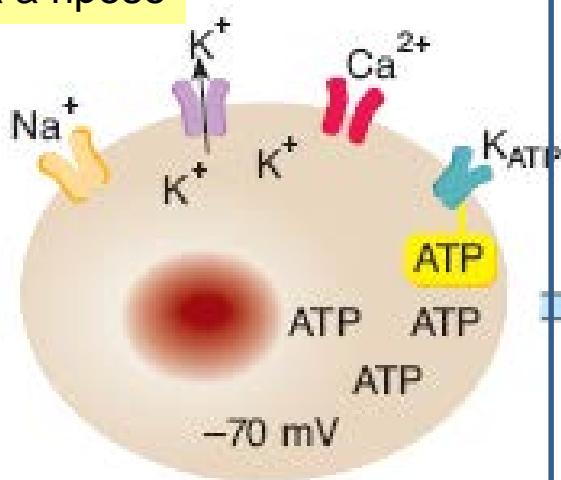


I bassi livelli di  $Ca^{2+}_i$  mantengono chiusi i canali del  $K^+ Ca^{2+}$ -dipendenti

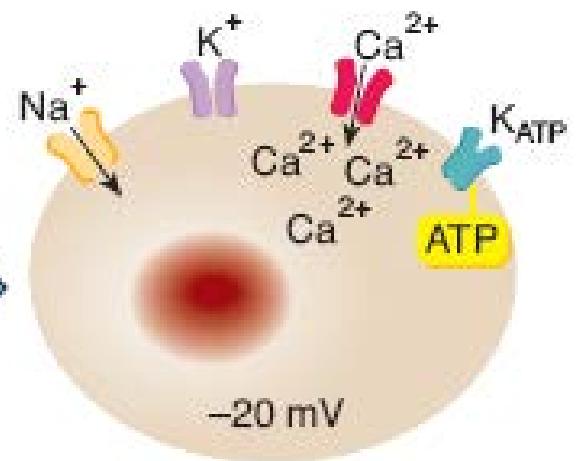
L'aumento di  $Ca^{2+}$  intracellulare apre i canali del  $K^+ Ca^{2+}$ -dipendenti e la cellula si ripolarizza più velocemente, grazie anche all'apertura dei canali del  $K^+$  V-dipendenti

# Ruolo dei canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti

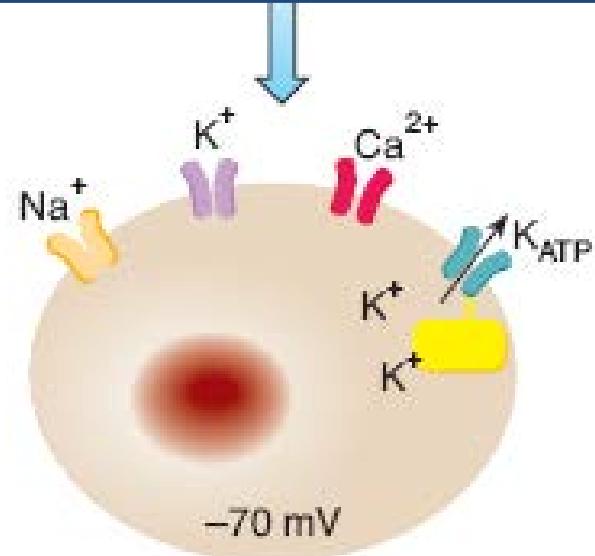
cellula a riposo



Intensa attività muscolare causa riduzione di ATP e blocco delle pompe ioniche, causando depolarizzazione.



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



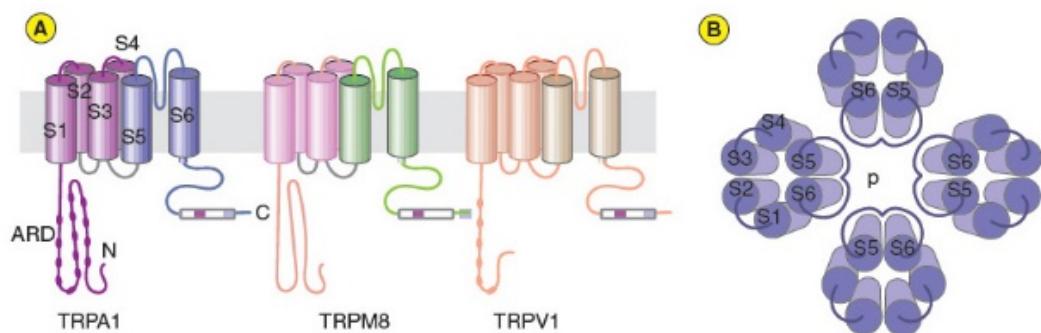
La riduzione di ATP intracellulare durante l'ipossia induce l'apertura dei canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti, la cellula si ripolarizza, il Ca<sup>2+</sup> intracellulare cessa di aumentare. La cellula rimane ripolarizzata fino a che non si ripristinano i livelli di ATP intracellulare<sup>20</sup>

## • I canali del Cl-

- Canali anionici ubiquitari
- La concentrazione intracellulare può variare in funzione dell'espressione di  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  e  $\text{Na}/\text{K}/\text{Cl}$
- Attivati da ligando (recettori *GABA* e glicina)
- Voltaggio -dipendenti
- CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- Attivati dal  $\text{Ca}^{2+}$
- Canali intracellulari

## • I canali TRP (TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL)

- Superfamiglia di canali cationici ubiquitari negli eucarioti, espresso sulla membrana plasmatica o sulle membrane intracellulari
- Attivazione polimodale (TRPV1 dipende da capsaicina e calore, TRPM8 risponde al mentolo ed al freddo)
- STRUTTURA: proteine tetrameriche, ciascuno con 6 STM
- Differiscono nella sequenza e lunghezza delle porzioni N e C terminale



**Figura 3.27** (A) Rappresentazione schematica delle subunità proteiche 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 ripetizioni di anchirina che formano il dominio ARD. (B) Quattro subunità TRP si aggregano in membrana per formare un canale tetramericco. Si noti la disposizione dei 4 segmenti S5 e S6 all'interno del poro (p).