

FISIOLOGIA CELLULARE

OMEOSTASI

È l'insieme di quei meccanismi che mantengono condizioni stabili nel nostro organismo, quindi uno stato di benessere ed equilibrio. Il problema reale che si pone la fisiologia è la conoscenza dei meccanismi di regolazione dell'organismo, parliamo quindi di meccanismi di controllo, ovvero i feedback, una serie di correzioni che sono messi in atto dopo un avvenimento anomalo e meccanismi di feedforward, ovvero che prevencono una variazione dei parametri per evitare che si esca dall'equilibrio. Per mantenere l'omeostasi ci sono due grandi sistemi che collaborano ed interagiscono continuamente tra di loro, sono il sistema nervoso ed il sistema endocrino. Il sistema nervoso riesce a comunicare con i tessuti e i sistemi del nostro organismo; il sistema endocrino invece si occupa della coordinazione delle risposte fisiologiche ad un qualsiasi disturbo dell'equilibrio, alcuni esempi di ciò che deve essere tenuto sotto controllo sono i parametri vitali fondamentali per l'essere umano come il Ph ematico ovvero l'indice di acidità del nostro sangue, la pressione arteriosa e la temperatura interna. Abbiamo due tipologie di feedback:

1. Feedback negativo, ovvero quando la risposta del corpo antagonizza lo stimolo iniziale, ad esempio se c'è un aumento della temperatura corporea, della glicemia o della pressione vengono attivati quei meccanismi che faranno diminuire questi parametri;
2. Feedback positivo, ovvero la risposta del corpo aumenta lo stimolo iniziale e quindi sposta il punto di riferimento, il setpoint dei parametri, un esempio è la coagulazione del sangue in questo caso se c'è una perdita di sangue data da una ferita il sistema cerca di aumentare sempre di più la coagulazione del sangue per evitare l'eccessiva perdita.

SISTEMA → valore di perturbazione → **SENSORE** → avverte → **CENTRO REGOLATORE** → innesca le risposte → **EFFETTORI** → risposte che portano al sistema regolato.

LIQUIDI BIOLOGICI E LA LORO COMPARTIMENTALIZZAZIONE

I liquidi biologici, all'interno del nostro organismo, sono compartimentalizzati: circa il 60% del nostro organismo è costituito da acqua, poi abbiamo i lipidi per circa un 15%, le proteine 18% e i minerali con una percentuale del 7%. Ci sono alcuni organi che sono formati da elevatissime percentuali di acqua intorno all'80%, e fra questi organi abbiamo il sangue, i polmoni ed i reni. Il sangue è costituito da plasma e da cellule o elementi corpuscolari e il plasma è costituito da un circa 90% di acqua. La percentuale di acqua nel nostro organismo varia anche secondo l'età, il feto durante lo sviluppo fetale è intorno al 100%, alla nascita si ha un contenuto di acqua di circa l'80%, in un adulto normale sarà di circa 70% o 60%. Quindi riassumendo: età, sesso, grado di obesità e attività fisica. COMPARTIMENTALIZZAZIONE i vari compartimenti sono: compartimento intravascolare o plasmatico, compartimento interstiziale rappresentato del liquido che bagna le nostre cellule e quello intra-cellulare, ovvero l'acqua contenuta all'interno delle nostre cellule. Quindi acqua tot dell'organismo corrisponde a circa 50/70% del peso corporeo dove un 30/40% a livello intra-cellulare, un 20% extra-cellulare. Il liquido trans-cellulare comprende vari tipi di liquidi del nostro organismo, intanto abbiamo il liquido sinoviale presente nella cavità articolare; il liquido peritoneale che è raccolto nella cavità del peritoneo; il liquido pericardico che è contenuto nello spazio pericardico fra il pericardio e il cuore; il liquido pleurico che è contenuto nello spazio intra-pleurico; il liquido oculare costituito dal cosiddetto umor acqueo e questo si trova tra la cornea e il cristallino. Per capire come questi liquidi sono divisi si può far ricorso ad un'ulteriore schematizzazione, quindi come il liquido intra-cellulare è separato dall'interstizio e come l'interstizio è separato a quello del plasma. Qui si avrà una diversa concentrazione di varie sostanze che possono essere più o meno presenti nei vari compartimenti, intanto tra il liquido intra-cellulare e il liquido extra-cellulare si ha una barriera che è la membrana cellulare che divide il compartimento intra-cellulare da quello extra-cellulare o meglio da quello interstiziale, e qui si può notare che ci sono delle sostanze che possono passare e quelle che non possono passare e tra queste abbiamo per esempio i proteinati, quindi gli anioni proteici.

FISIOLOGIA CELLULARE

COMPOSIZIONE DEI LIQUIDI BIOLOGICI

Queste concentrazioni, di sostanze, elettroliti e così via, che si trovano in questi liquidi vengono misurate o tramite i canoni della concentrazione canonica in cui utilizzo le moli o gli equivalenti quindi milliosmoli o milliequivalenti. Quando si parla di osmole (collegata a pressione osmotica, di una soluzione, proprietà colligativa, tanto più elevata è la pressione osmotica di una soluzione tanto più è elevato il numero di particelle presenti nella soluzione), ci si riferisce al numero di particelle che sono contenute in una mole di soluto non dissociato, quindi le moli uguali ad n per osmoli, millimoli ovviamente sarà uguale ad n per milliosmoli ed n non è altro che il numero di particelle derivate da ciascun soluto in soluzione. oltre all'acqua sappiamo che abbiamo degli ioni fondamentali che sono: lo ione sodio, potassio, cloruro. Se vado a vedere le concentrazioni espresse come percentuale del contenuto corporeo tot e vado a vedere per es. il muscolo scheletrico concentrandoci esclusivamente su questo tipo di tessuto, vediamo un contenuto di acqua molto elevato, un contenuto di Na di circa l'30%, di K del 62%, di Cl del 37%, e da qui già capisco che c'è una diversa distribuzione tra quelle che sono le concentrazioni dello ione potassio e di quelle che sono le concentrazioni degli ioni sodio e cloro che come si può notare sono piuttosto simili.

FISIOLOGIA DELLA CELLULA

Come ben sappiamo la cellula è la più piccola unità funzionale che esiste. Ogni cellula è specializzata per poter svolgere dei compiti specifici ma tutte le cellule hanno alcune caratteristiche in comune; le cellule eccitabili, ad esempio un neurone o la cellula muscolare, hanno la capacità di poter reagire ad uno stimolo adeguato con una variazione delle proprietà di membrana. La membrana plasmatica ha il compito di regolare gli scambi d'acqua e sostanze tra due ambienti e infatti delimita la parte intracellulare dalla parte extracellulare. I due ambienti sono in ogni caso qualitativamente molto simili, ovvero contengono le stesse sostanze, gli stessi ioni e le stesse proteine, ma anche la stessa acqua, quello che cambia è la distribuzione di queste sostanze e quindi quantitativamente i due ambienti sono diversi. Al liquido extracellulare appartengono circa 1/3 dell'acqua corporea totale, il liquido extracellulare a sua volta si divide in liquido interstiziale e plasma. Una piccola percentuale dell'1-3% è costituito invece dal liquido transcellulare quest'ultimo non è sottoposto a regolazione omeostatica ed è contenuto nelle cavità sierose ma anche nei lumi degli organi che sono appartenenti al sistema digerente, urinario, riproduttivo e alla ghiandola esocrina. La membrana plasmatica è formata da un doppio strato lipidico nel quale sono immerse glicoproteine e proteine canale. È uno strato semipermeabile dove avvengono passaggi di sostanze. Questi passaggi si differenziano in attivi e passivi. Le proteine di membrana sono sostanzialmente di due tipi, estrinseche che si trovano sul lato della membrana e non l'attraversano, ed integrali ovvero trans membrana che attraversano l'intero spessore della membrana e interagiscono con il doppio strato lipidico (recettori di membrana, canali ionici e proteine carrier). RECETTORE DI MEMBRANA: ogni recettore è specifico per una determinata molecola, ligando, e il complesso che viene a formarsi è il ligando recettore. CANALI IONICI: proteine che mettono in comunicazione l'ambiente intra ed extra cellulare, permettendo così il passaggio degli ioni. PROTEINE CARRIER: sono proteine che legano sostanze grandi su un lato della membrana e hanno la funzione di trasporto dall'altro lato. Con il trasporto attivo le proteine posso trasferire attraverso la membrana ioni anche contro il gradiente chimico. Con la diffusione facilitata che possono trasferire ioni o piccole molecole soltanto secondo un gradiente di concentrazione.

-TRASPORTO ATTIVO: Il trasporto attivo è il trasporto di molecole attraverso la membrana plasmatica mediato da una proteina transmembrana detta trasportatore di membrana. A differenza di quanto avviene nel trasporto passivo, nel trasporto attivo è richiesta una spesa energetica ed è sempre necessaria la mediazione di un trasportatore. Le molecole si muovono contro un gradiente elettrochimico. TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO: viene utilizzata l'energia dall'idrolisi dell'ATP, Nella maggior parte dei casi il trasporto primario è eseguito da ATPasi. Un tipico trasportatore primario, presente universalmente nelle cellule è la pompa sodio-potassio (o ATPasi sodio-potassio), che contribuisce al mantenimento del potenziale di membrana. TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO: Nel trasporto secondario non viene speso direttamente ATP,

FISIOLOGIA CELLULARE

ma viene sfruttata la differenza di potenziale elettrochimico creata dai trasportatori attivi che pompano ioni al di fuori della cellula. Questo significa che il trasporto secondario si basa comunque sul consumo di ATP, che permette di mantenere la differenza di potenziale senza la quale non ci sarebbe possibilità di trasporto secondario. Il gradiente creato tramite trasporto secondario può anche essere utilizzato da altri trasportatori: pur trattandosi dello stesso principio del trasporto secondario, in questo caso il fenomeno può prendere il nome di trasporto terziario. Un esempio di trasporto terziario è l'assunzione di tripeptidi nell'intestino tenue. Ci sono due forme di trasporto secondario: uniporto e cotrasporto. L'uniporto è il trasporto secondario di una sola sostanza che si muove sfruttando la differenza di potenziale elettrochimico creato da trasportatori primari. Cotrasporto è il trasporto contemporaneo di due specie ioniche o di altri soluti. L'antiporto è il trasporto contemporaneo di due specie ioniche o di altri soluti che si muovono in direzioni diverse attraverso la membrana. Una delle due sostanze viene lasciata fluire secondo gradiente, da un compartimento ad alta concentrazione ad uno a bassa concentrazione. Questo genera l'energia entropica necessaria per guidare il trasporto dell'altro soluto contro gradiente, da bassa ad alta concentrazione. Il simporto usa, analogamente all'antiporto, il flusso di un soluto secondo gradiente per muovere un'altra molecola contro gradiente ma il movimento avviene in questo caso attraversando la membrana nella stessa direzione. Un esempio è il simportatore di glucosio, che cotrasporta secondo gradiente due ioni sodio per ogni molecola di glucosio importata nella cellula.

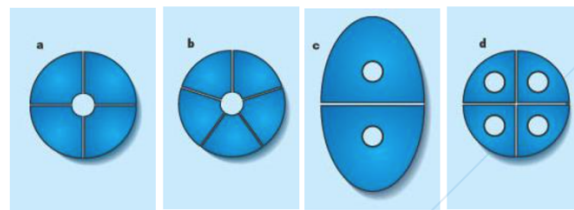
-TRASPORTO PASSIVO: Il trasporto passivo è una modalità di movimento di sostanze chimiche attraverso membrane biologiche tramite diffusione semplice (molecole idrofobiche o molto piccole molecole polari come l'acqua, l'urea, il glicerolo, l'etanolo e l'indolo) o diffusione facilitata (relativamente grosse molecole polari, come zuccheri semplici quali glucosio, fruttosio, galattosio ecc.), si muove quindi secondo gradiente di concentrazione. LA DIFFUSIONE FACILITATA, detta anche trasporto facilitato, è il movimento di molecole attraverso la membrana cellulare tramite particolari proteine integrate nella membrana cellulare che formano dei canali o che si comportano da carrier. Le molecole polari già relativamente grandi e gli ioni sono insolubili nei lipidi e quindi attraversano con troppa lentezza la zona interna idrofobica della membrana. Gli ioni generalmente passano attraverso i canali ma non sempre, a volte sfruttano i carrier. Le grosse molecole polari per poter attraversare la membrana sfruttano i carrier. LA DIFFUSIONE SEMPLICE, detta anche trasporto semplice, è un tipo di passaggio attraverso la membrana cellulare che non richiede l'utilizzo di proteine canale o di proteine carrier. Le sostanze idrofobiche passano con facilità e velocemente attraverso la zona delle catene idrocarburiche del doppio strato lipidico. Piccole molecole polari come l'acqua passano con più difficoltà. Molecole polari più grosse come zuccheri semplici o amminoacidi non riescono a passare nella zona idrofobica se non in tempi troppo lunghi. L'OSMOSI è la diffusione di un solvente attraverso una membrana verso una regione ad alta concentrazione di soluto. Differisce dalla diffusione nel fatto che a muoversi è il solvente e non il soluto, tuttavia segue lo stesso principio per cui si tende a cancellare un gradiente di concentrazione. Negli organismi viventi il solvente è l'acqua e la maggior parte delle membrane cellulari è permeabile all'acqua. In sistemi biologici quindi osmosi significa passaggio di acqua.

CANALI IONICI

Le proteine-canale formano nella membrana dei «pori» attraverso i quali transitano a grande velocità gli ioni inorganici e le molecole d'acqua. Pertanto, il trasporto mediato da proteine canale avviene molto più velocemente rispetto a quello operato dalle proteine carrier, le quali, invece, stabiliscono un vero e proprio legame con le particelle da trasportare ed operano il trasporto attraverso cambiamenti conformazionali più o meno complessi. I canali in genere sono costituiti da più subunità transmembrinarie (in genere da 4 a 6, disposte in cerchio a formare le pareti di un «poro idrofilo» attraverso il bilayer fosfolipidico.

FISIOLOGIA CELLULARE

DIFFERENTI CONFIGURAZIONI DI PROTEINE-CANALE



Canale tetramerico del K⁺: un singolo poro è creato da quattro proteine identiche

Canale tipo "ligand-gated" per l'Ach oppure per il GABA, un poro è formato da 5 subunità

Canale del Cl⁻ della famiglia CLC (voltage-dipendente) è un dimer dove ogni subunità ha un proprio poro

Canale per l'acqua, un tetramero in cui ogni subunità ha un proprio poro

(Gating = gate = cancello è il meccanismo che governa le transizioni che controllano l'apertura e la chiusura del canale. Selettività è la proprietà del canale di selezionare la specie ionica che lo attraversa.)

SELETTIVITÀ. Alla base del gating sta il fatto che nella molecola costitutiva del canale ionico sia presente un condotto percorribile dallo ione e che questo condotto presenti una regione critica contenente un filtro di selettività che consente il transito solo degli ioni di una determinata specie (quelli per i quali il canale è selettivo). Si ritiene che interazioni di tipo elettrico tra le cariche che caratterizzano gli ioni e gli amminoacidi che formano le pareti interne del poro. Si ritiene, inoltre, che lo ione debba perdere il suo mantello di solvatazione per attraversare il filtro di selettività. In ambiente acquoso, ogni ione è avvolto da un guscio di molecole d'acqua detto alone di solvatazione. Le molecole d'acqua che compongono l'anello di solvatazione si orientano, essendo dipoli, lungo il campo elettrico generato dallo ione. A parità di carica, il numero di molecole d'acqua che si addensano attorno allo ione è tanto maggiore quanto minore è il raggio anidro dello ione. Ciò dipende dal fatto che la forza elettrica esercitata dallo ione è tanto maggiore quanto maggiore è la densità di carica (densità di carica = quantità di carica distribuita uniformemente su una superficie)

IONI E ALONE DI SOLVATAZIONE. Esempio del K⁺ e del Na⁺. Nel caso del Na⁺ il raggio ionico è inferiore rispetto al raggio ionico del K⁺. Pertanto, la densità di carica nel caso del Na⁺ è maggiore rispetto alla densità di carica del K⁺ (infatti nel caso del Na⁺ la carica è distribuita su una superficie minore). Pertanto, la forza di attrazione che il Na⁺ esercita sulle molecole d'acqua circostanti è maggiore. Conseguentemente, l'anello di solvatazione del Na⁺ è maggiore rispetto a quello del K⁺. Ciò comporta che l'anello di cariche del filtro di selettività deve avere una distribuzione spaziale ben precisa, specifica per la specie ionica per la quale il canale manifesta selettività. Per superare il filtro di selettività lo ione deve essere reso anidro. Pertanto, i legami tra lo ione e le molecole d'acqua devono essere vinti dall'attrazione tra lo ione e cariche elettriche di segno opposto a quello dello ione presenti sugli amminoacidi che compongono il filtro di selettività. Ad esempio, per disidratare uno ione e consentirne il passaggio attraverso il filtro di selettività, i legami che legano lo ione alle molecole d'acqua del dell'anello di solvatazione devono essere sostituiti da simili legami con gli atomi di ossigeno dei residui carbonilici degli amminoacidi che costituiscono il filtro di selettività.

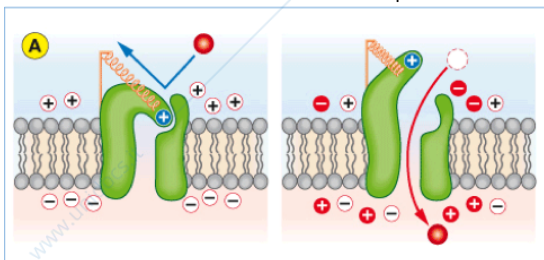
FILTRO DI SELETTIVITÀ. In generale per molti canali ionici (come, ad esempio, nel caso di quelli voltage-dipendenti) ogni subunità comprende diversi segmenti transmembrana collegati da anse intracellulari ed extracellulari. Ai fini della costituzione del filtro di selettività, riveste particolare interesse l'ansa tra il segmento 5 e il segmento 6. Quest'ansa, detta anche ansa P (poro), è rivolta verso l'interno della molecola, affondata nello spessore della membrana. L'organizzazione a cerchio di quattro anse P contribuisce a formare la parete interna del poro come una sorta di imbuto molecolare, la cui porzione più stretta rappresenta il filtro di selettività.

GATING. La maggior parte dei canali ionici ha la facoltà di passare, in risposta ad un segnale adeguato, da uno stato aperto, in cui è ammesso il passaggio degli ioni, ad uno stato chiuso, in cui gli ioni non possono transitare. In tal modo l'intensità di flusso può essere finemente regolata. Il modello più semplice che possa spiegare questa transizione di stato prevede la presenza di una «porta» o gate posizionata nella porzione del canale dove fluiscono gli ioni. Il gate è costituito da una propaggine molecolare del canale capace di

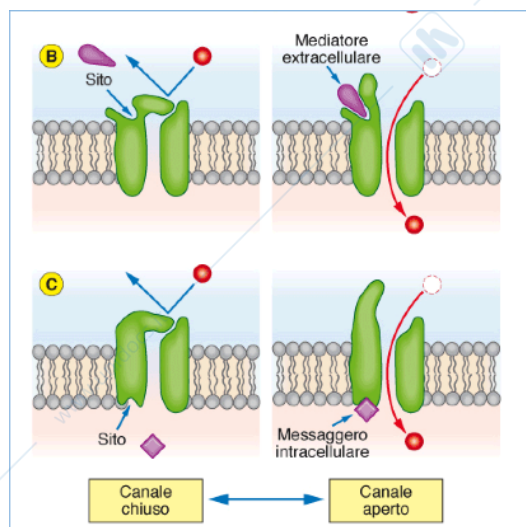
FISIOLOGIA CELLULARE

muoversi sul suo punto di attacco al resto della proteina, in modo da occludere o lasciare pervio il lume del canale. Si conoscono cinque categorie generali di «gated channels» distinte in base allo specifico meccanismo di gating: canali controllati dal voltaggio, canali controllati dal ligando; canali controllati dalla sollecitazione meccanica; canali controllati dalla temperatura; canali controllati dalla luce.

CANALI VOLTAGGIO-DIPENDENTI. Passano dallo stato chiuso allo stato aperto e viceversa in seguito a variazioni della differenza di potenziale elettrico a cavallo della membrana. Alla variazione del potenziale elettrico di membrana corrisponde una variazione del campo elettrico all'interno della membrana. Si ritiene, quindi, che il gate di questi canali sia dotato di carica elettrica che risente della forza (attrattiva o repulsiva) esercitata dalla variazione di campo elettrico all'interno della membrana.



CANALI LIGANDO-DIPENDENTI. Passano dallo stato chiuso allo stato aperto in seguito al legame di particolari molecole «messaggere» (ligandi) ad uno specifico sito recettoriale del canale, sito che può trovarsi sul lato extracellulare o sul lato intracellulare. In seguito a questo legame, la struttura del canale subisce una serie di cambiamenti conformazionali che alla fine determinano il movimento del gate dalla posizione di chiusura a quella di apertura (o viceversa quando il ligando si stacca dal sito recettoriale).



CANALI MECCANO SENSIBILI. I canali meccano-sensibili (o sensibili alle sollecitazioni meccaniche) sono generalmente dotati di una porta connessa ad una struttura citoscheletrica che la apre quando sopraggiunge una deformazione della superficie cellulare. Questi canali sono alla base di processi fisiologici quali la percezione della pressione sulla pelle (senso del tatto), delle vibrazioni dell'aria (senso dell'udito) e la proprioccezione (es. la percezione dello stato di tensione muscolare).

CANALI IONICI SENZA PORTA. Tutte le cellule sono dotate di canali ionici che sono sprovvisti di porta «non gated channels». Tali canali si trovano sempre nello stato aperto. Essi conferiscono alla membrana una conduttività di base che è una componente fondamentale per la genesi del potenziale di membrana in tutte le cellule. Il flusso ionico che passa attraverso i canali non-gated è denominato leakage (perdita), perché tende a dissipare i gradienti ionici presenti a cavallo della membrana. Sono conosciuti vari tipi di canali di leakage: canali del Na⁺ (detti anche eputeliali), canali del K⁺ (detti anche 2P), canali del Cl⁻, canali del Ca²⁺ (presenti, ad esempio, sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico).

FISIOLOGIA CELLULARE

ECCITABILITÀ CELLULARE

Con questa terminologia stiamo ad intendere la capacità delle cellule di rispondere a degli stimoli adeguati nell'organismo. Esistono principalmente due tipologie di cellule eccitabili, come abbiamo già detto i neuroni e le cellule muscolari. i neuroni generano, trasmettono e vanno a modulare gli impulsi. la caratteristica delle cellule nervose e delle cellule muscolari è quella di generare un potenziale di equilibrio che viene definito anche come potenziale di riposo. il potenziale di riposo presenta le seguenti caratteristiche: è impermeabile a tutti gli ioni, presenta canali passivi K^+ , non possono uscire dei soluti con una carica negativa e questo perché gli anioni sono delle molecole troppo grandi. nella nostra membrana esistono anche dei canali passivi ovvero dove non c'è alcun consumo di energia e sono proprio specifici per lo ione sodio. la nostra membrana ha uno strato lipidico che non permette un attraversamento di cariche elettriche, ma anche delle proteine canale che invece vengono attraversate da varie cariche elettriche. la nostra membrana è paragonabile ad un circuito elettrico ed è costituito da una capacità ed una resistenza, se mettiamo delle cariche elettriche positive la nostra cellula avrà una variazione del suo potenziale di riposo in senso positivo quindi avverrà una debole depolarizzazione della membrana; se invece mettiamo delle cariche negative avremo una deflessione verso il basso e quindi una variazione del potenziale di membrana ancora più negativo quest'ultimo fenomeno viene definito iperpolarizzazione. A questo punto è giusto definire due tipologie di potenziali, abbiamo un potenziale elettrotonico ovvero quelli che raggiungono una soglia, sono dei potenziali più lenti direttamente proporzionali all'intensità di corrente; e poi il potenziale d'azione, ovvero una risposta attiva che viene definita tutta o nulla molto rapida e possiedono la caratteristica di depolarizzarsi fino a far diventare l'interno della membrana positivo. il potenziale d'azione provoca l'apertura di due tipologie di canali voltaggio dipendenti: un canale voltaggio dipendente per il sodio e un canale voltaggio dipendente per il potassio. durante lo sviluppo di un potenziale d'azione ci si trova nel cosiddetto periodo refrattario assoluto e anche se viene stimolata la cellula non si è in grado di poter rispondere contemporaneamente ad un'altro stimolo. al periodo refrattario assoluto segue il periodo refrattario relativo quest'ultimo avviene durante la fase di ripolarizzazione dove la cellula potrà rispondere generando un nuovo potenziale d'azione nel momento in cui lo stimolo fosse molto più ampio. il potenziale d'azione e nelle cellule nervose si genera abitualmente a livello del monticolo assonico. le cellule nervose sono costituite da un corpo cellulare che viene definito anche come soma e all'interno abbiamo un nucleo e una serie di prolungamenti che prendono il nome di dendriti, dai quali la cellula riceve delle informazioni. Un ulteriore prolungamento viene definito invece assone e serve appunto a generare il potenziale d'azione condurlo e trasmetterlo a tutte le altre cellule. L'assone è ricoperto da una guaina mielinica e la guaina mielinica è costituita da cellule della glia, che si avvolgono attorno all'assone e in questo modo lo ispessiscono tramite uno strato lipidico e quindi l'assone è elettricamente isolato. la guaina si interrompe solo a livello dei nodi di Ranvier. il concetto fondamentale che dobbiamo tenere in considerazione è che il nostro potenziale d'azione una volta che è stato generato deve viaggiare lungo l'assone per poter trasportare queste informazioni e comunicarle poi alle altre cellule; la conduzione dell'impulso elettrico può avvenire in due modi principalmente: punto per punto, ovvero una condizione molto lenta quindi abbiamo il sodio che entra, il potassio che esce e questo tipo di conduzione è presente negli assoni non mielinizzati; l'altra modalità invece è quella saltatoria, ovvero una tipologia di conduzione che è presente negli assoni che sono invece mielinizzati, ed in questo caso il sodio entra da una parte, viene trasportato lungo l'assone e poi rimandato all'esterno, lo stesso vale anche per il potassio, quando il sodio entra, il potassio esce e rientrerà poi al nodo successivo. quindi la velocità di conduzione dell'impulso dipende, non solo dalla presenza o meno della guaina mielinica, ma anche dalla grandezza dell'assone stesso, infatti più è grande l'assone e più velocemente verrà condotta e l'informazione alle nostre cellule.

SINAPSI

Il mezzo attraverso il quale due neuroni comunicano tra loro. ELETTRICHE i due neuroni per comunicare sono legati uno all'altro, quindi la corrente passa direttamente da uno all'altro. I due neuroni sono a diretto contatto grazie alle gap junction, si ha continuità citoplasmatica, il flusso è bidirezionale. CHIMICA i due

FISIOLOGIA CELLULARE

neuroni per entrare in comunicazione convertono l'impulso di corrente in un segnale chimico, il neurotrasmettitore, quest'ultimo si lega al neurone successivo, e genera in questo un flusso di corrente. Non si ha continuità citoplasmatica (fessura sinaptica), il flusso è unidirezionale. Quando arriva un impulso di corrente, potenziale d'azione, questo fa aprire i canali dipendenti del Ca, esso entra all'interno della terminazione sinaptica, il Ca porta il rilascio di neurotrasmettitori, che si trovano nelle vescicole, legandosi a queste vescicole il Ca fa in modo che per esocitosi queste vescicole rilascino il neurotrasmettitore nella fessura sinaptica. Il neurotrasmettitore si va legare sui recettori che si trovano sulla cellula post-sinaptica e fa comparire un potenziale post-sinaptico che può essere eccitatorio (depolarizza la membrana post-sinaptica) o inibitorio (iperpolarizza la membrana post-sinaptica).

NEUROTRASMETTITORI

Precedentemente abbiamo parlato della sinapsi chimica, che avviene tramite il rilascio da parte del neurone trasmittente di neurotrasmettitori che vengono liberati nella fessura sinaptica e successivamente ricevuti dal neurone ricevente. I neurotrasmettitori possono essere eccitatori o inibitori a seconda di cosa innescano nel neurone ricevente; un neurotrasmettitore eccitatorio renderà il neurone ricevente eccitatorio, mentre un neurotrasmettitore inibitorio renderà il neurone ricevente inibitorio. il neurotrasmettitore eccitatorio più frequente nel sistema nervoso centrale è il glutammato, il quale genera delle sinapsi dette glutammatergiche, che è che sono generalmente assodendritiche. di solito i neuroni eccitatori sono di proiezione ad assoni lungo. il neurotrasmettitore inibitorio più frequente è invece il GABA, acronimo di acido gamma aminobutirrico e che genera delle sinapsi dette gabaergiche. Spesso le sinapsi sono asso somatiche e generate da interneuroni, ossia neuroni a circuito locale. Queste regole non sempre sono valide, esistono anche interneuroni eccitatori glutammatergici, entrambi questi neurotrasmettitori sono comunque degli aminoacidi. esistono altri tipi di neurotrasmettitori costituiti da piccole molecole spesso derivate da aminoacidi: la dopamina che deriva dall' aminoacido tirosina, la carenza di dopamina è la causa della malattia di Parkinson; la noradrenalina è un neurotrasmettitore presente in alcuni neuroni del tronco dell'encefalo che costituiscono il locus coeruleus è inoltre un neurotrasmettitore di una parte del sistema nervoso autonomo; l'acetilcolina il neurotrasmettitore della giunzione neuromuscolare ed è molto usato anche nel sistema nervoso autonomo; la serotonina è un neurotrasmettitore derivato dall' aminoacido triptofano avrebbe un ruolo nella genesi della depressione. Oltre ai neurotrasmettitori di cui abbiamo parlato spesso definiti classici, esistono molti neurotrasmettitori costituiti da catene di aminoacidi si tratta cioè di peptidi. I neurotrasmettitori peptidici spesso definiti neuropeptidi a volte coesistono in un neurone con un neurotrasmettitore classico, svolgendo quindi una funzione di modulazione della sinapsi mentre il neurotrasmettitore classico assicura la trasmissione veloce dei segnali. I principali neuropeptidi sono la colecistochina, la somatostatina e il neuropeptide γ . Quindi abbiamo visto che nelle sinapsi chimiche il neurone trasmittente rilascia neurotrasmettitori che vengono ricevuti dal neurone ricevente, come vengono ricevuti i neurotrasmettitori attraverso appositi recettori, che catturano i neurotrasmettitori che si trovano nella fessura sinaptica e li ricevono all'interno della membrana postsinaptica. (come delle piccole porticine viola che si trovano appunto nella membrana post-sinaptica) Abbiamo visto che esistono moltissimi neurotrasmettitori come per esempio il glutammato, il GABA, l'acetilcolina, quindi possiamo immaginare che esistano anche molti ricettori, in effetti per ogni neurotrasmettitore ci sono diversi tipi di recettore e la sua funzione può cambiare a seconda del tipo di recettore cui si lega sulla membrana post-sinaptica. Il tipico esempio è rappresentato dal glutammato che può avere diversi tipi di recettori: ionotropici, cioè dei canali ionici, legati come i recettori AMPA e NMDA; metabotropici, cioè non accoppiati a un canale ionico. Ricapitolando nella sinapsi chimica il passaggio di informazioni avviene grazie ai neurotrasmettitori; i neurotrasmettitori vengono rilasciati nello spazio sinaptico e captati dai recettori del neurone post-sinaptico; i neurotrasmettitori possono essere eccitatori o inibitori, ci sono neurotrasmettitori classici e i neurotrasmettitori peptidici per ogni neurotrasmettitore ci sono diversi tipi di recettori.

IL SANGUE

FISIOLOGIA CELLULARE

È un tessuto connettivo liquido in continuo movimento. Il movimento del sangue avviene grazie a una pompa che è il cuore, che appunto lo spinge all'interno dei vasi sanguigni, cioè le arterie, le vene e i capillari. Noi mediamente possediamo circa 5 litri di sangue e questo volume resterà sempre costante, perché il circuito all'interno del quale il sangue circola è un circuito chiuso.

Le funzioni del sangue:

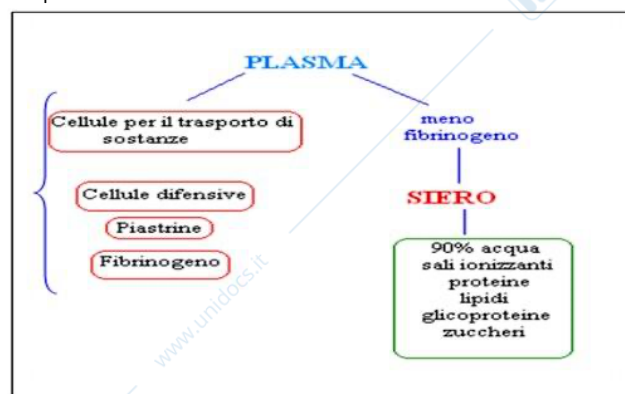
- Il trasporto dei gas respiratori, come ossigeno, anidride carbonica; trasporto delle sostanze nutritive; trasporto dei farmaci e allontanamento dei prodotti rifiuto; trasporto degli ormoni e anche sali minerali.
- La difesa che svolge contro tutti gli agenti che potrebbero danneggiarci, quindi agenti patogeni batteri, dei funghi ecc.
- La termoregolazione.
- La riparazione di eventuali vasi che dovessero subire dei danni.

Il sangue è formato da due componenti principali, che saranno una parte liquida che chiamiamo plasma che rappresenta circa il 55% del nostro sangue, la restante parte è quella la parte detta corpuscolata costituita da globuli Rossi, globuli bianchi e piastrine. Se poi al plasma noi sottraiamo delle componenti che sono quelle responsabili della coagulazione sanguigna il plasma lo definiamo siero. Il plasma rappresenta circa il 55% del nostro sangue è formato fondamentalmente da acqua, ma oltre ad acqua ovviamente conterrà anche una frazione lipidica, degli ormoni, delle proteine, molto importante tra le proteine è l'albumina, che è maggiormente presente nel plasma ed è fondamentale per mantenere quella che si chiama la pressione oncologica del sangue, cioè grazie a questa sono possibili gli scambi di liquidi attraverso le membrane quindi dei capillari. Tra una componente corpuscolata dicevamo le principali cellule sono i globuli Rossi, queste sono cellule che hanno la forma di dischi di biconcavi, caratterizzati dal fatto di non possedere nucleo. Una volta che diventano cellule mature e queste cellule saranno prodotte partendo dalle cellule staminali che abbiamo a livello del midollo osseo. La loro vita è di circa 100-120 giorni. La caratteristica dei globuli Rossi è quella di trasportare i gas respiratori grazie alla presenza di una proteina che è l'emoglobina. I globuli bianchi vengono suddivisi in tre sottogruppi, cioè i granulociti che intervengono soprattutto durante un processo infiammatorio, i monociti detti anche i macrofagi che invece tendono a distruggere e fagocitare gli agenti patogeni, i linfociti che invece rappresentano una delle cellule fondamentali del nostro sistema immunitario perché producono gli anticorpi andando praticamente a bloccare le azioni di proteine estranee, gli antigeni e inoltre riescono a svolgere un effetto di memoria, riuscendo quindi a mantenere un ricordo di un'infezione precedente. Le piastrine sono quelle frazioni cellulari che hanno il compito di chiudere eventuali lesioni dei vasi del sangue formando dei grumi che ostruiscono e fermano appunto la fuoriuscita del sangue.

PLASMA

Rappresenta la parte liquida del sangue se quest'ultimo è reso incoagulabile mediante l'aggiunta di anticoagulanti. Il plasma differisce dal siero che rappresenta la frazione liquida dopo che il sangue è coagulato: esso è plasma privato del fibrinogeno e dei fattori II, V ed VIII della coagulazione. Il principale costituente del plasma è l'acqua che rappresenta circa il 90%. Tale percentuale è abbastanza costante anche se condizioni particolari come la sudorazione profusa, vomito, diarrea, ingestione di liquidi possono influenzarla. La percentuale rimanente (circa il 10%) è costituita da una quantità di

sostanze organiche ed inorganiche di varia natura, dimensioni e proprietà disperse nella fase acquosa.



FISIOLOGIA CELLULARE

PROTEINE PLASMATICHE Le proteine plasmatiche rappresentano il 6-7% del plasma e sono il costituente plasmatico più importante. Trattandosi appunto di proteine, esse sono costituite da lunghe catene di amminoacidi legato tra loro mediante legami peptidici (struttura primaria) che presentano anche una struttura secondaria (legami a idrogeno tra atomi del "backbone"), una struttura terziaria (legami deboli tra le catene laterali degli amminoacidi) e, talvolta, anche una struttura quaternaria (legami deboli di interazione tra più subunità della stessa proteina).

Le funzioni delle proteine plasmatiche sono:

- Regolano gli scambi idrici nei capillari (esercitano una pressione colloidosmotica)
- Mantengono il pH sanguigno: creano sistemi tampone
- Contribuiscono alla viscosità del sangue
- Fungono da trasportatori: trasportano sostanze fisiologiche, come gli ormoni, ma anche sostanze farmacologiche.
- Intervengono nella coagulazione: fattori della coagulazione intervengono nel processo di emostasi.
- Intervengono nei processi immunitari: anticorpi, fattori del complemento, citochine...
- Fungono da riserva amminoacidica: in caso di digiuno estremo, prima di digerire i muscoli, l'organismo accede alle proteine plasmatiche per ottenere energia e amminoacidi.

L'ALBUMINA è la proteina plasmatica più abbondante, infatti rappresenta il 60% delle proteine totali. Il suo peso molecolare è il più basso di tutti (65 KDa), perciò in elettroforesi è rappresentata dalla banda più vicina al polo positivo. Le sue funzioni sono differenti: - Carrier/trasportatore di sostanze fisiologiche, soprattutto ormoni steroidei (idrofobi) e bilirubina (sostanza prodotta durante il metabolismo dell'emoglobina ma tossica a livello del sistema nervoso centrale); - Carrier di farmaci, come la penicillina e l'acido acetil salicilico (aspirina); - Fondamentale per il mantenimento della pressione colloidosmotica (mantenimento di liquidi all'interno del plasma).

LE GLOBULINE rappresentano una famiglia di proteine suddivisa in sottogruppi che presentano caratteristiche simili (migrano insieme nel campo elettroforetico). - Le α 1-globuline comprendono glicoproteine e lipoproteine. Le più importanti sono: HDL (High Density Lipoprotein, lipoproteine ad alta densità \approx colesterolo "buono", perché presenta un'alta densità di proteine e per questo viene indirizzato al fegato per essere smaltito), globulina legante il cortisolo (ormone prodotto dalla corticale della surrenale in risposta allo stress), globulina legante la tiroxina (ormone prodotto dalla tiroide) e la globulina legante la vitamina B12 (liposolubile). - Le α 2-globuline comprendono: aptoglobina (lega l'emoglobina libera), ceruloplasmina (enzima), protrombina (proteina della coagulazione), eritropoietina (ormone che stimola il processo di eritropoiesi, ovvero la sintesi dei globuli rossi). - Le β -globuline (β 1 e β 2) comprendono: LDL (Low Density Lipoprotein, lipoproteine a bassa densità = colesterolo "cattivo", perché rimane in circolo e si può accumulare nei vasi), trasportatori di trigliceridi, vitamine liposolubili, Cu, Fe. - Le γ -globuline comprendono le immunoglobuline (anticorpi).

IMMUNOGLOBULINE: IgA: sono presenti sulle mucose e nelle secrezioni esterne (ad esempio nella saliva, lacrime, secrezioni genitourinarie, muco intestinale e bronchiale, colostro e latte materno) e sono la prima barriera che ci protegge contro le infezioni, impedendo a virus e batteri di entrare nel nostro organismo;

IgD: hanno certamente un ruolo molto importante nei meccanismi della risposta immunitaria;

IgE: vengono prodotte dall'organismo per proteggerci dai parassiti (ad esempio dai vermi intestinali) e giocano un ruolo di primo piano nelle reazioni allergiche;

IgG: sono le immunoglobuline più presenti nel sangue e le più importanti per la difesa dai microbi. Gli anticorpi IgG vengono cercati in laboratorio per capire se il paziente è stato precedentemente infettato con un determinato virus o batterio. La presenza di IgG specifiche per un determinato microrganismo indica che

FISIOLOGIA CELLULARE

il paziente è venuto a contatto con l'antigene di un determinato microrganismo. In altre parole, la presenza di anticorpi IgG diretti contro un virus come il SARS-Cov-2 ci dice che quel paziente si è infettato con il SARS-Cov-2. In qualche caso il paziente già lo sa perché ha avuto sintomi e un tampone positivo. In molti altri casi non si è nemmeno reso conto di essersi infettato: ha avuto un'infezione asintomatica;

IgM: sono le prime a comparire nel sangue in risposta a un'infezione da virus o da batteri. Hanno un ruolo molto importante nelle difese immunitarie. Proprio perché compaiono molto precocemente, gli anticorpi IgM vengono usati in laboratorio per stabilire se il paziente ha o meno una infezione in corso, quindi in fase acuta.

IL FIBRINOGENO è una importante proteina coinvolta nella cascata della coagulazione perché è quella che va a formare lo "scheletro" del coagulo, ovvero la fibrina. Si evidenzia tra la zona β e la zona γ quando si va a fare un'elettroforesi di un campione di plasma (PM= 400 kDa).

La concentrazione totale delle proteine plasmatiche può variare in seguito a situazioni patologiche:

- possono aumentare in soggetti disidratati. - possono diminuire a causa di una loro insufficiente produzione (patologia epatica) o a causa di una loro perdita con le urine (patologia renale).

GLOBULI ROSSI

I globuli rossi (o eritrociti) sono le cellule più numerose del sangue: circa 4-6 milioni/mm³. Essi sono chiamati anche emazia. Nell'uomo e in tutti i mammiferi, gli eritrociti sono privi di nucleo e hanno la forma di una lente biconcava: il diametro massimo è di circa 7-8 μm . I globuli rossi sono ricchi di emoglobina, una proteina capace di legarsi in modo labile all'ossigeno. Quindi, queste cellule sono incaricate di rifornire di ossigeno i tessuti e in parte di recuperare l'anidride carbonica che essi producono come scarto. La maggior parte della CO₂ è tuttavia trasportata dal plasma, sotto forma di carbonati in soluzione. Gli eritrociti hanno una vita media di 120 giorni. Giunti al termine della loro vita, essi vengono trattenuti dalla milza e fagocitati dai macrofagi.

PIASTRINE

La principale funzione delle piastrine, o trombociti, è di fermare la perdita di sangue nelle ferite (emostasi). A tale scopo, esse si aggregano e liberano fattori che promuovono la coagulazione del sangue. Fra queste c'è la serotonina che riduce il calibro dei vasi lesionati e rallenta il flusso ematico, la fibrina che intrappola cellule e forma il coagulo. Anche se appaiono di forma tondeggianti, le piastrine non sono propriamente delle cellule. Il loro diametro è di circa 2-3 μm , quindi sono più piccole degli eritrociti. La loro densità nel sangue è di 200000-300000/mm³.

LEUCOCITI

I leucociti, o globuli bianchi, sono incaricati della difesa dell'organismo. Nel sangue essi sono assai meno numerosi dei globuli rossi. La densità di leucociti nel sangue è di 5000-7000/mm³. I leucociti si dividono in due categorie: granulociti e cellule linfoidi (o agranulociti). I granulociti si distinguono dunque in neutrofili, eosinofili (o acidofili), basofili. Le cellule linfoidi, invece, si distinguono in linfociti e monociti. Ciascun tipo di leucocita è presente nel sangue in proporzioni diverse: granulocita neutrofilo 50-70% - granulocita eosinofilo 2-4% - granulocita basofilo 0,5-1% - linfocita 20-40% - monocita 3-8%.

GRUPPI SANGUIGNI ABO

Le differenze tra i gruppi sanguigni sono dovute a frammenti di proteine che vengono esposte sulla superficie del globulo rosso. Il gruppo A presenta solo glicoproteine di tipo A, il gruppo B di tipo B, il gruppo AB entrambi i tipi mentre il gruppo 0 non presenta nessuna delle glicoproteine. Queste proteine sono dette antigeni per il fatto di essere riconosciute dal sistema immunitario. Il nostro sistema immunitario, sempre

FISIOLOGIA CELLULARE

pronto ad attaccare fattori estranei, non si attiva se riceviamo sangue del nostro stesso gruppo ma scatena un'immediata reazione se riceviamo sangue di un gruppo sanguigno differente (agglutinazione). Esiste poi il fattore Rh, un altro antigene che può essere presente sulla superficie dei globuli rossi. In sua presenza il sangue risulterà Rh+, altrimenti Rh-.

EMOSTASI

L'emostasi è la normale risposta fisiologica del corpo per la prevenzione e l'interruzione del sanguinamento/emorragia. Comporta il blocco di qualsiasi lesione vascolare. In generale, aiuta a garantire la fluidità del sangue e l'integrità dei vasi sanguigni. Anomalie nell'emostasi possono causare sanguinamento (emorragia) o coaguli di sangue (trombosi).

L'emostasi è un processo in 3 fasi.

- Emostasi primaria: 1) contrazione vascolare locale (per ridurre il flusso di sangue al sito della lesione), 2) formazione di un tappo di piastrine.
- Emostasi secondaria o coagulazione del plasma, che comporta l'interazione tra numerosi fattori e inibitori.
- Fibrinolisi: un processo che rimuove il coagulo una volta ripristinata l'integrità dei vasi sanguigni.

In presenza di una lesione in un vaso sanguigno, la prima priorità (emostasi primaria) è quella di "tappare" questa lesione. I principali attori nel sangue sono le piastrine e il fibrinogeno: questi reagiscono insieme e bloccano la lesione con la formazione di un tappo piastrinico.

Anomalie nella coagulazione

I problemi di coagulazione vengono diagnosticati mediante l'esame di laboratorio del processo di coagulazione del sangue, utilizzando un test globale (tempo di coagulazione), un test analitico (osservando specificamente i diversi componenti della coagulazione) o una "conta ematica" (la quantità di emoglobina e il numero di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine per millimetro cubo di sangue). Alcuni di questi test possono anche essere usati per misurare l'effetto di un trattamento anticoagulante somministrato per trattare o ridurre il rischio di trombosi. L'attività di Diagnostica Stago è quella di sviluppare e progettare le attrezzature e i diversi metodi di test utilizzati in laboratorio per misurare e consentire una migliore comprensione della coagulazione/emostasi.

COAGULAZIONE DEL SANGUE

L'emostasi è il meccanismo che consente all'organismo di interrompere la fuoriuscita di sangue da un vaso lesionato. Questo processo prevede la coagulazione del sangue. Nell'organismo esistono dei meccanismi di controllo per limitare la coagulazione e dissolvere i coaguli non più necessari. I malfunzionamenti di tali sistemi (sanguinamento eccessivo o coagulazione eccessiva) saranno entrambi rischiosi. In presenza di difetti della coagulazione perfino una minima lesione di un vaso sanguigno può causare una grave perdita di sangue (Emofilia)*. In caso di coagulazione eccessiva i vasi di piccolo calibro possono essere ostruiti da coaguli. L'ostruzione di arterie cerebrali potrà causare un ictus cerebrale, mentre a livello cardiaco un infarto

delle arterie coronarie. Altamente rischiosi sono anche i coaguli provenienti dalle vene delle gambe, della pelvi o dell'addome che risalendo possono giungere fino ai polmoni, ostruendo le arterie principali (embolia polmonare). L'EMOSTASI necessita: Restringimento dei vasi sanguigni (vasocostrizione); Attività delle piastrine che favoriscono la coagulazione del sangue; Attività delle proteine ematiche che collaborano con le piastrine nel processo di coagulazione (fattori della coagulazione). Fattori legati alle piastrine: Appena la parete di un vaso subisce un danno le piastrine aderiscono tramite una proteina alla zona lesionata; successivamente il collagene e la trombina intervengono per far aderire le piastrine tra di loro formando una

FISIOLOGIA CELLULARE

maglia che tampona la lesione. Fattori legati ai vasi sanguigni: Un vaso lesionato si contrae, così che il sangue scorra più lentamente dando inizio alla coagulazione. Allo stesso tempo, il sangue accumulatosi all'esterno del vaso (ematoma) ne comprime le pareti, prevenendo un ulteriore sanguinamento. Fattori della coagulazione del sangue: I fattori della coagulazione del sangue sono più di una dozzina (prodotti principalmente dal fegato) e interagiscono in una complessa serie di reazioni chimiche che, alla fine, generano trombina. La trombina converte il fibrinogeno, presente normalmente, in lunghi filamenti di fibrina che si dipartono dalle piastrine aggregate e formano una rete che intrappola altre piastrine e globuli rossi. I filamenti di fibrina contribuiscono a mantenere ben chiusa la lesione della parete vascolare.