

Comprende



versione **Ebook**  
e **Software**  
di simulazione

# Principi di Fisiologia

**II Edizione**

**Luciano Zocchi**

Giovanna D'Arcangelo

Umberto Laforenza

Diego Manzoni

Claudio Molinari

Donatella Mutolo

Pasquale Pagliaro

Claudia Penna

Virginia Tancredi

Filippo Tempia



# Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

## Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuo lettore!**



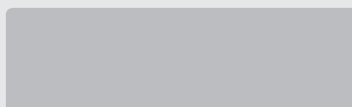
COLLEGATI AL SITO  
**EDISESUNIVERSITA.IT**

ACCEDI AL  
**MATERIALE DIDATTICO**

SEGUI LE  
**ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e attivare la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriore **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.  
L'**accesso al materiale didattico** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edisesuniversita.it** e segui queste semplici istruzioni

### Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

### Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticali tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.
- **Software di simulazione:** un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per 18 mesi.



# Principi di Fisiologia

II Edizione

PRINCIPI DI FISIOLOGIA - II EDIZIONE  
Copyright © 2020, EdiSES Università S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2024 2023 2022 2021 2020

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto*

*Fotocomposizione:* V colore di Francesco Omaggio

*Stampato presso la*  
Petruzzi S.r.l. – Via Venturelli 7/B – 06012 Città di Castello (PG)

*Per conto della*  
EdiSES Università S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli  
Tel. 081/7441706-07 Fax 081/7441705

[www.edisesuniversita.it](http://www.edisesuniversita.it)

[info@edisesuniversita.it](mailto:info@edisesuniversita.it)

ISBN 9788836230099



## AUTORI

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>GIOVANNA D'ARCANGELO</b> | <i>Università degli Studi di Roma Tor Vergata</i>    |
| <b>UMBERTO LAFORENZA</b>    | <i>Università degli Studi di Pavia</i>               |
| <b>DIEGO MANZONI</b>        | <i>Università degli Studi di Pisa</i>                |
| <b>CLAUDIO MOLINARI</b>     | <i>Università degli Studi del Piemonte Orientale</i> |
| <b>DONATELLA MUTOLO</b>     | <i>Università degli Studi di Firenze</i>             |
| <b>PASQUALE PAGLIARO</b>    | <i>Università degli Studi di Torino</i>              |
| <b>CLAUDIA PENNA</b>        | <i>Università degli Studi di Torino</i>              |
| <b>VIRGINIA TANCREDI</b>    | <i>Università degli Studi di Roma Tor Vergata</i>    |
| <b>FILIPPO TEMPIA</b>       | <i>Università degli Studi di Torino</i>              |
| <b>LUCIANO ZOCCHI</b>       | <i>Università degli Studi di Milano</i>              |

## COORDINATORE

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>LUCIANO ZOCCHI</b> | <i>Università degli Studi di Milano</i> |
|-----------------------|---|

*Hanno partecipato alla precedente edizione:*

**TIZIANA M. FLORIO, MARISTELLA GUSSONI, CLAUDIO MAIOLI**



# PREFAZIONE

**V**iene oggi pubblicata la Seconda edizione di questo testo, la cui prima edizione ha avuto un buon successo tra gli studenti di diversi corsi di Laurea triennale. L'insegnamento della Fisiologia è presente in tutti i Corsi di Laurea triennale delle Professioni Sanitarie e in altri, come le Biotecnologie e l'Ingegneria Biomedica. Il panorama dell'offerta di testi didattici di Fisiologia dedicati a questi corsi è ormai molto vasto. Molti sono testi di Autori stranieri, alcuni ottimi, ma non sempre mirati alle esigenze didattiche dei corsi di studio delle Professioni sanitarie, la cui organizzazione prevede per la Fisiologia uno spazio limitato, rispetto all'enorme sviluppo che la materia ha, e spesso richiede che agli studenti vengano forniti sia un quadro generale del funzionamento della materia vivente e dell'organismo sia una trattazione più dettagliata di aspetti specifici, diversi per i diversi Corsi di Laurea. La presente opera si proponeva fin dalla Prima edizione di rappresentare un compendio completo ed aggiornato della materia, concepito e redatto con l'intento di soddisfare le richieste della didattica nei Corsi di Laurea triennale. Si è cercato di offrire un'opera che contenesse tutti gli aspetti essenziali, che li trattasse a un livello uniforme di approfondimento e che, pur evitando di eccedere nel dettaglio, non rinunciasse a presentare almeno i più consolidati tra gli elementi di novità che la ricerca fisiologica continua a fornire. Il volume è il risultato dell'impegno di docenti di diversi Atenei italiani, i quali, oltre che nei Corsi di Laurea Magistrale, hanno maturato una ormai lunga esperienza anche nell'insegnamento della Fisiologia nei corsi di Laurea triennale, e hanno quindi potuto immettere nel materiale che compone questo volume il risultato delle loro esperienze didattiche.

Anche in questa edizione si è mantenuto l'impianto generale. All'inizio del volume viene presentato il contesto generale dell'organismo e vengono sottolineati gli aspetti interattivi e integrativi che ne permettono il normale funzionamento, in modo che lo studente abbia una visione complessiva e unitaria del corpo umano. Vengono poi descritte le basi dell'eccitabilità cellulare e, successivamente, viene sviluppata la trattazione delle specifiche funzioni dei diversi sistemi del corpo. Il risultato che pensiamo di avere raggiunto è un testo completo e aggiornato, di semplice lettura e utile per tutti i diversi orientamenti e programmi di istruzione nel campo medico. Oltre a riuscire a spiegare in modo chiaro argomenti anche di grande complessità, gli Autori, con lunga esperienza e grande motivazione nel campo della ricerca, hanno svolto anche un compito difficile per un ricercatore: quello di privilegiare le esigenze didattiche, limitando il naturale impulso ad approfondire con entusiasmo gli argomenti oggetto delle proprie ricerche. La comprensione dei concetti, anche di quelli più complessi, è facilitata dal materiale iconografico chiaro ed esplicativo, con un buon equilibrio tra rappresentazioni grafiche che presentano in modo rigoroso l'andamento dei fenomeni in forma di relazione tra grandezze, e immagini meno rigorosamente quantitative, che possono illustrare con immediatezza e praticità anche aspetti di difficile comprensione e apparentemente astratti.

Rispetto alla prima edizione, oltre a migliorare gli aspetti iconografici, è stata operata una attenta revisione, spesso basata su feedback ricevuti dagli studenti, del testo di tutti i capitoli, finalizzata a rendere più chiara ed esauriente la spiegazione di concetti risultati ostici, e sono stati introdotti aggiornamenti e approfondimenti. Alcuni capitoli sono stati completamente riscritti, includendo nuovi collegi tra gli Autori.

Pensiamo di essere riusciti anche questa volta nell'intento di offrire agli studenti che affrontano i diversi percorsi formativi in campo medico uno strumento molto utile, sia per lo studio delle nozioni e dei concetti che dovranno apprendere per conoscere la Fisiologia sia per costruire il patrimonio di conoscenze che rimarrà a fondamento della loro futura attività professionale.

*Gli Autori*





# INDICE GENERALE

## CAPITOLO 1

### **Introduzione alla fisiologia** **1**

- 1.1 Cos'è la fisiologia 1
- 1.2 Livelli di organizzazione della materia vivente 3
  - Cellule* 3
  - Tessuti* 4
  - Organi* 4
  - Sistemi* 5
- 1.3 Omeostasi 6
  - Meccanismi di controllo* 8
- 1.4 Altri temi della fisiologia 10

## CAPITOLO 2

### **Composizione dell'organismo umano e compartimenti idrici** **13**

- 2.1 Organi e tessuti 14
- 2.2 Costituenti chimici 14
  - Concentrazione di una soluzione* 14
  - Composizione chimica dell'organismo* 15

### **ACQUA CORPOREA E COMPARTIMENTI IDRICI DELL'ORGANISMO** **16**

- 2.3 Liquido intracellulare (LIC) e liquido extracellulare (LEC) 16
  - Liquido interstiziale e plasma* 19
- 2.4 Movimenti di acqua tra i compartimenti idrici 19
  - Osmosi* 20
  - Filtrazione e assorbimento* 22

## CAPITOLO 3

### **Fisiologia della cellula** **23**

- 3.1 Cenni su nucleo, organuli, citoscheletro 23
- 3.2 Membrana cellulare 24
- 3.3 Messaggeri chimici e trasduzione del segnale 26
- 3.4 Scambi di sostanze attraverso la membrana cellulare 27
  - Scambi di soluti attraverso la membrana cellulare* 27
  - Trasporto mediato da proteine carrier* 29
  - Endocitosi e esocitosi* 32
- 3.5 Potenziale di membrana 33

## CAPITOLO 4

**Eccitabilità cellulare** **37**

- 4.1 Cellule eccitabili 37
  - Cellule nervose* 38
- 4.2 Potenziale d'azione 38
  - Generazione del potenziale d'azione* 39
  - Propagazione dell'impulso nervoso* 43
- 4.3 Sinapsi 44
  - Giunzioni cellula-cellula* 44
  - Neurotrasmettitori* 45
  - Trasmissione sinaptica* 47
- 4.4 Integrazione neuronale, sommazione, modulazione e plasticità sinaptica 48

## CAPITOLO 5

**Sistema nervoso** **53****ORGANIZZAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE** **53**

- 5.1 Organizzazione generale, richiami di anatomia 53
  - Cellule del sistema nervoso* 54
- 5.2 Organizzazione del sistema nervoso 58
  - Sistema nervoso centrale* 58
  - Sistema nervoso periferico* 65

**FUNZIONI COGNITIVE** **67**

- 5.3 Elettroencefalogramma 67
  - Coscienza e sonno* 69
- 5.4 Linguaggio 70
- 5.5 Emozioni-sistema limbico 71
- 5.6 Memoria e apprendimento 72

**SISTEMA NERVOSO AUTONOMO O SISTEMA VEGETATIVO (SNA)** **75**

- 5.7 Aspetti generali del SNA 75
- 5.8 Sezioni del SNA 76
  - Analogie e differenze tra il riflesso somatico e quello viscerale* 76
  - Organizzazione anatomico-funzionale* 78
- 5.9 Neurotrasmettitori e recettori del SNA 80
  - Acetilcolina* 81
  - Noradrenalina* 82
- 5.10 Azioni del SNA 83
- 5.11 Controllo dell'attività del SNA 84

## CAPITOLO 6

**Sistema nervoso: i sistemi sensoriali** **87**

- 6.1 Dallo stimolo alla percezione 87
- 6.2 Fisiologia generale dei recettori 88

|     |   |     |
|-----|---|-----|
|     | <i>Considerazioni e aspetti generali</i>  | 88  |
|     | <i>Trasduzione recettoriale</i>   | 90  |
|     | <i>Modalità della percezione</i>  | 91  |
|     | <i>Intensità della percezione</i>   | 91  |
|     | <i>Dimensione temporale della risposta recettoriale</i>                               | 92  |
|     | <i>Dimensione spaziale della risposta recettoriale</i>                                | 93  |
|     | <i>Dall'alto al basso: come l'encefalo interagisce con le informazioni sensoriali</i> | 93  |
| 6.3 | Sensibilità somatosensoriale  | 93  |
|     | <i>Recettori somatosensoriali</i>   | 93  |
|     | <i>Nocicettori</i>  | 95  |
|     | <i>Termocettori</i>   | 96  |
|     | <i>Meccanocettori cutanei</i>   | 96  |
|     | <i>Recettori della cinestesia</i>   | 97  |
|     | <i>Vie somatosensoriali</i>   | 98  |
|     | <i>Tatto e cinestesia</i>   | 100 |
|     | <i>Dolore</i>   | 103 |
| 6.4 | Udito   | 106 |
|     | <i>Elementi di fisica del suono</i>   | 106 |
|     | <i>Dall'orecchio esterno alla coclea</i>  | 107 |
|     | <i>Vibrazione della membrana basilare e stimolazione dei recettori acustici</i>       | 109 |
|     | <i>Trasduzione acustica</i>   | 112 |
|     | <i>Vie acustiche centrali: dai nuclei cocleari alla corteccia acustica primaria</i>   | 113 |
| 6.5 | Visione   | 114 |
|     | <i>Struttura dell'occhio</i>  | 114 |
|     | <i>Formazione dell'immagine</i>   | 116 |
|     | <i>Fisiologia della retina</i>  | 119 |
|     | <i>Trasduzione recettoriale</i>   | 120 |
|     | <i>Dalla retina alla corteccia visiva primaria</i>                                    | 123 |
|     | <i>Elaborazione dell'immagine nelle aree visive della corteccia cerebrale</i>         | 124 |
| 6.6 | Sensi chimici   | 124 |
|     | <i>Gusto</i>  | 124 |
|     | <i>Olfatto</i>  | 127 |

## CAPITOLO 7

**Sistema nervoso: il sistema motorio****131**

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 7.1 | Aspetti generali  | 131 |
| 7.2 | Funzioni motorie del midollo spinale  | 132 |
|     | <i>Organizzazione funzionale del midollo spinale</i>                                    | 132 |
|     | <i>Riflessi spinali</i>   | 134 |
| 7.3 | Controllo della postura e dell'equilibrio   | 141 |
|     | <i>Fisiologia dell'apparato vestibolare</i>   | 141 |
|     | <i>Vie discendenti dal tronco dell'encefalo</i>   | 147 |
|     | <i>Postura ed equilibrio: riflessi posturali e aggiustamenti posturali anticipatori</i> | 148 |
| 7.4 | Locomozione   | 148 |
| 7.5 | Movimenti oculari   | 149 |

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 7.6 | Controllo corticale del movimento  | 150 |
|     | <i>Vie cortico-discendenti</i>   | 150 |
|     | <i>Area motoria primaria</i>   | 152 |
|     | <i>Aree premotorie</i>   | 154 |
|     | <i>Area motoria supplementare (AMS)</i>  | 154 |
| 7.7 | Cervelletto  | 155 |
|     | <i>Suddivisione anatomo-funzionale del cervelletto</i>                           | 155 |
|     | <i>Circuiti cerebellari</i>  | 157 |
|     | <i>Il cervelletto genera segnali anticipatori grazie ai suoi modelli interni</i> | 157 |
| 7.8 | Gangli della base  | 158 |
|     | <i>Circuiti dei nuclei della base</i>  | 158 |
|     | <i>Ruolo dei sistemi dopaminergico e colinergico</i>                             | 160 |
|     | <i>Ruoli fisiologici dei gangli della base</i>                                   | 161 |
|     | <i>Effetti di lesione o degenerazione dei gangli della base</i>                  | 161 |

## CAPITOLO 8

### **Sistema muscolare** **163**

|     |                  |     |
|-----|------------------|-----|
| 8.1 | Aspetti generali | 163 |
|-----|------------------|-----|

#### **MUSCOLO SCHELETRICO** **163**

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 8.2  | Anatomia del muscolo scheletrico  | 163 |
|      | <i>Componente connettivale</i>  | 164 |
|      | <i>Componente contrattile</i>   | 166 |
| 8.3  | Basi molecolari della contrazione   | 166 |
|      | <i>Proteine contrattili</i>   | 168 |
|      | <i>Proteine strutturali</i>   | 169 |
|      | <i>Proteine regolatrici</i>   | 169 |
|      | <i>Tubuli trasversi e reticolo sarcoplasmatico</i>  | 170 |
|      | <i>Meccanismo molecolare della contrazione: modello dello scivolamento dei miofilamenti</i> | 170 |
| 8.4  | Accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo scheletrico                               | 171 |
|      | <i>Giunzione neuromuscolare</i>   | 172 |
|      | <i>Canali diidropiridinici (DHPR) della membrana della fibra muscolare</i>                  | 174 |
|      | <i>Rilasciamento</i>  | 175 |
| 8.5  | Ciclo dei ponti trasversali   | 176 |
|      | <i>Fase I. Avvicinamento della testa della miosina all'actina</i>                           | 177 |
|      | <i>Fase II. Legame actina-miosina</i>   | 177 |
|      | <i>Fase III. Colpo di forza (power-stroke)</i>  | 177 |
|      | <i>Fase IV. Stato di rigor</i>  | 177 |
| 8.6  | Meccanica della contrazione muscolare   | 178 |
|      | <i>Proprietà meccaniche del muscolo</i>   | 178 |
| 8.7  | I diversi tipi di fibre muscolari   | 184 |
| 8.8  | Fatica muscolare  | 186 |
| 8.9  | Unità motorie e loro caratteristiche  | 187 |
| 8.10 | Meccanismi di graduazione della forza muscolare   | 188 |
| 8.11 | Caratteristiche meccaniche del muscolo  | 189 |



|      |  |     |
|------|--|-----|
| 8.12 | Plasticità muscolare o adattamento           | 189 |
|      | <i>Adattamento all'esercizio fisico</i>      | 189 |
|      | <i>Atrofia da denervazione</i>               | 191 |
|      | <i>Atrofia da disuso e da invecchiamento</i> | 191 |

## **MUSCOLO LISCIO** **191**

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 8.13 | Anatomia del muscolo liscio                              | 191 |
|      | <i>Muscolo liscio unitario</i>                           | 191 |
|      | <i>Muscolo liscio multiunitario</i>                      | 193 |
|      | <i>Organizzazione delle fibre muscolari lisce</i>        | 193 |
| 8.14 | Accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo liscio | 194 |
| 8.15 | Fasi del rilasciamento nel muscolo liscio                | 195 |
| 8.16 | Caratteristiche funzionali del muscolo liscio            | 195 |
| 8.17 | Controllo della contrazione                              | 195 |

## CAPITOLO 9

### **Sistema cardiovascolare** **199**

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 9.1 | Sangue   | 199 |
|     | <i>Plasma</i>  | 200 |
|     | <i>Elementi corpuscolati</i>                                     | 202 |
|     | <i>Emostasi e coagulazione</i>                                   | 208 |
|     | <i>Gruppi sanguigni</i>  | 212 |
| 9.2 | Apparato cardiovascolare: aspetti generali                       | 213 |
| 9.3 | Cuore  | 214 |
|     | <i>Tessuto miocardico</i>  | 217 |
|     | <i>Controllo neuro-ormonale e chimico dell'attività cardiaca</i> | 221 |
|     | <i>Elettrocardiogramma</i>                                       | 223 |
|     | <i>Attività meccanica del cuore</i>                              | 228 |
| 9.4 | Sistema vascolare  | 236 |
|     | <i>Principi di emodinamica</i>                                   | 237 |
|     | <i>Effetti del ciclo cardiaco sui vasi</i>                       | 240 |
|     | <i>Pressione arteriosa sistemica</i>                             | 241 |
|     | <i>Funzioni delle arteriole</i>                                  | 243 |
|     | <i>Pressione venosa</i>  | 247 |
|     | <i>Scambio capillare</i>   | 248 |
|     | <i>Ritorno venoso</i>  | 250 |
| 9.5 | Sistema linfatico  | 250 |
| 9.6 | Circolo coronarico   | 251 |

## CAPITOLO 10

### **Sistema respiratorio** **253**

|      |                                     |     |
|------|-------------------------------------|-----|
| 10.1 | Aspetti generali                    | 253 |
|      | <i>Cenni di anatomia funzionale</i> | 253 |
| 10.2 | Meccanica della respirazione        | 256 |
|      | <i>Muscoli respiratori</i>          | 256 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
|      | <i>Interazione tra polmone e parete toracica</i>                   | 260 |
|      | <i>Ciclo respiratorio</i>  | 261 |
|      | <i>Volumi e capacità polmonari</i>                                 | 262 |
|      | <i>Ventilazione polmonare e alveolare</i>                          | 265 |
|      | <i>Proprietà elastiche del polmone</i>                             | 266 |
|      | <i>Resistenza delle vie aeree</i>                                  | 269 |
| 10.3 | <i>Circolazione polmonare</i>                                      | 271 |
|      | <i>Differenze regionali di perfusione</i>                          | 272 |
| 10.4 | <i>Scambi gassosi</i>  | 272 |
|      | <i>Composizione dell'aria atmosferica</i>                          | 273 |
|      | <i>Composizione dell'aria alveolare</i>                            | 273 |
|      | <i>Diffusione dei gas attraverso la membrana alveolo-capillare</i> | 274 |
|      | <i>Rapporto ventilazione-perfusione</i>                            | 277 |
| 10.5 | <i>Trasporto dei gas nel sangue</i>                                | 278 |
|      | <i>Trasporto dell'ossigeno</i>                                     | 278 |
|      | <i>Trasporto dell'anidride carbonica</i>                           | 282 |
| 10.6 | <i>Controllo della respirazione</i>                                | 284 |
|      | <i>Meccanismi nervosi centrali</i>                                 | 287 |
|      | <i>Controllo chimico della respirazione</i>                        | 290 |
|      | <i>Recettori delle vie aeree profonde e dei polmoni</i>            | 292 |

## CAPITOLO 11

### **Sistema digerente**

**295**

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 11.1 | <i>Aspetti generali</i>   | 295 |
|      | <i>Cenni di anatomia funzionale</i>                                       | 297 |
|      | <i>Ormoni gastrointestinali</i>   | 300 |
| 11.2 | <i>Funzioni motorie</i>   | 303 |
|      | <i>Attività elettrica di membrana delle fibre muscolari lisce</i>         | 303 |
|      | <i>Contrazioni del tratto gastrointestinale</i>                           | 304 |
|      | <i>Masticazione e deglutizione</i>  | 306 |
|      | <i>Motilità gastrica</i>  | 308 |
|      | <i>Motilità dell'intestino tenue</i>                                      | 309 |
|      | <i>Motilità dell'intestino crasso</i>                                     | 310 |
|      | <i>Defecazione e continenza</i>   | 311 |
| 11.3 | <i>Funzioni secretorie</i>  | 313 |
|      | <i>Modalità di secrezione</i>   | 313 |
|      | <i>Controllo della secrezione dei succhi digestivi</i>                    | 313 |
|      | <i>Fasi della secrezione post-prandiale</i>                               | 314 |
|      | <i>Saliva</i>   | 314 |
|      | <i>Succo gastrico</i>   | 315 |
|      | <i>Succo enterico</i>   | 319 |
|      | <i>Succo pancreatico</i>  | 320 |
| 11.4 | <i>Fegato e sue funzioni</i>  | 322 |
|      | <i>Organizzazione anatomico-funzionale del fegato e delle vie biliari</i> | 322 |
|      | <i>Bile</i>   | 323 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 11.5 | Digestione e assorbimento                    | 325 |
|      | <i>Struttura dell'intestino tenue</i>        | 325 |
|      | <i>Digestione e assorbimento dei glucidi</i> | 327 |
|      | <i>Digestione e assorbimento dei protidi</i> | 328 |
|      | <i>Digestione e assorbimento dei lipidi</i>  | 329 |
|      | <i>Assorbimento di acqua ed elettroliti</i>  | 331 |
|      | <i>Assorbimento delle vitamine</i>           | 334 |
|      | <i>Feci</i>                                  | 334 |

## CAPITOLO 12

### **Sistema urinario** **337**

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 12.1 | Cenni di anatomia funzionale  | 337 |
| 12.2 | Reni  | 337 |
| 12.3 | Filtrazione glomerulare   | 343 |
|      | <i>Frazione di filtrazione</i>  | 345 |
|      | <i>Carico filtrato</i>  | 345 |
| 12.4 | Trasporto tubulare  | 345 |
|      | <i>Trasporto dei soluti lungo il tubulo renale</i>  | 346 |
|      | <i>Riassorbimento di acqua lungo il tubulo renale</i>   | 347 |
|      | <i>Tubulo contorto prossimale</i>   | 348 |
|      | <i>Ansa di Henle</i>  | 349 |
|      | <i>Nefrone distale</i>  | 350 |
| 12.5 | Concentrazione e diluizione dell'urina  | 353 |
| 12.6 | Clearance e altri indici di funzionalità renale   | 356 |
|      | <i>La clearance dell'inulina è uguale alla velocità di filtrazione glomerulare</i>              | 357 |
|      | <i>Clearance della creatinina</i>   | 357 |
|      | <i>La clearance dell'acido para-aminoippurico può essere uguale al flusso plasmatico renale</i> | 358 |
|      | <i>Clearance del glucosio e capacità di riassorbimento renale</i>                               | 359 |
|      | <i>Altre clearance</i>  | 359 |
| 12.7 | Vie urinarie  | 359 |
|      | <i>Minzione</i>   | 360 |

## CAPITOLO 13

### **Controlli integrati della pressione arteriosa, del bilancio idrosalino e dell'equilibrio acido-base** **363**

#### **REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA** **363**

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 13.1 | Aspetti generali della regolazione della pressione arteriosa | 363 |
| 13.2 | Regolazione nervosa  | 364 |
| 13.3 | Regolazione umorale  | 368 |
| 13.4 | Regolazione renale   | 370 |
|      | <i>Diuresi pressoria</i>                                     | 371 |
| 13.5 | Emorragia e shock  | 372 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>REGOLAZIONE DEL BILANCIO IDROSALINO</b>                              | <b>373</b> |
| 13.6 Generalità della regolazione del bilancio idrosalino               | 373        |
| <b>REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE</b>                           | <b>377</b> |
| 13.7 Equilibrio acido-base  | 377        |
| 13.8 Sistemi tampone  | 378        |
| <i>Basi tampone totali ed eccesso di basi</i>                           | 380        |
| 13.9 Apparato respiratorio nella regolazione del pH                     | 381        |
| 13.10 Rene nella regolazione del pH                                     | 381        |
| <i>Eliminazione di ioni <math>H^+</math></i>                            | 381        |
| <i>Mantenimento della concentrazione di <math>HCO_3^-</math></i>        | 383        |
| <i>Misura dell'escrezione renale di idrogenioni</i>                     | 384        |
| 13.11 Disturbi dell'equilibrio acido-base                               | 385        |
| <br>CAPITOLO 14   |            |
| <b>Sistema endocrino e sistema riproduttivo</b>                         | <b>387</b> |
| <b>SISTEMA ENDOCRINO</b>  | <b>387</b> |
| 14.1 Aspetti generali del sistema endocrino                             | 387        |
| 14.2 Organi endocrini   | 388        |
| 14.3 Funzioni del sistema endocrino                                     | 389        |
| 14.4 Ormoni   | 391        |
| <i>Ormoni steroidei</i>   | 391        |
| <i>Ormoni non steroidei</i>   | 392        |
| 14.5 Regolazione nel sistema endocrino                                  | 392        |
| 14.6 Ipotalamo e ipofisi  | 394        |
| <i>Ipotalamo</i>  | 394        |
| <i>Ipofisi</i>  | 395        |
| <i>Ormoni ipotalamici</i>   | 396        |
| <i>Ormoni ipofisari</i>   | 397        |
| <i>Altri fattori endocrini prodotti dal sistema nervoso centrale</i>    | 398        |
| 14.7 Tiroide  | 399        |
| 14.8 Ghiandole surrenali  | 400        |
| <i>Corticale surrenale</i>  | 401        |
| <i>Midollare surrenale</i>  | 404        |
| 14.9 Paratormone, calcitonina e vitamina D                              | 404        |
| <i>Controllo del bilancio del calcio e della mineralizzazione ossea</i> | 404        |
| <i>Paratormone</i>  | 406        |
| <i>Calcitonina</i>  | 406        |
| <i>Vitamina D</i>   | 407        |
| 14.10 Pancreas endocrino  | 407        |
| <i>Controllo della glicemia</i>   | 407        |
| 14.11 Ormoni prodotti in altri organi                                   | 412        |
| <i>Rene</i>   | 412        |
| <i>Atri cardiaci</i>  | 413        |
| <i>Timo</i>   | 413        |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| <i>Tratto gastrointestinale</i> | 413 |
| <i>Tessuto adiposo</i>          | 413 |

## **SISTEMA RIPRODUTTIVO** **413**

|   |     |
|---|-----|
| 14.12 Cenni di fisiologia del sistema riproduttivo            | 413 |
| <i>Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi</i>                          | 414 |
| <i>Ormoni sessuali maschili (androgeni)</i>                   | 415 |
| <i>Ormoni sessuali femminili</i>                              | 415 |
| <i>Effetto degli ormoni sessuali sul sistema riproduttivo</i> | 417 |

## CAPITOLO 15

## **Metabolismo, energetica e termoregolazione** **425**

|  |     |
|--|-----|
| 15.1 Energia e sue fonti                             | 425 |
| 15.2 Bilancio energetico                             | 426 |
| <i>Entrate di energia e patrimonio energetico</i>    | 427 |
| <i>Uscite di energia: la spesa energetica</i>        | 431 |
| 15.3 Sorgenti energetiche dell'attività muscolare    | 434 |
| <i>Sistema anaerobico alattacido (AA)</i>            | 435 |
| <i>Sistema anaerobico lattacido (AL)</i>             | 436 |
| <i>Sistema aerobico (A)</i>                          | 436 |
| <i>Debito di ossigeno</i>                            | 437 |
| <i>Quoziente respiratorio</i>                        | 438 |
| 15.4 Regolazione del comportamento alimentare        | 438 |
| <i>Aspetti generali</i>                              | 438 |
| <i>Centri nervosi che regolano l'alimentazione</i>   | 439 |
| <i>Fattori che influenzano i centri di controllo</i> | 440 |
| 15.5 Cenni sulla dieta equilibrata                   | 441 |
| <i>Nutrienti non energetici</i>                      | 441 |
| <i>Dieta mediterranea</i>                            | 443 |
| <i>Vegetarismo</i>                                   | 443 |
| <i>Alimenti spazzatura</i>                           | 444 |
| 15.6 Termoregolazione                                | 444 |
| <i>Aspetti generali</i>                              | 444 |
| <i>Meccanismi della termoregolazione</i>             | 448 |
| <i>Alterazioni particolari</i>                       | 451 |

## **Indice analitico** **I-1**





- 3.1 Cenni su nucleo, organuli, citoscheletro
- 3.2 Membrana cellulare
- 3.3 Messaggeri chimici e trasduzione del segnale
- 3.4 Scambi di sostanze attraverso la membrana cellulare
- 3.5 Potenziale di membrana

# Fisiologia della cellula

## 3.1 Cenni su nucleo, organuli, citoscheletro

La cellula è la più piccola unità funzionale degli esseri viventi in quanto è capace di svolgere autonomamente le funzioni fondamentali dell'intero organismo (metabolismo, accrescimento, riproduzione, etc.). Negli organismi pluricellulari, qual è l'Uomo, le cellule si aggregano a formare i **tessuti**, gruppi di cellule specializzate, simili per struttura, che svolgono una funzione comune. I tessuti, a loro volta, costituiscono gli **organi**, ognuno dei quali ha una specifica funzione. Sebbene ogni tipo di cellula sia specializzata per svolgere determinate funzioni e possa avere caratteristiche strutturali particolari (per es. i globuli rossi trasportano ossigeno e sono privi di nucleo), tutte le cellule hanno alcune caratteristiche in comune.

La cellula è delimitata dalla **membrana plasmatica**; all'interno si trovano il **citoplasma** ed il **nucleo**. Sulla membrana plasmatica si trovano: recettori, proteine di trasporto, canali ionici e antigeni; il citoplasma costituisce circa il 50% del volume cellulare, e al suo interno si trovano *strutture subcellulari*, a loro volta delimitate da membrane, come il *reticolo endoplasmatico*, i *ribosomi*, l'*apparato di Golgi*, i *mitocondri*, i *lisosomi* e il *citoscheletro*; il *nucleo* contiene il *codice genetico (DNA)*.

Il **reticolo endoplasmatico** ha funzione determinante per la sintesi di vari tipi di biomolecole; può essere **liscio** o **rugoso** a seconda della disposizione dei **ribosomi**, granuli composti da acido ribonucleico e proteine: nel primo caso sono sparsi nel citoplasma, nel secondo adesi alla sua superficie. L'**apparato di Golgi** sintetizza polisaccaridi, modifica proteine e provvede alla formazione di vescicole secretorie contenenti molecole che devono essere trasportate all'esterno delle cellule (per es. neurotrasmettitori o ormoni). I **mitocondri** sono la sede delle reazioni ossidative e producono adenosina-trifosfato (ATP), la molecola fonte di energia per le cellule. I **lisosomi** sono responsabili della digestione intracellulare di macromolecole, quali proteine, carboidrati, DNA e RNA. Il **citoscheletro** è una rete di filamenti proteici, quali i filamenti di actina, i microtubuli e i filamenti intermedi, che fornisce il sostegno struttu-

rale alle cellule eucariotiche e permette loro di cambiare forma, di controllare i trasporti intracellulari e così via.

Si rimanda ai testi di Biologia e Istologia per una trattazione approfondita delle caratteristiche strutturali e funzionali della cellula e dei suoi organuli.

## 3.2 Membrana cellulare

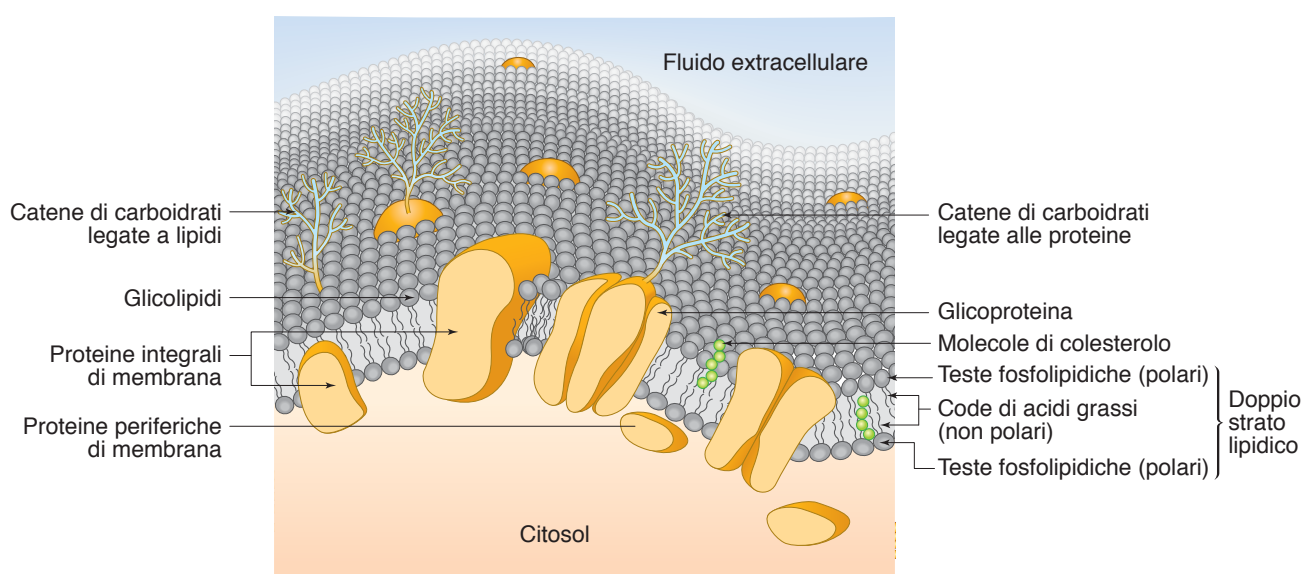
In tutti i sistemi viventi, dai procarioti ai più complessi eucarioti pluricellulari, la regolazione degli scambi di sostanze fra organismo vivente e mondo esterno si verifica a livello di ogni singola cellula e viene realizzata attraverso la membrana cellulare. Negli organismi pluricellulari la membrana cellulare ha anche il compito di regolare gli scambi di sostanze fra le diverse cellule che costituiscono l'organismo. Il controllo degli scambi è di fondamentale importanza per: 1) difendere l'integrità di ogni cellula, 2) mantenere nei limiti fisiologici quelle condizioni come volume cellulare, pH e concentrazione di sostanze che permettono alle attività metaboliche di aver luogo, 3) coordinare le attività delle diverse cellule.

La membrana plasmatica ha il ruolo fondamentale di isolare l'ambiente intracellulare dallo spazio extracellulare e di regolare gli scambi di acqua e sostanze tra i due ambienti; è formata da un doppio strato di lipidi, in particolare fosfolipi-

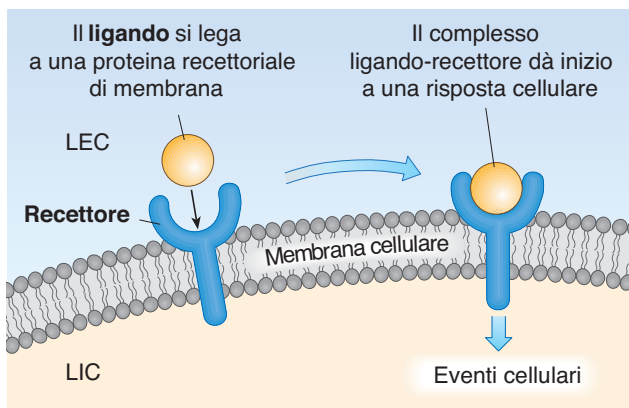
di, in cui sono immerse molecole proteiche. La componente lipidica della membrana forma un'efficace barriera idrofobica e isolante dal punto di vista elettrico; la parte proteica è idrofila e si lascia attraversare da cariche elettriche, rappresentate da ioni. Lo strato lipidico della membrana può essere attraversata da gas e molecole liposolubili e nello stesso tempo costituisce la base strutturale per l'inserimento delle proteine di membrana (**Figura 3.1**).

Le proteine di membrana mantengono la struttura cellulare e sono di due tipi: **proteine estrinseche** (o **periferiche**) e **proteine integrali**. Le prime sono inserite su un lato della membrana e non la attraversano. Ad esse appartengono diversi enzimi di membrana (per es. enzimi delle cellule epiteliali che rivestono il lume dell'intestino tenue, posti sul lato esterno della membrana, e adenilato ciclasi e fosfolipasi C posti sul lato interno) e alcune **proteine strutturali** che ancorano il citoscheletro alla membrana cellulare. Le seconde sono **proteine transmembrana** che attraversano l'intero spessore della membrana e interagiscono fortemente con il doppio strato lipidico. A queste appartengono:

**1. Recettori di membrana**, proteine che decodificano e trasmettono i segnali chimici. Ogni recettore è specifico (*selettivo*) per una determinata molecola o classe di molecole, definite **ligandi** o **agonisti** (**Figura 3.2**). Il legame tra recettore e ligando può avviare una serie di reazioni intracellulari che porta a modificare carat-



■ **Figura 3.1** Struttura della membrana cellulare.



■ **Figura 3.2** Legame recettore di membrana – ligando. LEC, liquido extracellulare; LIC, liquido intracellulare.

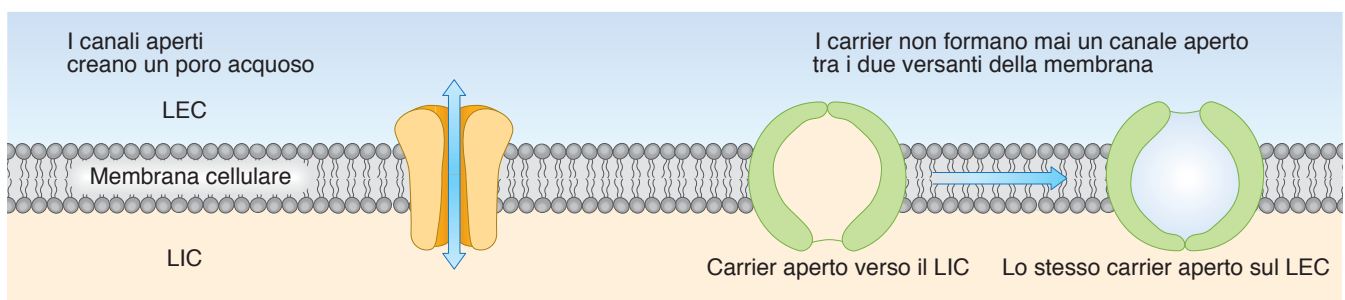
teristiche morfologiche e/o funzionali della cellula (**recettori metabotropi**), o a modificare direttamente lo stato del recettore, trasformandolo in canale ionico (**recettori ionotropi**) attraverso cui si muovono ioni seguendo i propri gradienti elettrochimici (esempi di recettori appartenenti a queste due categorie saranno trattati più avanti, in questo e nel prossimo capitolo). Va ricordato che, pur essendo ogni recettore selettivo nel riconoscimento di un particolare composto chimico, ogni cellula presenta sulla membrana recettori diversi, che riconoscono ligandi diversi e quindi la risposta cellulare a un segnale cambia a seconda del segnale chimico ricevuto e della distribuzione dei recettori sulla membrana.

2. **Canali ionici**, proteine che formano un poro attraverso la membrana e mettono in comunicazione l'ambiente intracellulare con quello extracellulare, permettendo il passaggio di ioni carichi positivamente ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) o negativamente ( $\text{Cl}^-$ ) (**Figura 3.3**). Ciascun canale è generalmente specifico (*selettivo*) per una singola specie ionica. Il flusso netto di ioni at-

traverso i canali aperti avviene per **diffusione passiva**, sostenuta da una differenza di concentrazione dello ione (*gradiente chimico*) o di potenziale elettrico (*gradiente elettrico*) tra i due lati della membrana. Alcuni canali sono sempre aperti, altri hanno "porte" (*gates*) che si aprono solamente in seguito a determinati stimoli. In base al meccanismo di regolazione dell'apertura, si distinguono **canali a controllo di potenziale o voltaggio-dipendenti**, che si aprono in seguito a variazioni del potenziale elettrico della membrana, **canali ligando-dipendenti**, che si aprono in seguito all'azione di segnali chimici (i recettori ionotropi citati precedentemente) e **canali a controllo meccanico**, aperti dallo stiramento della membrana (**Figura 3.4**).

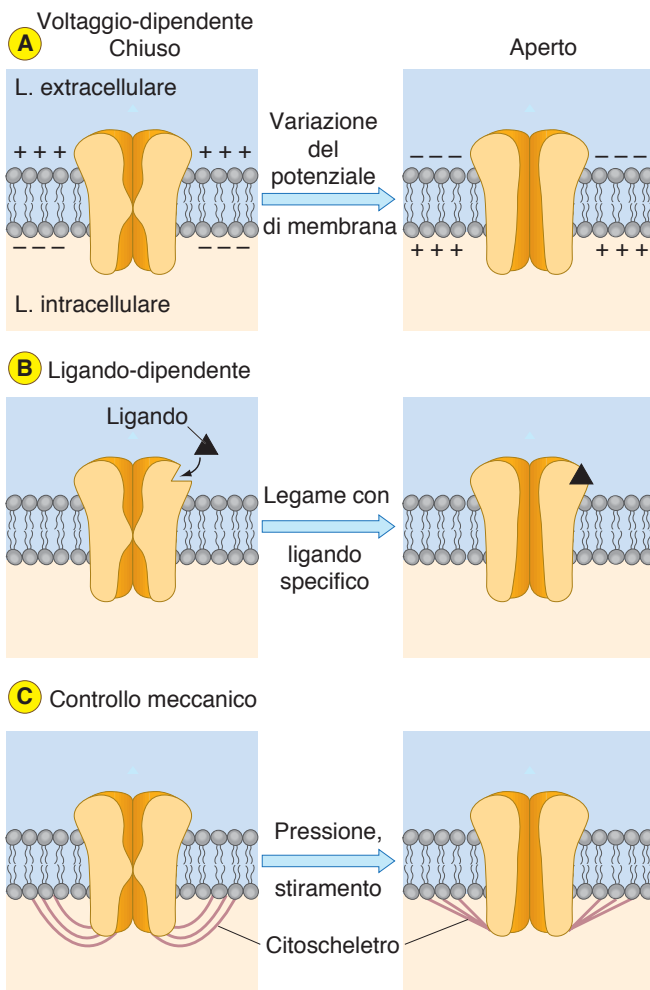
3. **Proteine carrier (trasportatori)**, proteine che legano substrati (ioni o molecole) su un lato della membrana e li trasportano dall'altro lato (Figura 3.3). Non permettono alcuna comunicazione diretta tra i due ambienti separati dalla membrana e hanno un'elevata selettività: ciascun tipo di carrier riconosce e trasporta solo specifici substrati.

In alcuni casi, il trasporto non consuma direttamente energia, ma può avvenire solo se per il substrato esiste un gradiente di concentrazione favorevole (*diffusione facilitata*, si veda oltre). In altri casi, il trasporto è attuato da **pompe ioniche**, proteine che trasportano ioni contro gradiente di concentrazione (*trasporto attivo primario*, si veda oltre). Per attuare questo trasporto è necessaria energia: queste proteine hanno anche un sito di legame per l'ATP, che viene idrolizzato e utilizzato per ottenere l'energia necessaria. Una proteina di questo tipo è la **pompa ATPasi sodio-potassio** ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi), presente sulla membrana di tutte le cellule, che tra-



■ **Figura 3.3** Rappresentazione schematica di un canale ionico (a sinistra) e una proteina carrier (trasportatore). Un canale ionico aperto mette in comunicazione i liquidi intra- ed extracellulare. La proteina carrier trasporta un soluto da un lato all'altro della membrana senza mettere in comunicazione i due ambienti.





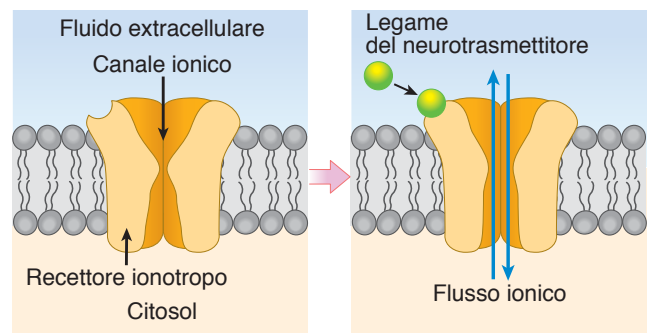
**Figura 3.4** Meccanismi di apertura dei canali ionici. A sinistra i canali nella configurazione chiusa, a destra in quella aperta. L'apertura è causata in (A) da una variazione della differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare, in (B) dal legame della proteina-canale con una sostanza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

sporta 3 ioni  $\text{Na}^+$  verso l'esterno e 2 ioni  $\text{K}^+$  verso l'interno della cellula.

### 3.3 Messaggeri chimici e trasduzione del segnale

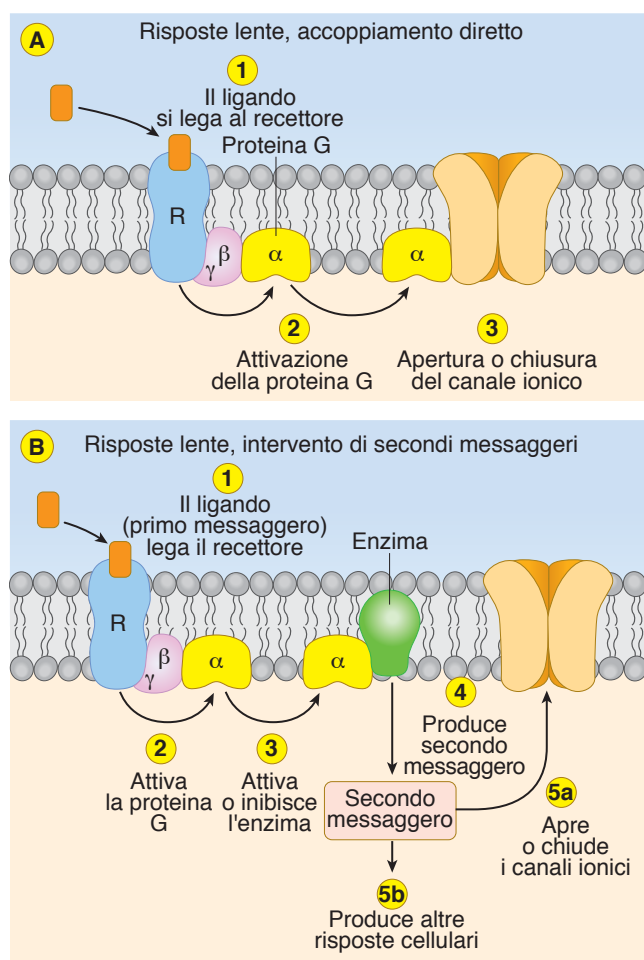
Le cellule dei vari tessuti comunicano tra loro scambiandosi informazioni attraverso sostanze chimiche dette **messaggeri**. I messaggeri chimici sono sostanze di varia natura: neurotrasmettitori, ormoni, citochine, fattori di crescita, aminoacidi, polipeptidi, eicosanoidi e steroidi, che vengono riconosciute da recettori delle cellule e permettono

il passaggio di informazioni tra le cellule stesse. I messaggeri possono raggiungere la cellula bersaglio attraverso il trasporto nel sangue (*ormoni*), dopo essere stati prodotti da cellule distanti, oppure con un percorso più breve, attraversando lo spazio sinaptico dopo essere stati rilasciati da terminazioni nervose (*neurotrasmettitori*), o attraverso il liquido extracellulare dopo essere stati prodotti da cellule adiacenti (*sostanze paracrine*). In particolare, i due sistemi di controllo di tutte le attività degli organismi, il sistema endocrino e il sistema nervoso, utilizzano messaggeri chimici, rispettivamente ormoni e neurotrasmettitori, per modulare l'attività delle cellule su cui agiscono. Le informazioni o segnali chimici vengono raccolte da specifici recettori di membrana che, come si è detto in precedenza, possono essere di due tipi. I **recettori ionotropi** (**Figura 3.5**) sono canali ionici ligando-dipendenti: il legame con il messaggero li modifica facendoli diventare canali ionici. Nel caso dei **recettori metabotropi** (**Figura 3.6**), i segnali chimici vengono trasmessi dal recettore della membrana cellulare verso bersagli intracellulari mediante una catena di reazioni che attua la **trasduzione intracellulare del segnale**. Gli eventi che seguono il legame del ligando al recettore vanno sotto il nome di "cascata di trasduzione del segnale": nel caso più semplice (**Figura 3.6A**) il segnale attiva direttamente una proteina G sul lato interno della membrana e questa apre un canale ionico in un altro punto della membrana. Nel caso più complesso (**Figura 3.6B**), il segnale deve essere trasferito all'interno della cellula: questo avviene grazie all'azione di piccole molecole, che vengono definite **mediatori intracellulari** o **secondi messaggeri**, per generare una risposta cellu-



**Figura 3.5** Recettore ionotropo. Il legame del neurotrasmettitore al recettore determina una modificazione strutturale della proteina, che si apre formando un canale ionico.





■ **Figura 3.6** I due tipi di recettori metabotropi. Il legame recettore-ligando attiva sul lato interno della membrana una proteina G, che (A) apre (o chiude) direttamente un canale ionico in un altro punto della membrana, oppure (B) attiva un enzima che produce un secondo messaggero intracellulare che, a sua volta a) apre (o chiude) un canale ionico in un altro punto della membrana, oppure b) innesci altre reazioni intracellulari.

lare specifica. Alcuni di essi sono liposolubili e diffondono nel citoplasma, altri sono idrosolubili e dopo il legame con il recettore vengono internalizzati.

I secondi messaggeri una volta prodotti sono in grado di legarsi ad altre proteine modificandone il comportamento e permettendo l'amplificazione del segnale. Esistono due principali categorie di recettori di membrana associati a questo processo:

- recettori associati a proteine G;
- recettori ad attività protein-chinasica, a loro volta distinti in recettori ad attività tirosina-chinasica e recettori ad attività serina/treonina-chinasica.

## 3.4 Scambi di sostanze attraverso la membrana cellulare

Attraverso la membrana cellulare avvengono continuamente scambi di acqua, ioni e molecole più o meno complesse tra l'ambiente intracellulare (LIC) e quello extracellulare (LEC). Gli scambi sono finalizzati a mantenere costante la composizione e il volume del liquido intracellulare e il liquido extracellulare e avvengono seguendo le leggi della fisica e della chimica. L'acqua, ogni volta che si verifica un temporaneo squilibrio osmotico tra LIC e LEC, attraversa la membrana per osmosi passando per canali specifici presenti nella membrana, detti **acquaporine**. Come abbiamo visto l'acqua è in grado di distribuirsi liberamente tra l'interno e l'esterno della cellula e tra i compartimenti dell'organismo (plasma, liquido interstiziale e liquido intracellulare). Anche i lipidi possono liberamente passare attraverso la membrana, perché sono in grado di attraversare per diffusione il doppio strato lipidico. Le sostanze idrosolubili, invece, si distribuiscono tra LIC e LEC in base alle proprietà di trasporto della membrana cellulare, che è permeabile selettivamente a questi soluti, in quanto permette il passaggio di alcune sostanze e non di altre. Gli ioni attraversano la membrana per diffusione semplice se esistono canali ionici, oppure grazie all'azione di trasportatori o pompe ioniche, mentre alcune molecole non polari (per esempio glucosio e amminoacidi) attraversano la membrana soltanto grazie a trasportatori. Le macromolecole proteiche (ormoni, neurotrasmettitori, enzimi, etc.) prodotte dalle cellule e quelle che devono entrarvi per svolgere la loro funzione attraversano la membrana cellulare per trasporto vescicolare (esocitosi o endocitosi). Tutti i suddetti meccanismi di trasporto sono selettivi, cioè permettono ciascuno il passaggio solo di uno specifico soluto e non degli altri.

### Scambi di soluti attraverso la membrana cellulare

#### Diffusione

Con il termine *diffusione* si intende il trasporto di una sostanza per movimenti termici casuali (moti browniani) delle sue molecole; questo trasporto avviene in maniera *passiva*, quindi senza consumo di energia. I flussi diffusionali di un soluto in una soluzione avvengono in tutte le direzioni, ma uno spostamento netto di soluto avviene solo

da una zona a maggiore concentrazione ad una a concentrazione minore. La quantità di una sostanza che diffonde nell'unità di tempo (flusso diffusionale netto, o velocità di diffusione di una sostanza) aumenta all'aumentare della differenza di concentrazione tra le due zone. Se la diffusione avviene attraverso una **membrana ideale** (che lasci passare i soluti attraverso la sua intera superficie), la velocità di diffusione aumenta all'aumentare della differenza di concentrazione tra i due ambienti separati dalla membrana (**gradiente di concentrazione** o **chimico**) e dell'**area** della membrana, mentre diminuisce all'aumentare della distanza che la sostanza deve percorrere, cioè dello **spessore** della membrana. La velocità di diffusione di una sostanza, inoltre, è inversamente proporzionale al suo **peso molecolare**: più piccolo è un soluto, più rapidamente diffonde. Tutto questo è espresso dalla **legge di Fick**:

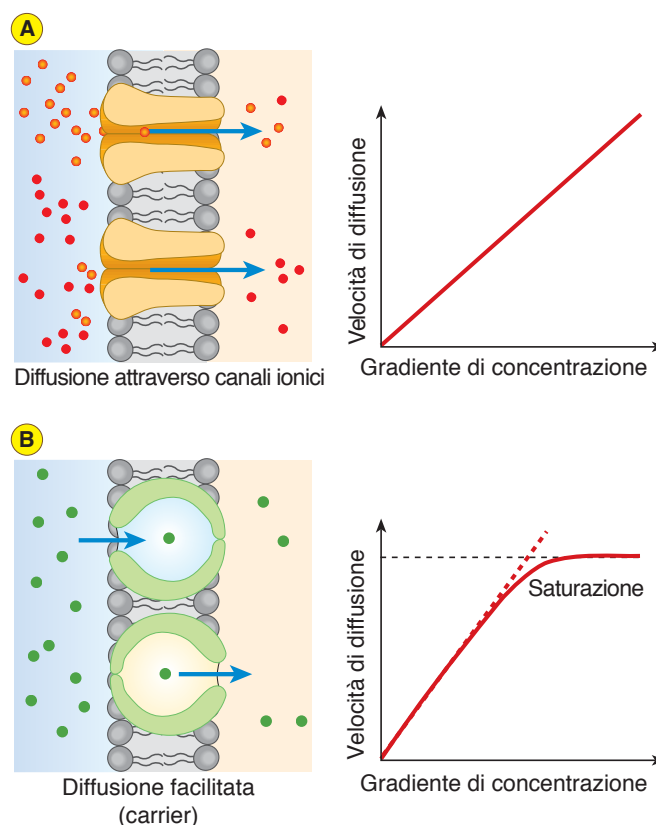
$$\text{Flusso diffusionale netto} = (\Delta C A) / (PM L)$$

dove  $\Delta C$  rappresenta la differenza di concentrazione,  $A$  l'area,  $PM$  il peso molecolare della sostanza e  $L$  lo spessore della membrana.

**DIFFUSIONE ATTRAVERSO LA MEMBRANA CELLULARE.** Considerando la diffusione di soluti idrofili attraverso la membrana cellulare, va osservato che essa può verificarsi solo attraverso canali aperti, che mettono in comunicazione i due ambienti. Quindi, per i soluti idrofili, l'area di scambio è rappresentata soltanto dall'area occupata dai canali e possono diffondere solo i soluti che abbiano dimensioni inferiori a quelle dei canali. Spesso le proprietà fisiche del soluto ( $PM$ ) e della membrana (area, densità e dimensioni dei canali, spessore) vengono raggruppate in un **coefficiente**, detto **di permeabilità** ( $P_d$ ), che ha le dimensioni di una velocità ( $\text{cm/s}$ ) ed esprime la facilità con cui una data membrana si lascia attraversare da un dato soluto. Questo parametro è utile per confrontare tra loro membrane diverse. Utilizzando questo parametro, la legge di Fick diventa:

$$\text{Flusso diffusionale netto} = \Delta C P_d$$

La forza che spinge il flusso di soluto è il suo gradiente di concentrazione e, per un dato gradiente, il flusso dipenderà dalla permeabilità della membrana (come si vedrà, un'analoga equazione descrive il flusso di acqua in un condotto, nella



■ **Figura 3.7** Confronto tra diffusione passiva di un soluto attraverso canali (A) e diffusione facilitata, mediata da proteina carrier (B). A sinistra, schemi delle modalità di passaggio del soluto nelle due situazioni. A destra, relazioni tra velocità di diffusione (flusso diffusionale) e gradiente di concentrazione nei due casi. Nella diffusione passiva, la relazione è lineare e la velocità aumenta indefinitamente all'aumentare del gradiente. Nella diffusione facilitata, la velocità aumenta con il gradiente solo fino al raggiungimento di un dato valore massimo, oltre il quale non può più crescere a causa della saturazione dei carrier.

quale la forza è rappresentata da un gradiente di pressione e il fattore di correlazione dalla conduttanza). Maggiore è la differenza di concentrazione, più veloce sarà la diffusione: la relazione tra velocità e gradiente di concentrazione è lineare e la sua pendenza è il coefficiente di permeabilità (**Figura 3.7A**). La diffusione di un soluto attraverso la membrana si arresta quando si ottiene uno stato di equilibrio in cui le molecole raggiungono la stessa concentrazione ai due lati della membrana.

**Diffusione di ioni attraverso la membrana cellulare.** I soluti che diffondono attraverso i canali della membrana cellulare sono ioni. Gli ioni in soluzione trasportano una carica elettrica positiva (cationi) o

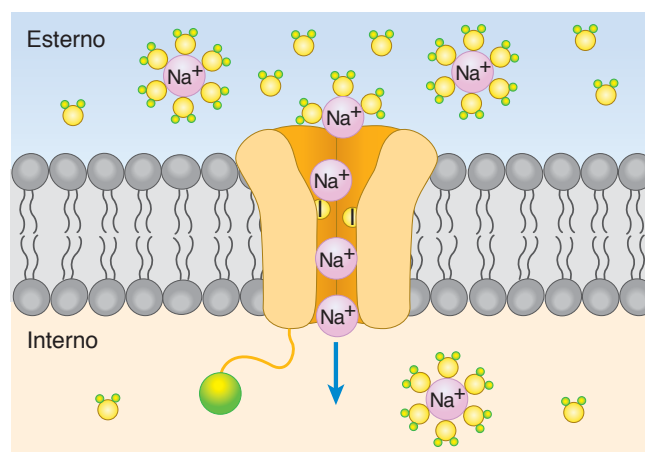
negativa (anioni); dato che cariche di segno opposto si attraggono e cariche dello stesso segno si respingono, gli anioni tendono a muoversi verso una regione a carica positiva e viceversa. Per questo motivo, se esiste una differenza di potenziale elettrico tra i due lati di una membrana, la diffusione di ioni sarà influenzata anche da una forza di natura elettrica (**gradiente elettrico,  $\Delta E$** ), oltre che dal gradiente chimico. Come si vedrà nella prossima sezione, attraverso la membrana cellulare esiste una differenza di potenziale elettrico, con il lato interno carico negativamente rispetto all'esterno. Questo gradiente elettrico tenderà a far diffondere i cationi verso il lato interno e gli anioni verso l'esterno. La forza complessiva che provoca la diffusione di uno ione attraverso la membrana cellulare, quindi, è il **gradiente elettrochimico ( $\Delta C \pm \Delta E$ )** dello ione, cioè la combinazione dei suoi gradienti chimico ed elettrico. Anziché la permeabilità, andrà considerata la conduttanza ( $g$ ) che tiene conto anche della valenza dello ione e del campo elettrico. La legge che regola la diffusione ionica assumerà quindi la forma:

$$\text{Flusso diffusionale netto di uno ione} = (\Delta C \pm \Delta E) g$$

L'area occupata dai canali ionici può differire tra cellule diverse e a seconda dello stato di apertura o chiusura dei canali. Quando un canale è aperto, mette in comunicazione diretta i compartimenti intra- ed extracellulare permettendo la diffusione di ioni secondo gradiente elettrochimico. In condizioni fisiologiche, i gradienti per alcuni ioni (ad esempio,  $\text{Na}^+$ ) sono particolarmente grandi e quando i canali per il  $\text{Na}^+$  si aprono, decine di milioni di ioni al secondo diffondono nella cellula rapidamente e senza ostacoli (**Figura 3.8**). I canali sono selettivi, cioè ciascuno permette il passaggio di una sola specie ionica. La diffusione di uno ione attraverso la membrana cellulare si arresta quando si raggiunge un bilancio tra la differenza di concentrazione e quella di potenziale elettrico; in altri termini, la diffusione di uno ione cessa quando la forza con cui il suo gradiente chimico lo spinge verso un lato è uguale e contraria a quella con cui il suo gradiente elettrico lo attira verso l'altro.

### Trasporto mediato da proteine carrier

Gli ioni e alcune molecole organiche (glucosio, amminoacidi) possono attraversare la membrana



■ **Figura 3.8** Canale del sodio aperto attraverso cui entrano nella cellula ioni sodio spinti dal gradiente di concentrazione. Il cancello che regola l'apertura del canale, qui raffigurato in posizione aperta, è rappresentato come una sfera legata alla membrana, che blocca l'apertura quando il canale è chiuso e la lascia libera quando viene aperto.

anche in assenza di canali che mettono in comunicazione il compartimento interno con quello esterno, grazie a proteine integrali di membrana che agiscono come trasportatori (carrier). Le proteine carrier si legano al soluto su un lato della membrana e, modificando la propria struttura, lo trasferiscono sull'altro lato senza mettere in comunicazione diretta i due ambienti (Figura 3.3, a destra). Possono agire in entrambe le direzioni e sono altamente selettive: una particolare proteina può legarsi a una certa molecola, mentre può non legarsi a una molecola quasi identica. Il trasporto attraverso carrier è più rapido della diffusione passiva (a parità di gradiente di concentrazione), ma è soggetto al fenomeno della **saturazione**: la quantità di sostanza che attraversa la membrana aumenta all'aumentare della differenza di concentrazione tra i due lati soltanto fino ad un determinato valore di differenza, oltre la quale non può aumentare ulteriormente (Figura 3.7B). Ciò è dovuto al fatto che, superato un determinato livello di concentrazione (soglia), tutte le proteine trasportatrici sono occupate e la sostanza da trasportare eccede la massima capacità di trasporto, sfuggendo all'azione dei carrier e rimanendo nell'ambiente di provenienza (esempi di questo fenomeno verranno trattati nel Capitolo 12).

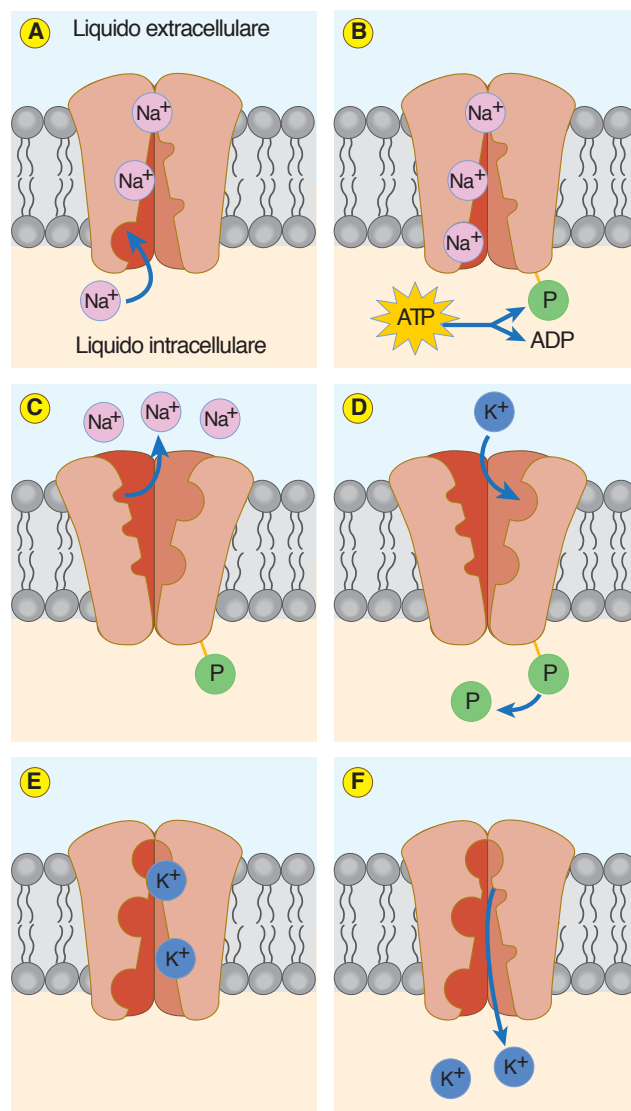
Vi sono due tipi di proteine di trasporto: alcune possono trasferire attraverso la membrana soluti (ioni) anche contro gradiente chimico, altre posso-

no trasferire ioni o piccole molecole soltanto secondo un gradiente di concentrazione (cioè dall'ambiente nel quale la sostanza è più concentrata a quello in cui è meno concentrata). Il primo tipo di trasporto è detto trasporto attivo primario, il secondo diffusione facilitata.

Il **trasporto attivo primario** è attuato dalle pompe ioniche con consumo di energia, necessaria per spostare ioni da un ambiente in cui sono meno concentrati ad uno in cui lo sono di più. La più diffusa di queste proteine di trasporto è la **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi**, attiva in tutte le cellule anche in condizioni di riposo, che mantiene i notevoli gradienti di concentrazioni ioniche di Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> esistenti ai lati delle membrane cellulari (la concentrazione di Na<sup>+</sup> è circa 12 volte maggiore all'esterno della cellula rispetto all'interno, mentre la concentrazione di K<sup>+</sup> è circa 30 volte maggiore all'interno rispetto all'esterno). La pompa mantiene questi gradienti di concentrazione, sui quali, come si vedrà, si basano sia la funzione delle cellule eccitabili sia il mantenimento dell'equilibrio osmotico e il controllo del volume della cellula, introducendo nella cellula due ioni K<sup>+</sup> e contemporaneamente espellendo tre ioni Na<sup>+</sup> (**Figura 3.9**). L'energia necessaria viene fornita dall'idrolisi dell'ATP ad adenosina difosfato (ADP). L'energia consumata per il trasporto attivo di Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> rappresenta circa 1/3 di tutta l'energia spesa dall'organismo. La pompa è inibita da ouabaina e glicosidi digitalici (farmaci usati nell'insufficienza cardiaca), ed è stimolata da alcuni ormoni (ormoni tiroidei, aldosterone, insulina). Altre pompe ioniche sono la **Ca<sup>2+</sup>-ATPasi**, che espelle ioni Ca<sup>2+</sup> dalle cellule muscolari dopo la contrazione, e la pompa protonica **H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi**, responsabile della secrezione di H<sup>+</sup> da parte delle cellule gastriche.

La **diffusione facilitata** non richiede dispendio energetico da parte della cellula. Come la diffusione semplice è guidata dall'energia potenziale di un gradiente di concentrazione, che la proteina trasportatrice sfrutta per spostare il soluto più rapidamente di quanto faccia la diffusione semplice. Anche questo trasporto è selettivo e soggetto a saturazione (Figura 3.3, a destra).

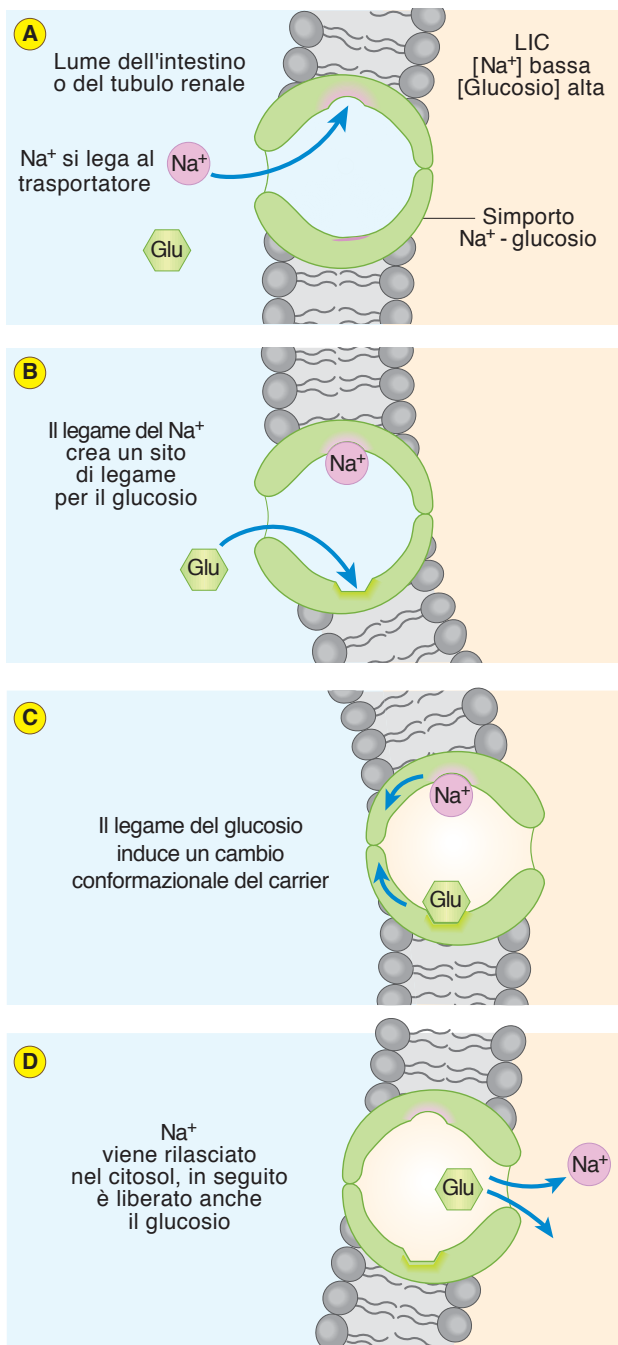
Alcuni trasportatori di questo tipo associano il trasferimento di un soluto al trasporto nella stessa direzione di un'altra sostanza, anche se per questa non esiste un gradiente di concentrazione favorevole. Questo tipo di trasporto non consuma energia, ma sfrutta la situazione creata, con consumo di energia, da un trasportatore attivo pri-



**Figura 3.9** Meccanismo di funzionamento della Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi. La pompa (A) lega tre ioni Na<sup>+</sup> sul lato intracellulare, (B) viene attivata dall'idrolisi dell'ATP intracellulare, (C) cambia conformazione rilasciando gli ioni Na<sup>+</sup> all'esterno della cellula e (D) rilasciando il fosfato P lega due ioni K<sup>+</sup> all'esterno della cellula, (E) cambia di nuovo conformazione (F) rilasciando i due ioni K<sup>+</sup> all'interno della cellula.

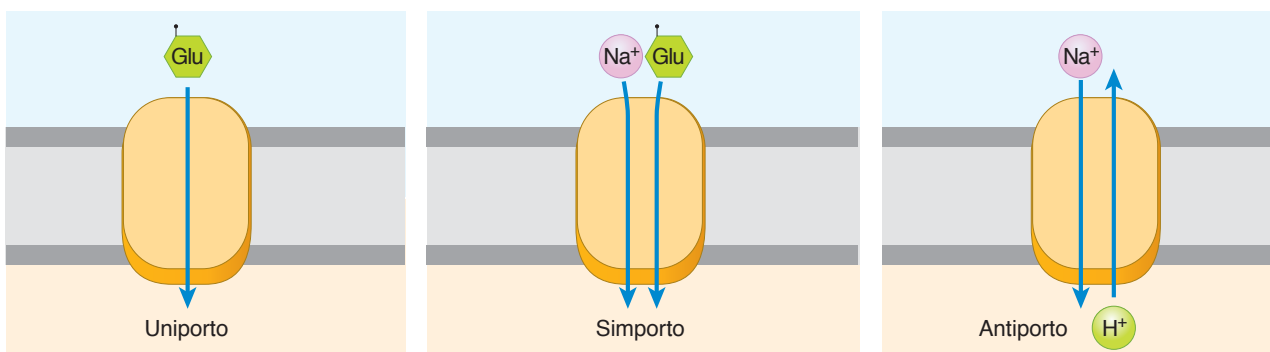
mario, e prende il nome di **trasporto attivo secondario**. Un esempio di trasporto attivo secondario è quello con cui viene assorbito il glucosio alimentare da un carrier della membrana luminale delle cellule intestinali (denominato simporto Na<sup>+</sup>-glucosio, o SGLT1; **Figura 3.10**). Esso assorbe Na<sup>+</sup> dal lume intestinale per diffusione facilitata, grazie al gradiente per il sodio creato dalla Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi. Insieme al sodio, il carrier lega anche glucosio e trasporta insieme le due sostanze nella cellula: la diffusione facilitata del sodio (se-



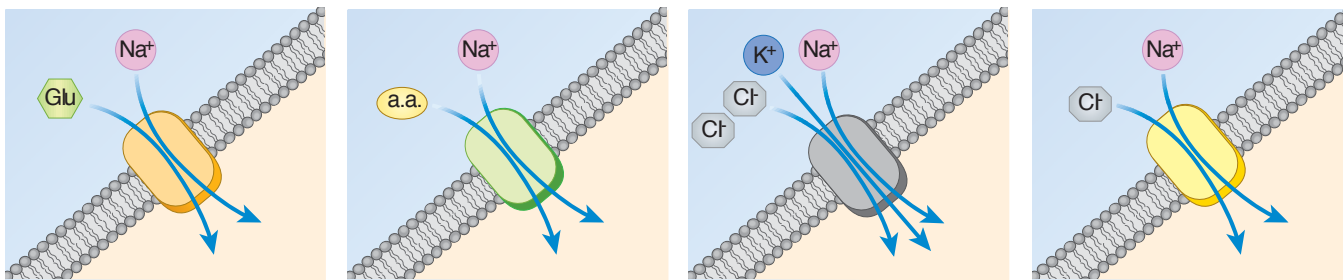
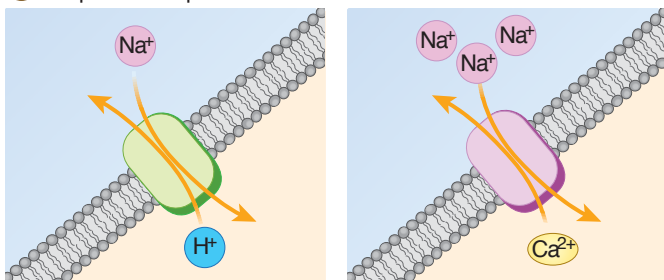


■ **Figura 3.10** Trasporto attivo secondario attuato dal simporto sodio-glucosio: sfruttando la bassa concentrazione intracellulare del sodio creata dalla Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi, il carrier trasporta il sodio nella cellula, ma contemporaneamente lega una molecola di glucosio che viene anch'essa trasportata nella cellula, anche contro gradiente, senza consumo diretto di energia.

condo gradiente) trasporta contemporaneamente il glucosio (anche contro gradiente) senza consumare direttamente energia, dato che l'energia per creare il gradiente di Na<sup>+</sup> viene consumata dalla Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi. Questo tipo di trasporto muove sostanze nutritizie e metaboliche, che altrimenti avrebbero tempi di diffusione lunghissimi o non potrebbero attraversare la membrana. Meccanismi di questo tipo, che trasportano due o più soluti insieme nella stessa direzione si definiscono **simporti** o **cotrasporti** (Figura 3.11) e molto spesso, i trasporti secondari sono accoppiati al trasporto di sodio (sodio-dipendenti) (Figura 3.12A). Altri trasportatori trasferiscono una sola sostanza (come la proteina GLUT2 che, dopo che la cellula intestinale ha assorbito il glucosio, lo trasferisce nell'interstizio) e si definiscono **uniporti** (Figura 3.11). Altri, invece, scambiano attraverso la membrana un soluto con un altro e si definiscono **antiporti** o **scambiatori** (Figura 3.11): un esempio di questo tipo di trasportatore è lo scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> della membrana luminale delle cellule del tubulo renale (Figura 3.12B), che preleva Na<sup>+</sup> dal lume tubulare e lo introduce nella cellula perché venga assorbito, e contemporaneamente espelle H<sup>+</sup> dalla cellula, immettendolo nel lume perché sia eliminato dall'organismo.



■ **Figura 3.11** Tipi di proteine carrier che attuano una diffusione facilitata (a sinistra), un trasporto attivo secondario di un soluto insieme con un altro (al centro) e un trasporto attivo secondario di un soluto in una direzione e di un altro nella direzione opposta (a destra).

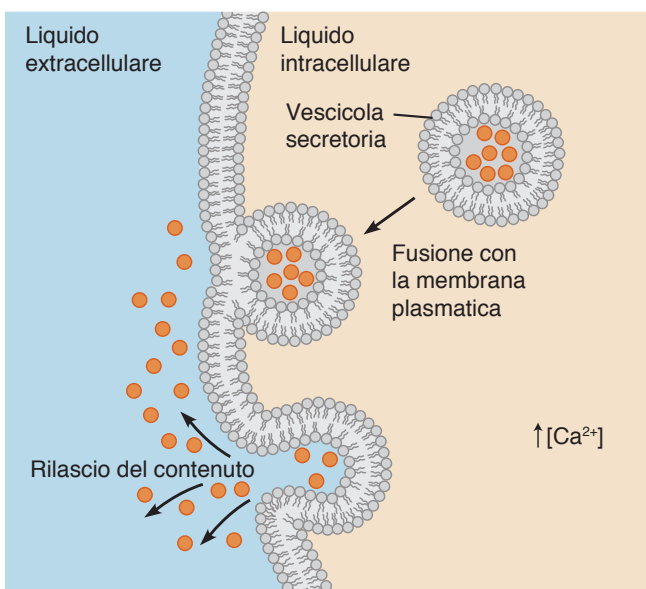
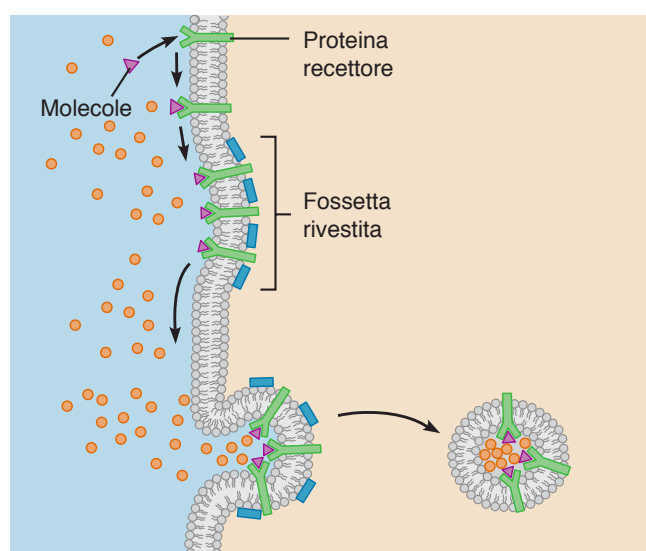
**A** Simporti  $\text{Na}^+$ -dipendenti**B** Antiporti  $\text{Na}^+$ -dipendenti

**Figura 3.12** Esempi di trasporto attivo secondario di soluti accoppiato al trasporto di sodio (sodio-dipendenti). a.a., amminoacidi.

## Endocitosi e esocitosi

Le cellule dispongono anche di un ulteriore sistema di trasporto, che consente il passaggio attraverso la membrana di grandi molecole, come proteine e polisaccaridi, o particelle, come microrganismi o residui cellulari. La presenza di queste molecole e particelle all'esterno della membrana viene riconosciuta da particolari recettori di membrana.

Il legame con il recettore innesca un meccanismo che porta all'invaginazione della membrana stessa

**A** Esocitosi**B** Endocitosi

**Figura 3.13** Rappresentazione schematica dei processi di trasporto di macromolecole attraverso la membrana cellulare. **(A)** Esocitosi. La molecola è contenuta in vescicole nel citoplasma; un segnale (generalmente, l'aumento della concentrazione intracellulare di calcio), provoca la fusione della membrana della vescicola con la membrana cellulare, la vescicola si apre verso l'esterno e rilascia la molecola. **(B)** Endocitosi. La molecola si lega a specifici recettori presenti sul lato esterno della membrana cellulare, l'interazione molecola-recettore provoca un ripiegamento della membrana verso l'interno, fino a che una vescicola, contenente la molecola, si stacca dalla membrana nell'ambiente intracellulare.

e alla formazione di vescicole o vacuoli che racchiudono le molecole o particelle e vengono immessi nel citoplasma. Questo processo prende il nome di **endocitosi** ed è utilizzato per permettere l'ingresso nelle cellule di sostanze (per esempio, ormoni o enzimi) troppo grandi per attraversare la membrana attraverso canali. Nel citoplasma, le vescicole possono essere attaccate da lisosomi, con liberazione del contenuto e sua utilizzazione o degradazione intracellulare, oppure essere trasportate fino alla membrana cellulare del lato opposto. Qui, si fondono con essa riversando all'esterno le molecole prelevate. La fusione con la membrana cellulare di vescicole contenenti macromolecole, seguita dal rilascio delle macromolecole all'esterno della cellula si definisce **esocitosi**. Spesso l'esocitosi riguarda sostanze prodotte all'interno della cellula dagli apparati di Golgi e rappresenta il meccanismo di rilascio dei neurotrasmettitori da parte delle cellule nervose e di secrezione di ormoni ed enzimi proteici da parte delle cellule endocrine e delle ghiandole annesse all'apparato digerente (**Figura 3.13**). L'esocitosi è avviata da segnali chimici, in particolare dall'improvviso aumento della concentrazione intracellulare di  $\text{Ca}^{2+}$ . La combinazione di endocitosi attraverso la membrana di un lato della cellula ed esocitosi attraverso quella dell'altro lato permette il trasferimento di macromolecole da un lato all'altro di una cellula. Questo meccanismo prende il nome di **transcitosi** ed è utilizzato per trasferire sostanze da un versante all'altro di uno strato cellulare. In questo modo vengono assorbite attraverso l'epitelio intestinale alcune proteine alimentari o vengono riassorbite nel sangue attraverso l'endotelio dei capillari sanguigni proteine interstiziali.

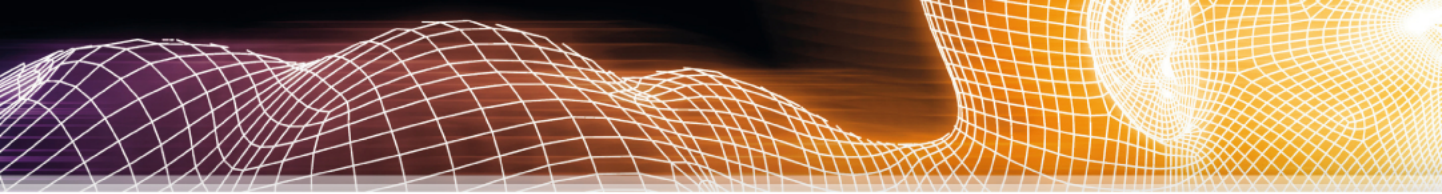
### 3.5 Potenziale di membrana

Come si è detto, la membrana cellulare costituisce una barriera che si oppone al passaggio di sostanze tra l'interno e l'esterno della cellula a causa della sua struttura lipidica. Si è anche osservato che la distribuzione di ioni e molecole tra citoplasma e liquido interstiziale è notevolmente differente: nessuna specie ionica è in uno stato di equilibrio chimico, in quanto la membrana cellulare impedisce la libera diffusione di soluti polari. Questo **disequilibrio chimico** è mantenuto dal trasporto attivo attuato dalle pompe ioniche, in particolare

dalla  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi, che continua ad espellere dalla cellula ioni  $\text{Na}^+$  e ad immettervi ioni  $\text{K}^+$ . Il disequilibrio chimico e le proprietà biofisiche della membrana sono responsabili di un **disequilibrio elettrico** che è alla base della normale funzione delle cellule, in particolare delle cellule eccitabili (neuroni e cellule muscolari). Gli ioni in soluzione trasportano una carica elettrica, quindi, gli ioni positivi tendono a muoversi verso una regione a carica negativa, e viceversa. I materiali che consentono il movimento di particelle cariche, come un filo di rame o una soluzione ionica, sono detti **conduttori**, mentre quelli che non lo consentono, come i grassi e la gomma, sono detti **isolanti**. I liquidi intra- ed extracellulari sono soluzioni ioniche, quindi sono conduttori, invece la membrana cellulare a struttura lipidica che li separa è un isolante. La separazione di specie ioniche attuata dalla membrana cellulare determina, come si vedrà nei paragrafi che seguono, una separazione di cariche elettriche tra i suoi due versanti, che si manifesta come differenza di potenziale elettrico. La differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare può essere misurata utilizzando sottilissimi microelettrodi che possono penetrare nella cellula, perforando la membrana senza procurare danni. I microelettrodi sono connessi ad un voltmetro molto sensibile, che misura il voltaggio (in millivolt, mV) in funzione del tempo (in millisecondi, ms); questa misura può essere visualizzata su un oscilloscopio (**Figura 3.14**).

Quando entrambi gli elettrodi sono collocati fuori da una cellula, non si registra nessuna differenza di potenziale. Quando un elettrodo si trova fuori da una cellula e l'altro viene inserito in essa, si registra una differenza di potenziale tra i due lati della membrana cellulare, con l'interno della membrana carico negativamente rispetto all'esterno. Questa differenza di potenziale (compresa, secondo il tipo cellulare, tra  $-50$  e  $-90$  mV) è definita **potenziale di riposo** della membrana cellulare ed è presente nelle membrane di tutte le cellule dell'organismo. Come si vedrà, alcune cellule, quelle nervose e quelle muscolari, sono in grado di modificare attivamente la differenza di potenziale tra i due lati della loro membrana in risposta a stimoli specifici, producendo segnali elettrici definiti potenziali d'azione: queste cellule sono definite eccitabili. Il loro potenziale di riposo è circa  $-70$  mV per una cellula nervosa e  $-90$  mV per una cellula muscolare. Un potenziale elettrico è una forma di energia potenziale, come l'energia di un masso alla





Luciano Zocchi

# Principi di Fisiologia

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

> Espandi le tue risorse

> con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

