

Fisiologia

Scienza che studia il funzionamento degli organismi viventi in condizioni normali. È una scienza sperimentale dove una determinata affermazione ha valore scientifico solo quando è possibile dimostrare che è vera (verifica sperimentale).

I metodi impiegati si basano sull'osservazione obiettiva e sulla riproducibilità dei dati.

Il metodo scientifico è organizzato in una sequenza di passaggi:

- Osservazione di un fenomeno
- Formulazione di un'ipotesi
- Esecuzione dell'esperimento
- Raccolta dei dati (per trarre una conclusione che accetta o respinge l'ipotesi originale)
- Osservazione clinica (confrontare i risultati con quelli precedentemente ottenuti per trovare punti di incontro, confermare e spiegare eventuali discrepanze)
- pubblicazione

Livelli di organizzazione della materia vivente

Cellula: unità base della materia vivente

Tutte le cellule sono caratterizzate da un certo numero di processi che comprendono:

- **Assorbimento** (assunzione): capacità di prelevare dall'esterno le sostanze da utilizzare come fonte di energia e come materiale per la sintesi di nuove sostanze
- **Escrezione/secrezione**: capacità di eliminare nell'ambiente esterno i rifiuti metaboliti e di rilasciare le sostanze sintetizzate (enzimi, ormoni) perché siano utilizzate in altre parti del corpo
- **Metabolismo**: capacità di svolgere le reazioni chimiche, che immagazzinano energia (anaboliche, associate alla demolizione di sostanze) e che liberano energia (cataboliche, associate alla demolizione di sostanze)
- **Crescita e maturazione**: capacità di aumentare le proprie dimensioni mediante la formazione di nuove sostanze e di assumere funzioni di complessità crescente. A livello dell'organismo, la funzione dell'accrescimento è svolta anche mediante un aumento del numero delle cellule ed è modulata da specifici ormoni
- **Movimento**: capacità sia di muoversi nel proprio ambiente (per azione dei muscoli scheletrici e sotto il controllo del sistema nervoso) sia di produrre movimento di sostanze al proprio interno
- **Riproduzione**: capacità di dare vita a nuove cellule (divisione cellulare o mitosi) per provvedere al rinnovamento del patrimonio cellulare

Gruppi di cellule simili che presentano le stesse caratteristiche morfologiche e funzionali formano i tessuti.

I principali tipi di tessuto sono:

- **Tessuto epiteliale**: formato da cellule molto compatte. Ricopre le parti esterne del corpo e riveste le cavità, i condotti e gli organi. Ha funzione di protezione e assorbimento, filtro e secrezione di svariate sostanze. Attraverso le cellule epiteliali si verificano scambi di nutrienti, gas, acqua e soluti. Esistono diverse tipologie di epitelio che si formano in una precisa regione del corpo in base alla funzione che dovrà svolgere.
- **Tessuto connettivo**: formato da cellule disperse in grandi quantità di sostanza intercellulare, contenente fibre che conferiscono resistenza al tessuto (tendini) o elasticità (pareti delle arterie). Nelle ossa la sostanza intercellulare è calcificata, questo conferisce al tessuto capacità di sostegno e protezione. **È il tessuto più diffuso e la sua struttura determina in larga scala l'accrescimento.**
- **Tessuto muscolare**: ha la capacità di contrarsi grazie alla presenza delle miofibrille. Si distinguono tre tipi di tessuto muscolare: scheletrico, cardiaco e liscio. Il primo è un tessuto specializzato per la contrazione; esso è attaccato alle ossa ed è utilizzato per i movimenti coscienti e volontari. Il secondo (cardiaco) è presente solamente nelle pareti del cuore e ne produce i movimenti automatici di pompa. Infine, il tessuto muscolare liscio si trova negli organi cavi interni come i vasi sanguigni e ne determina contrazioni o rilasciamenti automatici (involontari).
- **Tessuto nervoso**: costituito essenzialmente da neuroni, cellule specializzate nel ricevere e condurre segnali elettrici a tutto l'organismo. Questi impulsi provocano risposte da parte degli effettori (muscoli e ghiandole), che sono coinvolti nel controllo delle funzioni dell'organismo.

Strutture formate da due o più tessuti disposti in modo tale da svolgere una funzione particolare sono denominate **organi**.

Un insieme di organi tra loro collegati, che svolgono unitamente una determinata funzione, dà origine ad un apparato.

Quattro apparati permettono di sostenere le esigenze di base della vita e sono definiti **apparati della vita vegetativa**. Essi sono responsabili di assunzione, trasformazione, assorbimento e distribuzione delle sostanze essenziali alle cellule e dell'eliminazione dei rifiuti del metabolismo, in modo da poter mantenere costante la composizione dell'ambiente interno.

- **Apparato digerente:** funzione principale è quella di scindere il cibo fino ad ottenere molecole utili e di riversarle, insieme a ioni ed acqua, nel torrente circolatorio rendendoli disponibili alle cellule. Rappresenta anche una via d'uscita per le sostanze di scarto.
- **Apparato respiratorio:** ha il ruolo di scambio bidirezionale dei gas, provvedendo all'assunzione di ossigeno e all'eliminazione di anidride carbonica
- **Apparato renale:** mantiene il volume e la composizione dei fluidi corporei ed escreta i prodotti di rifiuto provenienti dal metabolismo cellulare, oltre ad eliminare le sostanze presenti in eccesso.
- **Apparato circolatorio:** collega, attraverso i capillari, tutti i sistemi del corpo trasferendo alle cellule sostanze nutritive ed essenziali e rimuovendo i prodotti di rifiuto del metabolismo

Tre sistemi costituiscono la **vita di relazione**, cioè la capacità di interagire con l'ambiente.

- **Sistema nervoso:** principale sistema di comunicazione, di controllo e di regolazione. Raccoglie informazioni, le elabora e le interpreta inviando segnali elettrici alle strutture che devono eseguirle. Tali azioni possono essere conscie o inconscie. Il sistema nervoso, inoltre, è anche il centro di tutte le attività mentali quali: emozioni, pensiero, apprendimento e memoria.
- **Sistema muscoloscheletrico:** responsabile delle azioni, elaborate dal SN, che si esprimono sotto forma di movimento. La componente scheletrica funge sia da sistema di leve su cui agiscono i muscoli, permettendo dunque una varietà di movimenti, la stazione eretta e la locomozione, sia la protezione degli organi interni.
- **Sistema endocrino:** insieme al SN, controlla in modo più lento e duraturo (da minuti a settimane) l'attività di alcune cellule e organi mediante messaggeri chimici (ormoni), rilasciati nel sangue in risposta a stimoli specifici.

Altri due sistemi hanno **funzioni protettive**.

- **Sistema tegumentario:** forma una barriera protettiva e isolante dagli agenti esterni (traumi, microrganismi, radiazioni UV), contribuisce alla termoregolazione, facilita l'escrezione delle sostanze di rifiuto e funge da sistema di scambio unidirezionale di acqua.
- **Sistema immunitario:** protegge l'ambiente interno da virus, batteri, funghi e parassiti; rimuove le cellule ed i tessuti danneggiati morti; riconosce e rimuove le cellule anomale (come quelle neoplastiche).

Il **sistema riproduttivo** svolge funzioni a cavallo tra la vita vegetativa e quella di relazione, in quanto assicura la sopravvivenza dell'individuo attraverso il funzionamento di strutture e meccanismi che garantiscono l'omeostasi e, al contempo, favorisce la continuazione della specie mediante la produzione di ovociti e spermatozoi.

L'insieme di diversi apparati forma l'organismo, il livello più esteso.

Omeostasi

Dal greco *omoios*, uguale e *stasis*, stare.

Il termine indica tutti i processi che mantengono costanti le condizioni interne di cellule, tessuti, organi, sistemi, organismi, contrapponendosi ai cambiamenti delle condizioni esterne.

Tra i parametri che devono essere mantenuti omeostaticamente sono compresi:

- Le **concentrazioni degli ioni** nei vari compartimenti dell'organismo (controllo ionico)
- La **concentrazione dell'acqua** e di conseguenza quella degli ioni in essa disciolti (controllo osmotico)
- La **regolazione della temperatura corporea** (controllo termico)
- La **concentrazione dei composti organici** (proteine, lipidi, carboidrati) per il metabolismo (controllo energetico)

Meccanismi di controllo omeostatico

I meccanismi omeostatici avvengono a tutti i livelli di organizzazione della materia vivente. Essi assicurano l'omeostasi e agiscono mediante un costante monitoraggio delle variabili controllate e frequenti aggiustamenti, ogniqualvolta si verificano cambiamenti. Tali sistemi di controllo si possono suddividere in sistemi ad "anello aperto" ("predittivi" o "feedforward") e sistemi ad "anello chiuso" (o "a retroazione" o "feedback"), ma entrambi operano con la modalità della retroazione (feedback). Esso consiste in un effetto (deviazione di un parametro dal valore desiderato) prodotto da una determinata causa che innesca automaticamente una reazione che agisce sulla causa influenzando il processo che ha prodotto la deviazione, in modo da attenuarla o annullarla.

Gli elementi costitutivi di un circuito di feedback sono:

- **un sistema di sensori (recettori)**, che misura continuamente il valore del parametro controllato;
- **un centro di integrazione**, al quale giungono i segnali provenienti dai recettori, che vengono confrontati con un valore di riferimento (set point); se il valore rilevato si discosta dal set point, vengono generati comandi (nervosi e/o ormonali) diretti a degli effettori;
- **un sistema di effettori**, la cui attività, regolata dal centro di integrazione in risposta ai segnali ricevuti, modifica il valore della variabile controllata.

Esistono due punti di feedback: negativo (la variazione produce una risposta che attenua o elimina la variazione stessa) e positivo (la variazione produce una risposta che amplifica la variazione stessa).

Il sistema aperto si riferisce ad un segnale in ingresso che è indipendente da quello in uscita. I segnali di correzione, in questo caso, sono applicati in anticipo senza misurarne l'effetto. Questi sistemi vengono utilizzati quando il funzionamento del sistema è abbastanza prevedibile e non è richiesta una particolare precisione dei valori di uscita. L'organismo impiega meno frequentemente questi meccanismi di feedforward, che intervengono per indirizzare un processo prima che la variazione si verifichi (regolazione anticipativa). I meccanismi di controllo, inoltre, hanno memorizzato (meccanismi di apprendimento e memoria) la dinamica temporale di un processo e la utilizzano per controllarne in anticipo l'evoluzione. Sono ampiamente utilizzati nei meccanismi corticali e cerebellari, che agiscono sui riflessi posturali per il controllo della postura e del movimento. Questi meccanismi non implicano assolutamente la necessità di un controllo consapevole ("volontario"). Ad esempio, all'inizio del movimento, il sistema nervoso invia ai muscoli interessati un comando, già corretto sulla base delle esperienze passate sul comportamento del sistema muscolo-scheletrico. Ulteriori correzioni sono poi apportate durante l'esecuzione del movimento, mediante feedback negativo, sulla base del risultato che in quel momento il movimento sta ottenendo.

Nel caso del controllo ad anello chiuso, l'uscita è continuamente misurata e il suo valore è confrontato con una grandezza di riferimento (set point) attivando, successivamente, dei meccanismi correttivi ogni qualvolta ci sia una diversità fra l'uscita reale e quella voluta. Questa modalità è molto meno sensibile alle interferenze esterne e alle variazioni interne del sistema, perché le differenze sono prima misurate e poi compensate attraverso l'azione di regolatori sul sistema di input con lo scopo di riportare l'uscita al valore desiderato.

Questi meccanismi di controllo e regolazione omeostatica presuppongono l'intervento di almeno tre componenti:

- **recettore** (sensore): sensibile alle modificazioni della variabile controllata. I segnali provenienti dall'esterno si presentano attraverso varie forme di energia (stimoli fisici, chimici, elettromagnetici...), mentre quelli scambiati tra cellule sono di natura elettrica. I segnali sono raccolti da recettori sensoriali, i quali trasformano questi segnali in impulsi elettrici (traduzione) per trasmetterli al SNC, dove l'informazione è elaborata ed integrata;
- **centro di integrazione**: adesso arrivano i segnali provenienti dai ricettori, che sono confrontati con un valore di riferimento (set point); se il valore rilevato si discosta dal set point vengono generati comandi (nervosi e/o ormonali) diretti agli effettori, per dare luogo a una sensazione e/o una risposta. Quest'ultima può consistere in un'attività motoria (volontaria o involontaria) o in una variazione non cosciente dell'attività dei muscoli cardiaco o liscio viscerale o ancora della secrezione ghiandolare;
- **effettore**: la sua attività, regolata da centro di integrazione in risposta ai segnali ricevuti, modifica il valore della variabile controllata. Nella maggior parte dei casi i segnali sono di natura chimica recepiti da specifiche proteine di membrana (recettori), in grado di riconoscerli e decodificarli per introdurre delle modificazioni; anche per i segnali trasmessi dal SN è necessario una fase di conversione in segnale chimico.

Per questo motivo, anche una lieve variazione rispetto ai livelli considerati normali dall'organismo provoca una risposta da parte dei meccanismi omeostatici, che riportano le condizioni allo stato precedente.

I **meccanismi a feedback positivo**, invece, non hanno significato omeostatico. Essi, infatti, amplificano la deviazione una volta che si è verificata: quando la variabile devia dal suo valore di riferimento, il sistema reagisce con una risposta che va nella stessa direzione della deviazione, rendendola più ampia. Questo meccanismo, meno frequente del feedback negativo, è utilizzato per far avvenire, in modo rapidamente progressivo, processi che devono completarsi in tempi brevi. Per arrestarsi essi necessitano dell'intervento di un evento esterno (ossitocina causa contrazioni che non terminano fino a parto).

Guadagno di un sistema di controllo

Il grado di efficienza con il quale un sistema di controllo mantiene condizioni costanti è determinato dal **guadagno (G)** del feedback negativo.

Il guadagno del sistema si calcola:

$$G = \text{correzione/errore}$$

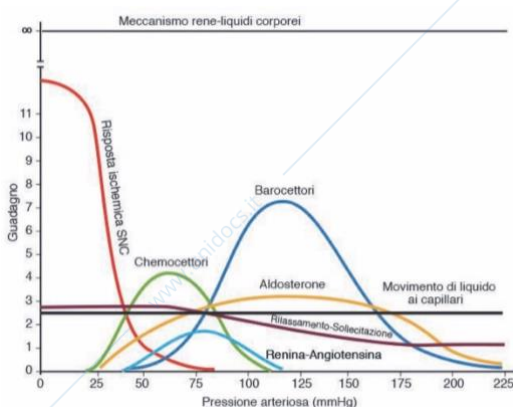
Esempio: pressione si alza di +60 mmHg, sistema di feedback determina una correzione di -20 mmHg, portando la pressione a +40 mmHg (60-20) definito errore. Il guadagno equivale quindi a $-20/+40 = -2$.

I vari meccanismi di controllo, dunque, operano con un certo margine d'errore, definito **guadagno del sistema di controllo**, espresso con un numero negativo.

QUANTO PIÙ ELEVATO È IL GUADAGNO, TANTO PIÙ IL SISTEMA È IN GRADO DI COMPENSARE LA DEVIAZIONE E MINORE È L'ERRORE.

Un **guadagno nullo** indica che il sistema di controllo non è in grado di compensare in alcun modo la perturbazione, mentre un **guadagno infinito** indica il completo annullamento della perturbazione (se correzione completa l'errore residuo è 0 e qualunque numero diviso 0 è uguale ad infinito).

(vedere immagini p. 10-11)



Il ruolo svolto dai singoli meccanismi regolatori a vari livelli pressori. A livelli normali il barocettore ha un guadagno molto più grande di tutti gli altri meccanismi nervosi, fisici, umorali; il suo intervallo, inoltre, copre uno spazio nel quale rientrano certamente le variazioni pressorie presenti in individui sani. Un caso particolare è il ruolo ricoperto dalla risposta ischemica del sistema nervoso centrale (reazione di Cushing), il cui guadagno è nullo fino a pressioni superiori a 70-75 mmHg, ma aumenta rapidamente quando la pressione scende al di sotto di 50 mmHg. Questa reazione ischemica costituisce un importantissimo meccanismo di difesa, che protegge le cellule cerebrali da improvvise diminuzioni del flusso sanguigno, perché questa reazione è provocata dall'abbassamento dell'effettiva pressione di perfusione del circolo cerebrale. Questo livello di pressione è molto pericoloso, perché tutti gli altri sistemi di controllo perdono praticamente ogni efficacia. Un tipo diverso di controllo della pressione arteriosa è affidato al meccanismo rene-liquidi corporei, che agisce con un guadagno infinito a qualunque livello di pressione e pertanto ricopre un ruolo fondamentale nel suo mantenimento, con un'azione lenta e continua, che prevale su tutti gli altri meccanismi di controllo (nervosi, fisici e umorali).

La figura riproduce una serie di curve che descrivono l'intervallo di tempo dei vari sistemi di controllo della pressione arteriosa. Si può notare che le regolazioni che comportano l'intervento del sistema nervoso hanno una latenza di pochi secondi, mentre i meccanismi fisici e umorali esprimono la loro attività solamente dopo pochi minuti o di ore. Il meccanismo rene-liquidi corporei è l'unico importante meccanismo che non presenta adattamento nel tempo. Al contrario, questo ha una latenza assai lunga, ma il suo guadagno aumenta progressivamente giorno dopo giorno, fino a diventare infinito; esso è quindi in grado di controllare il livello di pressione arteriosa a lungo termine cancellando gli effetti di perturbazioni croniche dell'apparato cardiovascolare, tendenti ad alterare la pressione.

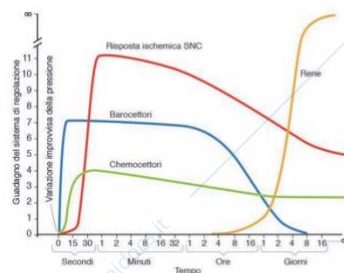


FIGURA 1.6. Grado di attività, espressa come guadagno di feedback, in funzione della sequenza temporale di differenti meccanismi di controllo della pressione arteriosa dopo un suo cambiamento improvviso. I meccanismi di controllo a breve termine (di natura nervosa) raggiungono il massimo guadagno in pochissimi secondi.

Il fenomeno dell'adattamento

Una caratteristica del funzionamento dei vari meccanismi si basa su una progressiva diminuzione del guadagno, quando una modificazione introdotta nel sistema controllato perdura invariata nel tempo (meccanismi regolatori perdono efficacia e si adattano alla nuova situazione senza riportarla a valori normali).

La realizzazione dei meccanismi omeostatici implica l'integrazione funzionale di diversi organi.

Ad esempio, il mantenimento del normale valore di liquido contenuto nell'organismo, è il risultato dell'azione combinata di:

- **reni**, che eliminano un determinato valore di acqua a seconda delle esigenze dell'organismo
- **apparato digerente**, attraverso cui l'acqua entra all'interno dell'organismo
- **sistema nervoso**, che genera lo stimolo a bere e secerne ormoni che agiscono sui reni
- **cute e vie respiratorie**, attraverso le quali l'acqua fuoriesce dall'organismo per evaporazione
- **apparato circolatorio**, che distribuisce l'acqua nelle diverse regioni dell'organismo

Da qui possiamo osservare che ogni aggiustamento attuato da un meccanismo ha effetto su altri meccanismi, i quali devono, in seguito a questo effetto, ripristinare a loro volta la situazione normale.

L'adeguato funzionamento dei meccanismi di controllo si riflette nella condizione di salute, mentre, lo stato di malattia, si instaura quando vi è il fallimento di uno o più meccanismi omeostatici o quando una data variabile si altera tanto da raggiungere livelli che eccedono la capacità di risposta dei meccanismi.

L'omeostasi, quindi, può essere definita come un equilibrio dinamico, regolato da sistemi di controllo, sia intercellulari che extracellulari, ai fini del mantenimento dell'integrità biochimica, strutturale e funzionale, che si realizza a tutti i livelli: cellulare, tissutale e dell'intero organismo.

COMPOSIZIONE DELL'ORGANISMO E COMPARTIMENTI IDRICI

I tre costituenti predominanti nell'organismo sono il **muscolo**, l'**osso** e il **grasso**.

In un individuo di corporatura media, infatti:

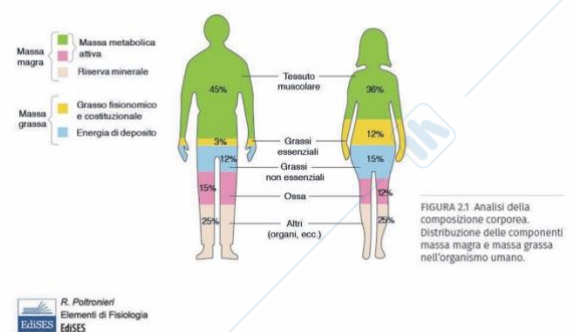
- il **muscolo** rappresenta circa il 40-50% del peso corporeo;
- il **grasso** circa il 20%;
- lo **scheletro**, compresi i componenti cellulari, organici e inorganici, il **midollo osseo**, la **cartilagine** e le **articolazioni** circa 14%;
- la **cute** 7%;
- **encefalo** 2%;
- **cuore** 0,6%;
- **reni** 0,6%

Esistono poi delle differenze sostanziali tra uomini e donne. Gli uomini possiedono maggiore massa corporea, ossea e muscolare, e minore massa grassa.

Il **modello bicompartimentale** considera il peso corporeo come la somma tra la massa grassa (15% del peso) e la massa magra (85%). La massa grassa corrisponde al tessuto adiposo e alle strutture lipidiche cellulari ed ha una densità di circa 0,9 g/ml. La massa magra, invece, ha una densità di circa 1,1 g/ml e comprende i muscoli scheletrici (40%), i muscoli non scheletrici e i tessuti magri (40%), lo scheletro (10-15%).

La **massa grassa**, poco idratata, si trova in due sedi di deposito. Il primo deposito, il **grasso essenziale**, è costituito da quello

contenuto nel midollo osseo, nel cuore, nei polmoni, nel fegato, nella milza, nei reni, nell'intestino, nei muscoli e nei tessuti ricchi di lipidi del SNC. Esso **non rappresenta una riserva energetica disponibile**, ma la sua presenza è fondamentale per le normali funzioni fisiologiche. Nella donna il grasso essenziale comprende anche il grasso specifico del sesso femminile (a livello delle ghiandole mammarie, cosce e fianchi), in quanto esso riveste una grande importanza durante la gravidanza e nelle funzioni ormono-dipendenti. Per questo motivo, il grasso essenziale è



maggiore (12%) nelle donne, mentre negli uomini raggiunge il 3-4%. È fondamentale che i valori di grasso essenziale non scendano sotto queste percentuali per garantire uno stato di buona salute.

Quando questo accade, ovvero quando la percentuale di grasso corporeo scende fino a ridursi alla sola quota di grasso essenziale, si registra una maggiore suscettibilità alle infezioni negli uomini ed amenorrea, spesso accompagnata da osteopenia, nelle donne. Negli atleti, invece, non deve mai essere inferiore al 5% negli uomini e all'11% nelle donne.

Il secondo deposito, il **grasso di deposito**, è costituito dall'accumulo di grasso nel tessuto adiposo. L'energia immagazzinata nel tessuto adiposo è composta da circa l'83% di grasso puro, il 2% di proteine e il 15% di acqua. Esso è concentrato a livello sottocutaneo, toraco-addominale (viscerale) e ha la funzione di proteggere gli organi interni dai traumi.

Uomini e donne hanno quantità simili di grasso di deposito (12% maschi e 15% femmine). Negli organismi sani la somma del grasso essenziale con quello di deposito è pari al 15-20% nei maschi e al 22-28% nelle femmine.

La **massa magra** rappresenta, invece, la quantità di massa corporea al netto della massa grassa (grasso di deposito). È molto idratata e può essere classificata come:

- **massa magra**, che comprende acqua (70%), proteine (21%), sali minerali (6%) e glicogeno (1%), oltre ad una piccola percentuale di grasso essenziale (2%).
- **massa magra alipidica**, che comprende tutto ciò che resta dell'organismo dopo averlo privato della sua componente lipidica

La massa magra include, quindi, sia i muscoli che i tessuti che formano gli organi interni, le ossa, i denti, i tendini, i connettivi e anche il grasso essenziale presente negli organi, nel SNC e nel midollo osseo.

Costituenti chimici

I principali elementi di natura organica presenti nel nostro organismo sono suddivisibili in quattro gruppi: proteine (16-19%), lipidi (13-17%), carboidrati (1%) e acidi nucleici (2%).

Le **proteine** svolgono una gamma di funzioni all'interno dell'organismo. In base alla funzione le proteine si suddividono in: enzimatiche (enzimi), di trasporto, contrattili, strutturali, di difesa (immunoglobuline o anticorpi), regolatrici.

I **lipidi** sono principalmente sottoforma di trigliceridi, colesterolo e fosfolipidi. I trigliceridi rappresentano un'importante riserva di energia, in grado di liberare una grande quantità di calorie. Il colesterolo e i fosfolipidi costituiscono invece due elementi strutturali fondamentali per le membrane, in quanto la loro presenza è essenziale per la sopravvivenza e il buon funzionamento delle cellule. Essi sono inoltre dei bioregolatori, in quanto entrano nella composizione di alcuni ormoni.

I **glucidi** rappresentano solo l'1% dei costituenti organici; tuttavia, sono molto importanti perché costituiscono una fonte di energia per organi e tessuti. Le funzioni che ricoprono sono: energetiche (glicogeno accumulato nel fegato e nei muscoli); strutturali (costituenti di molte molecole biologiche); regolatrici (recettori di membrana e regolatori di processi biologici).

Gli **acidi nucleici**, anche se presenti in minima quantità, sono fondamentali per la vita. L'acido nucleico più noto è il DNA, che contiene le informazioni genetiche. Esso, però, per svolgere adeguatamente le proprie funzioni si avvale di un altro acido nucleico, l'RNA.

Infine, vi sono i **sali minerali**. I principali presenti nel nostro organismo sono: calcio, fosforo, sodio, potassio, magnesio e ferro. Anche se alcuni di essi sono presenti in piccole concentrazioni all'interno dei liquidi corporei, è indispensabile mantenere i loro valori costanti, in quanto ognuno di essi è necessario per la produzione di proteine, ormoni, enzimi, coenzimi, a loro volta necessari per i processi vitali. Le loro funzioni sono numerose: calcio e fosforo, ad esempio, combinati insieme, concorrono alla formazione dello scheletro; il calcio, come ione, è un elemento fondamentale per la contrazione muscolare; il sodio e il potassio, inoltre, **lead (comandano)** la trasmissione dei segnali nervosi; il ferro è necessario per la sintesi dell'emoglobina e infine lo iodio per quella degli ormoni tiroidei.

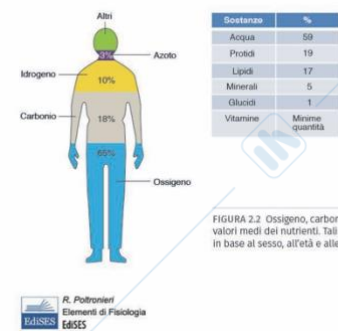


FIGURA 2.3 Ossigeno, carbonio, idrogeno, azoto e valori medi dei nutrienti. Tali percentuali cambiano in base al sesso, all'età e alle condizioni di salute.

Dal punto di vista molecolare e atomico l'**acqua** è il principale costituente cellulare e costituisce una percentuale molto elevata del peso corporeo (50-70% = 42-45L). Il tessuto in cui l'acqua è più abbondante è il cervello (85%), seguito dal sangue (80%), dai muscoli (75%), dalla cute (64%), dal tessuto connettivo (60%) e dalle ossa (30%), in quanto essa è particolarmente necessaria nei tessuti ad alta attività metabolica.

L'acqua contiene in soluzione diversi elettroliti e biomolecole organiche e, inoltre, in essa avvengono tutte le reazioni metaboliche. Per questo motivo è indispensabile che il suo volume e la composizione dei liquidi corporei si mantengano costanti mediante continui scambi di acqua e sostanze tra interno ed esterno dell'organismo e tra compartimenti interni (equilibrio dinamico).

Concentrazione di una soluzione

Per **soluzione** si intende un sistema omogeneo costituito da due o più elementi. L'elemento presente in maggiore quantità è detto *solvente*, quello in minore quantità *soluto*. La concentrazione può essere espressa in diversi modi. Il **volume** è solitamente espresso in Litri o i suoi sottomultipli (dL, mL).

La **quantità di soluto**, invece, può essere descritta in termini di peso (grammi (g) o mg), numero di ioni (equivalenti (Eq) o mEq), molecole in soluzione (moli (mol) o mmol), numero di particelle libere in soluzione (osmoli (osmol) o mosmol).

A seconda di come si sceglie di indicare la quantità di soluto e di solvente la concentrazione di una soluzione può essere espressa come:

- **peso/volume:** peso del soluto espresso in grammi nell'unità di volume (5 g/dL)
- **molare:** una mole è definita come $6,02 \times 10^{23}$ molecole di soluto (numero di Avogadro): quindi è un numero fisso di particelle di soluto, ma varia in massa da un soluto all'altro secondo il peso molecolare del soluto. Una soluzione che ha 1 mole di soluto per litro di soluzione (1 mol/L, o soluzione 1 M) contiene in 1 L un numero di g di soluto pari al suo peso molecolare. I liquidi biologici hanno concentrazioni molari dell'ordine del millesimo di mole (mM) (1M NaCl \neq 1 M glucosio)
- **equivalente:** concetto importante in fisiologia perché molti dei soluti si trovano sotto forma di particelle con carica elettrica (ioni). Le concentrazioni degli ioni si esprimono in equivalenti per litro (Eq/L). Il numero di Eq in una soluzione è uguale alla molarità dello ione per il numero delle cariche che lo ione trasporta. Quindi, mentre la mole è una quantità definita e costante di materia (pari al valore numerico della costante di Avogadro), l'equivalente è una quantità variabile, definita di volta in volta in funzione della tipologia di reazione chimica coinvolta. Il numero di equivalenti è comunque sempre un multiplo intero (1, 2, 3, ecc.) delle moli. Per gli ioni monovalenti, come sodio e potassio, una soluzione contenente 1 M è anche pari a 1 Eq/L; mentre per ioni divalenti, come il calcio, ogni mole corrisponde a 2 Eq; pertanto, una concentrazione di calcio di 1 M corrisponde a 2 Eq/L. Le soluzioni biologiche contengono ioni in concentrazioni relativamente basse, per cui sono espresse in mEq/L (1/1000 di equivalenti per litro).
- **osmolare:** le osmoli corrispondono al numero di particelle di soluto libere (osmoticamente attive) in 1 L di soluzione indipendentemente da natura, carica elettrica e dimensione del soluto. Una mole di glucosio, che si dissolve ma non si dissocia in soluzione, corrisponde a 1 osmole; mentre 1 mole di NaCl, che in soluzione è completamente dissociato, dà luogo a 2 osmoli.

I soluti contenuti nei liquidi biologici hanno concentrazioni relativamente basse, per cui si utilizzano le mOsm. In particolare, la normale osmolarità dei liquidi corporei è di circa 285-300 mOsm.

Compartimenti idrici

L'acqua svolge innumerevoli funzioni vitali; essa, infatti, è un ottimo solvente, regola il volume cellulare e la temperatura corporea, favorisce i processi digestivi, consente il trasporto dei nutrienti e la rimozione delle scorie metaboliche. Negli uomini rappresenta circa il 60% del peso corporeo, mentre nelle donne circa il 50%, in quanto esse possiedono maggiori riserve di tessuto adiposo, che, a differenza di quello muscolare, è povero di acqua (10%). Nei neonati tale percentuale arriva al 75%. L'acqua corporea è distribuita nei due principali compartimenti idrici dell'organismo: il **liquido intracellulare (LIC)** (40%) e il **liquido extracellulare (LEC)** (20%).

Il LIC è il mezzo in cui avvengono le reazioni chimiche del metabolismo cellulare, mentre il LEC circonda tutte le cellule, interponendosi tra di esse e l'ambiente esterno.



Figura 2.1 Rappresentazione schematica dei compartimenti idrici dell'organismo. La parete dei capillari sanguigni separa le due frazioni del liquido extracellulare: plasma e liquido interstiziale. Le membrane cellulari separano quest'ultimo dal liquido intracellulare. La linfa (in arancione) si considera parte del liquido interstiziale. Il liquido transcellulare, la cui composizione non è sottoposta a regolazione omeostatica, è contenuto nelle cavità sierose e nei lumi degli organi dei sistemi digerente, urinario e riproduttivo e delle ghiandole esocrine.

Luciano Zocchi
Principi di Fisiologia, II Ed.
Edises Università

Le composizioni del LEC e del LIC differiscono molto tra di loro, in quanto, sono separati da membrane cellulari, attraverso cui l'acqua passa liberamente, a differenza dei soluti, il cui passaggio è fortemente limitato e selettivo ed avviene solo attraverso proteine di trasporto specifiche per i diversi soluti.

Questa distribuzione disuguale tra i due ambienti è conseguenza dell'azione della pompa di membrana sodio/potassio ATPasi, che separa il sodio (Na^+), principale catione del LEC, bilanciato dal cloruro (Cl^-) e dal bicarbonato (HCO_3^-), dal potassio (K^+), principale catione del LIC bilanciato da proteine (dissociate come anioni al pH corporeo) e fosfati inorganici. Queste differenze, insieme a quella ancora maggiore esistente per il calcio (12.000 volte più concentrato nel LEC rispetto al LIC, dove lo ione non si trova in soluzione, essendo sequestrato nelle cisterne del reticolo endoplasmatico), sono alla base dei meccanismi dell'eccitabilità cellulare.

Nonostante le differenze di concentrazione per i singoli cationi e anioni, i compartimenti cellulari sottostanno al principio della neutralità elettrica secondo cui ciascun compartimento presenta la stessa concentrazione di cariche positive e negative e, se si considera una condizione di equilibrio, hanno la stessa osmolarità totale, quindi la stessa pressione osmotica (dato che l'osmolarità del LEC e del LIC sono normalmente uguali, solitamente non avviene alcun movimento netto di acqua attraverso la membrana, perciò il volume cellulare rimane costante).

La distribuzione di acqua tra i compartimenti extra- e intracellulare è determinata dal contenuto di soluti osmoticamente attivi dei due compartimenti. La quantità di soluti osmoticamente attivi, però, è soggetta a continue e rapide variazioni, conseguenti all'attività delle proteine trasportatrici di membrana e alla stessa attività cellulare. Questi cambiamenti sono immediatamente corretti, dato che producono un flusso osmotico di acqua da un compartimento all'altro fino a che si ristabilisce l'equilibrio osmotico (da pochi secondi a qualche minuto).

Liquido extracellulare

Le cellule sono circondate da una soluzione diluita di sali, il liquido extracellulare. Esso è a sua volta suddiviso in **liquido interstiziale**, effettivamente a contatto con le cellule, e il **plasma**, il quale circola nei vasi sanguigni. Nel liquido extracellulare, inoltre è compreso anche il **liquido transcellulare**, costituito da numerosi piccoli volumi secreti da cellule specifiche in una particolare cavità del corpo per svolgere una funzione specializzata.

Nel liquido transcellulare, infatti, sono compresi:

- il **liquido cefalorachidiano** (o liquor), che circonda, protegge e nutre l'encefalo e il midollo spinale;
- il **liquido intraoculare**, che mantiene la forma dell'occhio e lo nutre;
- il **liquido sinoviale**, che lubrifica e nutre le articolazioni e funge da ammortizzatore;
- i **liquidi pericardico, intrapleurico e peritoneale**, che lubrificano rispettivamente i movimenti del cuore, dei polmoni e dell'intestino;
- i **succhi digestivi**, che digeriscono il cibo.

Il plasma costituisce circa il 60% del volume sanguigno (circa 5L), mentre il restante 40% è occupato dalle cellule ematiche.

Il liquido interstiziale e il plasma sono separati dalla parete dei capillari. Essa, infatti, è formata da un singolo strato di sottili cellule endoteliali, tra le quali vi sono pori giunzionali relativamente ampi (eccetto che nei capillari encefalici, dove sono molto stretti), tali da permettere il libero passaggio della maggior parte dei soluti, oltre che dell'acqua. La parete capillare è selettiva soltanto per le proteine, che hanno dimensioni troppo grandi per attraversare i pori. Per questi motivi, le composizioni dei due compartimenti sono molto simili, differendo soltanto per la concentrazione proteica, pari a circa 70 g/L nel plasma e prossima a 0 g/L nel liquido interstiziale.

La presenza di proteine plasmatiche, con carica prevalentemente negativa a pH di 7,4, influenza la distribuzione dei cationi e degli anioni tra i due compartimenti (effetto Gibbs-Donnan): nel plasma le proteine non permeanti incrementano la concentrazione dei cationi (essenzialmente ioni Na^+) e riducono quella degli anioni (essenzialmente ioni Cl^- e HCO_3^-). Questo effetto, tuttavia, è molto piccolo e di norma le composizioni ioniche del plasma e del liquido interstiziale possono essere considerate identiche.

Come detto precedentemente, le proteine plasmatiche sono troppo grandi per attraversare la parete capillare. Per questo motivo, sono trattenute all'interno dei vasi, dove esercitano una pressione osmotica, definita **pressione colloidale-osmotica o oncotica**. Tra plasma e liquido interstiziale, quindi, esiste una piccola differenza di pressione oncologica, la quale esercita una pressione di circa 25-28 mmHg.

Circa 19 mmHg sono dovuti agli effetti molecolari delle proteine disciolte e 9 mmHg all'*effetto Donnan*, ovvero all'eccesso di pressione osmotica, causata dal sodio, dal potassio e da altri cationi trattenuti nel plasma dalle proteine. Questa forza tende a richiamare liquido all'interstizio, verso il capillare e si oppone alla differenza di pressione idrostatica che, invece, tende a spingere liquido dal sistema vasale verso l'interstizio.

È inoltre possibile misurare direttamente e con precisione la grandezza di ciascuno dei compartimenti idrici del corpo mediante **la tecnica della diluizione di una sostanza**.

Data una sostanza (Q) che diffonde uniformemente nel volume (V), è possibile determinare la sua concentrazione:

$$C = Q / V$$

Il liquido interstiziale è calcolato come differenza tra LEC e plasma, mentre il LIC è calcolato per differenza fra l'acqua corporea totale e il LEC.

Movimenti tra compartimenti idrici

Le forze che provocano flussi d'acqua tra LIC e LEC sono di due tipi:

- differenza di pressione osmotica (**gradiente osmotico**), che causa un flusso per osmosi;
- differenza di pressione idrostatica (**gradiente idraulico**), che provoca filtrazione o assorbimento

I movimenti di acqua tra i due comparti avvengono di norma soltanto per osmosi, in quanto non esistono differenze di pressione idraulica tra l'interno e l'esterno delle cellule e il liquido interstiziale. I movimenti d'acqua, inoltre, utilizzano sia i canali selettivi per l'acqua (**acquaporine**) presenti nella membrana cellulare (via transcellulare), sia gli spazi tra le giunzioni tra due cellule endoteliali (via paracellulare).

Da capire bene questa storia delle forze

Mentre l'osmosi è la principale forza responsabile del movimento netto di acqua in entrambe le direzioni tra LIC e LEC, la pressione idrostatica ha una grande importanza per i movimenti d'acqua attraverso la parete dei capillari sanguigni durante, ad esempio, la filtrazione plasmatica glomerulare.

L'acqua è una molecola polare che diffonde molto rapidamente attraverso la maggior parte delle cellule. Il suo trasferimento netto attraverso una membrana selettivamente permeabile (non permette passaggio di soluti) da un ambiente con una concentrazione maggiore di acqua ad un ambiente a potenziale idrico minore viene definito **osmosi**. Il movimento di acqua avviene fino al raggiungimento di un equilibrio tra la forza osmotica, che tende a creare il dislivello, e quella idrostatica, che si oppone all'ulteriore flusso osmotico.

Questa differenza di pressione che viene a crearsi è dovuta unicamente alla differenza di concentrazione dei soluti che non possono diffondere (forza osmotica) e non è influenzata da tipo, dimensione o carica elettrica delle particelle di soluto (molecole o ioni) presenti nell'acqua, ma solo dal loro numero (**osmolarità**). La pressione che deve essere applicata per opporsi al movimento osmotico dell'acqua è detta **pressione osmotica**.

Maggiore è l'osmolarità di una soluzione più alta è la sua pressione osmotica.

Osmolarità: $g \times C$, dove g è il numero di particelle in cui dissocia e C è la concentrazione

Conoscendo la concentrazione del soluto di una soluzione diluita, si può calcolare la sua pressione osmotica, secondo la relazione dettata dalla **legge di van't Hoff**:

$$\pi V = nRT$$

in cui π è la pressione osmotica, R è la costante ideale dei gas ($0,082 \text{ atm} \times \text{L} \times \text{K}^{-1} \times \text{mol}^{-1}$), T è la temperatura assoluta in gradi Kelvin (temperatura in gradi Celsius + 273), n è il numero di osmoli di soluto in un volume V espresso in litri.

Per esempio: la pressione osmotica di una soluzione di 1 osm a 0°C si calcola: $\pi = nRT/V = (1 \times 0,082 \times 273) = 22,4 \text{ atm}$
Poiché i liquidi corporei hanno un'osmolarità di circa 285-300 mosmol/L, a 37°C , il valore teorico della loro pressione osmotica è pari a: $0,082 \times 310 \times 0,3 = 7,62 \text{ atm}$, e cioè circa 5800 mmHg

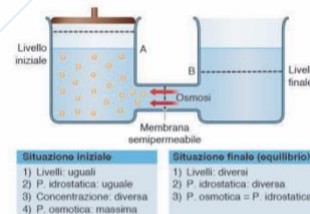


FIGURA 2.4 Spinta volumetrica prodotta dal fenomeno osmotico. È misurata con il metodo di opposizione mediante l'applicazione di una forza uguale e contraria all'intensità del fenomeno stesso. La pressione osmotica di una soluzione è, quindi, la pressione che bisogna applicare sulla superficie della stessa, separata da una membrana semipermeabile dal solvente puro, per impedire che il fenomeno si verifichi. Pressione osmotica = differenza di pressione idrostatica (A-B) tra i due compartimenti. P: pressione.

Se la pressione osmotica di una soluzione dipende dal numero totale di osmoli, l'acqua pura ha una pressione osmotica pari a zero. È fondamentale che la pressione osmotica del LEC sia mantenuta esattamente uguale a quella del LIC, in modo che la quantità di acqua che vi entra sia uguale a quella che esce.

Soluzioni che hanno uguale osmolarità e quindi lo stesso potenziale idrico, sono dette **isosmotiche**.

Non c'è movimento netto di acqua attraverso una membrana che separa due soluzioni tra loro isosmotiche, a meno che su uno dei lati non si eserciti una pressione (creando un gradiente di pressione idrostatica). Se, invece, due soluzioni hanno differenti osmolarità, quella meno concentrata è detta **iposmotica** e quella più concentrata è detta **iperosmotica**: se le due soluzioni sono separate da una membrana semipermeabile, l'acqua passerà per osmosi dalla soluzione iposmotica a quella iperosmotica.

La **tonicità** di una soluzione dipende dall'effetto che essa esercita sul volume cellulare. Essa è correlata all'osmolarità, ma dipende anche dalla permeabilità della membrana cellulare a quel determinato soluto. Infatti, la tonicità è strettamente correlata alla concentrazione di soluti non diffusibili attraverso la membrana cellulare. Le soluzioni che non modificano il volume cellulare sono dette **isotoniche**. Una soluzione **ipotonica** causa il rigonfiamento della cellula, mentre una soluzione **ipertonica** causa il raggrinzimento della cellula.

Una soluzione con osmolarità uguale a quella dei liquidi corporei è isotonica (cellula non si raggrinzisce né si gonfia perché non si verificano movimenti netti d'acqua); una soluzione con osmolarità inferiore è ipotonica (cellula si gonfia, in quanto l'acqua si muove dal compartimento extracellulare a quello intracellulare); una soluzione con osmolarità maggiore è ipertonica (cellula si raggrinzisce perché l'acqua si muove dal compartimento intracellulare a quello extracellulare).

Le soluzioni che sono iniettate per via endovenosa devono essere isotoniche per evitare che creino squilibri osmotici in grado di danneggiare le cellule alterandone il volume.

DINAMICA CELLULARE, ECCITABILITÀ E TRASMISSIONE SINAPTICA

Ogni cellula è delimitata da una membrana plasmatica che separa l'interno, il LIC dal circostante LEC e costituisce una barriera attraverso la quale avvengono e sono selettivamente regolati gli scambi.

È costituita da **fosfolipidi** disposti a doppio strato con alcune **proteine** che attraversano tutto lo spessore della membrana, mentre altre, inserite parzialmente, si trovano solo sulla superficie interna o esterna. Interposte tra le molecole di fosfolipidi si trovano le molecole di **colesterolo**, le quali contribuiscono alla fluidità e alla stabilità della membrana. In soluzione acquosa i fosfolipidi si orientano in modo che la porzione polare (idrofila) della molecola interagisca con le soluzioni acquose presenti all'interno e all'esterno della cellula, mentre le code costituite da acidi grassi non polari (idrofobe) sono disposte verso il centro della membrana.

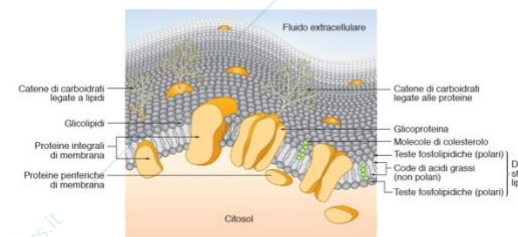


Figura 3.1 Struttura della membrana cellulare.

Luciano Zocchi
Principi di Fisiologia, II Ed.
Edises Università

Le diverse componenti della membrana svolgono una varietà di funzioni:

- **isolamento fisico**: la membrana cellulare è una barriera fisica, che separa l'interno della cellula (citosol) dal liquido circostante
- **regolazione degli scambi con l'ambiente**: controlla l'entrata di ioni e nutrienti, l'eliminazione degli scarti e il rilascio dei prodotti di secrezione
- **comunicazione tra cellula e ambiente**: i cambiamenti che avvengono nel LEC influenzano la struttura cellulare della membrana, per questo motivo essa possiede dei recettori che permettono alla cellula di riconoscere e rispondere a molecole specifiche dell'ambiente, in quanto qualsiasi alterazione della membrana influenza le attività cellulari
- **supporto strutturale**: le proteine intracellulari del citoscheletro sono legate alle proteine della membrana cellulare per mantenere la forma della cellula

Esistono due tipi di proteine disperse nel doppio strato fosfolipidico che svolgono la maggior parte delle funzioni: le **proteine estrinseche** (rappresentate da enzimi e proteine strutturali) e le **proteine integrali** (costituite da recettori di membrana, canali ionici e proteine carrier).

Le **proteine strutturali** hanno lo scopo di mantenere la forma della cellula, mentre gli **enzimi**, localizzati sulla superficie della membrana, regolano le reazioni chimiche.

I **recettori** sono situati sulla superficie esterna della cellula, fanno parte del sistema di decodificazione e trasmissione dei segnali chimici e sono specifici per una determinata molecola.

I **trasportatori** sono proteine in grado di trasportare molecole verso l'interno o l'esterno della cellula. Si suddividono in due categorie: proteine canale e proteine carrier.

Le **proteine canale** sono disposte in modo circolare a formare le pareti di un "poro idrofilo", che interrompe localmente la continuità della matrice fosfolipidica, generando così un corridoio pieno d'acqua detto canale. Questo canale fa sì che il trasporto attraverso la membrana sia facilitato, rendendolo molto più rapido. Le proteine canale, però, non sono selettive.

La selettività di un canale è determinata non solo dal diametro del poro, ma anche da un'interazione di natura elettrica, poiché le cariche elettriche caratterizzano sia gli ioni che gli aminoacidi, i quali formano le pareti interne del canale.

I **canali ionici**, oltre a selezionare qualitativamente gli ioni che possono attraversare la membrana, mettono in atto anche una discriminazione quantitativa dei flussi ionici. I canali ionici, infatti, presentano un'altra caratteristica, la controllabilità, ovvero la facoltà di far passare, in risposta ad uno stimolo adeguato, da uno stato aperto (passaggio di ioni ammesso) ad uno stato chiuso (ioni non possono transitare). Per questo motivo una specie ionica può essere finemente regolata in ogni istante, e la permeabilità della membrana ad un particolare ione dipende sia dal numero dei canali per quello specifico ione che dallo stato di apertura/chiusura degli stessi.

Questi canali presentano generalmente un cancello per aprire o chiudere il canale stesso. Esiste però un tipo di canale (Na^+), il quale presenta due cancelli. Inoltre, i canali ionici possono essere specifici per uno ione (Na^+ , K^+) oppure consentire il passaggio a ioni di dimensioni e carica simili.

I canali possono inoltre essere classificati a seconda che i loro cancelli siano solitamente aperti o chiusi. I **canali aperti** sono, per la maggior parte del tempo in apertura, permettendo agli ioni di muoversi attraverso la membrana senza limitazione (canali di diffusione o non regolamentati). I **canali a cancello** o canali regolamentati, invece, sono per la maggior parte del tempo in chiusura e ciò permette loro di regolare il movimento delle molecole.

I canali a cancello si dividono in:

- **canali ionici regolati meccanicamente**: si trovano nei neuroni sensoriali e si aprono in risposta a stimoli fisici (percezione pressione sulla mano)
- **canali ionici regolati chimicamente**: transizione aperto-chiuso avviene in seguito al legame di particolari messaggeri con uno specifico sito recettoriale del canale
- **canali ionici voltaggio-dipendenti**: passano dallo stato aperto a quello chiuso e viceversa in seguito alla variazione della differenza di potenziale elettrico (molto importanti nella generazione e nella conduzione dei segnali elettrici)

Esistono alcuni farmaci specifici per alcuni canali, ad esempio i canali bloccanti del Ca^{2+} , utilizzati per abbassare la pressione sanguigna e regolare le anomalie ritmiche del cuore.

La diffusione attraverso canali è responsabile solo di una parte del movimento transmembrana degli ioni. Molecole diverse, come aminoacidi e glucosio, infatti, sono in grado di attraversare le membrane pur essendo abbastanza polari per diffondere attraverso il doppio strato lipidico e troppo grandi per i canali. Il passaggio di tali molecole e i movimenti non diffusivi di ioni sono mediati da **proteine integrali (carrier)**, che non creano mai una connessione diretta tra LEC e LIC e, nonostante abbiano un trasporto più lento rispetto alle proteine canale, riescono a discriminare anche le molecole molto simili. Esse, infatti, si legano a molecole specifiche (substrati) e le trasportano attraverso la membrana cambiando conformazione. Possono trasportare molecole in entrambe le direzioni, oppure limitare il trasporto ad una sola direzione.

Glucosio e aminoacidi, quindi, attraversano la membrana solo tramite carrier, mentre Na^+ e K^+ possono essere trasportati sia tramite carrier che attraverso i canali.

Una volta organizzate le cellule sono tenute insieme da tre diversi mezzi:

- **molecole di adesione**
- **matrice extracellulare** (collagene, elastina, fibronectina)
- **giunzioni specializzate** (desmosomi, giunzioni occludenti, giunzioni comunicanti)

Un esempio di giunzione occludente si ritrova nella lamina epiteliale che riveste le pareti dello stomaco separando il cibo e i succhi gastrici dai vasi sanguigni posti sul lato esterno.

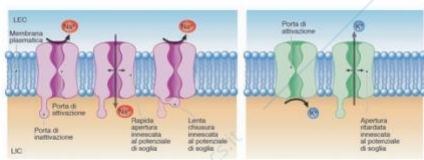


FIGURA 3.2 Meccanismi di apertura dei canali ionici. I canali del Na^+ hanno due porte: la porta di attivazione e la porta di inattivazione. Entrambe le porte aperte consentono il passaggio dello ione attraverso il canale, mentre la chiusura di una delle due porte impedisce il passaggio. Questo canale voltaggio-dipendente esiste in tre conformazioni: (a) chiuso, ma in grado di aprirsi (attivazione chiusa-inattivazione aperta), (b) aperto e attivato (entrambe le porte aperte), (c) chiuso e non in grado di aprirsi (attivazione aperta-inattivazione chiusa). Il canale del K^+ voltaggio-dipendente ha solo una porta di attivazione che può essere chiusa (d) o aperta (e).

R. Pobereski
Elementi di Fisiologia
ESES

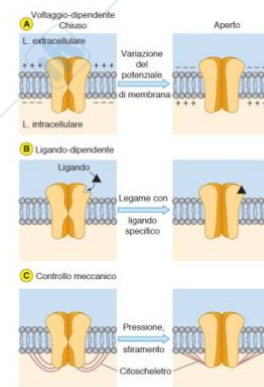


Figura 3.4 Meccanismi di apertura dei canali ionici. A sinistra i canali nella configurazione chiusa, a destra in quella aperta. L'apertura è causata in (A) da una variazione della differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare, in (B) dal legame della proteina canale con una sostanza specifica (ligando), in (C) da una deformazione della membrana, trasmessa alla proteina canale dal citoscheletro.

Luciano Zocchi
Principi di Fisiologia, II Ed.
ESES Università

Un esempio di giunzione comunicante, invece, è presente nel muscolo cardiaco e liscio, dove il movimento di particelle cariche elettricamente è trasmesso lungo l'intera massa muscolare.

Trasporti di membrana

La membrana plasmatica è **selettivamente permeabile**, ovvero permette il passaggio di alcune particelle e non di altre. La grandezza delle molecole e la solubilità nei lipidi sono due proprietà che influenzano il movimento. Infatti, le sostanze piccole o liposolubili passano direttamente attraverso il doppio strato fosfolipidico, mentre le molecole più grandi o meno liposolubili non possono attraversare la membrana, a meno che la cellula non attui uno specifico processo.

Il trasporto mediato da un **carrier** può compiersi con un processo:

- **passivo**: se non richiede energia, molecole si muovono secondo gradiente chimico o elettrochimico (diffusione semplice, diffusione facilitata)
- **attivo**: richiede energia, molecole si muovono contro gradiente

La **diffusione semplice** ha le seguenti proprietà:

- molecole si muovono per gradiente di concentrazione fino al raggiungimento di un equilibrio
- è direttamente correlata alla temperatura e inversamente al peso molecolare

Il movimento, inoltre, è influenzato anche da una differenza di carica tra due regioni adiacenti, che produce un **gradiente elettrico**. Per questo motivo, uno ione può essere mosso contemporaneamente sia dal gradiente elettrico che da quello di concentrazione (chimico), i quali vanno a formare il **gradiente elettrochimico**, che contribuisce alle proprietà elettriche della membrana plasmatica.

La diffusione dipende in gran parte dalla permeabilità della membrana. Le sostanze liposolubili (non polari) diffondono più rapidamente attraverso lo strato fosfolipidico, mentre le sostanze polari diffondono più rapidamente attraverso i canali di membrana riempiti di acqua (canali Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-).

La **diffusione facilitata (uniporto)** avviene per mezzo di proteine carrier (trasporto mediato). Esistono tre caratteristiche che determinano il tipo e la quantità di materiale che può essere trasferito attraverso la membrana:

- **specificità**: consiste nella capacità di un carrier di portare solo una molecola o un gruppo di molecole molto simili (es. trasportatore glucosio o galattosio, fruttosio o maltosio (disaccaride))
- **competizione**: proprietà strettamente correlata alla specificità. Una proteina carrier, anche se in grado di trasportare diverse molecole, privilegia una o più sostanze delle stesse in base alle differenti affinità del carrier per i vari substrati (es. maggiore affinità del glucosio rispetto al fruttosio). Talvolta le molecole in competizione non sono trasportate, ma ostacolano soltanto il trasporto di altri substrati (inibitore competitivo)
- **saturazione**: si verifica quando il carrier trasporta il substrato alla massima velocità. La velocità dipende sia dalla concentrazione del substrato che dal numero di molecole carrier. Per un numero fisso di carrier, quando la concentrazione del substrato aumenta, la velocità aumenta fino al punto in cui tutti i carrier sono legati con il substrato (TM, trasporto massimo). Un ulteriore aumento della concentrazione del substrato non determinerà nessun effetto.

Il **trasporto attivo** utilizza anch'esso proteine carrier, però, al contrario della diffusione facilitata e della diffusione semplice, muove le molecole contro gradiente e per questo richiede ATP. Ha le stesse tre proprietà della diffusione facilitata (specificità, competizione e saturazione). Alcuni carrier muovono solo un tipo di molecole (es. pompa del Ca^{2+}), mentre altri muovono 2-3 tipi diversi di molecole (es. pompa Na^+/K^+ -ATPasi, che trasporta 3 Na^+ fuori dalla cellula e 2 K^+ dentro la cellula).

Il trasporto attivo può essere ulteriormente suddiviso in trasporto primario e secondario.

Se l'energia deriva direttamente dall'ATP, è detto **trasporto attivo primario** (diretto) (es. pompa Na^+/K^+).

Se il movimento delle molecole tramite carrier utilizza l'energia potenziale accumulata nel gradiente di concentrazione di un secondo substrato è un **trasporto attivo secondario** (indiretto) (es. trasporto Na^+ -glucosio).

I trasportatori attivi secondari hanno due siti di legame: uno per il soluto da trasferire e uno per lo ione Na^+ . Il trasporto attivo secondario, infatti, avviene tramite due meccanismi: **simporto**, dove soluto e Na^+ si muovono nella stessa direzione e **antiporto**, dove soluto e Na^+ si muovono in direzione opposta.

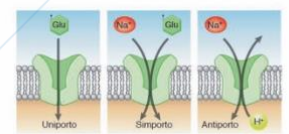


FIGURA 3.3 Trasporto mediato da proteine carrier. Diffusione facilitata (uniporto) e trasporto attivo secondario, in cui il trasferimento del soluto è accoppiato, nella stessa direzione, al trasferimento dello ione Na^+ , che fornisce la forza trainante (simporto) oppure in direzione opposta (antiporto) nel caso degli ioni Na^+ e H^+ .

ECCITABILITÀ CELLULARE E TRASMISSIONE DEL SEGNALE

Potenziale di membrana a riposo

La membrana regola lo scambio di sostanze e opera una separazione di cariche, che crea uno squilibrio elettrico e chimico tra i diversi compartimenti. Essa è elettricamente polarizzata, ovvero possiede un **potenziale di membrana**, che consiste nella differenza di potenziale generata dalla separazione di cariche elettriche a cavallo della membrana. Due elettrodi posizionati uno all'interno e uno all'esterno della cellula forniscono una differenza di potenziale di membrana a riposo compresa tra -50 e -100 mV a seconda del tipo di cellula, rispetto al LEC, che per convenzione viene indicato come riferimento a potenziale di 0 mV.

I vari compartimenti del corpo (plasma, LIC e LEC) sono in equilibrio osmotico, ma non in equilibrio chimico. Infatti, l'interno della cellula ha una concentrazione relativamente alta di ioni K^+ e bassa di ioni Na^+ , a differenza dell'esterno dove è maggiore la presenza di ioni Na^+ e inferiore quella di ioni K^+ . Il numero di cariche positive e negative, però, è identico nel LEC e nel LIC.

Al potenziale di membrana contribuiscono:

- **gradienti di concentrazione ionica**
- **permeabilità della membrana per i vari ioni**

Le differenze di concentrazione sono mantenute dalla pompa Na^+/K^+ , che genera una differenza di concentrazione ionica ai due lati della membrana, con dispendio energetico (se consideriamo solo le cariche elettriche il risultato complessivo consiste nell'aumento di una carica elettrica negativa).

La pompa Na^+/K^+ è definita, quindi, **elettrogenica**, ovvero in grado di generare una differenza di potenziale tra cariche elettriche intra- ed extracellulari.

La membrana plasmatica è, inoltre, impermeabile alle proteine, cariche negativamente, che si trovano solo internamente alle cellule e non seguono la fuoriuscita di K^+ . Questo disaccoppiamento determina la polarizzazione della membrana, in cui il versante interno diventa più negativo di quello esterno.

Conoscendo le concentrazioni degli ioni e la loro permeabilità è possibile analizzare le forze che agiscono attraverso la membrana, considerando:

- l'effetto singolo degli ioni Na^+ e K^+ sul potenziale di membrana
- la situazione che esiste nella cellula quando si hanno contemporaneamente gli effetti di entrambi gli ioni
- il contributo diretto della pompa Na^+/K^+ al potenziale di membrana

(da pag. 30)

SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso ha il compito di coordinare ed integrare le informazioni provenienti dall'ambiente esterno (sensoriali) ed interno (viscerali) al fine di controllare le funzioni vitali e mantenere l'omeostasi. Questa funzione è svolta in sinergia con il sistema endocrino attraverso la produzione di ormoni che, immersi nel torrente circolatorio, raggiungono gli organi bersaglio inducendo una risposta in seguito al legame con recettori specifici.

Il sistema nervoso è costituito dal **sistema nervoso centrale (SNC)**, formato dall'encefalo e dal midollo spinale, e dal **sistema nervoso periferico (SNP)** formato dalle vie afferenti ed efferenti, che trasmettono, rispettivamente, le informazioni sensoriali e viscerali al SNC e comandi dal SNC ai vari organi effettori (muscoli e ghiandole). La branca efferente del SNP è ulteriormente suddivisa in: **sistema nervoso somatico** (formato da motoneuroni che controllano la contrazione dei muscoli scheletrici); **sistema nervoso autonomo (SNA)**, suddiviso a sua volta in **sistema nervoso simpatico** e **sistema nervoso parasimpatico** (che regola l'attività di organi interni e strutture che non sono sotto il controllo volontario).

In stretta comunicazione con il SNA si distingue, inoltre, il **sistema nervoso enterico**, situato nel tratto gastrointestinale, che regola l'attività dell'apparato digerente. Il SNC è in grado di modulare l'attività del sistema endocrino attraverso neuroni specializzati, le cellule neuroendocrine, che liberano il proprio neurotrasmettitore nel circolo sanguigno.

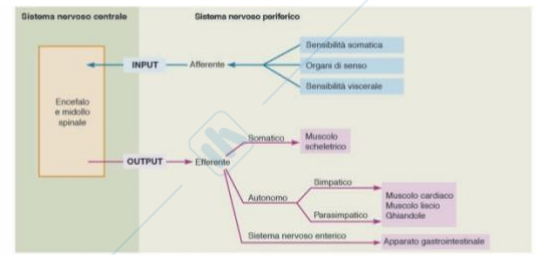


FIGURA 4.1 Organizzazione generale del sistema nervoso. Il sistema nervoso consta di due parti principali: centrale, periferico. Il sistema nervoso periferico è funzionalmente diviso nelle componenti afferente (sensoriale) ed efferente (motoria). Parallela a questo opera un altro sistema (SNA) per il controllo della muscolatura liscia, delle ghiandole e degli altri organi interni.

R. Poltronieri
Elementi di Fisiologia
ESES

Cellule del sistema nervoso

Le cellule di SN sono divise in due classi fondamentali: i neuroni e le cellule gliali.

I **neuroni** rappresentano l'unità funzionale del SN e costituiscono la sede dove si generano i segnali elettrici responsabili della comunicazione tra le cellule eccitabili.

Le **cellule gliali**, invece, svolgono funzione di sostegno e integrità per le cellule nervose, oltre a modulare la funzione sinaptica.

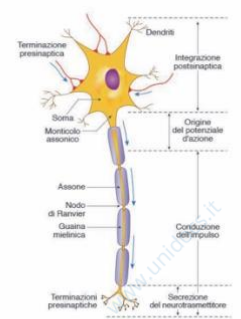


FIGURA 4.2 Rappresentazione schematica di un neurone con le principali componenti funzionali.

R. Poltronieri
Elementi di Fisiologia
ESES

I neuroni sono costituiti da un corpo cellulare, detto **soma**, che costituisce il centro biosintetico della cellula, da numerosi prolungamenti, detti **dendriti**, che hanno la funzione di ricevere segnali da altre cellule nervose, e da un unico lungo prolungamento, detto **assone**, che origina dal monticolo assonico, ed ha la funzione di trasmettere i segnali verso il terminale assonico dove prenderà contatto con un altro neurone o con cellule di un organo effettore tramite la **sinapsi**.

A livello della sinapsi, il potenziale d'azione, condotto lungo l'assone, innesca una serie di eventi che culminano nel rilascio del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica. Il neurotrasmettitore, poi, si lega a recettori specifici (**recettori ionotropi e metabotropi**) localizzati sulle cellule bersaglio, provocando una risposta.

Da un punto di vista funzionale, si distinguono invece neuroni afferenti, interneuroni e neuroni efferenti con caratteristiche strutturali differenti, le rispecchiano le rispettive funzioni.

I **neuroni afferenti** hanno la funzione di ricevere informazioni sensoriali e trasmetterle al SNC. La maggior parte dei neuroni afferenti è di tipo **bipolare**, con il corpo cellulare di forma ellittica e due diramazioni, assone e dendrite, che emergono dai poli opposti del soma; oppure **pseudounipolare** caratterizzato da un corpo cellulare privo di dendriti, localizzato in prossimità del midollo spinale (nei **gangli** delle radici posteriori del midollo spinale), un lungo assone periferico (fibra afferente), che si estende dal recettore sensoriale al corpo cellulare e un corto assone centrale, che si estende dal corpo cellulare al midollo spinale dove, diramandosi, forma sinapsi con altri neuroni (interneuroni) propagando l'informazione.

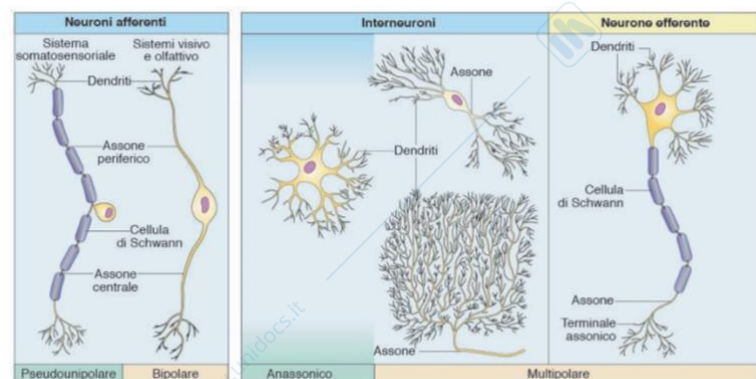


FIGURA 4.3 Schema delle diverse tipologie di neuroni.

Gli **interneuroni** sono localizzati interamente nel SNC ed hanno la funzione di ricevere i segnali provenienti dai neuroni afferenti per trasmetterli, attraverso molteplici connessioni, ad altri neuroni del SNC, così da operare un'integrazione ed elaborazione delle informazioni sensoriali. Essi, inoltre, hanno un ruolo determinante nelle funzioni cerebrali complesse come la memoria, l'elaborazione del pensiero, l'emotività. Strutturalmente possono essere *multipolari*, caratterizzati da numerose ramificazioni dendritiche e un assone molto lungo, oppure *anassonici*, in cui assone e dendriti non sono distinguibili.

I **neuroni efferenti**, infine, hanno la funzione di condurre la risposta ad un determinato stimolo, elaborata dal SNC, agli organi effettori. Strutturalmente questi neuroni sono cellule *multipolari*, i cui corpi cellulari e dendriti sono localizzati nel SNC e gli assoni (fibre efferenti), spesso ricoperti da guaina mielinica, si estendono agli organi effettori divenendo quindi parte del SNP.

Nel sistema nervoso i corpi cellulari dei neuroni sono raggruppati a formare strutture definite **nuclei** nel SNC e **gangli** nel SNP; mentre gli assoni sono organizzati insieme in fasci definiti **vie, tratti** o **commessure**, nel SNC, e **nervi** nel SNP. Si distingue inoltre la **sostanza** (o materia) **grigia** dalla **sostanza bianca**.

La sostanza grigia è costituita dai corpi cellulari dei neuroni, dai dendriti, dai terminali assonici e dalle fibre amieliniche; mentre la sostanza bianca è costituita prevalentemente dalle fibre mieliniche (assoni rivestiti da guaina mielinica) specializzate nel condurre i potenziali d'azione in modo rapido e a lunga distanza.

Le **cellule gliali** costituiscono il 75-90% delle cellule del sistema nervoso e nel loro insieme formano la **neuroglia**. Svolgono le funzioni di nutrimento, sostegno e modulazione della funzione neuronale. Si distinguono sei tipi di cellule gliali distribuite nel SNC e nel SNP:

- **oligodendrociti** e **cellule di Schwann**: formano la guaina mielinica nelle fibre nervose del SNC (oligodendrociti) e del SNP (cellule di Schwann), permettendo di aumentare la velocità di trasmissione del potenziale d'azione lungo le fibre stesse (conduzione saltatoria)
- **astrociti**: (cellule gliali più abbondanti del SNC). Sono dotati di estroflessioni che ancorano le cellule nervose ai capillari per le funzioni di nutrimento e contribuiscono a formare la barriera ematoencefalica. Regolano inoltre l'omeostasi ionica del LEC, specialmente di potassio, fondamentale per l'eccitabilità neuronale, ed allontanano i neurotrasmettitori dalla fessura sinaptica, oltre a regolare lo sviluppo delle sinapsi. Infine, proteggono i neuroni da sostanze tossiche e rimuovono i dendriti cellulari
- **cellule della microglia**: hanno principalmente funzione di difesa e protezione da sostanze estranee grazie all'attività fagocitaria e al rilascio di citochine; librano inoltre i fattori di crescita, che consentono ai neuroni e alle altre cellule gliali di proliferare e proteggono le cellule nervose dallo stress ossidativo
- **cellule ependimali**: rivestono le cavità interne (ventricoli cerebrali e canale centrale del midollo spinale) del SNC. Contribuiscono a produrre il liquido cerebrospinale (liquor)
- **cellule satelliti**: avvolgono le cellule nervose del SNP, regolano i livelli di nutrienti, O₂, CO₂ e neurotrasmettitori

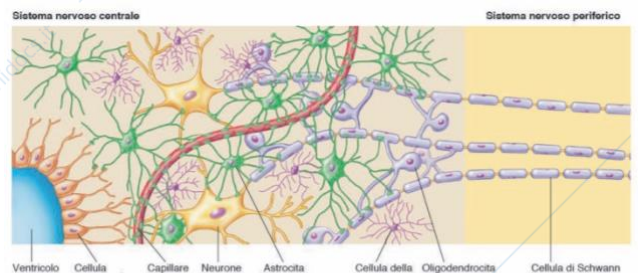


FIGURA 4.5 Cellule gliali. Svolgono molte funzioni fondamentali nel SNC: 1) riempiono lo spazio separando un neurone dall'altro e isolano elettricamente gli assoni; 2) nutrono i neuroni; 3) mantengono stabile la composizione dello spazio extracellulare; 4) guidano la crescita e la ricrescita delle cellule neuronali; 5) riparano i tessuti e difendono dai patogeni (sostituendo il sistema immunitario). Nel SNP sono presenti anche i neuroni e le cellule satelliti (non mostrate).

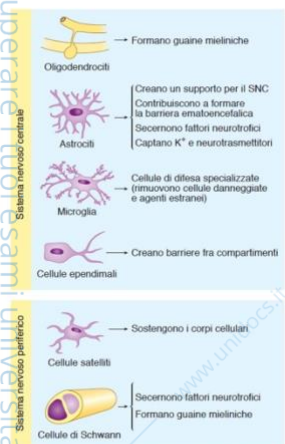


Figura 5.3 Classificazione delle cellule gliali del sistema nervoso periferico e centrale.

Luciano Zocchi
Principi di Fisiologia, II Ed.
Edises Università

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Il SNC è formato dall'**encefalo** e dal **midollo spinale** racchiusi, rispettivamente, nel cranio e nella colonna vertebrale. Interposte tra il tessuto osseo e quello nervoso sono presenti le **meningi**, tre membrane con funzione protettiva e nutritiva, che sono, dalla più esterna alla più interna, la **dura madre**, l'**aracnoide** e la **pia madre**. Tra l'aracnoide e la pia madre è presente lo **spazio subaracnoideo**, ripieno di liquor. La dura madre è costituita da due strati associati, che in alcune zone si separano andando a formare delle cavità ripiene di sangue, i **seni durali** e i **seni venosi**. L'aracnoide è ricca di vasi sanguigni e forma delle estroflessioni, i **villi aracnoidei**, che si estendono nei seni durali.

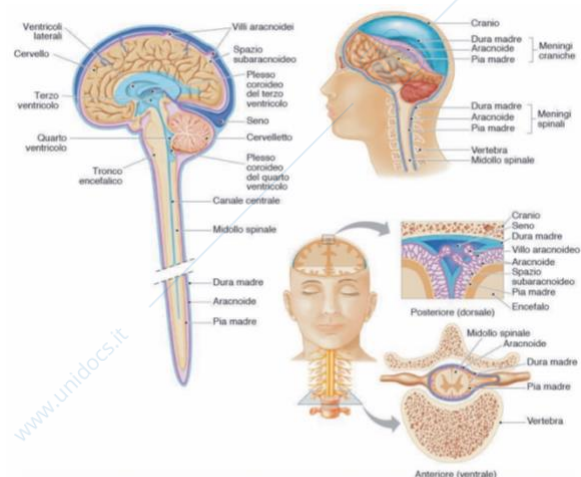


FIGURA 4.6 Strutture protettive del sistema nervoso centrale. Il sistema rigido (cranio e vertebre), le meningi (tra le strutture ossee e il tessuto nervoso) e il liquido cerebrospinale (spazio subaracnoideo) hanno un effetto ammortizzante, fornendo una protezione contro traumi cerebrali.

La pia madre aderisce strettamente alla superficie dell'encefalo e del midollo spinale. Il liquor bagna il SNC insinuandosi anche all'interno delle sue cavità (quattro ventricoli cerebrali e canale centrale, che si estende all'interno del midollo spinale);

