Appunti di Fisiologia (P. D'Ascanio) – lezioni 2021-22, slides 22-23; non sono presenti il capitolo 17 e il capitolo 21

master COPY COPISTERIA

Introduzione al corso

Fisiologia: studio del normale funzionamento dell'organismo vivente e delle parti che lo compongono. Ci interessano le funzioni degli organi e la loro integrazione, che contribuiscono alla riproduzione e allo sviluppo, al mantenimento delle condizioni per la vita e all'interazione con l'ambiente circostante.

Omeostasi: mantenimento di un equilibrio, di un certo range di valori. È diverso dall'**omostasi**, ovvero il mantenimento di uno specifico valore (es: il pH del sangue è esattamente 7.4).

Allostasi: capacità di mantenere i parametri fisiologici per mezzo di modificazioni o cambiamenti dell'organismo. Il **carico allostatico** può essere pericoloso e predisporre a patologie.

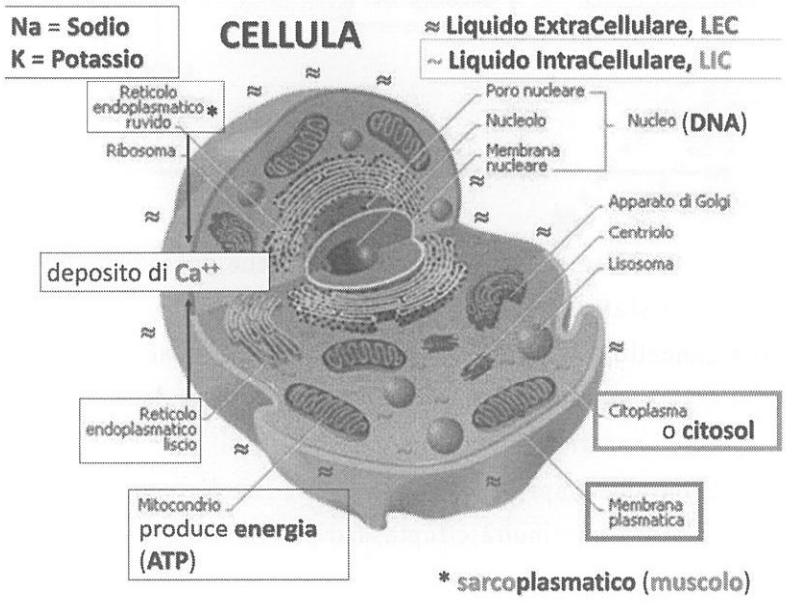
La comunicazione tra organi avviene tramite il **sangue**.

I modi in cui si può trasmettere un segnale a un organo/ghiandola/tessuto bersaglio sono:

1. **Ormone:** sostanza immessa nel sangue da una **cellula endocrina**, viene percepita dalla cellula bersaglio tramite un **recettore**.
2. **Neurotrasmettitori:** non circolano nel sangue, vengono rilasciati dai **neuroni** nelle vicinanze della cellula bersaglio.
3. **Neuro-ormoni:** il **neurone** rilascia un neuro-trasmettitore nel **sangue**.

La secrezione può essere anche **autocrina** (cioè la ghiandola percepisce lei stessa l'ormone) o **paracrina** (l'ormone è percepito nelle vicinanze).

La membrana cellulare



La cellula è costituita da diversi organuli (<<).

La sua forma (che determina a sua volta la sua funzione) è determinata dal **citoscheletro**, un insieme di **microtubuli** che collega le varie strutture all'interno della cellula.

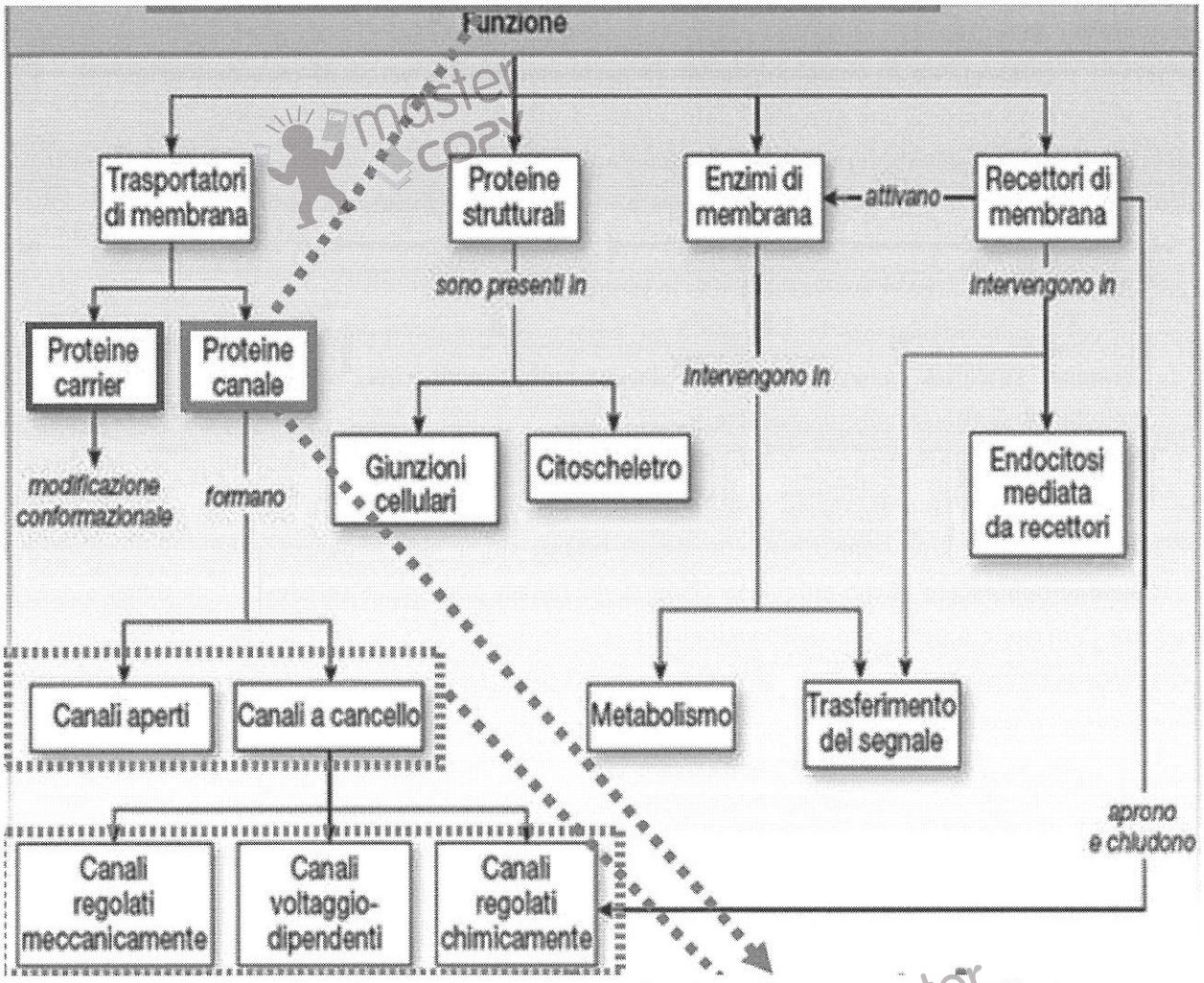
La membrana cellulare è costituita da un **doppio strato fosfolipidico** che la rende molto selettiva al passaggio di varie sostanze.

Possiamo avere due tipi di trasporto attraverso la membrana cellulare:

1. **Trasporto passivo:** avviene per **gradiente di concentrazione** ed è distinto in **diffusione semplice** o **facilitata** da un trasportatore

2. **Trasporto attivo:** traghetta sostanze **contro il gradiente di concentrazione** e richiede perciò **energia** sottoforma di **ATP**. Abbiamo:
   - **Trasporto attivo primario:** la proteina che traghetta la sostanza utilizza ATP.
   - **Trasporto attivo secondario**
   - **Fenomeni di endocitosi, esocitosi, transcitosi**
   - **Fagocitosi**

Le proteine di membrana:



Tra i **trasportatori**, troviamo le proteine **carrier** con funzione di trasporto e i **canali**, che possono essere ***leakage*** (=aperti, ovvero che, nell'oscillare tra stato aperto e chiuso, si trovano tendenzialmente in stato aperto) oppure **canali a cancello** (="chiusi", si trovano tendenzialmente in uno stato chiuso). I canali a cancello possono essere **meccanici, chimici o voltaggio-dipendenti**. L'apertura dei canali a cancello è regolata da specifici **recettori** così come dallo stato di **fosforilazione**, in quanto il legame con il fosforo determina l'apertura del canale. I canali sono **selettivi** per specifici ioni. Le proteine carrier non creano continuità citoplasmatica tra LIC e LEC, mentre i canali creano continuità tra i due liquidi.

Il trasporto passivo

La **diffusione** avviene secondo gradiente di concentrazione.

Parliamo di **diffusione semplice** se le molecole (generalmente i gas) attraversano la membrana diffondendo da spazi più concentrati a spazi meno concentrati. Tra questi troviamo l'anidride carbonica, l'azoto e l'ossigeno molecolari, ma anche sostanze come l'urea e l'etanolo.

$$diffusione \propto \frac{area_{superficie} * gradiente * permeabilità}{spessore_{membrana}} \qquad permeabilità \propto \frac{solubilità_nei_{lipidi}}{dimensione_{molecolare}}$$

La **diffusione facilitata** è mediata da proteine di tipo **carrier**.

Trasporto attivo

1. Primario: la molecola (una **pompa**) che trasporta la sostanza contro gradiente utilizza lei stessa ATP.

   Ad esempio, la **pompa sodio-potassio** estrude **3 ioni sodio** per ogni **2 ioni potassio che entrano**. Questo meccanismo avviene contro-gradiente e richiede ATP. La funzione della pompa è di tenere separate le due cariche, garantendo al mantenimento del gradiente elettrochimico a cavallo della membrana e contribuendo al raggiungimento del potenziale di membrana grazie alla sua **asimmetria** (proprietà **elettrogenica** della pompa). Altre pompe di questo tipo sono:
   - Ca-ATPasi (PMCA o SERCA): rimette il calcio nel reticolo sarcoplasmatico, mantenendo un'alta concentrazione extracellulare (10^-3M) e una bassa concentrazione intracellulare (10^-7M); è un **uniporto**.
   - H-ATPasi: uniporto, importante per il mantenimento del pH del sangue
   - H/K-ATPasi: antiporto, garantisce la secrezione di HCl nello stomaco, garantendo un pH di 0.5-1
2. Secondario: un secondo trasportatore sfrutta il gradiente di concentrazione artificiale generato dall'attività della pompa (trasporto primario). Non richiede ulteriore energia, ma non può essere definito un trasporto passivo.

   Un esempio è il funzionamento del trasportatore GLUT a livello del lume intestinale:
   - La pompa sodio-potassio pompa sodio fuori dalla cellula a livello della membrana basolaterale
   - Il simporto sodio-glucosio (cotrasporto) porta glucosio insieme al sodio seguendo il gradiente di concentrazione del sodio generato dalla pompa nella cellula a livello del villo intestinale (membrana apicale)
   - Il trasportatore GLUT estrude glucosio fuori dalla cellula per diffusione facilitata (gradiente di glucosio: maggiore all'interno per il cotrasporto, minore all'esterno) a livello della membrana basolaterale

Parliamo di trasporto **paracellulare** quando avviene negli interstizi tra cellula e cellula e di trasporto **transcellulare** quando avviene da un lato all'altro della cellula (dalla membrana apicale a quella basolaterale, per esempio).

Altre forme di cotrasporto (attivo II) sono:

- NKCC: sodio, potassio e due clori
- Na-AA
- Na-sali biliari
- HCO3-Cl

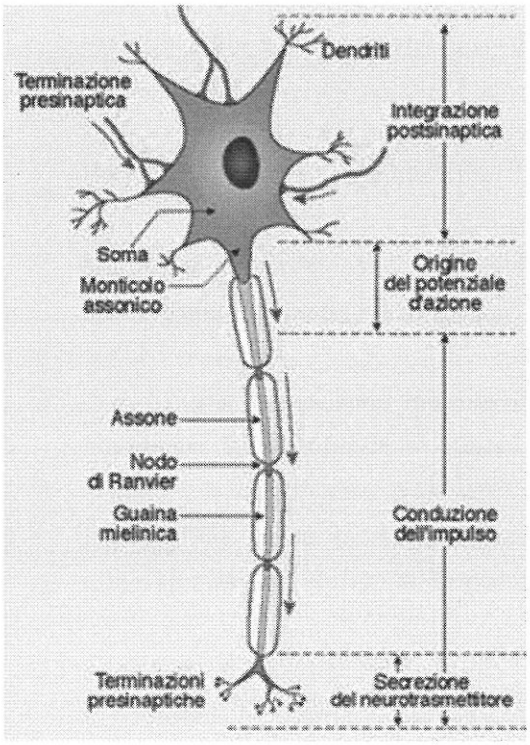
master COPY COPISTERIA

3. Trasporto mediato da vescicole: una particella grossa viene circondata dalla membrana, si forma una vescicola che viene poi rilasciata per esocitosi. Parliamo di endo, eso e transcitosi per i solidi; di pinocitosi per i liquidi.
4. Fagocitosi: può essere mediata da recettori. La particella da inglobare viene riconosciuta da specifici recettori.

Tessuti eccitabili

Eccitabilità: capacità di alcune membrane cellulari di rispondere a stimoli di varia natura con modificazioni caratteristiche del proprio stato fisico, che possono propagarsi per lunghe distanze.
Tutte le membrane sono in grado di generare impulsi elettrici (potenziali **locali** o **elettrotonici**), solo i tessuti eccitabili hanno impulsi che si propagano per lunghe distanze (**potenziali d'azione**).
I tessuti eccitabili sono il tessuto **muscolare** (striato, liscio e cardiaco) e i **neuroni** del tessuto nervoso (di cui fa parte anche la glia, che non è eccitabile).

Il neurone



Cellula altamente **polarizzata**, capace di:
- Ricevere impulsi (dendriti + soma)
- Trasmettere impulsi (terminazioni assoniche)

Nel **monticolo assonico** avviene l'integrazione degli impulsi afferenti nel potenziale d'azione.
Possiamo avere neuroni:
- **Multipolari** (motoneuroni, efferenti)
- **Pseudounipolari** (neuroni sensoriali, gangli spinali): hanno il soma a metà tra due assoni (uno centrale, uno periferico)
- Anassonici
- Bipolari

Le funzioni dei neuroni sono di **muovere** (neuroni **efferenti**), **sentire** (neuroni **afferenti**) e **connettere** (**interneuroni**, sinapsi con SNC).
- Neurone **efferente**: esce dal SNC (encefalo + midollo spinale) e arriva alla periferia (ghiandole/organi/muscoli bersaglio)
- Neurone **afferente**: uno o più neuroni pseudounipolari; recettori periferici dello stimolo, arrivano al SNC.

Il **dolore** è uno stimolo che arriva dalla periferia quando i recettori periferici percepiscono delle anomalie (es: necrosi della pelle per ustione causa a sostanze diverse dal solito di legarsi ai recettori della cute).
Distinguiamo il **midollo spinale** in **cervicale, toracico, lombare e sacrale**. Il midollo spinale è percorso dai **nervi**, che contengono sia neuroni afferenti che efferenti. Una sezione trasversale del midollo spinale ci mostra la **materia grigia**, che contiene i **corpi cellulari**, e la **materia bianca**, che contiene le fibre assoniche con mielina.

I **gangli spinali** sono costituiti dai corpi cellulari dei neuroni sensitivi che vanno al SNC. I neuroni entrano dalle **corna posteriori**, si connettono alla sostanza grigia, si legano alle eventuali cellule motorie che escono dalle **corna anteriori**.

Le **cellule di glia** sono cellule che fungono da supporto per il SNC come impalcatura sterica, oltre a contribuire alla regolazione dell'omeostasi encefalica e alla formazione della barriera ematoencefalica, deputata alla difesa del cervello. Non partecipano alla formazione del PdA e non sono eccitabili. Mantengono costante la concentrazione di potassio che bagna l'encefalo.

Le cellule di glia costituiscono inoltre la **guaina mielinica**. Questa è composta dalle **cellule di Schwann** in periferia, che sono molteplici lungo un singolo assone (inframezzate dai **nodi di Ranvier**) e dagli **oligodendrociti** nel SNC, dove un singolo oligodendrocita si ripiega su più assoni.

I manicotti di mielina agiscono come **nastro isolante** per gli impulsi elettrici, proteggendo e velocizzando la trasmissione dell'impulso elettrico, che avviene per **meccanismo saltatorio**.

Formazione del potenziale di riposo (PM)

Le cellule hanno un PM di circa **-70mV**, ovvero l'interno delle cellule è più negativo rispetto all'esterno. Si parla di **potenziale di riposo**, e per le varie cellule può oscillare tra -60mV e -80mV.

La polarizzazione si estende solamente a un **intorno** della membrana. La polarizzazione della membrana è fondamentale per la generazione di impulsi elettrici:

- **Depolarizzazione:** il PM si alza rispetto al valore di riposo
- **Ripolarizzazione:** il PM torna al valore di riposo
- **Iperpolarizzazione:** il PM si abbassa rispetto al valore di riposo

Fattori che influenzano il PM:

1. Diversa concentrazione di ioni
   - LIC: più K+
   - LEC: più Na+, Ca2+ e Cl-
2. Proteinati anionici nel LIC che non possono uscire dalla cellula (gruppi fosfati, proteine, proteinati)
3. Gradienti di concentrazione ionica che sfruttano i canali leakage (= potenziali di diffusione)
4. Maggiore permeabilità al K+ rispetto al Na+
5. Natura elettrogenica della pompa Na/K (asimmetrica)

I canali voltaggio-dipendenti sono **chiusi** a riposo.

I flussi di ioni a cavallo della membrana sono trascurabili rispetto a quelli totali interno/esterno e non modificano stato elettrico, osmolarità della cellula o ambiente extracellulare.

La membrana è un **separatore di ioni**. Il PM può variare in modo blando (potenziali elettrotonici) o clamoroso (PdA).

Una membrana che va verso valori meno negativi si avvicina a un valore critico (la **soglia**), dando origine al PdA, che è caratterizzato da una brusca inversione della polarità (overshoot).

Il PM è dato da un equilibrio ionico tra gradiente di concentrazione chimico ed elettrico. L'equilibrio elettrochimico è descritto dall'equazione di Nernst: $\Delta V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{ext}}{C_{int}}$ (con z valenza, F cost. di Faraday).

Questa ci dà il valore del potenziale di riposo a cavallo della membrana per uno specifico ione.