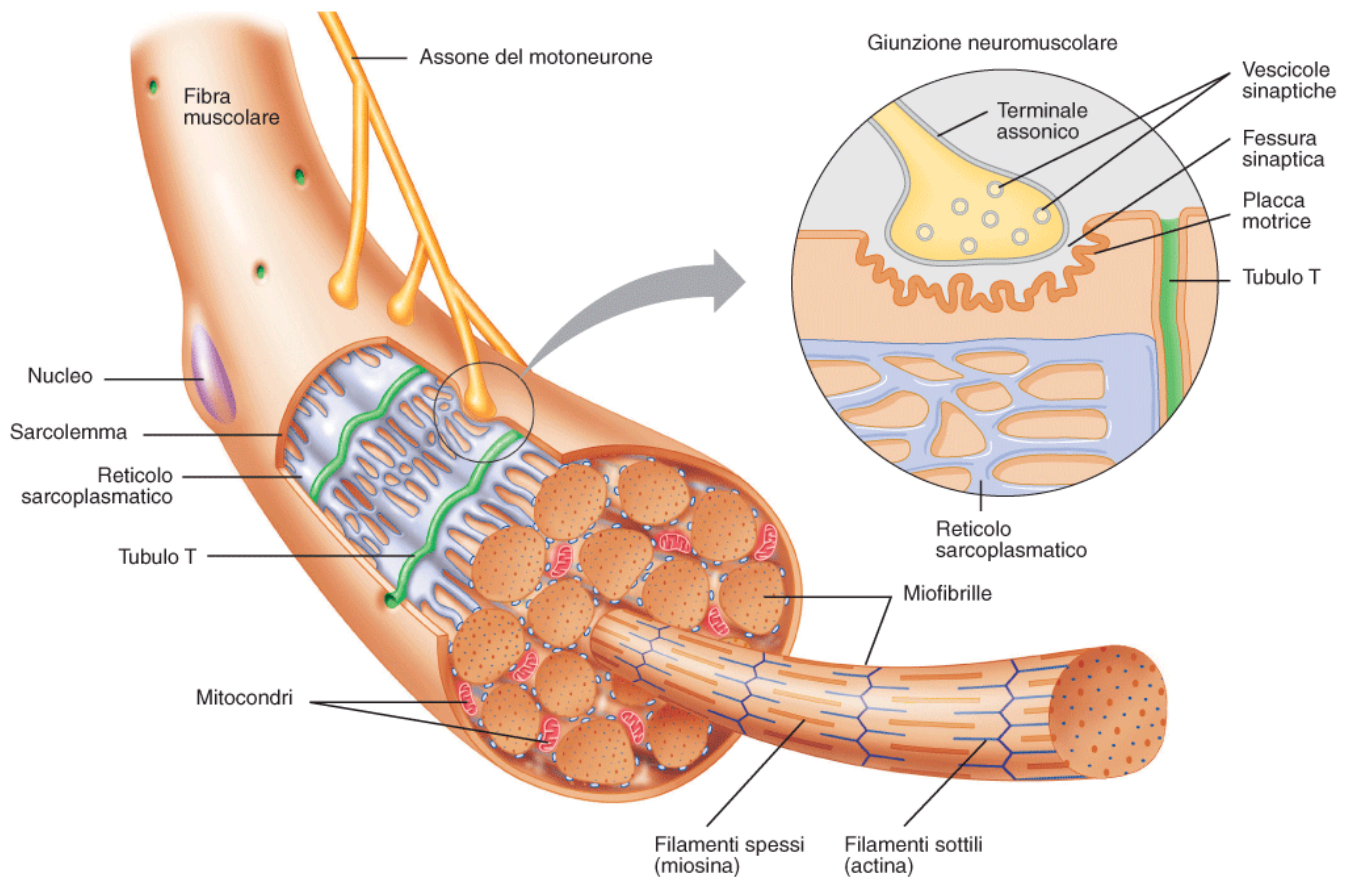
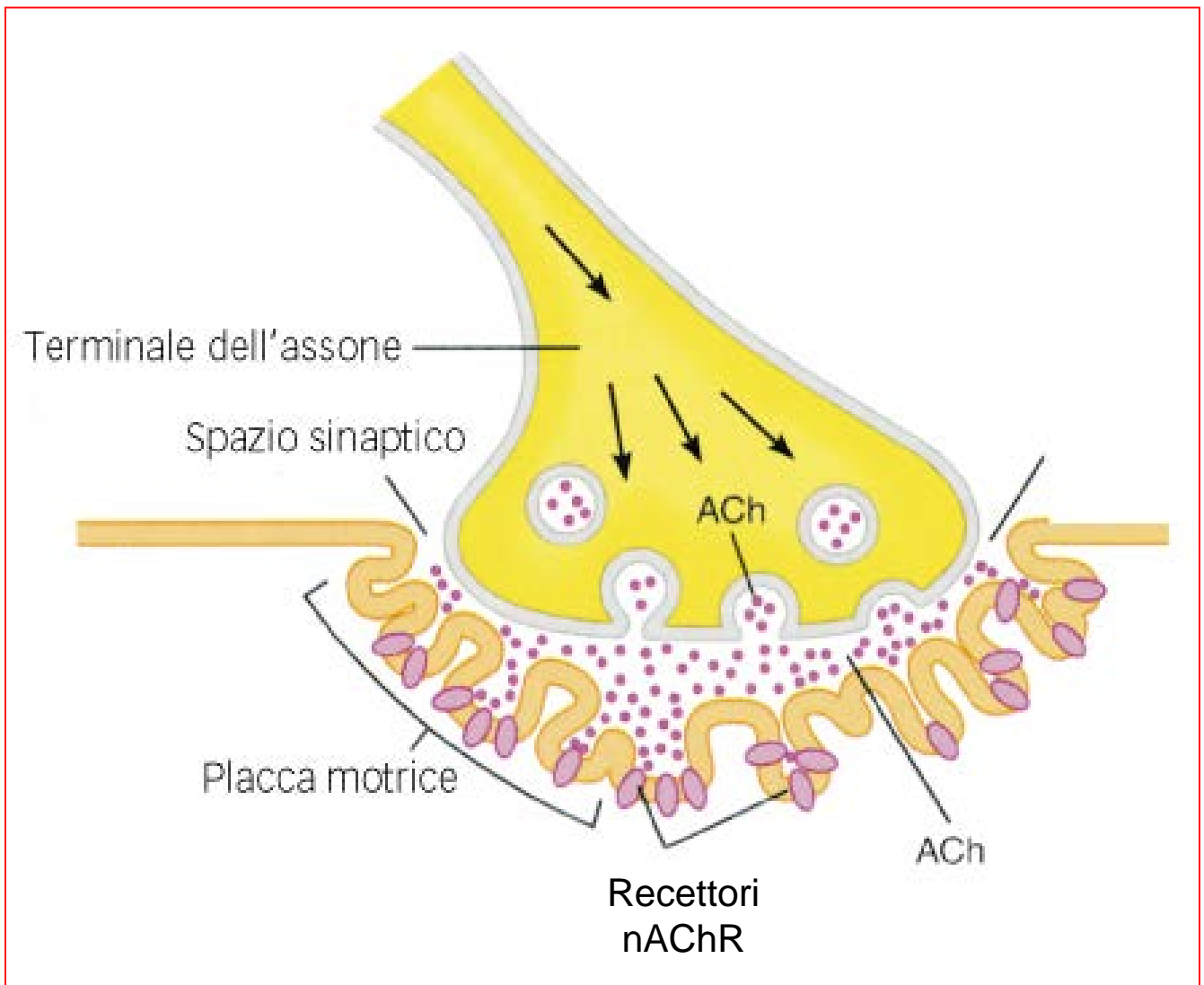


Capitolo 4.2 ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE

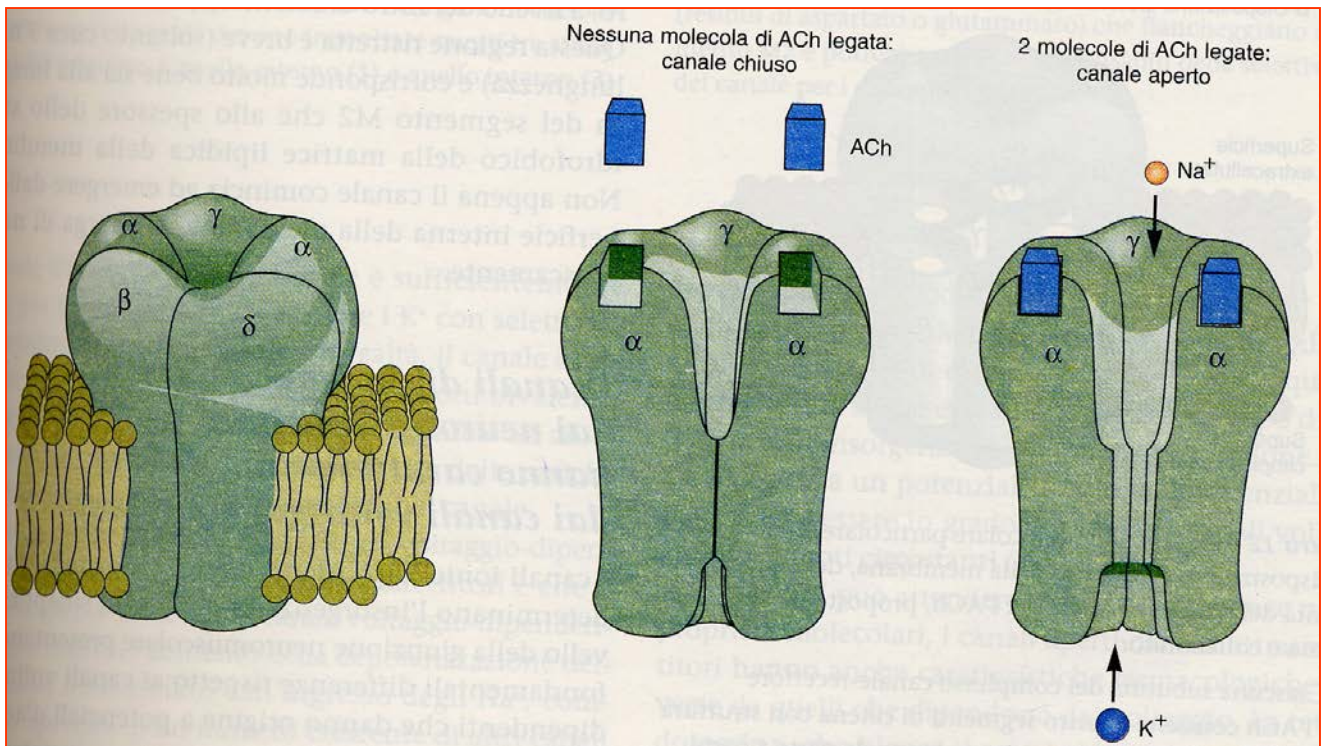


1. Liberazione di ACh alla giunzione neuromuscolare



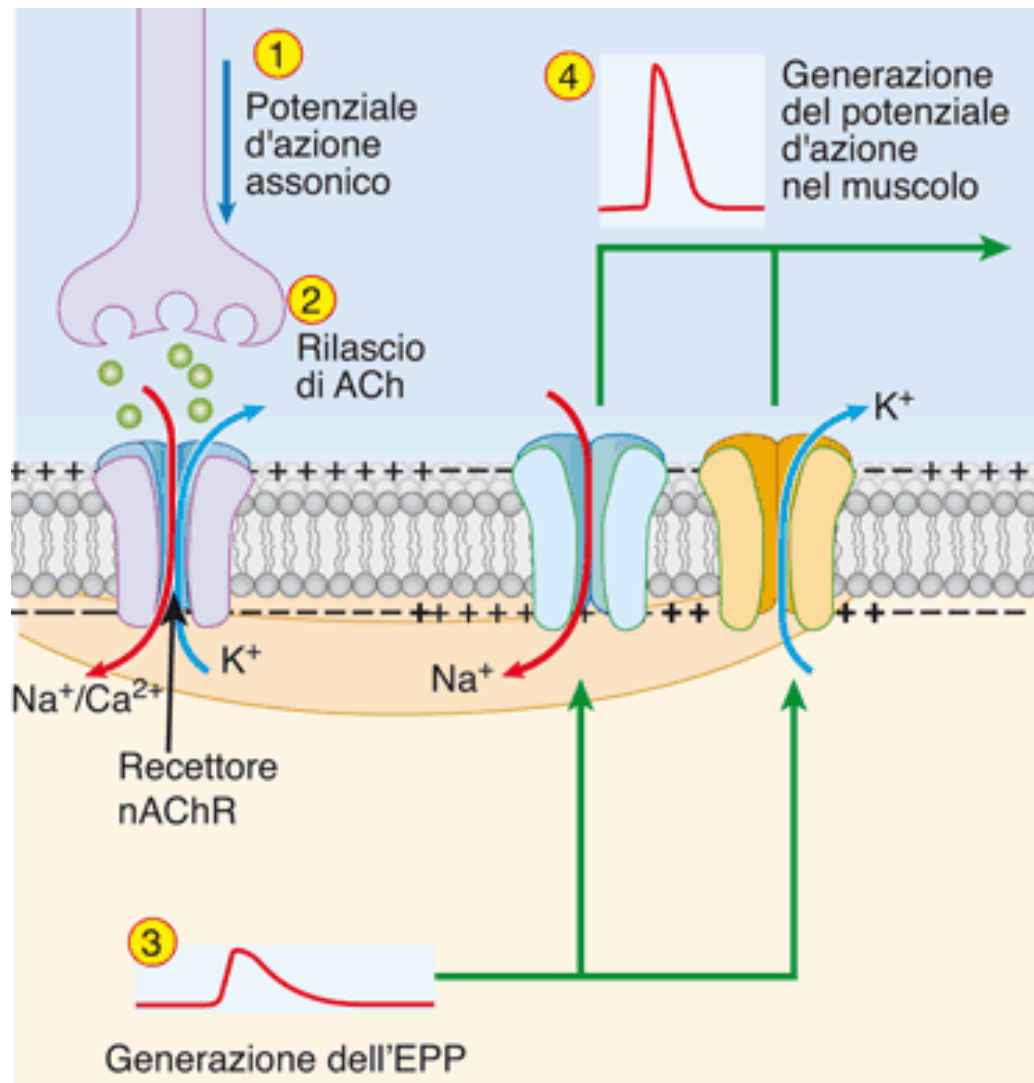
- l'**ACh** è liberata dalle terminazioni presinaptiche di un motoneurone e si lega ai recettori **nAChR** postsinaptici della placca motrice
- l'attivazione del recettore genera un potenziale di placca (**EPP**) che dà origine a un **PA** lungo la fibra muscolare

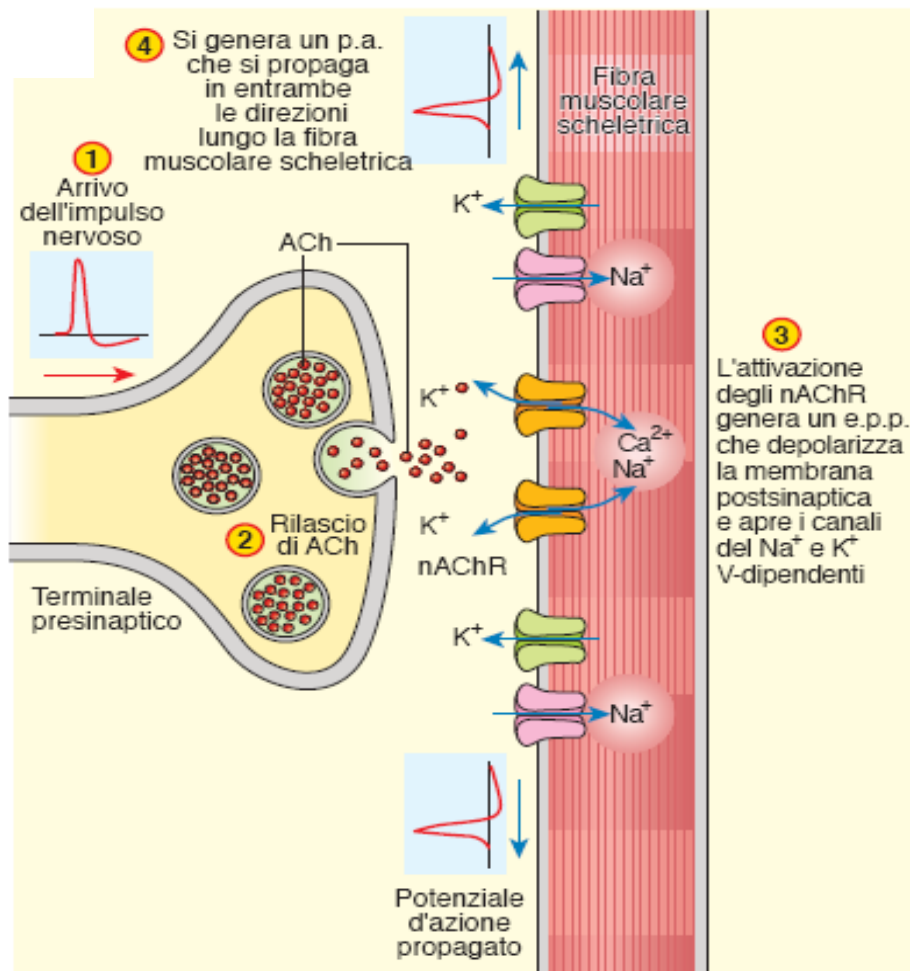
2. Attivazione di nAChR a livello postsinaptico



- sono necessarie **2** molecole di **ACh** per attivare il recettore **nAChR**
- i due siti di legame sono localizzati sulla subunità α
- il recettore-canale **nAChR**, una volta aperto, diventa permeabile a Na^+ , Ca^{2+} (entranti) e K^+ (uscente)

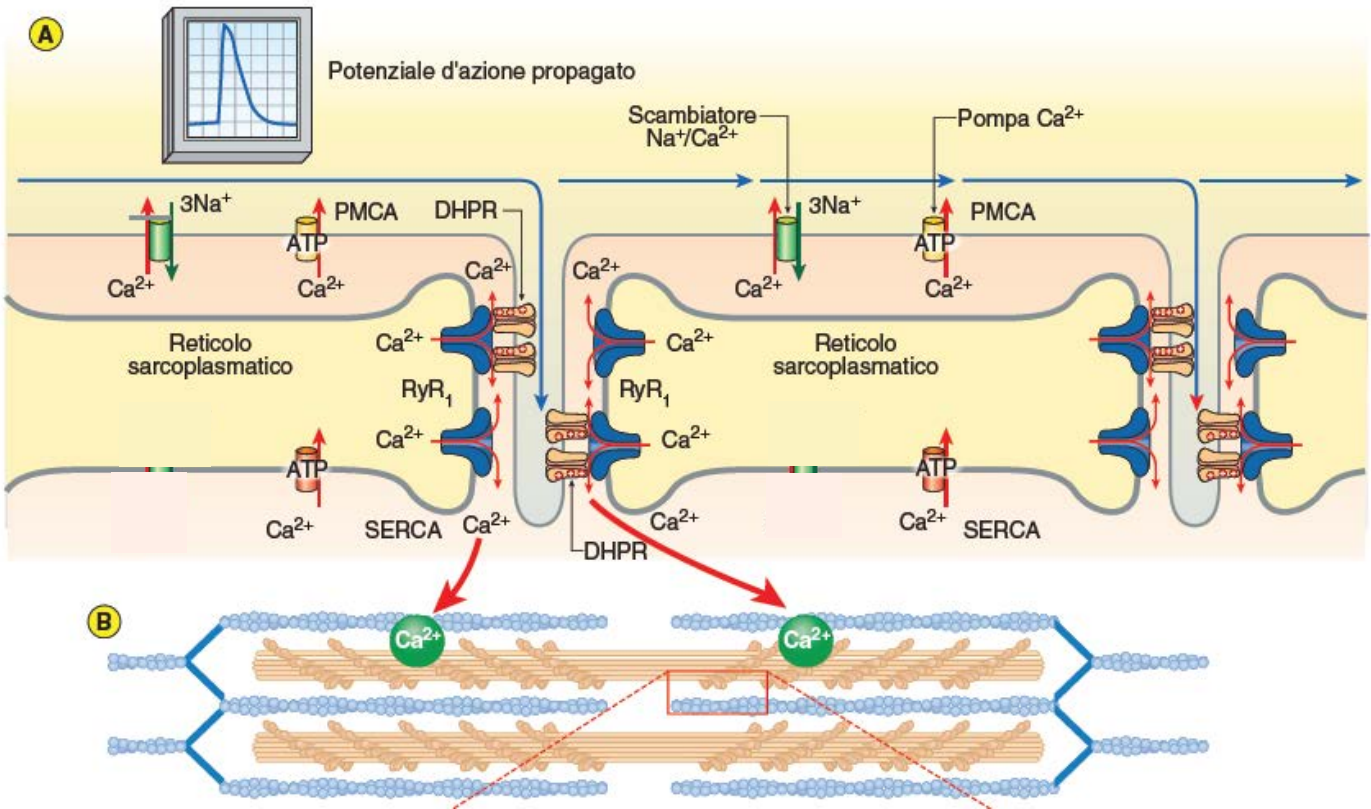
3. Generazione del potenziale di placca ed insorgenza del PA nel m. scheletrico



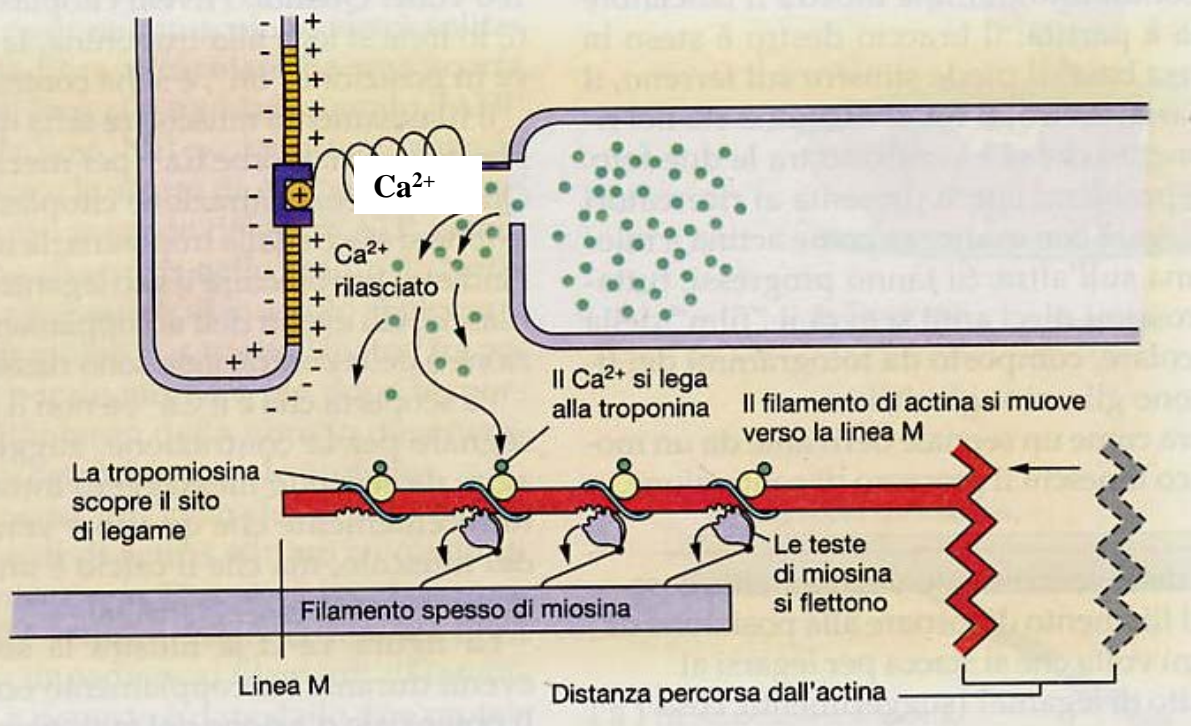


- ad ogni **PA** presinaptico il motoneurone rilascia il contenuto di 200-300 vescicole
- ciascuna vescicola contiene 10.000÷40.000 molecole di ACh (diametro 50÷100 nm)
- l'attivazione degli **nAChR** genera un pot. di placca che depolarizza la fibra muscolare fino a -20 mV (pot. di soglia)
- si aprono i canali del Na^+ (Na_V) e del K^+ (K_V) e si genera un **PA**
- il **PA** si propaga in entrambe le direzioni lungo la fibra muscolare, grazie all'alta densità di canali Na_V e K_V

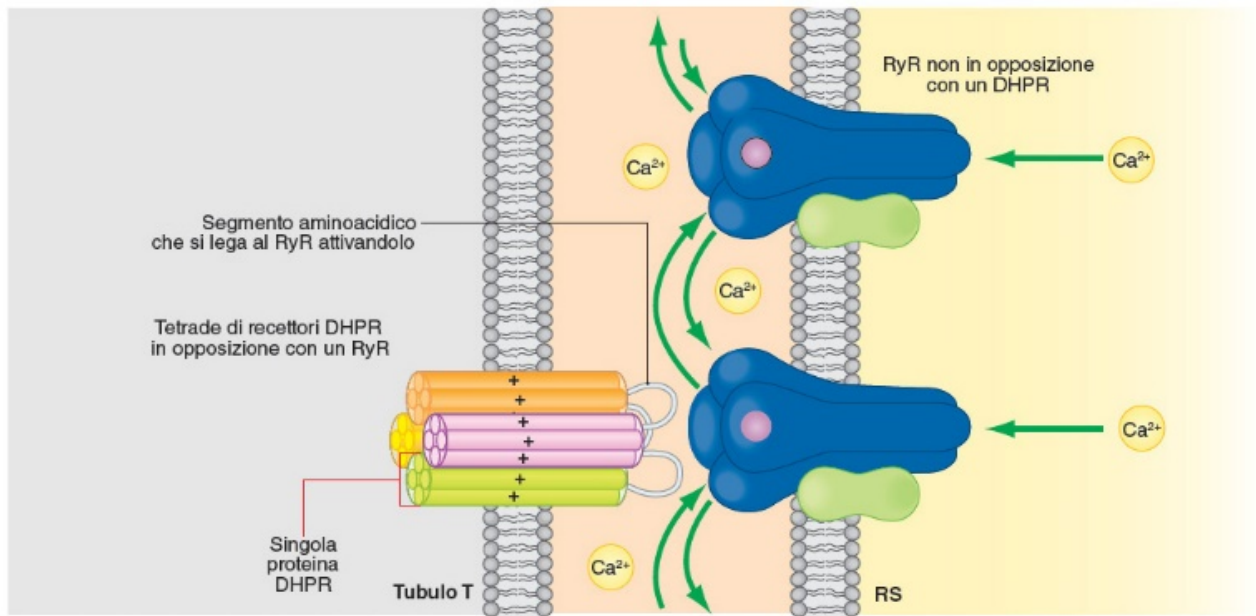
4. Propagazione del potenziale d'azione lungo i tubuli T



- il **PA** generato a livello della placca, si propaga lungo la membrana cellulare della fibra muscolare e lungo i **tubuli T** (invaginazioni della membrana nell'interno della fibra)
- i tubuli T contengono alte densità di **canali** Na_v e K_v che permettono la propagazione del PA in profondità nella fibra muscolare. I tubuli contengono anche canali del Ca^{2+} di **tipo L** (*Cav1.1*)
- stretta connessione tra la membrana del **tubulo T** e le due membrane del **reticolo sarcoplasmatico** destro e sinistro (**triade**)
- il **Ca^{2+}** responsabile per la contrazione proviene dal RS



5. Interazione T e RS: rilascio di Ca^{2+}



- sulla membrana dei tubuli T sono espressi i **sensori del voltaggio**: canali del Ca^{2+} di tipo L (***Cav1.1***) sensibili alle DHP (tetradi)
- i **4 DHPR** sono accoppiati meccanicamente con i canali della **rianodina** (***RyR₁***) presenti sulla membrana del RS, permeabili al Ca^{2+} . Ci sono anche ***RyR₁*** non accoppiati (rapporto ***2RyR₁:4DHPR***)
- la depolarizzazione propagata lungo i tubuli T induce un cambio di conformazione dei **DHPR** e l'apertura per azione meccanica dei ***RyR₁*** con conseguente **liberazione di Ca^{2+} dal RS** nel citoplasma
- il Ca^{2+} liberato stimola il rilascio di ulteriore Ca^{2+} dai canali ***RyR₁*** adiacenti (non accoppiati ai DHPR) sensibili al Ca^{2+} che determina un massiccio rilascio di Ca^{2+} dal RS (***Ca^{2+} -dependent Ca^{2+} -release***)
- aumenta il **Ca^{2+} citosolico** e inizia il processo di scorrimento dei ponti trasversali e la contrazione muscolare

Riepilogo accoppiamento eccitazione-contrazione

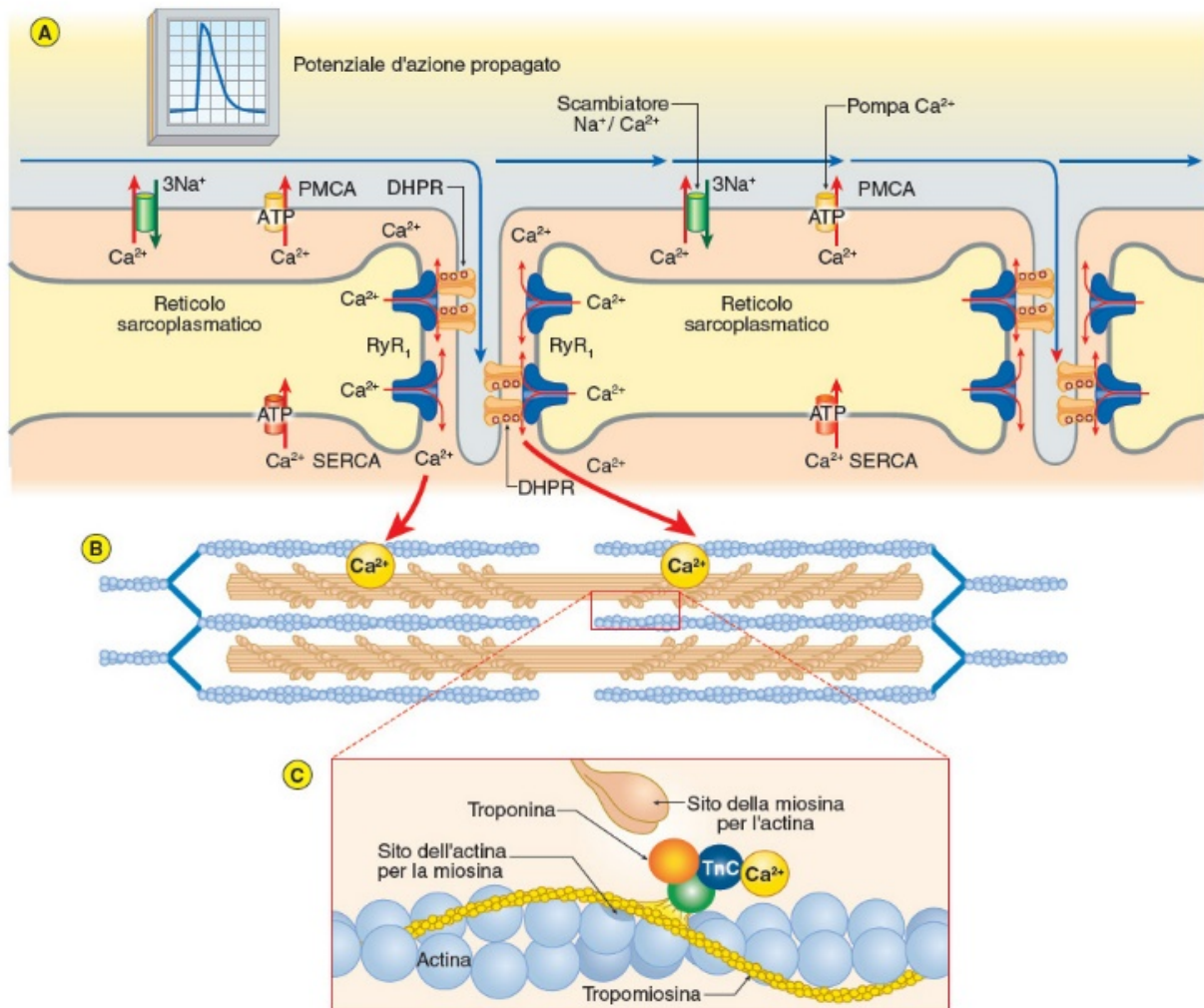


Figura 18.9 Accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo scheletrico. Eventi che determinano l'aumento del Ca^{2+} nel sarcoplasma (A), nelle miofibrille (B) e l'attivazione della troponina C (C). Si noti che i RyR del muscolo scheletrico sono del tipo RyR₁, strutturalmente diversi da quelli del muscolo cardiaco RyR₂.