

LEZIONE 1 – INTRODUZIONE ALLA FISIOLOGIA, OMEOSTASI, CELLULA E MEMBRANA

Allora, iniziamo il corso di fisiologia chiarendo innanzitutto che cosa si intende per fisiologia. La fisiologia è la scienza che studia il normale funzionamento di un organismo e delle parti che lo compongono, quindi studia come funzionano le cellule, i tessuti, gli organi e i sistemi quando l'organismo è in condizioni di normalità. Questo è importante perché la fisiologia non studia la malattia, ma il funzionamento normale. La fisiologia è strettamente collegata all'anatomia, che invece è la scienza che studia la forma e la struttura degli organismi. È fondamentale capire che struttura e funzione sono strettamente correlate: una struttura ha una certa forma perché deve svolgere una certa funzione, e la funzione dipende dalla struttura.

Un concetto centrale della fisiologia è quello di omeostasi. L'omeostasi è la capacità degli organismi animali di mantenere costanti, almeno entro certi limiti, molti parametri chimico-fisici interni. Parliamo, ad esempio, della temperatura corporea, dei livelli di ossigeno e di anidride carbonica, del pH del sangue, della concentrazione degli elettroliti come sodio e potassio, della concentrazione dei nutrienti come il glucosio, dei prodotti di scarto come la CO_2 e del volume dei liquidi corporei. Questo concetto è stato formalizzato da Walter Cannon nel 1932.

Quando un organismo è in omeostasi significa che tutte queste variabili sono mantenute entro un intervallo compatibile con la vita. Se c'è una variazione esterna, questa può determinare una variazione interna. La variazione interna viene percepita come una perdita di omeostasi e l'organismo tenta di compensare. Se la compensazione ha successo, si ritorna allo stato di benessere; se la compensazione fallisce, si può andare incontro a una malattia o a un disturbo.

I sistemi di controllo omeostatico funzionano secondo uno schema ben preciso. Ci sono innanzitutto dei sensori, che captano i cambiamenti delle variabili rispetto al valore di riferimento, che viene chiamato set point. Il segnale captato dai sensori viene inviato a un centro di integrazione, che confronta il valore misurato con il set point ed elabora una risposta. Il centro di integrazione invia poi un segnale di uscita agli effettori. Gli effettori sono cellule, tessuti o organi che mettono in atto la risposta finale.

Il tipo di controllo omeostatico più comune è il feedback negativo. Nel feedback negativo la risposta contrasta lo stimolo iniziale, riducendo la variazione della variabile regolata. Un esempio classico è la regolazione della glicemia: se la glicemia aumenta, vengono attivati meccanismi che la fanno diminuire; se la glicemia diminuisce, vengono attivati meccanismi che la fanno aumentare. Esiste anche il feedback positivo, che è meno frequente. Nel feedback positivo la risposta rinforza lo stimolo iniziale, portando la variabile ancora più lontano dal valore di riferimento. Un esempio tipico di feedback positivo è il parto: la distensione della cervice stimola il rilascio di ossitocina, che aumenta le contrazioni uterine, che a loro volta aumentano la distensione della cervice, fino alla nascita del bambino. In questo caso il processo si interrompe solo grazie a un evento esterno, cioè il parto.

Alla base di tutti i processi fisiologici c'è la cellula. La cellula è l'unità strutturale e funzionale dell'organismo. Ogni cellula è delimitata dalla membrana plasmatica. La membrana cellulare svolge diverse funzioni fondamentali: fornisce supporto strutturale alla cellula, permette la comunicazione tra la cellula e l'ambiente esterno, isola fisicamente l'interno della cellula dall'esterno e regola gli scambi di sostanze.

La membrana separa due compartimenti: il liquido intracellulare, che è il liquido contenuto all'interno delle cellule, e il liquido extracellulare, che comprende il plasma e il liquido interstiziale. Questi due compartimenti hanno composizioni ioniche diverse. Ad esempio, il sodio è più concentrato nel liquido extracellulare, mentre il potassio è più concentrato nel liquido intracellulare. Questa differenza di concentrazione è fondamentale per molte funzioni cellulari.

La membrana regola gli scambi attraverso meccanismi di trasporto di membrana. Il trasporto può essere passivo o attivo. Il trasporto passivo non richiede energia e avviene secondo gradiente di concentrazione o elettrochimico. Ne fanno parte la diffusione semplice, la diffusione facilitata e l'osmosi. La diffusione semplice riguarda molecole piccole, apolari o lipofile, come l'ossigeno, l'anidride carbonica e gli ormoni steroidei. La diffusione facilitata riguarda molecole più grandi o cariche, che necessitano di proteine di trasporto, ma non richiede energia.

L'osmosi è il flusso di acqua attraverso una membrana semipermeabile secondo gradiente. L'acqua si sposta dalla soluzione meno concentrata alla soluzione più concentrata. La pressione osmotica è descritta dall'equazione $\pi = C \cdot R \cdot T \cdot i$, dove C è la concentrazione, R è la costante universale dei gas, T è la temperatura e i è l'indice di Van't Hoff, che indica il numero di particelle prodotte dalla dissociazione di un soluto.

La diffusione è descritta dalla legge di Fick, secondo cui la velocità di diffusione è proporzionale all'area della superficie, al gradiente di concentrazione e alla permeabilità della membrana. La permeabilità dipende da diversi fattori, come le dimensioni e la forma della molecola, la liposolubilità, la temperatura e lo spessore della membrana.

Il trasporto attivo, invece, richiede energia ed avviene contro gradiente. Il trasporto attivo primario utilizza direttamente ATP, come nel caso della pompa sodio-potassio ATPasi. Il trasporto attivo secondario sfrutta il gradiente ionico creato dal trasporto attivo primario. Esiste anche il trasporto attivo mediato da vescicole, come l'endocitosi, l'esocitosi e la fagocitosi.

LEZIONE 2 – COMUNICAZIONE INTERCELLULARE, SISTEMA ENDOCRINO E NERVOSO

Passiamo ora alla comunicazione intercellulare. Le cellule devono comunicare tra loro per garantire il corretto funzionamento dell'organismo. La comunicazione può essere diretta o indiretta. La comunicazione diretta avviene attraverso le giunzioni comunicanti, che permettono il passaggio diretto di ioni e piccole molecole da una cellula all'altra. Questo tipo di comunicazione è molto rapida.

La comunicazione indiretta avviene tramite messaggeri chimici. I messaggeri chimici includono fattori di crescita, fattori di coagulazione, citochine, neurotrasmettitori e ormoni. Se il messaggero agisce sulla stessa cellula che lo ha secreto si parla di segnalazione autocrina. Se agisce su cellule vicine si parla di segnalazione paracrina. La comunicazione sinaptica avviene tra neurone presinaptico e cellula postsinaptica. La comunicazione endocrina avviene quando il messaggero, cioè l'ormone, viene rilasciato nel sangue e agisce su cellule bersaglio anche lontane.

I messaggeri chimici si legano a recettori presenti sulla cellula bersaglio. I recettori possono essere localizzati sulla membrana plasmatica, nel citosol o nel nucleo. Le proprietà fondamentali dei recettori sono la specificità, cioè la capacità di legare solo un determinato messaggero o una classe di messaggeri, e l'affinità, cioè la forza del legame tra recettore e ligando.

L'intensità della risposta della cellula bersaglio dipende dalla concentrazione del messaggero, dal numero di recettori presenti sulla cellula, dall'affinità del recettore per il messaggero e dalla natura del ligando. I ligandi possono essere agonisti, cioè producono una risposta, o antagonisti, cioè si legano al recettore ma non producono una risposta.

La trasduzione del segnale può avvenire tramite recettori intracellulari o recettori di membrana. I recettori intracellulari sono tipici dei messaggeri lipofili, come gli ormoni steroidei, che attraversano la membrana e si legano a recettori citoplasmatici o nucleari. I recettori di membrana possono essere recettori-canale, recettori-enzima o recettori accoppiati a proteine G.

La comunicazione a grande distanza avviene tramite il sistema endocrino e il sistema nervoso. Il sistema endocrino utilizza ormoni rilasciati nel sangue e produce risposte lente e diffuse. Il sistema nervoso utilizza impulsi elettrici e neurotrasmettitori e garantisce risposte rapide, precise e coordinate.

Un ruolo fondamentale nel sistema endocrino è svolto dall'ipotalamo e dall'ipofisi. La neuroipofisi rilascia ADH e ossitocina. L'adenipofisi rilascia ormoni trofici come TSH, ACTH, GH, LH e FSH. La secrezione ormonale è regolata da meccanismi di feedback negativo corto e lungo.

LEZIONE 3 – SINAPSI, NEUROTRASMISSIONE, SISTEMA NERVOSO SOMATICO E MUSCOLO SCHELETRICO

Allora, passiamo ora alla sinapsi, che è il punto fondamentale della comunicazione nel sistema nervoso. Le sinapsi possono essere di due tipi: sinapsi elettriche e sinapsi chimiche. Le sinapsi elettriche permettono una trasmissione diretta del segnale tra un neurone e un altro, o tra neuroni e cellule gliali, attraverso delle giunzioni comunicanti. In questo caso il segnale elettrico passa direttamente da una cellula all'altra. Questo tipo di trasmissione è molto rapida, può essere bidirezionale e può essere sia eccitatoria sia inibitoria. Un esempio classico di sinapsi elettrica si trova in alcuni neuroni ipotalamici, che devono attivarsi simultaneamente.

Le sinapsi chimiche, invece, sono il tipo di sinapsi più diffuso nel sistema nervoso. In questo caso la trasmissione del segnale avviene tramite il rilascio di un neurotrasmettitore. La comunicazione è unidirezionale e avviene da un neurone presinaptico a una cellula postsinaptica, che può essere un altro neurone o una cellula effettrice.

Dal punto di vista dell'anatomia funzionale, la sinapsi chimica è costituita da un neurone presinaptico, un neurone postsinaptico e una fessura sinaptica, che ha uno spessore di circa 30–50 nanometri. Quando un potenziale d'azione raggiunge il terminale assonico del neurone presinaptico, si aprono canali per il calcio voltaggio-dipendenti, il calcio entra nella cellula e induce la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana presinaptica. Questo porta al rilascio del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica.

Il neurotrasmettitore diffonde nella fessura e si lega ai recettori presenti sulla membrana della cellula postsinaptica. Dopo aver esercitato la sua azione, il neurotrasmettitore può essere degradato da enzimi, riassorbito dal neurone presinaptico tramite re-uptake oppure diffondere nel liquido extracellulare.

La risposta postsinaptica può essere veloce o lenta. La risposta veloce è mediata da recettori ionotropi, che sono canali ionici ligando-dipendenti. Quando il neurotrasmettitore si lega al recettore, il canale si apre e permette il flusso di ioni, generando un potenziale postsinaptico. La risposta lenta è mediata da recettori metabotropi, che sono accoppiati a proteine G e attivano cascata di secondi messaggeri.

Le sinapsi possono essere eccitatorie o inibitorie. Nelle sinapsi eccitatorie si genera un potenziale postsinaptico eccitatorio, detto PPSE, che depolarizza la membrana. Nelle sinapsi inibitorie si genera un potenziale postsinaptico inibitorio, detto PPSI, che iperpolarizza la membrana. L'effetto finale dipende dall'integrazione di tutti i potenziali postsinaptici che arrivano al monticolo assonico.

L'integrazione neuronale avviene infatti a livello del monticolo assonico. Un potenziale d'azione viene generato solo se il potenziale di membrana raggiunge il valore soglia. I potenziali graduati possono sommarsi tra loro. La sommazione spaziale avviene quando potenziali generati in punti diversi della cellula arrivano contemporaneamente alla zona trigger. La sommazione temporale avviene quando potenziali generati nello stesso punto arrivano in rapida successione.

Esistono anche sinapsi assoassoniche, che sono sinapsi modulatorie. In questo caso un neurone modulatore forma una sinapsi sul terminale assonico di un altro neurone e ne modula il rilascio di neurotrasmettitore. Si parla di facilitazione presinaptica quando il rilascio viene aumentato, e di inibizione presinaptica quando viene ridotto.

I neurotrasmettitori possono appartenere a diverse classi chimiche. Tra i derivati della colina troviamo l'acetilcolina. Tra le ammine biogene troviamo catecolamine come dopamina, adrenalina e noradrenalina, serotonina e istamina. Tra gli amminoacidi troviamo glutammato, aspartato, glicina e GABA. Esistono poi purine come ATP e adenosina e neuropeptidi come encefaline, endorfine e ossitocina.

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore più abbondante nel sistema nervoso periferico, sia nei neuroni somatici sia nel sistema nervoso autonomo. Si lega a recettori nicotinici, che sono ionotropi, e a recettori muscarinici, che sono metabotropi.

Nel sistema nervoso somatico, i motoneuroni originano dal corno ventrale del midollo spinale e innervano direttamente le fibre muscolari scheletriche. L'insieme di un motoneurone e delle fibre muscolari da esso innervate costituisce l'unità motoria.

La sinapsi tra motoneurone e fibra muscolare prende il nome di giunzione neuromuscolare. L'innervazione del muscolo scheletrico è sempre di tipo eccitatorio. Il neurotrasmettitore rilasciato è l'acetilcolina, che si lega ai recettori nicotinici presenti sulla placca motrice della fibra muscolare. La giunzione neuromuscolare è bersaglio di diverse tossine. La latrotossina induce il rilascio di acetilcolina, la crotossina ne inibisce il rilascio, mentre la tossina botulinica e il Botox bloccano il rilascio di acetilcolina.

Passiamo ora alla fisiologia del muscolo. Esistono tre tipi di tessuto muscolare: muscolo scheletrico, muscolo cardiaco e muscolo liscio. Il muscolo scheletrico è formato da fibre lunghe, multinucleate e striate. Il muscolo cardiaco è formato da cellule striate, ramificate e mononucleate, unite da dischi intercalari. Il muscolo liscio è formato da cellule piccole e prive di striature.

Il muscolo scheletrico è organizzato in una struttura gerarchica. L'intero muscolo è avvolto dall'epimisio. All'interno del muscolo troviamo i fascicoli, avvolti dal perimisio. Ogni fascicolo è costituito da fibre muscolari, avvolte dall'endomisio. I tendini collegano il muscolo all'osso.

All'interno della fibra muscolare troviamo le miofibrille, che sono costituite da sarcomeri disposti in serie. Il sarcomero è l'unità funzionale del muscolo ed è delimitato da due linee Z. È formato da filamenti sottili di actina e filamenti spessi di miosina. Sul filamento sottile sono presenti proteine regolatrici come la tropomiosina e il complesso della troponina, formato da TnT, TnI e TnC. La TnC lega il calcio. Tra le proteine strutturali è importante ricordare la distrofina.

La contrazione muscolare avviene secondo il modello dello scorrimento dei filamenti. Durante la contrazione, i filamenti di actina scorrono su quelli di miosina senza accorciarsi. Il ciclo dei ponti trasversali prevede l'attacco della testa della miosina all'actina, il colpo di forza, il distacco grazie all'ATP e il riposizionamento della testa.

LEZIONE 4 – SISTEMA CARDIOVASCOLARE E ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE

Passiamo ora al sistema cardiovascolare. Il sistema cardiovascolare è costituito da tre componenti fondamentali: il cuore, i vasi sanguigni e il sangue. Le principali funzioni del sistema cardiovascolare sono il trasporto di ossigeno e nutrienti, la rimozione dell'anidride carbonica e dei prodotti di scarto, la difesa immunitaria e anche funzioni endocrine.

Il cuore è un organo muscolare cavo. Dal punto di vista istologico è formato da tre strati: l'endocardio, costituito da cellule endoteliali; il miocardio, che è il tessuto muscolare responsabile della contrazione; e l'epicardio, che corrisponde al pericardio viscerale.

Le cellule cardiache si dividono in cardiomiociti contrattili e cellule autoritmiche. I cardiomiociti contrattili rappresentano circa il 99% delle cellule del miocardio e sono responsabili della contrazione. Le cellule autoritmiche rappresentano circa l'1% e non si contraggono, ma sono in grado di generare e trasmettere impulsi elettrici spontaneamente.

Il cuore possiede un sistema di conduzione specializzato. Il nodo senoatriale è il pacemaker principale e genera potenziali d'azione con frequenza più elevata. Il nodo atrioventricolare genera potenziali con frequenza minore. Dal nodo AV l'impulso passa al fascio di His, alle branche destra e sinistra e alle fibre del Purkinje.

Le cellule pacemaker presentano un potenziale di membrana instabile, chiamato potenziale pacemaker, dovuto all'apertura dei canali funny, che permettono l'ingresso di sodio. Successivamente si aprono canali per il calcio di tipo T e di tipo L. La ripolarizzazione avviene grazie all'apertura dei canali per il potassio.

I cardiomiociti contrattili presentano un potenziale d'azione caratterizzato da diverse fasi. La fase 0 è dovuta all'apertura dei canali del sodio. La fase 1 è una breve ripolarizzazione iniziale. La fase 2 è il plateau, dovuto all'ingresso di calcio attraverso canali di tipo L e all'uscita di potassio. La fase 3 è la ripolarizzazione. La fase 4 corrisponde al potenziale di riposo stabile.

LEZIONE 5 – CICLO CARDIACO, GITTATA CARDIACA E FLUSSO SANGUIGNO

Concludiamo con il ciclo cardiaco. Il ciclo cardiaco ha una durata di circa 0,8 secondi in condizioni di riposo. Comprende una fase di diastole, in cui il cuore si rilassa e si riempie di sangue, e una fase di sistole, in cui il cuore si contrae ed espelle il sangue.

Durante il ciclo cardiaco si osservano variazioni di pressione atriale, ventricolare e aortica, variazioni del volume ventricolare e l'apertura e la chiusura delle valvole cardiache. La chiusura delle valvole atrioventricolari produce il primo tono cardiaco, S1, mentre la chiusura delle valvole semilunari produce il secondo tono cardiaco, S2.

Il volume ventricolare massimo è il volume telediastolico, che in condizioni di riposo è circa 130 mL. Il volume ventricolare minimo è il volume telesistolico, circa 60 mL. La differenza tra EDV ed ESV rappresenta il volume di eiezione, circa 70 mL.

La gittata cardiaca è il volume di sangue pompato da un ventricolo in un minuto ed è data dal prodotto tra frequenza cardiaca e volume di eiezione. In condizioni di riposo è circa 5 litri al minuto. La gittata cardiaca è controllata sia da meccanismi intrinseci sia estrinseci.

Il controllo della frequenza cardiaca è mediato dal sistema nervoso autonomo. Il sistema simpatico aumenta la frequenza cardiaca tramite noradrenalina e adrenalina, che agiscono sui recettori β_1 . Il sistema parasimpatico riduce la frequenza cardiaca tramite acetilcolina. Anche il controllo ormonale influisce sulla frequenza cardiaca: adrenalina, ormoni tiroidei, insulina e glucagone aumentano la frequenza.

Il volume di eiezione dipende dalla contrattilità ventricolare, dal volume telediastolico e dal postcarico. La legge di Starling afferma che la forza di contrazione aumenta all'aumentare del volume telediastolico. Il postcarico rappresenta la resistenza che il cuore deve superare per eiettare il sangue.

Il flusso sanguigno è descritto dalla relazione $\text{Flusso} = \Delta P / R$, dove ΔP è il gradiente di pressione e R è la resistenza. La resistenza dipende dalla lunghezza dei vasi, dalla viscosità del sangue e soprattutto dal raggio del vaso, come descritto dalla legge di Poiseuille. La vasocostrizione aumenta la resistenza, mentre la vasodilatazione la riduce.