**Fisiologia cellulare e dei sistemi**

Fisiologia e anatomia non possono essere disgiunte in quanto la funzione di un tessuto o di un organismo, ovvero la fisiologia, è strettamente legata alla sua struttura, ovvero all'anatomia, e viceversa; la fisiologia è una scienza integrata in quanto studia il funzionamento a vari livelli di complessità, dalle molecole alle cellule, all'organismo in toto, a popolazioni di animali adattati a particolari condizioni ambientali.

Estremamente importante è l'omeostasi, ovvero l'adattamento continuo a cui è soggetta una cellula o un organismo che gli consente di mantenere stabili le proprie condizioni; la vita si sviluppa in acqua e l'ambiente acquatico ha composizione e caratteristiche piuttosto costanti, per cui rappresenta un ambiente favorevole affinché un organismo sviluppi caratteristiche che gli permettano di sopravvivere in un ambiente che varia poco; la situazione cambia quando si sviluppano organismi pluricellulari perché soltanto alcune cellule sono a contatto con l'esterno: essendo presenti meccanismi che permettono alle sostanze di spostarsi da un ambiente esterno a quello interno all'organismo, si sviluppano una serie di problemi perché i parametri che caratterizzano l'organismo devono comunque essere mantenuti pressoché costanti e possono oscillare ma solo entro valori limitati (temperatura, glicemia, pressione arteriosa, concentrazione di metaboliti del plasma..).

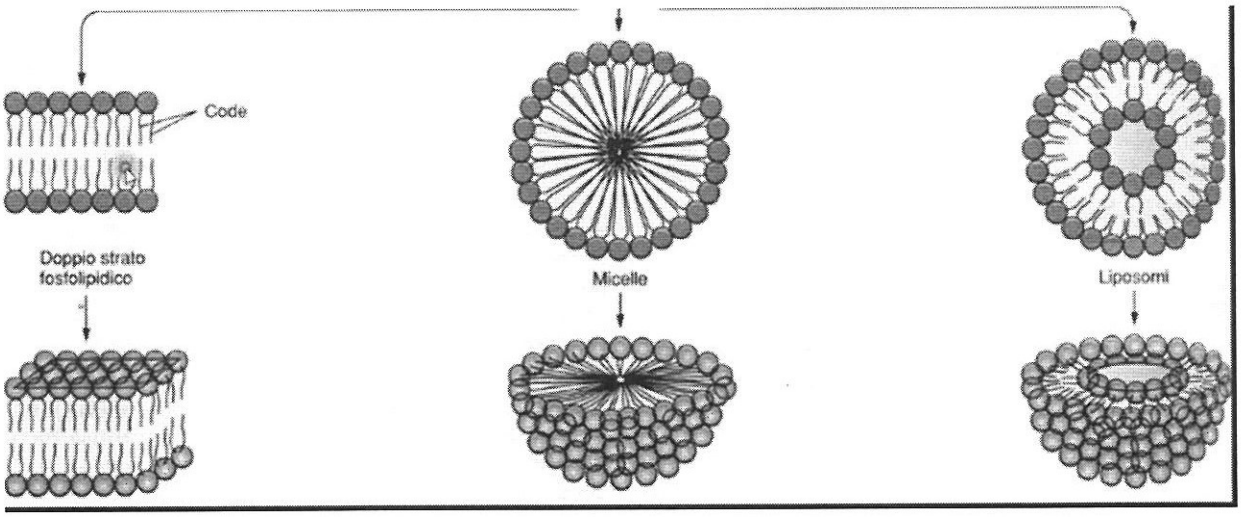
I meccanismi che possono percepire questi parametri sono a flusso lineare (segnale in ingresso → sistema di controllo rispetto al valore fisiologico → segnale in uscita), in cui il segnale in uscita non può informare al sistema qual è il livello del parametro da controllare (il rischio è produrre un innalzamento/abbassamento continuo di un parametro) o a retroazione, detti a feedback negativo (segnale in ingresso → sistema di controllo che produce un segnale in uscita che mediante un sistema di controllo influenza il segnale in ingresso), ad esempio se la temperatura ambiente sale, anche quella del corpo tende a salire, per cui si innescano dei meccanismi di regolazione che provocano vasodilatazione cutanea e sudorazione con conseguente aumento della dispersione termica (risposta innata), esiste anche una risposta comportamentale che diminuisce la produzione di calore (es. mi tolgo i vestiti); altro esempio, la produzione degli ormoni tiroidei, regolati mediante feedback negativo per mantenerne la produzione costante.

| Funzione | Organismo unicellulare | Organismo pluricellulare |
|---|---|---|
| *Respirazione* | $O_2$ e $CO_2$ attraverso la membrana | Apparato respiratorio; apparato cardio-circolatorio |
| *Produzione di energia* | Nutrienti attraverso la membrana | Apparato digerente; apparato cardio-circolatorio |
| *Escrezione* | Cataboliti attraverso la membrana | Apparato digerente; rene |
| *Mantenimento del mezzo* | | Omeostasi (sistema endocrino, sistema nervoso autonomo, rene) |
| *Rapporti con l'ambiente esterno* | Recettori di membrana (es. chemotassi); movimenti ameboidi, flagelli, etc. | Sistema nervoso periferico e centrale*; muscolatura scheletrica |

* Evoluzione del sistema nervoso centrale ⟶ Attività cognitive

*La membrana plasmatica*

A seconda della loro concentrazione i fosfolipidi si dispongono in maniera tale da minimizzare il contatto delle loro code idrofobiche con l'acqua (bassa concentrazione: micelle; con l'aumento della concentrazione si formano i liposomi, che sono già costituiti da un doppio strato lipidico con una cavità interna che contiene un mezzo acquoso, e infine doppi strati lipidici veri e propri). I fosfolipidi si muovono nello strato per diffusione, possono flettersi in base alla presenza/assenza di doppi legami nella coda, possono ruotare o andare incontro a movimenti flip flop.




La fluidità della membrana dipende dal tipo di fosfolipidi e dalla quantità di colesterolo presente (troppo: membrana troppo rigida, es. indurimento delle cellule endoteliali delle arterie).

La membrana presenta proteine integrali o immerse parzialmente nella membrana che fuoriescono solo da un lato, oppure proteine periferiche che interagiscono con la testa polare dei fosfolipidi; hanno funzioni varie: enzimi, recettori, trasportatori, funzione strutturale..

Le glicoproteine sono alla base del riconoscimento fra cellule diverse e i glicolipidi formano il glicocalice.

Le molecole apolari permeano la membrana e la attraversano direttamente (diffusione semplice), come il colesterolo e gli ormoni steroidei; le piccole molecole polari come l'acqua e l'urea possono attraversare il doppio strato nonostante la loro polarità, ma all'aumentare delle dimensioni questo fenomeno non può più avvenire e sono necessari meccanismi di trasporto (es. zuccheri ma soprattutto gli ioni, che hanno carica netta).

Legge di Fick sulla diffusione semplice: la velocità di diffusione è direttamente proporzionale al rapporto tra area di superficie x gradiente e resistenza della membrana x spessore.

Le grandi molecole polari come il glucosio utilizzano dei carrier (per il glucosio della famiglia GLUT) che trasportano la molecole attraverso la membrana, allo stesso modo gli ioni sono trasportati da proteine di membrana che sono i canali: mentre i trasportatori non creano mai continuità tra esterno e interno della cellula, il canale è un "buco" a livello della membrana con una sua selettività, ovvero quando si apre crea continuità tra ambiente e esterno; in questi casi si parla di diffusione facilitata.

Posso distinguere anche tra trasporto attivo e passivo, supponendo di avere un gradiente elettrochimico, ovvero una diversa concentrazione della specie tra i due lati della membrana (gradiente chimico, se la specie è anche carica il gradiente è anche elettrico).

Se una molecola passa per diffusione semplice, si sposta secondo gradiente; se c'è un canale ionico aperto, lo ione si sposta secondo gradiente, idem nel caso dei carrier: questi sono tutti casi di trasporto passivo, perché non c'è bisogno di consumo di energia.

Se voglio fra muovere specie chimiche contro gradiente elettrochimico allora devo utilizzare energia (quasi sempre idrolisi di ATP) e quindi si parla di trasporto attivo.

Ci sono trasporti uniportali (un'unica specie chimica) oppure trasporti accoppiati di soluti, ovvero simporti o antiporti.

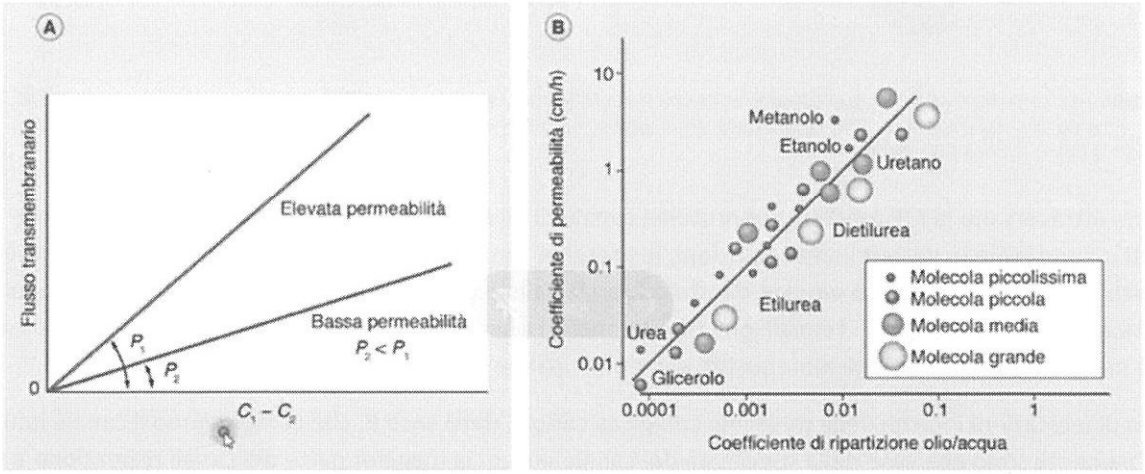



FIGURA 2-11 **A**: Relazione lineare tra flusso transmembranario dovuto alla diffusione libera e gradiente di concentrazione. **B**: Coefficiente di permeabilità ($P$) vs. coefficiente di ripartizione olio/acqua ($\beta$) per alcuni anelettroliti organici.

Se il coefficiente di ripartizione è alto, la molecola è molto apolare (perché significa che la sua presenza è maggiore in olio piuttosto che in acqua) e anche il coefficiente di permeabilità di conseguenza si alza (da valutare anche le dimensioni della molecola).

Alcune specie ioniche possono attraversare la membrana in base al principio di Le Chatelier: ad esempio, lo ione ammonio, che è carico, non può attraversare la membrana, ma se nell'ambiente la condizione è tale per cui viene favorita la formazione di ammoniaca e H+, è l'ammoniaca che entra nella cellula dove può essere protonata a formare ione ammonio (es. escrezione acida a livello del rene); altrettanto può avvenire con un acido debole come l'acido acetilsalicilico (ovvero l'acetilsalicilato non può attraversare la membrana a meno che non venga protonato).

master COPY

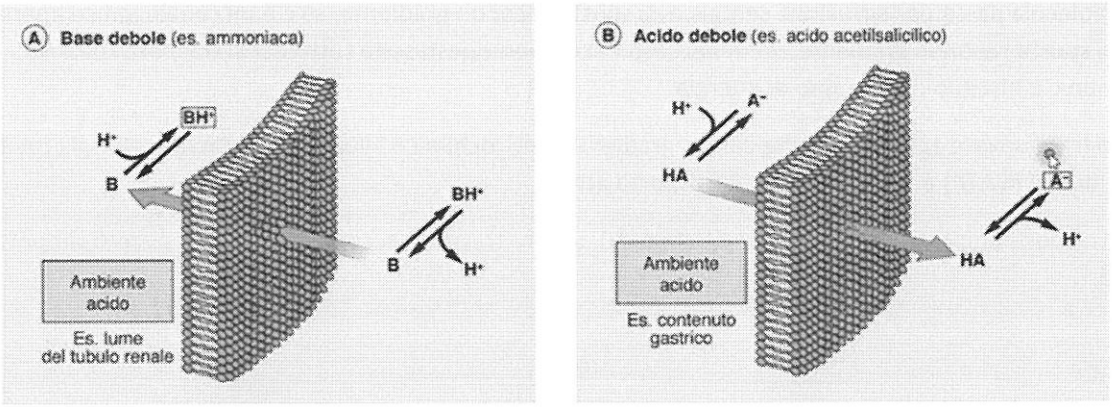



FIGURA 2-12 La membrana cellulare può essere attraversata per diffusione semplice da *basi deboli* come l'$NH_3$ (**A**) o da *acidi deboli* come l'acido acetilsalicilico (**B**) quando le loro molecole si trovano nella forma *indissociata* (diffusione non ionica). Il *riquadro giallo* indica la forma chimica prevalente.

Gli ioni attraversano la MP mediante le proteine canale di diversi tipi canali che possono essere sempre aperti o aperti solo in determinate condizioni; le proteine canale creano un'apertura idrofilica in cui piccole molecole idrosolubili possono passare dentro o fuori la cellula, anche se giunzioni gap e porine possono creare aperture molto larghe. I canali ionici sono specifici a seconda della dimensione del poro e della carica della molecola da muovere; gli ioni spostati sono principalmente sodio, potassio, cloro e calcio.

Il tipo di interazioni ioniche delle molecole con gli aa carichi, detti anse P, che compongono il canale ionico internamente sono alla base della specificità del canale ionico; la maggior parte dei canali rispondono a specifici stimoli che determinano apertura o chiusura del canale stesso.

Il raggio ionico del sodio è minore rispetto a quello del potassio, ma i canali del potassio non possono comunque essere attraversati dal sodio: infatti oltre alla grandezza dello ione bisogna considerare il guscio di solvatazione dello ione, e quello del sodio ha dimensioni maggiori rispetto a quello del potassio.

Comunemente i canali ionici sono costituiti da sei alfa eliche che attraversano la MP con l'estremità amminoterminale e carbossiterminale a livello del citosol, l'alfa elica di collegamento tra i segmenti cinque e sei si trova a livello dello spazio intermembrana; spesso i canali ionici sono complessi multiproteici, formati ovvero da più subunità (es. quattro per i canali del potassio).

Le interazioni avvengono in modo tale da far perdere il guscio di solvatazione nel passaggio per riacquistarlo poi all'esterno della cellula; il sodio però passando nel canale non riesce a perdere il guscio di solvatazione perché per le sue minori dimensioni non riesce a creare le giuste interazioni coi gruppi carbossilici e non attraversa così il doppio strato fosfolipidico della membrana.

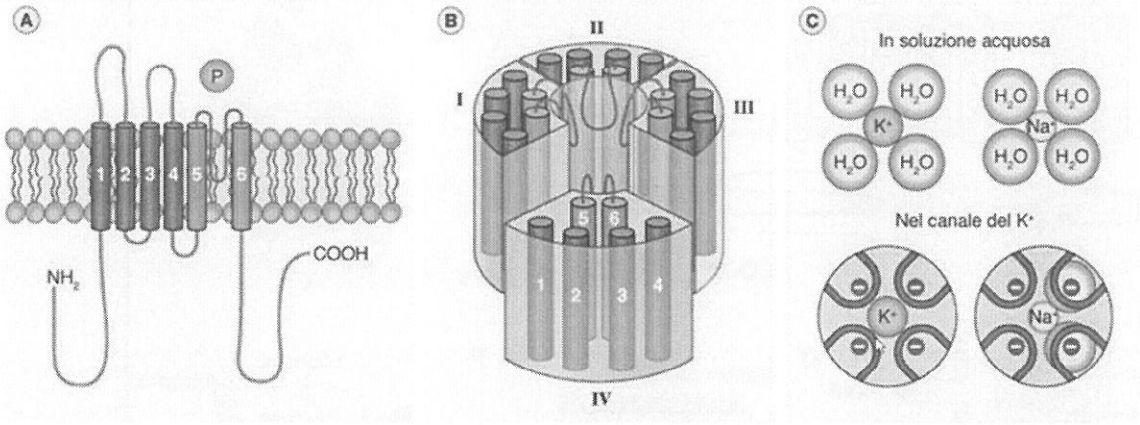



FIGURA 2-14 Rappresentazione della struttura molecolare dei più comuni canali ionici e dell'ipotesi corrente sulla loro selettività ionica. **A**: Ogni subunità costitutiva dei più comuni canali ionici voltaggio-dipendenti presenta 6 segmenti idrofobici transmembranari, collegati da anse extracellulari e intracellulari. Di particolare interesse è la *regione P (in rosso)*: l'ansa di collegamento tra i segmenti 5 e 6, affondata nello spessore della membrana. **B**: I più comuni canali ionici voltaggio-dipendenti sono dati dalla disposizione "in cerchio" di *quattro subunità*, con le rispettive regioni P rivolte verso l'interno del canale a formare un *imbuto* che termina col filtro di selettività. **C**: Spiegazione dell'impossibilità per uno ione $Na^+$ di superare il filtro di selettività di un canale ionico selettivo per il $K^+$: la disposizione spaziale delle anse P nel canale e delle cariche negative localizzate nelle loro porzioni apicali è tale per cui lo ione $K^+$ si può legare *contemporaneamente* a quattro atomi di ossigeno (sede di carica negativa), quindi viene disidratato. Invece, lo ione $Na^+$ si lega solo a due anse P, con il risultato che, restando legato a due molecole d'acqua, non può superare il filtro di selettività, sebbene nella forma anidra sia più piccolo del $K^+$.

La presenza di canali ionici è alla base della creazione del potenziale elettrico della MP, che ha potenziale – all'interno e + all'esterno; i trasporti attivi tendono a mantenere la concentrazione degli ioni lontano dall'equilibrio nella cellula: se l'energia libera del sistema andasse a 0 infatti non sarebbe possibile produrre lavoro, per cui è estremamente importante la presenza dei trasporti attivi. Quando si apre un canale gli ioni specifici si muovono attraverso la membrana e tendono ad annullare il gradiente di concentrazione, quindi se non fosse presente il trasporto attivo l'energia libera tenderebbe ad andare a 0; inoltre si creano squilibri di ddp al passaggio degli ioni, per cui l'apertura di alcuni canali determina l'apertura di altri canali con un feedback positivo con ulteriore passaggio di ioni.

I canali ionici sono anche differenziati in base alla condizione di gating, ovvero in base agli stimoli che ne determinano l'apertura: ci sono canali voltaggio dipendenti, la cui apertura dipende da variazioni del potenziale di membrana, chemio dipendenti, la cui apertura dipende da un certo messaggero chimico, meccanosensibili, la cui apertura dipende da uno stress meccanico, es. interazione delle proteine col citoscheletro che provoca stiramenti, termosensibili, fotosensibili, ovvero una porzione in grado di recepire lo stimolo luminoso sotto forma di fotoni può provocare l'apertura del canale.

La velocità con cui l'acqua attraversa la MP è molto superiore da quella che può essere predetta in base alla diffusione passiva, per cui ci deve essere un meccanismo che velocizza il passaggio dell'acqua: questo meccanismo è costituito dalle acquaporine. Ci sono almeno 14-15 acquaporine note, hanno porzioni ad alfa elica che attraversano tutta la membrana tranne H3 e H7 e formano pori; esse rendono possibile la creazione di gradienti osmotici.

master COPY COPISTERIA