

- **FISIOLOGIA: studio della natura**

La parola **fisiologia** deriva dal greco antico "**physis**" che significa **natura**, e "**logos**" che significa **studio o discorso**.

Fisiologia è la branca della biologia che studia le funzioni vitali degli organismi viventi, analizzando come funzionano le cellule, i tessuti, gli organi e i sistemi all'interno del corpo. La fisiologia si concentra sulle dinamiche fisiche e chimiche che permettono agli esseri viventi di mantenere la vita.

Fisiologia umana è un sottocampo specifico della fisiologia che si occupa del **funzionamento dell'organismo sano**.

Quando si studiano condizioni **patologiche** o malattie, si entra nel campo della **fisiopatologia**, che analizza come le funzioni normali vengono alterate da malattie o disturbi.

BIOFISICA DELLA CELLULA: comprende lo studio dei fenomeni elettrici e di trasporto che avvengono a livello della membrana plasmatica e che sono alla base della vita cellulare e della comunicazione tra cellule.

OMEOSTASI

Proprietà di un sistema che **regola il suo ambiente interno** e tende a mantenere una condizione stabile e relativamente costante (nonostante le variazioni esterne o interne) di proprietà come:

- **Temperatura**
- **pH**
- **Concentrazione**
- **Osmolarità**

La vita è possibile solo entro determinati range. L'omeostasi è il mantenimento di determinati parametri entro tali range. Qualsiasi alterazione significativa o prolungata dell'omeostasi può portare a malattie o disfunzioni.

MECCANISMI DI REGOLAZIONE OSMOTICA: SISTEMI DI FEEDBACK

Si basano sulla rilevazione sia dell'ambiente interno che quello esterno. L'organismo compie una serie di risposte adattative ai cambiamenti dell'ambiente. Di solito, queste risposte adattative bloccano il cambiamento all'interno dell'organismo riportando i valori corporei alla normalità. In particolare, il **feedback negativo** è la retroazione negativa o risposta, che contrasta l'effetto dello stimolo, bloccando così il cambiamento all'interno dell'organismo riportando i valori corporei alla normalità.

Possiamo fare un semplice esempio di un termostato che regola la temperatura di una stanza come sistema di controllo a retroazione (feedback):

Punto di regolazione (set point): la temperatura desiderata impostata dall'utente;

Sensori: un sensore di temperatura che misura continuamente la temperatura della stanza;

Controllore: il termostato confronta la temperatura misurata con il punto di regolazione. Se c'è una deviazione, il termostato invia un segnale per correggerla;

Effettore: il sistema di riscaldamento o raffreddamento (es. caldaia o condizionatore) è l'effettore che regola la temperatura.

Quando la temperatura dell'acqua scende al di sotto del punto di regolazione (es. 20°C invece di 22°C), il termostato rileva la differenza. Il termostato attiva il sistema di riscaldamento (effettore) per aumentare la temperatura. Una volta che la temperatura della stanza raggiunge il punto di regolazione (22°C), il termostato spegne il sistema di riscaldamento, evitando il surriscaldamento. Il termostato continua a monitorare la temperatura della stanza e ripete il processo se la temperatura devia nuovamente.

COMPONENTI

- **Valore di riferimento** (set point) = valore della variabile regolata che è normale per un determinato stato (es. range accettabile di temperatura)
- **Valore attuale** = il valore reale della variabile misurato dal sensore in un determinato istante di tempo
- **Sensore** = organo di senso che rileva il valore attuale della variabile
- Centro di integrazione (**controllore**) = riceve informazione dal sensore sulla variabile regolata e genera segnale per l'effettore
- **Errore** ("delta") = Differenza tra valore attuale e valore desiderato
- **Perturbazione** (stimolo) = qualsiasi evento che allontana il valore attuale dal valore desiderato
- **Guadagno** = rapporto tra segnale in uscita ed errore. [Nell'esempio della regolazione della temperatura dell'acqua = rapporto tra tensione fornita alla resistenza (DV) e variazione della temperatura (DT)]

IL PROBLEMA DELLE OSCILLAZIONI NEI SISTEMI A FEEDBACK

Le **oscillazioni della variabile controllata** in un meccanismo di controllo a feedback si verificano quando il sistema non riesce a mantenere un equilibrio stabile, producendo fluttuazioni attorno al valore di riferimento (set point). Le cause principali possono essere diverse:

- **Inerzia del sistema** – È la tendenza di un sistema a resistere ai cambiamenti. Nei sistemi biologici o fisiologici, l'inerzia può derivare dalla lentezza delle risposte fisiche o metaboliche, che impediscono un adattamento immediato.
- **Ritardi di trasmissione** – I circuiti di controllo fisiologici, come quelli basati su sinapsi o ormoni, non trasmettono l'informazione in tempo reale. Questo ritardo può far sì che la risposta arrivi troppo tardi, alimentando le oscillazioni.
- **Guadagno inappropriato** – Il guadagno rappresenta il grado di amplificazione con cui il sistema reagisce a un errore. Se è troppo basso o troppo alto si hanno effetti diversi

GUADAGNO

Il grado di amplificazione (o guadagno) determina:

- **La sensibilità del sistema:** quanto velocemente e quanto intensamente il sistema reagisce a un errore.

Se il guadagno è troppo alto, la risposta è eccessiva e porta a oscillazioni di grande ampiezza.

Se è troppo basso, la reazione è debole: le oscillazioni non vengono smorzate oppure il sistema non raggiunge mai il set point.

Con un guadagno appropriato, invece, le perturbazioni vengono progressivamente attenuate e la variabile controllata si stabilizza sul valore di riferimento.

- **L'ampiezza delle oscillazioni:** con un guadagno troppo alto, il sistema può rispondere in modo eccessivo, causando oscillazioni più ampie. Con un guadagno troppo basso, la risposta è debole, e le oscillazioni possono non essere ben smorzate o il sistema potrebbe non raggiungere mai il set point.

ESEMPIO DI OSCILLAZIONI NEI SISTEMI A FEEDBACK

Molte malattie mostrano oscillazioni patologiche della variabile controllata, un esempio è la **respirazione di Cheyne-Stokes**.

La respirazione di Cheyne-Stokes è un tipo di respiro irregolare in cui si alternano periodi di respiro molto rapido e profondo con pause in cui si smette temporaneamente di respirare (apnea). Questo succede perché il sistema di controllo della respirazione, che normalmente mantiene stabile il respiro, diventa instabile e genera questi cicli continui.

Di solito, il corpo regola la respirazione controllando i livelli di anidride carbonica (CO₂) e ossigeno (O₂) nel sangue. Ci sono dei sensori nel cervello e nelle arterie che "sentono" queste variazioni e inviano segnali al centro di controllo nel tronco encefalico, che decide quanto velocemente e profondamente dobbiamo respirare. I muscoli respiratori poi eseguono questo comando aumentando o diminuendo il respiro.

Nel caso della respirazione di Cheyne-Stokes, però, quando si respira troppo velocemente e profondamente, si elimina troppa CO₂ dal sangue. Questo fa salire il pH del sangue, rendendolo troppo alcalino, e il centro respiratorio "si spegne", causando una pausa nel respiro (apnea). Durante l'apnea, la CO₂ nel sangue aumenta di nuovo finché il centro respiratorio non si riattiva, facendo ripartire la respirazione in modo eccessivo. Così si crea un ciclo continuo di iperventilazione e apnea.

Questo tipo di respirazione anomala è spesso causata da problemi come l'insufficienza cardiaca, che rallenta la circolazione del sangue e rende più lento il sistema di feedback, oppure da danni neurologici che compromettono il controllo della respirazione nel cervello.

SISTEMA A FEEDBACK POSITIVO VS. FEEDBACK NEGATIVO

La maggior parte dei sistemi di controllo nel corpo si basa sul feedback negativo perché mantiene la stabilità e aiuta a mantenere i parametri fisiologici entro i loro valori normali (omeostasi).

Il **feedback negativo** contrasta le deviazioni da un valore di riferimento invertendo i cambiamenti, garantendo equilibrio e funzionamento corretto. Al contrario, il **feedback positivo** amplifica le variazioni, il che può portare a instabilità e a conseguenze potenzialmente dannose. Per questo motivo, il feedback positivo è meno comunemente utilizzato nei sistemi di controllo fisiologici. Tuttavia, i circuiti di feedback positivo possono verificarsi in alcune situazioni e spesso hanno meccanismi auto-limitanti per evitare effetti catastrofici. Questi sistemi amplificano un segnale o una perturbazione iniziale, ma alla fine ritornano ai livelli di base una volta che l'evento è terminato.

ESEMPIO DI FEEDBACK POSITIVO riflesso di Ferguson: rilascio di ossitocina durante il parto (il feedback positivo amplifica le contrazioni uterine ma si interrompe una volta che il bambino è nato). Quando il bambino spinge sul collo dell'utero, i recettori di tensione nel collo rilevano la pressione e mandano segnali all'ipotalamo. L'ipotalamo stimola così la ghiandola pituitaria a rilasciare ossitocina nel sangue, che fa contrarre più forte l'utero. Queste contrazioni spingono il bambino più in basso, aumentando la pressione e il segnale, e così via.

Il ciclo si ferma quando il bambino nasce, perché la pressione sul collo scompare e la produzione di ossitocina si interrompe, tornando alla normalità.

MECCANISMI DI FEEDFORWARD

I ritardi nei sistemi a retroazione possono causare significative perturbazioni o instabilità nell'ambiente interno. Il controllo feedforward è un altro meccanismo di controllo che anticipa i cambiamenti del parametro controllato (predittivo) e genera una risposta prima che il cambiamento avvenga, riducendo così i ritardi associati al controllo a retroazione. Sulla base di segnali esterni o interni, il sistema prevede le variazioni del parametro controllato prima che si verifichino. L'attuatore regola la risposta in modo preventivo per evitare deviazioni dal punto di riferimento desiderato. Questo in particolare si applica nel controllo motorio pensiamo al lancio delle freccette. il cervello pianifica il movimento sulla base di segnali visivi (distanza dal bersaglio, posizione della mano, forza necessaria, ecc.). Durante l'esecuzione del movimento, il braccio segue il "programma motorio" già calcolato. Un altro esempio è la respirazione durante attività fisica.

- **Attività normale:** prevale il feedback negativo. I chemiorecettori rilevano variazioni di pH, PCO_2 e PO_2 e regolano profondità e frequenza del respiro, mantenendo i gas ematici entro limiti fisiologici.
- **Attività intensa:** interviene il feedforward. Il SNC anticipa l'aumento del metabolismo e incrementa respiro e profondità prima che i gas nel sangue cambino troppo, assicurando adeguata ossigenazione e rimozione di CO_2 .

MEZZO INTERNO (MILIEU INTÉRIEUR)

Tornando alla nostra omeostasi, come può essere mantenuta in un organismo se ci sono cellule che non hanno contatto con l'esterno? Grazie al mezzo interno o milieu interieur. Ogni cellula del corpo è circondata da una membrana cellulare che ne definisce i limiti e separa l'interno della cellula dal suo esterno. L'interno è costituito da diversi organelli subcellulari sospesi in un fluido, il fluido intracellulare. L'esterno è costituito da una matrice extracellulare che tiene le strutture in posizione e da un fluido extracellulare. Il fluido extracellulare ha due componenti: il plasma e il liquido interstiziale. Il plasma è quella parte del fluido extracellulare contenuta nei vasi sanguigni. Il liquido interstiziale è quella parte del fluido extracellulare situata tra le cellule e le pareti del sistema vascolare. Quasi tutte le cellule del corpo sono in intimo contatto con il fluido extracellulare. L'ultimo passaggio nella consegna dei nutrienti e il primo nella rimozione dei rifiuti avviene attraverso il fluido extracellulare. **Il fluido extracellulare è il milieu intérieur, ovvero l'ambiente interno.** La sopravvivenza delle cellule dipende dal mantenimento di un ambiente interno costante (l'omeostasi appunto).

- **Organismi unicellulari:** non possiedono mezzo interno. Sono in grado di controllare solo il liquido intracellulare.
- **Organismi pluricellulari:** portano con sé il proprio mezzo interno (liquido extracellulare). Controllano la composizione sia del liquido intracellulare che di quello extracellulare. Un organismo pluricellulare per sopravvivere deve regolare la composizione del proprio mezzo interno mantenendola entro dati range compatibili con la vita.

EQUILIBRIO DI GIBBS-DONNAN

Per parlare di equilibrio tra ambiente intra e extra cellulare, immaginate un contenitore di un soluto (per esempio acqua) separato in due compartimenti da un setto o membrana semipermeabile (permette il passaggio solo di determinati ioni). I due compartimenti all'inizio avranno concentrazioni diverse di solventi. In particolare, in un compartimento (1) è disciolto del sale (a rappresentare il liquido extracellulare) e nel liquido del compartimento 2 proteine e ioni sodio a rappresentare liquido intracellulare. La membrana semipermeabile non permette il passaggio di proteine (perché grandi). Dopo un po' di tempo si crea un equilibrio dovuto sia alla concentrazione dei vari ioni per esempio sia gli ioni cloro che sodio passeranno verso il compartimento con la concentrazione minore (quindi da 1 a 2), nello stesso tempo dovrà essere trovato anche un equilibrio per quel che riguarda la carica elettrica dei due compartimenti che deve essere zero come prima del miscelamento. Essendoci più cariche libere

all'interno del compartimento 2 (intracellulare) vengono richiamate anche più molecole di acqua, con un conseguente aumento della pressione.

Quindi l'**equilibrio di Gibbs–Donnan** è un tipo di equilibrio **passivo**, che non richiede energia. Si instaura quando due compartimenti contenenti **specie ioniche** sono separati da una membrana semipermeabile, la quale non permette il passaggio di alcune molecole o macromolecole cariche, come le **proteine**.

In questa situazione, gli ioni si distribuiscono in modo da mantenere la neutralità elettrica:

- gli **ioni con la stessa carica delle proteine** (ad esempio anioni, se le proteine sono cariche negativamente) avranno **concentrazione minore** nella stessa faccia della membrana;
- gli **ioni di carica opposta** invece saranno presenti in **concentrazione maggiore**, per bilanciare le cariche negative delle proteine.

Questo porta a una distribuzione **non uniforme** delle concentrazioni ioniche tra le due facce della membrana. Inoltre, la maggiore concentrazione di soluti nel compartimento che contiene le proteine richiama acqua, determinando un aumento della **pressione osmotica**.

A causa della necessità di **controbilanciare le cariche delle proteine** (P^-) e altri anioni (es. fosfati) con cationi (K^+) la concentrazione totale di soluti osmoticamente attivi è **maggiore all'interno** → L'acqua viene richiamata **passivamente** all'interno della cellula.

GRADIENTE

Rapporto tra la variazione di una grandezza fisica (e.g., concentrazione, potenziale elettrico...) e la distanza alla quale tale variazione è percepita.

Es. gradiente di concentrazione:

- Gradiente **negativo** = la concentrazione diminuisce con l'aumentare della distanza
- Gradiente **positivo** = la concentrazione aumenta con la distanza

TRASPORTO DI SOSTANZE NELL'ORGANISMO

• TRASPORTO DI MASSA

Il **trasporto convettivo** è un meccanismo di movimento in cui è **il mezzo stesso che si muove e trascina con sé le sostanze disciolte**.

A differenza della diffusione, che è efficace solo su distanze microscopiche, la convezione permette lo spostamento delle molecole su **distanze macroscopiche**, cioè molto più grandi.

La **forza motrice** di questo tipo di trasporto non è un gradiente di concentrazione, ma l'**energia meccanica** che mette in movimento il fluido.

Un esempio importante nell'organismo è la circolazione sanguigna: qui l'ossigeno e l'anidride carbonica non si muovono semplicemente per diffusione lungo tutto il corpo, ma vengono trasportati in massa dal flusso sanguigno, che rappresenta il mezzo di trasporto in movimento.

• TRASPORTO MOLECOLARE

Più efficace a livello più **microscopico** dove il moto del mezzo viene trascurato. La diffusione è un meccanismo di trasporto in cui il movimento delle molecole del mezzo circostante può essere trascurato: ciò che conta è il moto casuale delle singole particelle, dovuto all'agitazione termica (il cosiddetto moto browniano: Normalmente le molecole hanno un loro moto detto Browniano. Il **moto browniano** è il movimento casuale e irregolare che piccole particelle sospese in un fluido (liquido o gas) subiscono a causa delle collisioni con le molecole del

fluido circostante. Questo fenomeno è stato osservato per la prima volta nel 1827 dal botanico scozzese **Robert Brown**. È **influenzato dalla temp. Dipende dalla dimensione delle articolazioni**. Questo movimento può avvenire spontaneamente (grazie a gradienti di concentrazione o pressione) oppure può essere mediato da vari meccanismi attivi. Che prevedono l'uso di energia (ATP).

Questo processo è efficace soltanto su distanze microscopiche, perché il movimento casuale delle molecole non è in grado di coprire rapidamente distanze elevate.

La forza motrice **non è di tipo meccanico**, ma può essere di **natura chimica** (ad esempio un gradiente di concentrazione) oppure elettrochimica (un gradiente di potenziale elettrico associato a ioni).

Un esempio classico è rappresentato dall'utilizzo dell'ATP, oppure dallo spostamento di soluti secondo il loro gradiente di concentrazione o ancora dallo spostamento di ioni in risposta a un potenziale elettrico.

Trasporto molecolare di membrana

Il trasporto molecolare di membrana può essere classificato in diverse categorie a seconda:

- **del meccanismo:** dipende se le molecole passano direttamente dalla membrana (molecole piccole e non polari), oppure da canali (pori sulla membrana) o proteine carrier presenti sulla membrana o vescicole.
- **fonte energetica:** Il trasporto passivo non richiede energia (ATP) e sfrutta i gradienti di concentrazione, permettendo alle molecole di spostarsi secondo il gradiente (da una regione a concentrazione più alta verso una a concentrazione più bassa). Il trasporto attivo richiede energia, solitamente sotto forma di ATP, per spostare le molecole contro il gradiente di concentrazione (da una regione a bassa concentrazione verso una ad alta concentrazione).
- **cinetica** (come si comporta la velocità di scambio): possono essere di due tipi diffusivo (lineare: il flusso delle molecole aumenta proporzionalmente alla differenza di concentrazione) o saturazione (il trasporto dipende da proteine specifiche e può raggiungere una velocità massima (V_{max}) come per esempio per le proteine carrier (vescicole per il trasporto sono piccole strutture sferiche delimitate da una membrana lipidica che servono come "contenitori" per trasportare molecole all'interno della cellula o tra l'interno e l'esterno della cellula).

Trasporto passivo (senza energia):

- Diffusione semplice:
- Attraverso **gli spazi intermolecolari di un mezzo** omogeneo (es. liquido intracellulare, liquido extracellulare)
- Attraverso la **membrana plasmatica** che separa interno e esterno della cellula (discontinuità del mezzo)

La **diffusione** è un meccanismo fondamentale di trasporto che avviene in numerosi processi biologici. Un esempio classico è rappresentato dal passaggio dell'**acqua attraverso le membrane cellulari**, che avviene secondo gradiente osmotico. Anche i **gas respiratori**, come ossigeno e anidride carbonica, si muovono per diffusione: l'ossigeno attraversa la **barriera alveolo-capillare** per passare dal polmone al sangue, mentre la CO_2 compie il percorso inverso; analogamente, nei **capillari dei tessuti** i due gas diffondono tra sangue e cellule per garantire gli scambi metabolici.

La diffusione regola anche la distribuzione di **ioni e metaboliti** sia nel **citoplasma** che nel **liquido extracellulare**, assicurando un continuo equilibrio tra i compartimenti cellulari. Un altro processo che si basa su questo meccanismo è il **riassorbimento dei lipidi nel lume intestinale**, dove la liposolubilità delle molecole facilita il loro passaggio attraverso le membrane.

Sempre grazie alla loro natura lipofila, anche gli **ormoni steroidei** riescono a diffondere direttamente attraverso la membrana cellulare, raggiungendo i recettori intracellulari. Infine, un esempio molto rilevante nel sistema nervoso è la diffusione dei **neurotrasmettitori nel vallo sinaptico**, che permette la trasmissione rapida del segnale da un neurone all'altro.

- Diffusione facilitata (con proteine canale o carrier): I **canali** (o "pori") sono proteine di membrana che forniscono una via di passaggio selettivo per determinate sostanze, impedendo il passaggio di altre sostanze.
- Osmosi (trasporto dell'acqua)

Trasporto attivo (con energia):

- Trasporto attivo primario (pompe ioniche → sodio potassio)
- Trasporto attivo secondario (simporto e antiporto) usa il gradiente generato dal trasporto attivo

Trasporto mediato da vescicole (con energia): **vescicole** per il trasporto sono piccole strutture sferiche delimitate da una **membrana lipidica** che servono come "contenitori" per trasportare molecole all'interno della cellula o tra l'interno e l'esterno della cellula.

- Endocitosi (fagocitosi, pinocitosi, endocitosi mediata da recettore) (la cellula **ingloba** materiali dall'esterno)
- Fagocitosi "Ingestione" di particelle solide di grandi dimensioni, come batteri o detriti cellulari
- Esocitosi (le cellule **espellono** molecole o particelle all'esterno)

LEGGI DI FICK

La legge che regola la velocità di diffusione è quella di Fick, dove il flusso mol/s dipende dal gradiente di concentrazione della sostanza, l'area e un coefficiente D detto di diffusione (diffusività). Si può considerare anche il flusso per unità di sezione dividendo J per l'area. (flusso molare superficiale). Il segno meno indica che il flusso va in direzione opposta rispetto al gradiente muovendosi le molecole da una condizione di alta concentrazione a una concentrazione più bassa.

$$J = -D_s \cdot A \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE

k_B = costante di Boltzmann

T = temperatura assoluta

6π = fattore geometrico

r = raggio molecolare del soluto (molecola approssimata ad una sfera)

η = viscosità del mezzo

$$D_s = \frac{k_B T}{6\pi r \eta}$$

D è il coefficiente di diffusione, e dipende da diversi parametri fisici:

- Temperatura (T): temperature più alte aumentano l'energia termica delle molecole circostanti, causando urti più frequenti ed energici con la particella. + 273°C
- Costante di Boltzmann (k_B): costante fondamentale che collega la temperatura all'energia cinetica delle particelle, mettendo in relazione il comportamento statistico con i principi della termodinamica.
- Coefficiente di attrito (drag): si trova al denominatore dell'equazione e dipende dalla dimensione e dalla forma della particella (fattore $6\pi r$), oltre che dalla viscosità del fluido (η), che misura la resistenza del fluido allo scorrimento. Un attrito maggiore rallenta il moto della particella, riducendo la distanza percorsa.

La distanza quadratica media percorsa dalla particella è una funzione lineare del tempo, con una velocità che dipende dalla temperatura, dal coefficiente di attrito e dalla costante di Boltzmann.

$$\overline{\Delta x^2} = 2Dt \quad D = \frac{k_B T}{6\pi r \eta} \quad [m^2 \cdot s^{-1}]$$

ESTENSIONE DELLA LEGGE DI FICK ALLA DIFFUSIONE SEMPLICE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA

- D_s è il coefficiente di diffusione attraverso gli **spazi intermolecolari** dei lipidi di membrana
- A è la **superficie della membrana**
- Δx è lo **spessore della membrana** (ca. 4 nm)
- β è il coefficiente di partizione → **Solubilità del soluto** nella membrana

$$J = -D_s * A * \beta * \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA CELLULARE

Coeff. di ripartizione (β) esprime la solubilità dei lipidi:

- rapporto tra la concentrazione di una sostanza nella fase lipofila e la sua concentrazione nella fase idrofila quando il sistema è all'equilibrio
- $\beta < 1$ -> sostanza idrofila
- $\beta > 1$ -> sostanza lipofila

Il **coefficiente di ripartizione** è un parametro che misura come una sostanza si distribuisce tra due fasi immiscibili, tipicamente **acqua** e un lipide (olio d'oliva ma più comunemente ottanolo). Una sostanza sciolta in acqua coperta da un liquido idrofobico di uguale quantità dopo un po' di tempo si avrà un equilibrio dove avremo qualche particella anche nella sostanza idrofobica. Il coefficiente di ripartizione è definito come il rapporto tra la concentrazione di una sostanza nella fase lipofila e la sua concentrazione nella fase idrofila quando il sistema è all'equilibrio. Se il coefficiente è minore di 1 la sostanza è più idrofila se maggiore è lipofila.

TRASPORTO DI SOLUTI ATTRAVERSO LA MEMBRANA

La maggior parte dei soluti è troppo idrofila per attraversare la membrana plasmatica tramite diffusione semplice, a causa del doppio strato lipidico, che rappresenta una barriera per le molecole polari e cariche.

- **Trasporto attraverso canali:** Il trasporto tramite canali segue spesso la legge di diffusione di Fick, secondo cui la velocità di diffusione è proporzionale al gradiente di concentrazione attraverso la membrana. Questo permette il movimento dei soluti da aree a maggiore concentrazione verso aree a concentrazione minore.
- **Trasporto tramite trasportatori:** I trasportatori sono proteine di membrana che spostano i soluti attraverso la membrana, spesso contro il loro gradiente di concentrazione (trasporto attivo). Questo processo è diverso dalla diffusione semplice e comporta il legame del soluto e cambiamenti conformazionali nella proteina trasportatrice. Il movimento dei soluti tramite trasportatori non segue direttamente la legge di Fick. Ne fanno parte processi come la diffusione facilitata e il trasporto attivo.

Quindi le molecole più grandi o cariche passano:

- Con la diffusione semplice attraverso canali obbedendo alla **legge di Fick**
- Grazie al trasporto mediante trasportatori che segue la **cinetica di Michaelis-Menten**

I CANALI DI MEMBRANA

Molecole polari o più grandi (come glucosio, ioni, aminoacidi) non possono attraversare facilmente la membrana. I canali di membrana sono pori specializzati incorporati nella membrana che permettono a queste molecole di passare. Questi canali sono progettati per creare aperture selettive nella membrana, consentendo il passaggio di sostanze specifiche.

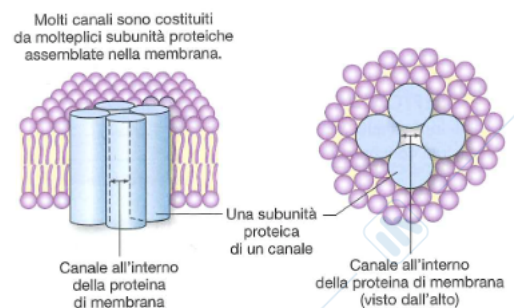
Caratteristiche principali dei canali di membrana:

- **Permeabilità selettiva:** garantiscono il passaggio selettivo di molecole specifiche, come sodio (Na^+), potassio (K^+) o acqua.
- **Forza motrice:** sfruttano il gradiente elettrochimico come forza motrice per la diffusione, permettendo alle molecole di muoversi lungo il proprio gradiente di concentrazione.
- **Struttura:** i canali di membrana sono costituiti da strutture proteiche. I loro domini idrofobici li ancorano alla membrana, mentre i domini idrofili formano il poro interno per il passaggio molecolare. Ad esempio, le acquaporine sono canali specializzati per il trasporto dell'acqua.

Questi canali sono costituiti da molteplici subunità proteiche integrate nella membrana, in modo da formare un canale all'interno della proteina. Le subunità sono tenute insieme da legami non covalenti (I legami non covalenti sono interazioni deboli e reversibili tra molecole o atomi, come legami a idrogeno, legami ionici, forze di van der Waals o interazioni idrofobiche. A differenza dei legami covalenti, non comportano la condivisione di elettroni.)

Queste subunità possono essere identiche o diverse. Quando le subunità sono identiche, la struttura è simmetrica, mentre subunità diverse determinano una composizione più complessa.

Le subunità che compongono i canali possono essere uguali tra loro o diverse. Più sono le subunità più il canale è grande questo significa che più tipi di molecole tendono a passare diminuendo la selettività.



ESEMPIO DI FUNZIONI MEDIATE DA CANALI

I canali sono fondamentali per numerose funzioni essenziali dell'organismo. Esempi includono:

- **Assorbimento e secrezione** di sostanze nel sistema digerente e nei reni.
- **Generazione e propagazione** di segnali elettrici e chimici nel muscolo cardiaco, nel muscolo scheletrico e nel sistema nervoso.

Di conseguenza, disfunzioni in specifici canali possono portare a varie condizioni, come: disturbi secretori (ad es. fibrosi cistica), paralisi muscolare, disturbi neurologici.

TIPI DI CANALI

Esistono diversi tipi di canali:

- I canali **non regolati o di leakage** (to leak, perdere) forniscono una permeabilità costitutiva alla membrana, sono permanentemente aperti. Ad esempio nelle papille gustative alcune cellule hanno una permeabilità elevata agli ioni sodio così possono percepire la presenza del cloruro di sodio e quindi il salato.
- I canali **regolati** hanno una fase chiusa e una aperta. L'attivazione consiste nell'apertura del canale. A seconda del meccanismo che permette l'apertura o la chiusura i canali si classificano in

- o voltaggio-dipendenti, attivati da variazioni del potenziale elettrico transmembranario (canali neuronali)
- o ligando-dipendenti, attivati dalla concentrazione di una sostanza chimica (ligando)
- o Altri canali sono dipendenti da altre forme di energia. I termocettori e i frigocettori sono attivati rispettivamente da temperature alte e basse ed è grazie a questi canali che con il tatto riusciamo ad avere la sensazione di caldo e di freddo. I nocicettori sono dei recettori del dolore quindi segnalano un danno reale o potenziale. Molti nocicettori sono sensibili sia a stimoli chimici che meccanici che termici, anche se generalmente ogni canale è attivato da un solo tipo di stimolo. I nocicettori che ci fanno percepire il gusto piccante del peperoncino sono attivati sia dalla capsaicina, sostanza chimica, che da temperature alte proprio per questo quando magiamo cibi piccanti abbiamo la sensazione (ingannevole) del caldo.

CLASSI DI CANALI E RELATIVI ESEMPI				
	Tipo di canale	Attivato da	Permeabile a	Funzione
Canali permanentemente aperti	aquaporina 1, 2...	-	H ₂ O	permeabilità all'acqua (tubulo renale, eritrocita, cristallino)
	c. di leakage	-	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻	potenziale di membrana a riposo
Canali voltaggio-dipendenti	canale rap. del sodio		Na ⁺	potenziale di azione nella fibra nervosa
	delayed rectifier	$\Delta\Psi$	K ⁺	potenziale di azione nella fibra nervosa
	canali del Ca ⁺⁺ (vari tipi)		Ca ⁺⁺	secrezione (NT, ormoni, enzimi digestivi, granula...) potenziale di azione (neuroni di invertebrati, fibra muscolare cardiaca, fibra muscolare liscia)
Canali legando-dipendenti	recettore nicotinic	ACh	Na ⁺ e K ⁺	trasmissione neuromuscolare, TRASMISSIONE SINAPTICA NEI GANGLI AUTONOMICI
	K _{ACh}	G _K	K ⁺	cellule pacemaker del cuore, neuroni del SNC
	recettore d. glutamato	Glu, NMDA, KAINATO ...	Na ⁺ , Ca ⁺⁺	sinapsi eccitatorie del SNC
	recettore d. GABA	GABA	Cl ⁻	sinapsi inibitorie del SNC
	recettore d. glicina	glicina	Cl ⁻	sinapsi inibitorie del midollo spinale
	canale del Ca ⁺⁺ del reticolo endoplasmico	IP ₃ e altri	Ca ⁺⁺	motilità cellulare (mitosi, migrazione, avanzamento del cono di crescita assonale)

Diversi canali mediano diverse funzioni

- Una stessa sostanza (e.g., K⁺) può diffondere attraverso la membrana della stessa cellula per mezzo di differenti tipi di canali (e.g., *leakage* + *voltaggio-dipendenti*)
- I canali di leakage del K⁺ determinano il potenziale di membrana a riposo
- I canali voltaggio-dipendenti del K⁺ determinano la forma e durata del potenziale di azione

CANALI VOLTAGGIO-DIPENDENTI

I canali voltaggio-dipendenti, come quelli per sodio, potassio e calcio, sono composti da **subunità α** che contengono domini omologhi essenziali per la loro funzione. In genere, questi canali sono costituiti da **quattro subunità**, che si assemblano per formare la struttura del canale funzionale.

L'apertura del canale avviene tramite una depolarizzazione di membrana cioè un cambiamento del potenziale rispetto al riposo.

MECCANISMO DI ATTIVAZIONE/INATTIVAZIONE

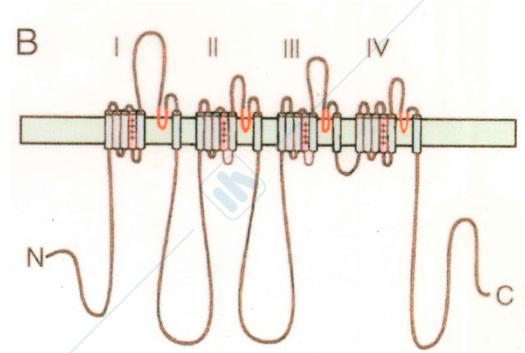
Attivazione/Inattivazione mediate da regioni specifiche del canale chiamate **cancelli**:

- Consente/blocca il passaggio dello ione attraverso il canale
- L'apertura/chiusura del cancello obbedisce ad una legge tutto-o-nulla
- Non interviene nel determinare la direzione e l'intensità della corrente ionica (la direzione è determinata da gradiente).

CANALE VOLTAGGIO-DIPENDENTE DEL Na^+

Le subunità α di molti canali voltaggio-dipendenti contengono **quattro domini transmembrana** omologhi, ciascuno formato da sei eliche α transmembrana (note come S1-S6).

Il **segmento S4** di ciascun dominio agisce come **sensore di voltaggio**. È caratterizzato dalla presenza di **residui amminoacidici carichi positivamente** (spesso arginina o lisina) che rispondono ai cambiamenti nel potenziale elettrico attraverso la membrana. Normalmente c'è una differenza negativa tra esterno e interno alla membrana. Quando il potenziale di membrana diventa più positivo (depolarizzazione), il segmento S4 si muove, respinto dalle cariche positive più interne, determinando un cambiamento conformazionale che apre il canale.



In particolare, il movimento del sensore di voltaggio (S4) è accoppiato a un **cancello** che controlla l'apertura e la chiusura del poro del canale. Il **cancello** è formato dalle porzioni dei segmenti S5 e S6 che si collegano con la regione del poro, e si apre quando il sensore rileva una depolarizzazione. L'apertura del canale permette il passaggio degli ioni.

Affinché il canale sia aperto, i cancelli di attivazione devono essere tutti aperti poiché essi sono in serie l'un l'altro. **Basta che uno dei cancelli sia chiuso e il passaggio non può avvenire**. La particolarità del canale del sodio è che, oltre ai quattro cancelli di attivazione, possiede anche quattro cancelli di inattivazione.

- Stato chiuso: i quattro cancelli di attivazione sono chiusi, mentre i quattro cancelli di inattivazione sono aperti.
- Stato aperto: i quattro cancelli di attivazione e i quattro cancelli di inattivazione sono aperti.
- Stato inattivato (specifico per i canali del sodio): i quattro cancelli di attivazione sono aperti, mentre uno dei quattro cancelli di inattivazione è chiuso. Il canale non è permeabile, è funzionalmente chiuso. Es. spiega il fenomeno del periodo refrattario.

Poco dopo l'apertura, il canale entra in uno stato **inattivato**, in cui il poro viene chiuso da una **porta di inattivazione** (presente solo nel canale Na^+ , situata tra i domini III e IV). Questo stato impedisce ulteriori ingressi di Na^+ fino a quando il potenziale di membrana non viene ripristinato a un livello negativo (ripolarizzazione).

Ma qual è la differenza tra stato chiuso e stato inattivato?

Nel primo caso, tutti e quattro i cancelli di attivazione risultano essere chiusi, oppure basterebbe che solamente uno fosse chiuso.

Nel caso dello stato inattivato, tutti e quattro i cancelli di attivazione sono aperti, mentre un cancello di inattivazione è chiuso. In entrambi i casi non vi è passaggio di ioni, per cui funzionalmente sono equivalenti, ma differiscono per la struttura.

La necessità di entrare nello stato inattivo piuttosto che nello stato chiuso deriva dalla possibilità di regolare la durata del potenziale di azione.

Inoltre a seconda del potenziale di membrana, il sensore del voltaggio penetra più o meno all'interno della membrana.

- Ad un potenziale di membrana fortemente negativo (deeply hyperpolarized conformation) il sensore del voltaggio e, in particolare, gli ultimi tre amminoacidi sporgono verso la parte intracellulare.

- In corrispondenza invece di una condizione di iperpolarizzazione (hyperpolarized conformation), in cui il potenziale di membrana è un po' meno negativo rispetto alla situazione precedente, progressivamente il sensore si sposta e gli amminoacidi iniziano a penetrare nella membrana.
- In una condizione di depolarizzazione, invece, gli amminoacidi sono ancor più penetrati nella membrana.

MECCANISMI DI SELETTIVITÀ DEL CANALE

La selettività dei canali ionici è la proprietà che consente loro di discriminare tra diversi tipi di ioni, permettendo il passaggio solo di alcuni specifici. Questa caratteristica dipende dalla struttura molecolare del canale, in particolare dalla regione del poro attraverso cui transitano gli ioni.

Le dimensioni fisiche del poro determinano quali ioni possono attraversarlo. In soluzione, gli ioni sono circondati da molecole d'acqua che formano un guscio di idratazione. Per attraversare il filtro di selettività del canale, l'ione deve spesso perdere parte o tutto questo guscio (processo di disidratazione).

- Vestibolo esterno/ vestibolo interno → consentono o meno l'accesso al filtro di selettività in base al **raggio dello ione idratato** (in soluzione).
- Strettoia (poro) → discrimina in base al **raggio atomico dello ione disidratato** ("raggio cristallino").
- La selettività dipende perciò dal costo energetico della rimozione di molecole di acqua.

Il filtro di selettività è la regione più ristretta del poro e stabilisce quale catione (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , ecc.) possa passare. In questa zona avviene la disidratazione dello ione, seguita dal passaggio attraverso la strettoia e poi attraverso i **vestiboli** del canale. Questi vestiboli, presenti ai due lati del filtro, non sono solo camere di passaggio: la loro forma e la disposizione delle cariche possono facilitare l'ingresso e l'allineamento corretto dell'ione (solitamente sono presenti residui di carica opposta rispetto alla molecola), contribuendo così alla selettività complessiva.

Nel canale c'è una regione che forma il **poro selettivo** del canale. Questa regione determina la selettività ionica, cioè quale catione (sodio, potassio o calcio) può attraversare il canale. È in quella parte del canale che avviene la deidratazione dello ione. Passato tale fase lo ione passa dalla strettoia e da un vestibolo all'altro (ad esempio dall'esterno all'interno).

Solo ioni che possono **formare nuove interazioni** stabili con il filtro di selettività riescono a passare. Dopo aver attraversato il filtro, l'ione si **reidrata** dall'altro lato della membrana. Ad esempio, un canale selettivo per K^+ non lascia passare Na^+ , pur essendo quest'ultimo di raggio atomico minore. Ciò avviene perché lo ione Na^+ ha una **maggiore densità di carica**, che lo lega più fortemente al proprio guscio d'acqua. La rimozione di questo guscio richiede più energia, e il filtro del canale del potassio non può compensare tale costo energetico con interazioni sufficientemente stabili.

Quindi:

- Durante la **deidratazione**, lo ione viene "stabilizzato" da cariche elettriche di segno opposto presenti sulla superficie del poro (vestibolo esterno ed interno).
- Un canale selettivo per K^+ non lascia passare Na^+ (pur essendo il raggio atomico del sodio minore di quello del potassio) → **maggiore costo energetico** per rimuovere il guscio d'acqua, a causa della maggiore densità di carica dello ione Na^+ .

La selettività del canale dipende perciò dal costo energetico della rimozione di molecole d'acqua. Essa può essere soggetta ad errori; tuttavia in condizioni fisiologiche la selettività è assoluta.

Esempio: Canale voltaggio-dipendente del sodio

Il raggio dello ione Na^+ idratato è maggiore del raggio atomico del sodio. Se ad esempio considerassimo lo ione K^+ , questo presenta un raggio atomico maggiore rispetto a quello del sodio, ma un guscio d'acqua più piccolo.

In che modo il canale del sodio distingue tra ione sodio e ione potassio?

Il diametro della strettoia fa sì che riesca ad attraversare il canale esclusivamente lo ione sodio deidratato; durante il passaggio lo ione perde l'acqua e la carica negativa viene sostituita da un residuo di aspartato o glutammato (amminoacidi con carica netta negativa). Il vestibolo esterno discrimina, pertanto, in base al raggio dello ione idratato.

Durante la deidratazione, lo ione viene stabilizzato da cariche elettriche di segno opposto che si trovano sulla superficie del canale.

Lo ione potassio, invece sebbene il raggio idratato sia più piccolo di quello del sodio, ha un raggio atomico più grande, per cui non riesce a passare attraverso la strettoia. Viceversa, i canali del potassio non sono selettivi per lo ione sodio, poichè, posto che il nucleo di questo sia più piccolo, la densità di carica sarà maggiore, essendo concentrata in uno spazio minore. In questo caso, le forze elettrostatiche che mediano un'interazione tra lo ione e la molecola di acqua sono grandi, per cui il costo energetico per rompere tale legame nel sodio è maggiore, rispetto a ciò che servirebbe per deidratare lo ione potassio.