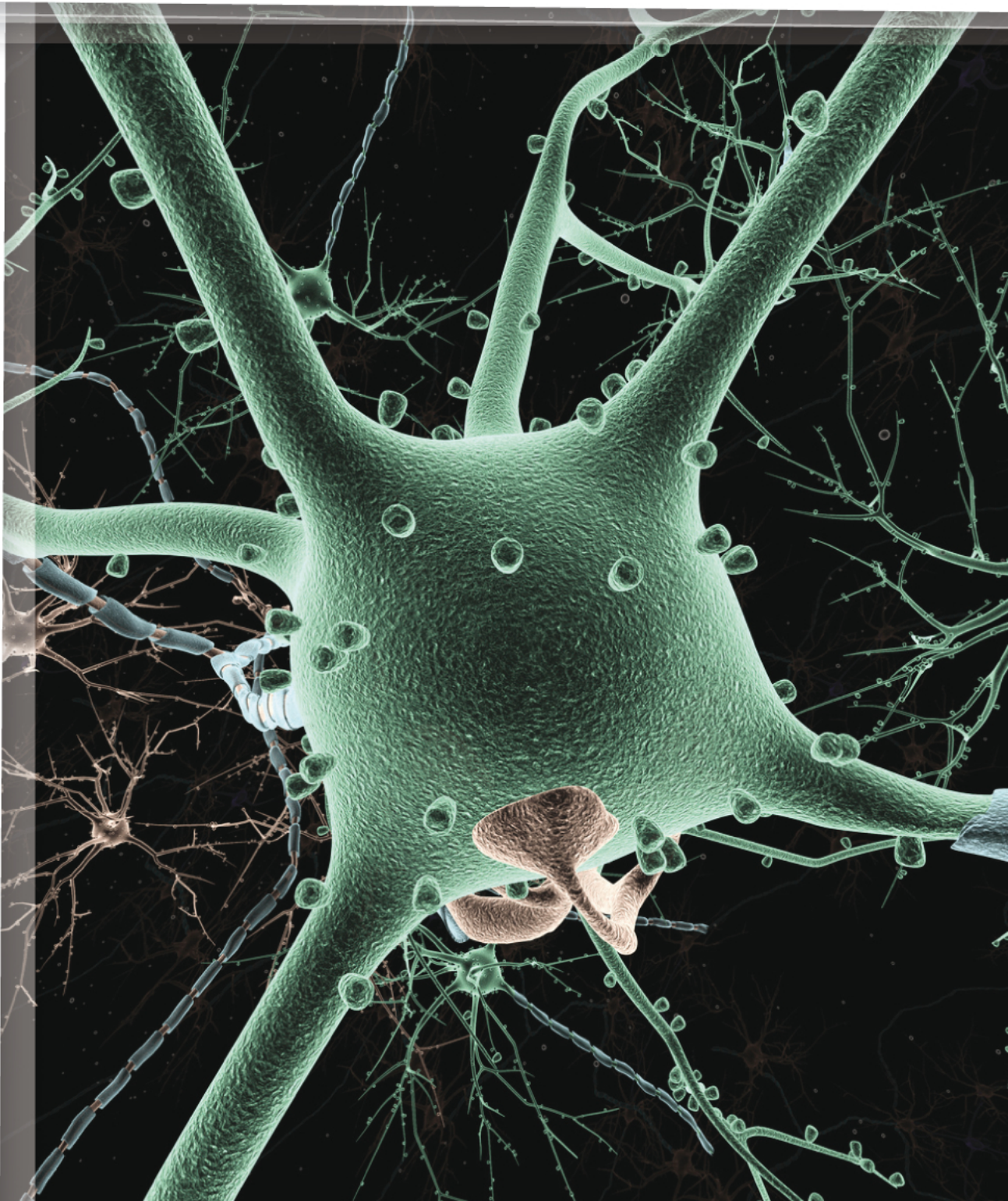


Vanni Taglietti • Cesare Casella

Fisiologia e Biofisica delle cellule

F. Goglia
J. Magistretti
M. Mazzanti
F. Mulè
G. Rispoli
M. Toselli
M. Zaniboni



Vanni TAGLIETTI

Cesare CASELLA[†]

Fisiologia e Biofisica delle cellule

Fernando GOGLIA

Jacopo MAGISTRETTI

Michele MAZZANTI

Flavia MULÈ

Giorgio RISPOLI

Mauro TOSELLI

Massimiliano ZANIBONI



FISIOLOGIA E BIOFISICA DELLE CELLULE
Copyright © 2015, EdiSES S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2019 2018 2017 2016 2015

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:
Grafic&Design – Impaginazione e Grafica editoriale
Napoli

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

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

www.edises.it info@edises.it

ISBN 978 88 7959 868 2

Autori

FERNANDO GOGLIA

Università degli Studi del Sannio

JACOPO MAGISTRETTI

Università degli Studi di Pavia

MICHELE MAZZANTI

Università degli Studi di Milano

FLAVIA MULÈ

Università degli Studi di Palermo

GIORGIO RISPOLI

Università degli Studi di Ferrara

MAURO TOSELLI

Università degli Studi di Pavia

MASSIMILIANO ZANIBONI

Università degli Studi di Parma

COORDINATORE

VANNI TAGLIETTI

Università degli Studi di Pavia

Indice generale

Prefazione XV

Introduzione 1

Sezione I

PRINCIPI GENERALI 3

Capitolo 1 IL “MEZZO INTERNO” E L’OMEOSTASI 7

1.1 L’IMPORTANZA DELL’ACQUA 7

- 1.1.1** La molecola d’acqua 8
- 1.1.2** Capacità solvente 8
- 1.1.3** Ponti idrogeno e proprietà coesive dell’acqua 10
- 1.1.4** Densità dell’acqua in funzione della temperatura; formazione del ghiaccio 11
- 1.1.5** Interazioni idrofobiche (legami idrofobici) 12

1.2 IL “MEZZO INTERNO” 13

1.3 L’IMPORTANZA DELLA REGOLAZIONE NEI PROCESSI VITALI 14

- 1.3.1** Controllo ad anello aperto 14
- 1.3.2** Controllo ad anello chiuso (retroazione) 15
- 1.3.3** La plasticità 18
- FLASH 1-1** **CONTENUTO IDRICO DEL CORPO UMANO** 20

Capitolo 2 ENERGIA ED ATTIVITÀ VITALE 25

2.1 GLI ORGANISMI VIVENTI E LA TERMODINAMICA 26

- 2.1.1** I sistemi termodinamici 26
- 2.1.2** I due principi della termodinamica 26
- 2.1.3** Entropia ed energia libera 27

2.2	LE OSSIDAZIONI CELLULARI	30
2.2.1	Caratteri generali delle ossido-riduzioni	30
2.2.2	Gli accettori di idrogeno	31
2.3	ACCUMULO DI ENERGIA LIBERA NELL'ATP E SUA LIBERAZIONE	32
2.3.1	Bilancio energetico	33
2.3.2	Composti fosforilati ad alta energia diversi dall'ATP	34
2.4	I PROCESSI MITOCONDRIALI CHE PORTANO ALLA PRODUZIONE DI ATP	34
2.4.1	La formazione dell'acetil-CoA	35
2.4.2	Il ciclo di Krebs	35
2.4.3	La catena respiratoria	36
2.4.4	La fosforilazione ossidativa: produzione chemio-osmotica dell'ATP	37

Sezione II

SCAMBI TRA CELLULA E AMBIENTE 43

Capitolo 3	PREMESSE GENERALI	47
3.1	FLUSSO E PERMEAZIONE: PRINCIPI TEORICI	47
3.1.1	Definizione di flusso e di "driving force"	47
3.1.2	Modalità di flusso in una soluzione acquosa	48
 BOX 3-1	FLUSSO SANGUIGNO	49
3.1.3	Permeazione di una membrana omogenea	53
3.1.4	Osmosi	54
 BOX 3-2	EQUILIBRIO DI DONNAN	55
3.2	MEMBRANA CELLULARE O PLASMATICA	56
3.2.1	Tela membranale fosfolipidica	57
3.2.2	Glicolipidi	58
3.2.3	Proteine delle membrane cellulari	59
FLASH 3-1	COMPORTAMENTO OSMOTICO DELLE CELLULE	66

Capitolo 4	TRASPORTI TRANSMEMBRANARI	71
4.1	MODALITÀ DI TRASPORTO	72
4.1.1	Diffusione semplice attraverso le membrane cellulari	72
4.1.2	Scambi tramite proteine transmembranarie	74
4.2	TRASPORTI MEDIATI	81
4.2.1	Diffusione facilitata	84
4.2.2	Trasporti attivi primari	86
4.2.3	Trasporti attivi secondari	98
4.2.4	Trasporti mediati da vescicole	107

4.3	TRASPORTI TRANSEPITELIALI	109
4.3.1	Epiteli di scambio (alveoli polmonari e capillari sanguigni)	109
	BOX 4-1 GLI SCAMBI GASSOSI	111
4.3.2	Epiteli di trasporto	113
4.3.3	Assorbimento transepiteliale del NaCl	115
4.3.4	Assorbimento dell'acqua	117
4.3.5	Assorbimento transepiteliale degli zuccheri e degli aminoacidi	118
FLASH 4-1	TRASPORTI TRANSEPITELIALI E FUNZIONE DIGESTIVA	119

Capitolo 5	TRASDUZIONE DEI SEGNALE CHIMICI	131
5.1	RECETTORI CELLULARI	131
5.1.1	Recettori intracellulari	132
5.1.2	Recettori di membrana	134
5.1.3	Curve di attivazione e regolazione della funzione recettoriale	143
5.2	LE VIE DEI SECONDI MESSAGGERI	146
5.2.1	La via dell'adenosin-monofosfato ciclico (cAMP)	146
5.2.2	La via dei messaggeri inositidici (DAG e IP ₃)	149
5.2.3	La via del guanosin-monofosfato ciclico (cGMP)	152
5.3	ATTIVAZIONE DELLE PROTEINE-SEGNALE	154
5.3.1	Attivazione (e inattivazione) fosforilativa	155
5.3.2	Proteine G	158
5.4	LA VIA DEL CALCIO	162
5.4.1	Omeostasi del Ca ²⁺ intracellulare	162
5.4.2	Gli ioni Ca ²⁺ come secondi (o terzi) messaggeri	164
5.5	LA RETE DI COMUNICAZIONE INTRACELLULARE	171

Sezione III

ECCITABILITÀ 175

Capitolo 6	FLUSSI IONICI E POTENZIALI TRANSMEMBRANARI	179
6.1	CELLULE ECCITABILI E NON ECCITABILI	179
6.2	DIFFERENZE DI POTENZIALE A CAVALLO DI UNA MEMBRANA SEMIPERMEABILE	180
6.2.1	Potenziale di Nernst	180
6.2.2	Potenziale di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)	181
6.3	POTENZIALE DI MEMBRANA	182
6.4	CIRCUITO ELETTRICO EQUIVALENTE ALLA MEMBRANA	183
6.4.1	Vtaggio-dipendenza e relazioni corrente-vtaggio	184
6.5	MISURA DELLE PROPRIETÀ ELETTRICHE DI MEMBRANA	185
6.5.1	Current clamp	186
6.5.2	Misura delle proprietà elettriche passive di membrana	186
6.5.3	Voltage clamp	188
6.5.4	Vtaggio-dipendenza e tempo-dipendenza della conduttanza di membrana	189

6.6	IL POTENZIALE D'AZIONE	191
6.6.1	Caratteri generali del potenziale d'azione	191
6.7	TEORIA DI HODGKIN E HUXLEY (HH) DELL'ECCITABILITÀ CELLULARE	194
6.7.1	Le due componenti ioniche fondamentali: I_{Na} e I_K	195
6.7.2	Correnti di singolo canale e correnti di whole-cell	197
6.7.3	Le equazioni di Hodgkin e Huxley, ovvero l'ipotesi delle "gates"	198
6.7.4	Parentesi statistica: il teorema ergodico	200
6.7.5	Come la voltaggio-dipendenza è tempo-dipendente	200
6.7.6	Ricostruzione del processo di attivazione per la corrente di K^+	201
6.7.7	Ricostruzione del processo di attivazione per la corrente di Na^+	202
6.7.8	Ricostruzione del processo di inattivazione per la corrente di Na^+	202
6.7.9	Correnti ioniche puramente voltaggio-dipendenti e correnti di background	202
6.7.10	Ricostruzione del potenziale d'azione di Hodgkin e Huxley	203
6.8	PROPRIETÀ GENERALI DEL POTENZIALE D'AZIONE	205
6.8.1	Relazione intensità-durata	205
6.8.2	Relazione intensità-intervallo: refrattarietà elettrica	206
6.8.3	"Rate-dependence" della durata del potenziale d'azione	208
6.8.4	Restituzione elettrica	208
6.9	PROPAGAZIONE DELL'ATTIVITÀ ELETTRICA IN MEMBRANE BIOLOGICHE	209
6.9.1	Propagazione dell'attività elettrica sottosoglia: la teoria del cavo	209
FLASH 6-1	METODICHE CLASSICHE E MODERNE PER LO STUDIO DEL POTENZIALE DI MEMBRANA E DELLE CORRENTI IONICHE TRANSMEMBRANARIE E INTERCELLULARI	213

Capitolo 7 **CANALI IONICI** 223

▲ PROPRIETÀ MOLECOLARI DEI CANALI IONICI 224

7.1	FAMIGLIE DI CANALI IONICI	224
7.1.1	Canali ionici voltaggio-dipendenti e altri membri della famiglia	224
7.1.2	Canali a due segmenti transmembranari (2STM)	225
7.1.3	Canali del potassio del tipo 2P	226
7.1.4	Recettori-canale o canali chemio-dipendenti	226
7.1.5	Canali del calcio intracellulari	227
7.2	GATING DEI CANALI IONICI	227
7.2.1	Gating dei canali voltaggio-dipendenti	228
7.2.2	Gating dei canali chemio-dipendenti	233
7.2.3	Desensibilizzazione dei recettori-canale	235
7.3	PERMEABILITÀ E SELETTIVITÀ DEI CANALI IONICI	236
7.3.1	Siti di legame per gli ioni all'interno del poro	237
7.3.2	Filtro di selettività dei canali ionici	237

▲	DISTRIBUZIONE E FUNZIONE DEI CANALI IONICI	239
7.4	CANALI DEL SODIO	239
7.4.1	Canali del sodio voltaggio-dipendenti (Na_v)	239
7.4.2	Canali del sodio epiteliali	242
7.5	CANALI DEL CALCIO	242
7.5.1	Canali del calcio voltaggio-dipendenti (Ca_v)	242
7.5.2	Altri canali del calcio	246
7.6	CANALI CATIONICI ATTIVATI DALL'IPERPOLARIZZAZIONE (HCN)	249
7.6.1	Caratterizzazione molecolare	249
7.6.2	Proprietà biofisiche dei canali HCN	250
7.6.3	Gating e regolazione dei canali HCN	250
7.6.4	Farmacologia dei canali HCN	252
7.6.5	Fisiologia dei canali HCN	252
7.7	CANALI TRP	254
7.7.1	Meccanismi di gating dei canali TRP	256
7.8	CANALI DEL POTASSIO	258
7.8.1	Canali del potassio voltaggio-dipendenti	259
7.8.2	La famiglia dei canali del potassio calcio-attivati ($\text{K}_{\text{Ca}1-3}$)	264
7.8.3	La famiglia dei canali del potassio inward rectifier (K_{ir})	268
7.8.4	La famiglia dei canali del potassio $\text{K}_{2\text{P}}$	277
7.9	CANALI DEL CLORO	277
7.9.1	Canali del cloro CLC	277
7.9.2	Canali del cloro attivati dal Ca^{2+}	281
7.9.3	Putativi canali del Cl^- Ca^{2+} -attivati: proteine CLCA e bestrofine	281
7.9.4	Canali del cloro CFTR	281
7.10	CANALI ATTIVATI DAI NUCLEOTIDI CICLICI (CNGC)	282
FLASH 7-1	ANALISI CINETICA DELLE CORRENTI DI SINGOLO CANALE	285

Sezione IV

COMUNICAZIONE TRA CELLULE 291

Capitolo 8	SCARICHE DI POTENZIALI D'AZIONE NEI NEURONI E NELLE FIBRE NERVOSE	295
8.1	PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE - FIBRE NERVOSE	295
8.1.1	Velocità di propagazione del potenziale d'azione	297
8.1.2	Fibre nervose	298
8.2	GENESI DEL POTENZIALE D'AZIONE IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE	302
8.3	ORGANIZZAZIONE DELLA SCARICA DI POTENZIALI D'AZIONE	303
8.3.1	Codifica del segnale elettrico	303
8.3.2	Ripetitività della scarica e suoi meccanismi	304
8.3.3	Meccanismo della codifica in frequenza	304
8.3.4	Adattamento della scarica ripetitiva	305
8.3.5	Attività autoritmiche	308

Capitolo 9 **CONVERSIONE DI STIMOLI AMBIENTALI IN SEGNALI ELETTRICI: I RECETTORI SENSORIALI** 311

9.1 **PROPRIETÀ GENERALI DEI RECETTORI SENSORIALI** 311

- 9.1.1 Specificità recettoriale 311
- 9.1.2 Classi di recettori 312
- 9.1.3 Conversione dell'informazione nei recettori sensoriali 312
- 9.1.4 Dimensioni dell'informazione sensoriale 316
-  **BOX 9-1 LA "LEGGE" DI WEBER-FECHNER** 317
- 9.1.5 Organizzazione dei recettori in unità sensoriali 318
- 9.1.6 Controllo efferente dei recettori sensoriali 320

9.2 **TIPI SPECIFICI DI RECETTORI SENSORIALI** 320

- 9.2.1 Meccanocettori 320
- 9.2.2 Termocettori 326
- 9.2.3 Nocicettori 328
- 9.2.4 Chemocettori 330
- 9.2.5 Fotocettori 336

Capitolo 10 **TRASMISSIONE SINAPTICA** 351

10.1 **PROPRIETÀ GENERALI** 351

10.2 **TRASMISSIONE SINAPTICA ELETTRICA** 353

- 10.2.1 Correlati strutturali e molecolari delle sinapsi elettriche 353
- 10.2.2 Proprietà funzionali delle sinapsi elettriche 353

10.3 **TRASMISSIONE SINAPTICA CHIMICA: PROPRIETÀ GENERALI** 356

- 10.3.1 Meccanismi generali della trasmissione sinaptica chimica 357
- 10.3.2 Meccanismi presinaptici 357
- 10.3.3 Meccanismi postsinaptici 364
- 10.3.4 Destino del neurotrasmettitore 365
- 10.3.5 Eventi elettrici postsinaptici 366
- 10.3.6 Trasmissione sinaptica lenta 376
- 10.3.7 Regolazione presinaptica della trasmissione 378

10.4 **NEUROTRASMETTITORI** 380

- 10.4.1 Cenni metodologici 380
- 10.4.2 Acetilcolina (ACh) 382
- 10.4.3 Neurotrasmettitori aminoacidici: glutammato 384
- 10.4.4 Neurotrasmettitori aminoacidici inibitori: GABA e glicina 386
- 10.4.5 Monoammine 387
- 10.4.6 Neuropeptidi 392
- 10.4.7 Altri neurotrasmettitori 395

10.5 **RECETTORI SINAPTICI** 396

- 10.5.1 Recettori ionotropici 397
- 10.5.2 Recettori metabotropici 407

10.6 **PLASTICITÀ SINAPTICA E BASI CELLULARI DELLA MEMORIA** 414

- 10.6.1 Plasticità sinaptica: fenomeni e meccanismi 414
- 10.6.2 Plasticità sinaptica, apprendimento e memoria 422

Capitolo 11 COMUNICAZIONE CHIMICA TRA LE CELLULE 429

- 11.1 FATTORI LOCALI** 430
 - 11.1.1** Istamina 431
 - 11.1.2** Eicosanoidi: prostaglandine e leucotrieni 432
 - 11.1.3** Citochine 434
 - 11.1.4** Monossido d'azoto (NO) 436
 - 11.1.5** Monossido di carbonio (CO) 437
- 11.2 ORMONI** 437
 - 11.2.1** Ormoni di natura proteica 438
 - 11.2.2** Ormoni steroidei 440
 - 11.2.3** Trasporto degli ormoni 441
 - 11.2.4** Controllo della funzione endocrina 442
 - 11.2.5** Ormoni del sistema ipotalamo-ipofisario 444
 - 11.2.6** Ormoni della tiroide e delle paratiroidi 452
 - 11.2.7** Ormoni pancreatici 457
 - 11.2.8** Ormoni gastro-enterici 463
 - 11.2.9** Ormoni surrenalici 466
 - 11.2.10** Ormoni gonadici 471

Sezione V

MOTILITÀ E CONTRATTILITÀ 479

 **BOX V-1** **PROTEINE MOTRICI E MOTORI MOLECOLARI** 482

Capitolo 12 PROTEINE MOTRICI ED ESEMPI DI MOTILITÀ CELLULARE 485

- 12.1 PROTEINE MOTRICI** 485
 - 12.1.1** Molecole delle proteine motrici 485
 - 12.1.2** Funzioni delle proteine motrici 488
 -  **BOX 12-1** **STRUTTURE E FUNZIONI DELLE MIOSINE** 490
 - 12.1.3** Ciclo operativo delle proteine motrici 494
- 12.2 MOTILITÀ CELLULARE** 497
 - 12.2.1** Moto ameboide 497
 -  **BOX 12-2** **IL DINAMISMO DEI FILAMENTI DI ACTINA** 501
 - 12.2.2** Moto cigliare e flagellare degli eucarioti 503
 - 12.2.3** Moto flagellare dei batteri 507
 - FLASH 12-1** **TAPPETI DI FILAMENTI E TAPPETI DI MOTORI** 512
 - FLASH 12-2** **STUDI SU SINGOLE MOLECOLE MOTRICI** 518

Capitolo 13 TESSUTI MUSCOLARI: PARTE I 525**▲ MUSCOLI SCHELETRICI** 526**13.1 STRUTTURA DELLA FIBRA MUSCOLARE SCHELETRICA** 527

- 13.1.1** Miofibrille e sarcomeri 528
- 13.1.2** Reticolo sarcoplasmatico 530

13.2	ULTRASTRUTTURA DEI SARCOMERI	531
13.2.1	Miofilamenti sottili	531
13.2.2	Miofilamenti spessi	531
13.2.3	Strie Z (o dischi Z)	532
13.2.4	Altre proteine sarcomeriche	533
▲	ECCITAMENTO E CONTRAZIONE DELLE FIBRE MUSCOLARI	
	SCHELETRICHE	534
13.3	PLACCA MOTRICE (GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE)	534
13.3.1	Struttura della placca motrice	535
13.3.2	Trasmissione nella placca motrice	535
13.3.3	Fatica di placca	537
13.3.4	Funzione trofica dell'innervazione muscolare	537
	BOX 13-1 L'ORGANO ELETTRICO DELLE TORPEDINI	538
13.4	POTENZIALE D'AZIONE MUSCOLARE	539
13.4.1	Refrattarietà	540
13.5	ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE	540
13.5.1	Liberazione del Ca^{2+}	541
13.5.2	Sistema DHPR/RyR	542
13.5.3	Attivazione del sistema troponina-tropomiosina	544
	BOX 13-2 TROPOMIOSINA: LEGAMI FORTI E LEGAMI DEBOLI	546
13.5.4	Deattivazione dell'apparato contrattile	548
13.6	CONTRAZIONE DEI SARCOMERI	548
13.6.1	Ciclo dei ponti	548
13.6.2	Schema di Lymn-Taylor	548
	BOX 13-3 IDROLISI DELL'ATP	551
▲	BIOMECCANICA DELLA FIBRA MUSCOLARE	552
13.7	CONTRAZIONI ISOMETRICHE E CONTRAZIONI ISOTONICHE	554
13.7.1	Condizioni di stimolazione e registrazione dell'attività meccanica	554
13.7.2	Modalità isometrica	555
	BOX 13-4 ELEMENTI SMORZATI E NON-SMORZATI DEL MUSCOLO SCHELETRICO	556
13.7.3	Modalità isotonica	559
	BOX 13-5 SULLA RELAZIONE F/V	563
13.8	ASPETTI ENERGETICI DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE	564
13.8.1	Produzione di calore	564
13.8.2	Effetto Fenn	565
13.8.3	Analisi di Hill	566
13.8.4	Rendimento della contrazione muscolare	566
13.9	ASPETTI METABOLICI DELLA CONVERSIONE CHEMIO-MECCANICA	567
13.9.1	Fatica muscolare e ristoro	569
13.9.2	Debito di ossigeno	571
13.9.3	Stato di "rigor"	571
13.10	DIVERSITÀ DELLE FIBRE MUSCOLARI	572
13.10.1	Espressione genica nei diversi tipi di fibre muscolari	573
FLASH 13-1	FORZA, LAVORO E POTENZA	575

Capitolo 14	TESSUTI MUSCOLARI: PARTE II	579
▲	MUSCOLO CARDIACO	579
📦	BOX 14-1	SIGNIFICATO FUNZIONALE DEL CUORE 582
14.1	ELETTROFISIOLOGIA DEI MIOCITI CARDIACI	584
14.1.1	Miociti di lavoro	584
14.1.2	Miociti del sistema specifico	589
📦	BOX 14-2	LA CORRENTE I_f 591
14.2	ACCOPPIAMENTO ELETTRO-MECCANICO NEL MIOCITA CARDIACO	595
14.2.1	Attivazione dell'apparato contrattile	595
14.2.2	Deattivazione dell'apparato contrattile	596
14.2.3	Azione della SERCA e fosfolambano (PLB)	597
14.2.4	Cenno ai farmaci cardiotonici	598
14.3	MECCANICA DEL MIOCARDIO	598
14.3.1	Diagramma di elasticità	599
14.3.2	Relazione forza-lunghezza (F/L) e legge di Frank-Starling	600
14.3.3	Relazione forza-velocità (F/V)	601
	FLASH 14-1	IL CUORE COME POMPA: CICLO CARDIACO 602
▲	MUSCOLO LISCIO	605
14.6	DIVERSITÀ DEI MUSCOLI LISCI	605
14.6.1	Muscoli lisci multiunitari	605
14.6.2	Muscoli lisci unitari	606
14.7	FIBROCELLULE MUSCOLARI LISCE	606
14.7.1	Apparato contrattile	607
14.8	PROPRIETÀ MECCANICHE DEL MUSCOLO LISCIO	609
14.8.1	Plasticità	609
14.9	ECCITABILITÀ	610
14.9.1	Accoppiamento eccitazione-contrazione	612
14.9.2	Attivazione dell'apparato contrattile	613
14.9.3	Sistemi di controllo dell'attività contrattile	614
14.9.4	Stati di "latch" e di "catch"	616

Prefazione

Questo testo è l'edizione riveduta e corretta di "Principi di Fisiologia e Biofisica della Cellula" di Vanni Taglietti e Cesare Casella [†]: quattro volumetti pubblicati uno dopo l'altro tra il 2004 ed il 2010, che riflettevano lo stile e la sostanza delle loro lezioni, svolte per molti anni accademici presso l'Università di Pavia. Queste lezioni furono svolte nell'area didattica delle Scienze Biologiche e delle Biotecnologie: un *milieu* nel quale s'intende che la materia fisiologica debba trattare del funzionamento generale degli organismi viventi, senza coincidere necessariamente con la Fisiologia umana. La conoscenza della Fisiologia umana è infatti necessaria per svolgere molte professioni (di Medico, di Farmacista, anche di Insegnante di scuola secondaria, di Informatore farmaceutico, ecc.), mentre questa Fisiologia si vuole collocare "a monte" delle Fisiologie per così dire applicate ed è particolarmente adatta ad uno studente che non escluda di dedicarsi alla ricerca di base.

La speranza di Taglietti e Casella era insomma di lasciare dietro di sé una traccia che potesse essere utile in primo luogo ai docenti ed agli studenti del triennio propedeutico dell'Area 05 (Scienze biologiche) e delle Biotecnologie, ma anche di altri percorsi formativi che comprendono un corso di Fisiologia, come la Bioingegneria o le Scienze della Natura e dell'Ambiente. Essi proponevano un "taglio" espositivo diverso dal tradizionale *verticalismo* con cui viene solitamente impartita la didattica della Fisiologia (Figura 1). Non *integrativo*, secondo il solito programma di *partire dall'alto*, cioè dalle funzioni dei grandi sistemi ed apparati (la respirazione, la digestione, ecc.), e "scendere verso il basso", affinando progressivamente l'analisi dei processi fisiologici sino al livello cellulare e molecolare. Non *riduzionista*, secondo l'idea di *partire dal basso*, cioè dagli atomi e dalle molecole costitutivi della materia vivente, e "salire verso l'alto" secondo un gradiente di complessità strutturale e funzionale che magari arrivasse fino al cervello ed alla mente dell'uomo. Il loro proposito era piuttosto quello di *partire dal cuore* della materia fisiologica, e cioè dal *livello delle cellule*, che stanno alla base di tutte le strutture e di tutte le funzioni dei viventi, e da lì *espandersi in tutte le direzioni*.

Per portare a termine un compito così impegnativo, per organizzare in strumento didattico una materia per sua natura così complessa e così aperta in molteplici direzioni, è stata necessaria un'edizione riveduta e corretta. Questa ha richiesto l'affettuoso e vigoroso intervento di colleghi più giovani, particolarmente preparati su aspetti specifici della materia fisiologica. Ciononostante, si è dovuto constatare che, in mancanza di un filo di Arianna che non ci faccia subito smarrire nell'immenso labirinto, è molto difficile mantenere una rotta senza sbandare né verso l'integralismo di

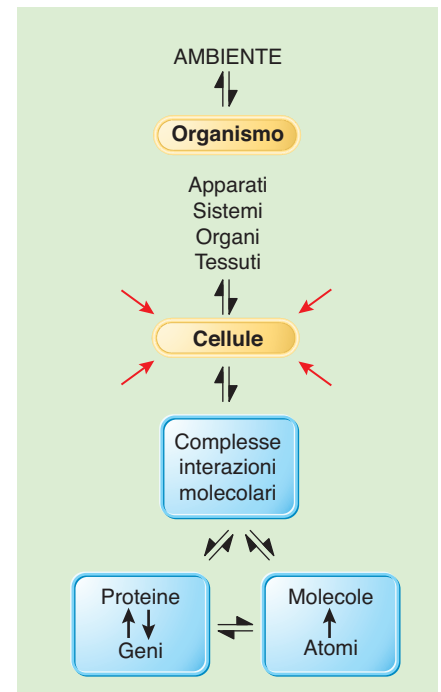


Figura 1 ▶ Schema dei livelli di complessità che caratterizzano un organismo vivente. Le doppie frecce stanno ad indicare che, accanto alle ovvie relazioni causali "dal basso verso l'alto" (i programmi genetici stabiliscono cosa devono fare le cellule, il funzionamento delle cellule spiega quello degli organi e degli apparati, ecc.), esistono anche relazioni causali "dall'alto verso il basso": l'ambiente modifica gli organismi, i tessuti regolano il funzionamento delle cellule e, nell'ambito dell'epigenetica, certe proteine controllano l'espressione di molti geni.

[†] Cesare Casella ci ha purtroppo lasciati, portando con sé tutto il suo sapere ed il suo sottile ed intelligente spirito critico, ancora intatto all'età di 95 anni, il 28 aprile 2014.

Scilla né verso il riduzionismo di Cariddi. Siamo allora ricorsi alla ben nota tecnica di scansare prudenzialmente i ciottoli dal cammino; uscendo dalle metafore, abbiamo pensato di confinare alcuni argomenti per così dire “di nicchia” in due gruppi di contenitori didattici, sconsigliati ai lettori frettolosi. Questi serbatoi sono stati chiamati con nomi di fantasia, senza pretese filologiche: BOX e FLASH.

Le BOX sono rapide incursioni su questioni di biofisica, che si prestano ad essere liquidate in un paio di paginette. I FLASH sono accenni ad interi capitoli che, pur essendo presentati in forma riassuntiva, occupano uno spazio più esteso. Gli addetti ai lavori capiranno certamente che, considerata la sconfinata vastità delle pertinenze della Fisiologia, la scelta degli argomenti da presentare sia nell’uno che nell’altro formato è stata fatta in modo *arbitrario* ed ha carattere *esemplificativo*. I docenti che adotteranno questo libro sono peraltro invitati a fare altrettanto, ad indicare cioè ai loro studenti di Fisiologia quegli approfondimenti e quei richiami che siano più aderenti al loro gusto personale ed ai propri intendimenti didattici.

Pur essendo soddisfatti di aver portato a termine un lavoro difficile e complesso, siamo tutti consci del fatto che nel libro permangono lacune, sproporzioni ed imperfezioni facilmente rilevabili; alle quali tuttavia speriamo di porre rimedio in successive edizioni, se giungeranno dai colleghi amichevoli e costruttivi suggerimenti.

CONTRIBUTI SPECIFICI

Il lavoro di aggiornamento e riadattamento dell’opera originaria è stato così ripartito tra diversi docenti (in ordine alfabetico):

Prof. Fernando Goglia (*Università degli Studi del Sannio*)

Cap. 1 (Il “mezzo interno” e l’omeostasi), **Cap. 2** (Energia ed attività vitale); **Cap. 5** (Trasduzione dei segnali chimici, tranne “La via del calcio”); **Cap. 11** (Comunicazione chimica tra le cellule).

Prof. Jacopo Magistretti (*Università degli Studi di Pavia*)

Cap. 8 (Scariche di potenziali d’azione nei neuroni e nelle fibre nervose); **Cap. 9** (Conversione di stimoli ambientali in segnali elettrici: i recettori sensoriali); **Cap. 10** (Trasmissione sinaptica).

Prof. Michele Mazzanti (*Università degli Studi di Milano*)

Cap. 12 (Proteine motrici ed esempi di motilità cellulare); **Cap. 13** (Tessuti muscolari: “Muscolo scheletrico”); **Cap. 14** (Tessuti muscolari: “Muscolo cardiaco”).

Prof. Flavia Mulè (*Università degli Studi di Palermo*)

Cap. 3 (Scambi tra cellula e ambiente: Premesse generali); **Cap. 4** (Trasporti transmembranari: “Diffusione”, “Trasporti transepiteliali” e “Flash 4-1”); **Cap. 14** (Tessuti muscolari: “Muscolo liscio”).

Prof. Giorgio Rispoli (*Università degli Studi di Ferrara*)

Cap. 4 (Trasporti transmembranari: “Scambi tramite proteine transmembranarie”, “Trasporti mediati”).

Prof. Mauro Toselli (*Università degli Studi di Pavia*)

Cap. 5 (Trasduzione dei segnali chimici: “La via del calcio”); **Cap. 7** (Canali ionici).

Prof. Massimiliano Zaniboni (*Università degli Studi di Parma*)

Cap. 6 (Flussi ionici e potenziali transmembranari).

SUPPORTO PER I DOCENTI

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito www.edises.it, previa registrazione all’area docenti, le immagini del libro in formato PowerPoint.

Capitolo 3

Premesse generali

3.1 FLUSSO E PERMEAZIONE: PRINCIPI TEORICI

3.1.1 Definizione di flusso e di "driving force"

Consideriamo (**Figura 3-1**) una superficie ideale (S) di area A , la quale separi, all'interno di una soluzione acquosa, due compartimenti: sinistro (1) e destro (2). Se n è il numero delle particelle di soluto che attraversano l'area A in un senso, ad esempio da sinistra a destra, si definisce *flusso molare unidirezionale*, esprimibile in $\text{mol}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ la grandezza

$$f_{1 \rightarrow 2} = \frac{n}{N \cdot A \cdot \Delta t}$$

dove N è il numero di Avogadro. In modo analogo si può definire il flusso unidirezionale in direzione opposta ($f_{2 \rightarrow 1}$). Il *flusso molare netto o globale* (F_A) è dato dalla differenza tra i due flussi unidirezionali:

$$F_A = (f_{1 \rightarrow 2}) - (f_{2 \rightarrow 1})$$

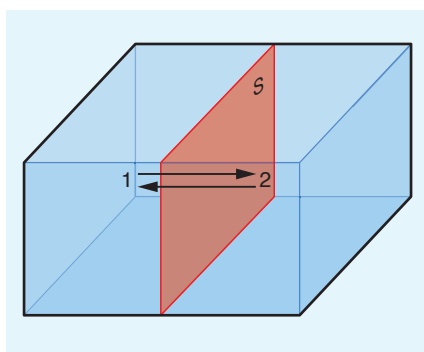


Figura 3-1 ► Flussi unidirezionali di un soluto attraverso una superficie ideale S .

ed è diretto verso destra o verso sinistra a seconda che $f_{1 \rightarrow 2}$ sia maggiore o minore di $f_{2 \rightarrow 1}$; sarà ovviamente nullo quando i due flussi unidirezionali sono uguali.

Le forze che determinano il moto delle particelle di un qualunque soluto (i) in una certa direzione possono essere di diversa natura (meccanica, chimica, elettrica), ma il flusso che esse determinano può essere sempre espresso, in forma generale, dalla semplice relazione

$$F_i = K_i \cdot X_i$$

nota come *equazione di Teorell*. Essa prevede che l'intensità del flusso (F_i) è proporzionale alla *forza spingente* (driving force) X_i , che causa lo spostamento delle sue particelle, a meno di una costante di proporzionalità (K_i), la quale dipende primariamente dalle caratteristiche delle particelle del soluto.

Il significato generale dell'equazione di Teorell permette di applicarla anche a sistemi molto diversi dalle soluzioni, purché vengano espresse adeguatamente la driving force e la costante di proporzionalità. Ad esempio, ad essa può essere ricondotta la ben nota *legge di Ohm* della elettrologia: $I = (1/R) \cdot \Delta V$, che stabilisce quale sia l'intensità I della corrente (il flusso di cariche) in un conduttore che abbia la conduttanza $1/R$ (la costante di proporzionalità) quando ai suoi estremi venga applicata la differenza di potenziale ΔV (la *driving force*).

L'equazione di Teorell richiede, per essere valida, che le singole particelle di soluto che si spostano nella soluzione non interagiscano tra loro, che quindi ognuna ubbidisca solo alla driving force che agisce su di essa, indipendentemente da tutte le altre. È questo il principio della *indipendenza dei flussi*, principio che in pratica è valido solo in prima approssimazione.

3.1.2 Modalità di flusso in una soluzione acquosa

Nel caso reale di una soluzione acquosa, si possono avere tre modalità di flusso delle particelle che la compongono. Esse si differenziano per la natura della driving force che determina il moto:

- 1) il *flusso di massa (bulk flow)*, in cui la driving force è generata da una *differenza di pressione idraulica* tra regioni diverse della soluzione;
- 2) la *diffusione*, in cui la driving force è generata da una *differenza di concentrazione* delle particelle in zone diverse della soluzione;
- 3) la *migrazione in campo elettrico (elettroforesi)* di particelle elettricamente cariche (ioni), in cui la driving force è generata da una *differenza di potenziale elettrico* tra regioni diverse della soluzione.

Flusso di massa (o massivo). Il *flusso di massa* si realizza quando tra due regioni di una soluzione esiste una differenza di pressione idraulica. Tutte le particelle, allora, sia del soluto che dell'acqua, vengono spinte a muoversi consensualmente ("in massa") dalla regione a pressione maggiore a quella a pressione minore.

Questa modalità di flusso si realizza, ad esempio (Figura 3-2), quando la soluzione si trova in due recipienti (1 e 2) riempiti a livello diverso e comunicanti tra loro mediante un condotto che permette alla soluzione di fluire dall'uno all'altro. In questo caso la driving force è generata dalla differenza di pressione $\Delta P = (P_1 - P_2)$,

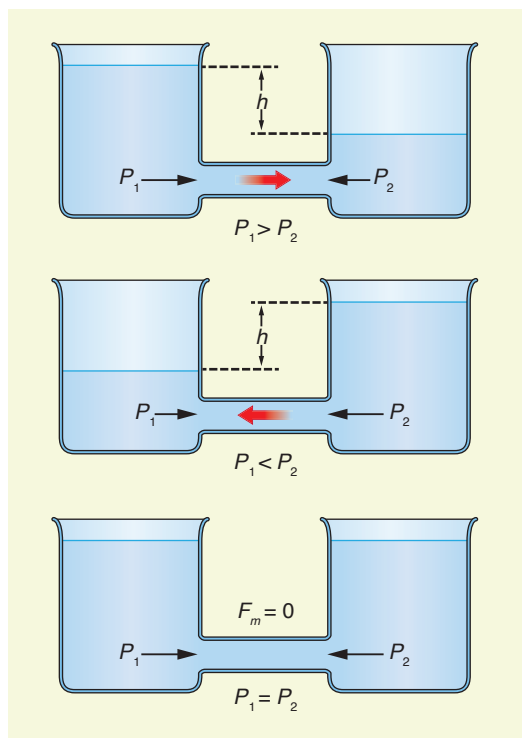


Figura 3-2 ► Modello illustrativo del flusso massivo tra due recipienti contenenti una soluzione a diverso livello.

quindi dal dislivello tra i recipienti. L'intensità del flusso massivo F_m nel condotto è

$$F_m = k_m (P_1 - P_2)$$

perciò tanto maggiore quanto maggiore è la differenza di pressione, a meno di una costante di proporzionalità ($k_m = 4\pi r^4 / 8\eta l$) che dipende unicamente, in assenza di turbolenza, dalla viscosità η della soluzione e dalla geometria (sezione e lunghezza) del condotto.

Per un rilevante esempio di flusso di massa, vedi Box 3-1.

Diffusione. La *diffusione* si verifica quando tra due regioni di una soluzione esiste una differenza di concentrazione (un facile esempio è illustrato in Figura 3-3/A). Si ha allora un flusso di particelle dalle regioni a concentrazione maggiore verso quelle a concentrazione minore, finché le particelle non siano distribuite in modo omogeneo in tutto lo spazio disponibile.

La diffusione è un processo causato dall'*agitazione termica* della materia, per cui in una soluzione ogni molecola si sposta ad altissima velocità, ma cambia continuamente direzione a causa degli urti con altre molecole (Figura 3-3/B). Poiché il movimento delle particelle è del tutto imprevedibile (e quindi *casuale*), se consideriamo due ipotetici ambienti ("1" e "2") separati da una sezione ideale S (Figura 3-3/C), è logico attenderci che il numero di molecole di soluto che nell'unità di tempo escono da "1" (ed entrano in "2") sia propor-

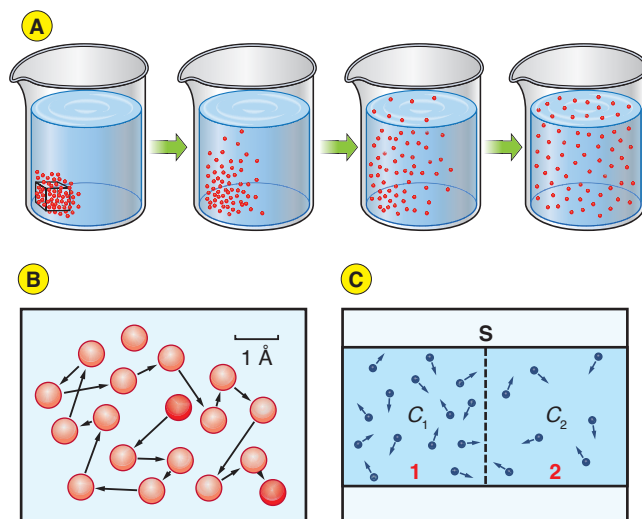


Figura 3-3 ► **A:** Le particelle di una zolletta di zucchero immersa in un becher diffondono nella soluzione fino a distribuirsi in modo omogeneo in tutto lo spazio disponibile. **B:** Moto casuale di una molecola in soluzione acquosa a causa delle collisioni con altre molecole (a 37°C la velocità media è dell'ordine delle migliaia di km/h, ma la distanza percorsa in direzione rettilinea è dell'ordine degli Å). **C:** Una sezione ideale (S) separa due ipotetici ambienti, contenenti lo stesso soluto alle concentrazioni C_1 e C_2 .

BOX 3-1**FLUSSO SANGUIGNO**

Lo scorrimento del sangue nei vasi sanguigni è un tipico esempio di flusso massivo, infatti in ogni parte dell'apparato circolatorio la portata è data dalla *pressione di perfusione media* (la differenza tra la pressione endovasale media a monte e quella a valle) *divisa per la resistenza idraulica*. Misurando la pressione in mmHg e la portata in ml/s, la resistenza idraulica viene espressa in "unità R"; ad esempio, se la pressione media nell'aorta è di 90 mmHg, quella nell'atrio destro è zero e la gittata del ventricolo sinistro è di 90 ml/s, la resistenza totale del grande circolo risulta di 1 unità R. Tuttavia, le leggi fondamentali dell'idrodinamica, che si riferiscono ad un *liquido perfetto* all'interno di *tubi rigidi*, vanno applicate con cautela: il sangue infatti non è un liquido perfetto (bensì un sistema a due fasi, formato dal plasma e dagli elementi figurati) ed i vasi sanguigni non sono tubi rigidi, ma possono andare incontro (soprattutto le arterie) a deformazioni elastiche non trascurabili.

Flusso laminare, flusso turbolento e resistenza idraulica

Il flusso del sangue nei vasi sanguigni, come quello di un liquido ideale in sottili tubi rigidi, è normalmente *laminare* (Figura 1/A) e resta tale fino ad una certa *velocità critica*, al di sopra della quale diviene *turbolento*. Il flusso laminare è silenzioso, mentre quello turbolento, producendo delle vibrazioni nelle pareti vasali, crea dei suoni che possono avere grande importanza in campo medico (es. nella misura della pressione arteriosa). La probabilità di turbolenza è in rapporto col diametro del vaso e con la viscosità del sangue. Questa probabilità può essere espressa dal *numero di Reynolds* (dal nome di colui che ha descritto questa relazione):

$$Re = \frac{\rho Dv}{\eta}$$

dove ρ è la densità del liquido, D il diametro del vaso, v la velocità media del sangue e η la viscosità del liquido. Di solito il flusso non è turbolento se $Re < 2000$, mentre la turbolenza è solitamente presente quando $Re > 3000$. Le condizioni che riducono la normale sezione dei condotti in cui circola il sangue (Figura 1/B), aumentandone la velocità, producono turbolenza e quindi rumori a valle della costrizione. Ne sono esempi i "soffi" che il medico ausculta sopra le placche aterosclerotiche o sopra le valvole stenotiche o i "toni di Korotkoff" al di sotto del bracciale che serve a misurare la pressione arteriosa. Anche l'anemia, riducendo la viscosità del sangue, facilita le turbolenze e provoca frequentemente dei soffi cardiaci.

Quando il flusso è laminare, la resistenza idraulica del vaso è espressa dalla formula di Poiseuille:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

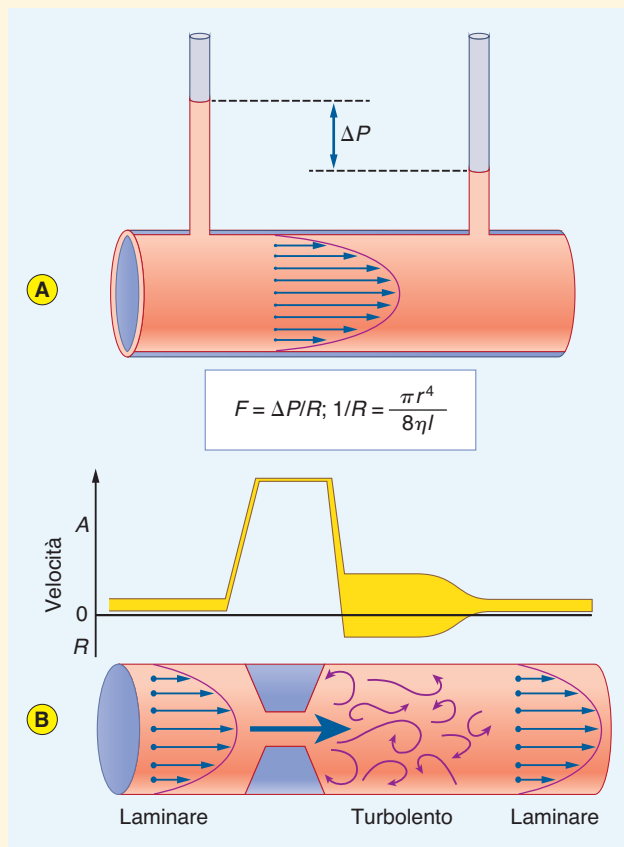


Figura 1 ► A: Nel moto laminare, uno strato infinitamente sottile di liquido, a contatto con la parete del condotto, non si muove; lo strato immediatamente più interno si muove con velocità molto bassa, quello successivo con velocità maggiore, e così via; la velocità è massima al centro della corrente. La formula di Poiseuille esprime la resistenza idraulica (R) incontrata da un liquido che si muove di moto laminare. **B:** Il moto del sangue in un vaso sanguigno può diventare turbolento per effetto di una riduzione del diametro del vaso. Nella zona di turbolenza, la velocità non è sempre anterograda (A), ma può diventare retrograda (R); inoltre, la resistenza idraulica è maggiore di quella calcolabile tramite la formula di Poiseuille.

Siccome la resistenza dipende dalla *quarta potenza* del raggio, il flusso viene grandemente influenzato anche da piccole variazioni del calibro dei vasi: il flusso, ad esempio, raddoppia per un aumento di appena il 19% del diametro e, se questo raddoppia, la resistenza si riduce del 94%.

Riferendoci al grande circolo, è facile capire come la resistenza idraulica totale, la quale ammonta ad 1 unità R, sia data dalla somma delle resistenze dei diversi segmenti vascolari (arterie, arteriole, capillari, venule e vene), visto che questi sono disposti in serie (Figura 2/A). Più difficile è comprendere che *la maggior parte delle resistenze peri-*

continua

BOX 3-1 (continua)

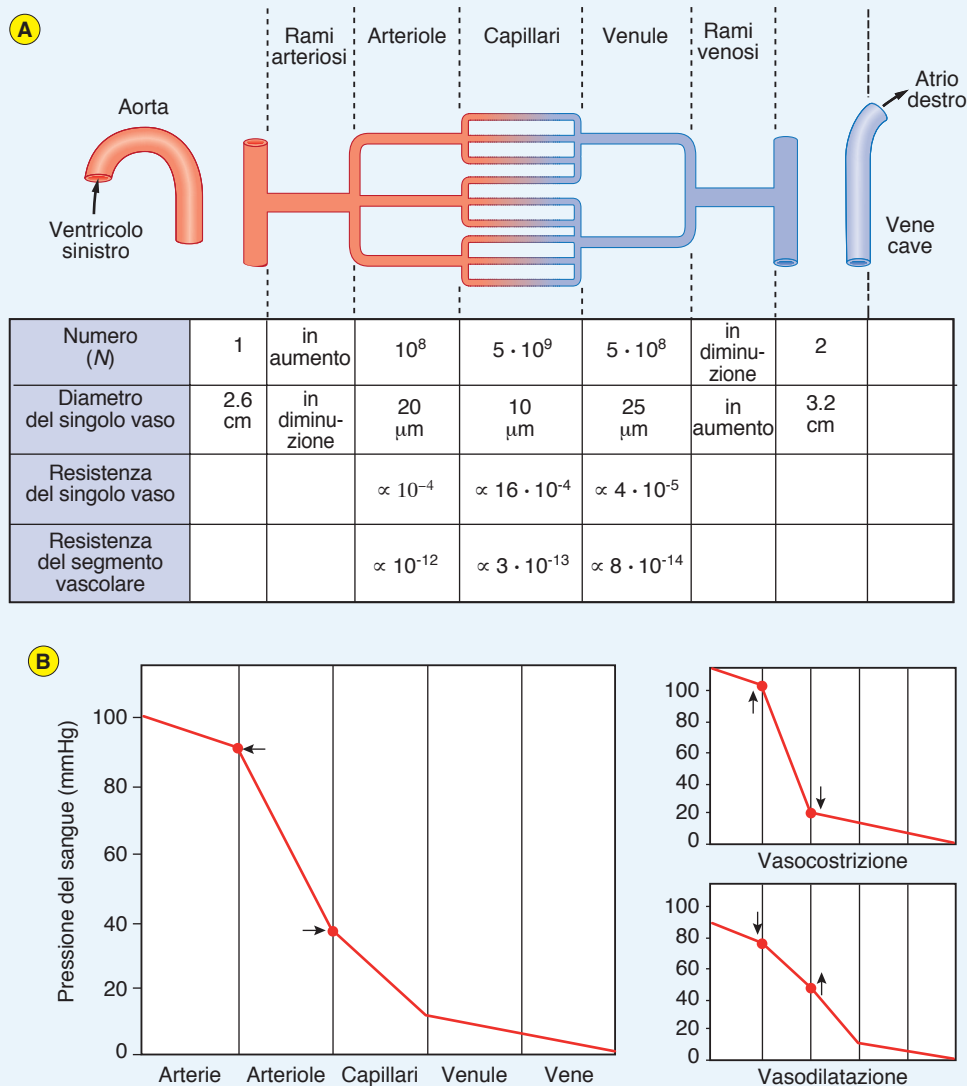


Figura 2 ► A: Rappresentazione schematica della sequenza di segmenti vascolari (arterie – arteriole – capillari – venule – vene) nel grande circolo dell'uomo. La tabella sottostante è tesa a dimostrare che, sebbene la massima *resistenza idraulica di un singolo vaso* ($\propto 1/r^4$) spetti ai capillari per il loro minimo diametro, la massima *resistenza idraulica del segmento vascolare* ($\propto 1/Nr^4$) è localizzata nelle arteriole (i calcoli sono fatti esprimendo r in μm). **B:** Coerentemente, la massima *caduta di pressione* si osserva ai capi delle arteriole (diagramma a sinistra), caduta di pressione che può essere fortemente aumentata o diminuita per effetto della vasomotilità arteriolare (diagrammi a destra).

feriche è localizzata nelle arteriole, le quali, infatti, vengono anche chiamate *vasi di resistenza*. È per questa ragione (oltre naturalmente al fatto che, essendo provviste di muscolatura liscia, le arteriole possono facilmente *dilatarsi o restringersi*) (**Figura 2/B**) che variazioni anche modeste del loro diametro hanno effetti così marcati: da un lato regolando la perfusione dei diversi distretti circolatori (splancnico, cutaneo, ecc.), dall'altro influenzando sul grado di riempimento del serbatoio arterioso, quindi *variando la pressione arteriosa sistemica*.

Questa proprietà è illustrata in Figura 2, la quale ricorda che ogni segmento vascolare risulta dal collegamento in

parallelo di tanti vasi simili tra loro (arteriole con arteriole, capillari con capillari, ecc.). Essendo

$$R_{tot} = \frac{R}{N}$$

la resistenza totale di N resistenze uguali R collegate in parallelo, si può vedere che nel grande circolo la massima resistenza idraulica non è localizzata nei capillari (come ci si potrebbe aspettare considerando il loro minimo diametro) bensì, essendo $N_{cap} \gg N_{art}$, nelle arteriole: i *vasi di resistenza*.

zionale al numero di molecole che sono presenti per unità di volume, cioè alla concentrazione C_1 ivi esistente. Analogamente, il numero di molecole di soluto che nell'unità di tempo escono da "2" (ed entrano in "1") è proporzionale alla concentrazione C_2 . L'intensità del flusso diffusionale netto F_d tra i due ambienti è quindi

$$F_d = k_d (C_1 - C_2)$$

Questa equazione, nota come *prima legge di Fick*, esprime il concetto che la diffusione è un fenomeno a carattere statistico e non è altro che la legge di Teorell riarrangiata in modo da esplicitare la driving force come una differenza di concentrazione. La costante di proporzionalità k_d , più nota come *coefficiente di diffusione* D , è definita come

$$k_d = D = \frac{R}{N} \cdot \frac{T}{f}$$

dove R è la costante universale dei gas, N il numero di Avogadro, T la temperatura assoluta e f il coefficiente di attrito (si noti che il rapporto tra T e f esprime l'energia cinetica delle molecole). Se la molecola che diffonde è sferica, il coefficiente di attrito è espresso dalla *legge di Stokes*:

$$f = 6\pi\eta r$$

dove η è la viscosità (cioè l'attrito interno del mezzo) e r il raggio della molecola che diffonde. Inoltre, poiché il peso molecolare (p.m.) di una particella è proporzionale alla terza potenza di r (r^3), D è inversamente proporzionale alla radice cubica del p.m. (*relazione di Einstein*), quindi una molecola grande (es. una proteina) è meno diffusibile di una molecola piccola.

Per meglio comprendere il significato della prima legge di Fick, è utile prendere in considerazione un recipiente separato in due compartimenti di egual volume [Figura 3-4/A(1)]: nel primo compartimento si trovi un soluto alla concentrazione C_1 , mentre nel secondo

compartimento si trovi solo acqua. Quando si rimuove la barriera che separa i due compartimenti [Figura 3-4/A(2)], un certo numero di molecole passa casualmente, per effetto dell'agitazione termica, nel compartimento "2". Col passare del tempo [Figura 3-4/A(3)], la probabilità che ciò avvenga diminuisce, mentre aumenta la probabilità che un certo numero di molecole ritorni nel compartimento "1". Ne viene che il flusso netto di molecole dovuto a differenze di concentrazione (la *diffusione* tra i due compartimenti) diminuisce progressivamente fino a cessare quando le molecole risultano distribuite uniformemente in tutto lo spazio disponibile [Figura 3-4/A(4)]. Nel loro moto caotico di agitazione termica, le molecole continueranno a spostarsi da un compartimento all'altro anche quando sarà stata raggiunta questa condizione di equilibrio stazionario, ma non vi sarà più alcun incremento di concentrazione, perché i due flussi unidirezionali saranno uguali.

Dal tempo $t = 0$ fino all'equilibrio finale, la concentrazione del soluto nel compartimento "2" aumenta alla stessa velocità con cui procede il flusso diffusionale netto (F):

$$\frac{dC_2}{dt} = F = f_{1 \rightarrow 2} - f_{2 \rightarrow 1} = D (C_1 - C_2)$$

Integrando questa equazione differenziale risulta, come indica il grafico in Figura 3-4/B, che la concentrazione del soluto nel compartimento "2" cresce nel tempo secondo una funzione esponenziale, cioè dapprima rapidamente, poi sempre più lentamente mano a mano che ci si avvicina alla condizione finale di equilibrio stazionario.

Esiste anche una *seconda legge di Fick*, la quale stabilisce che il tempo necessario affinché la concentrazione del soluto raggiunga una certa percentuale della concentrazione iniziale (es. il 75%) ad una certa distanza dalla sorgente della diffusione (1 mm, 2 mm, 3 mm, ecc.) cresce col quadrato della distanza. Noto-

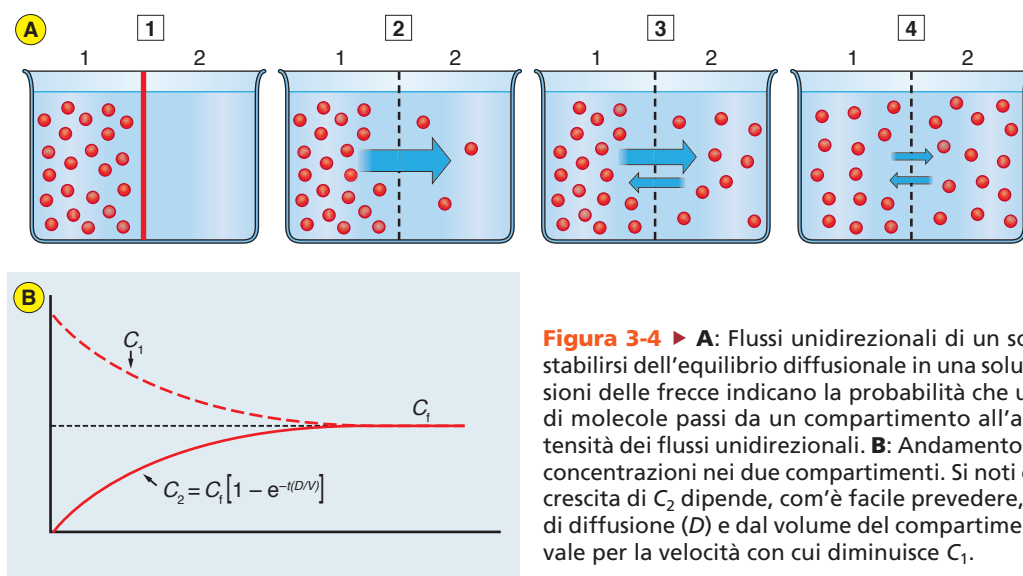
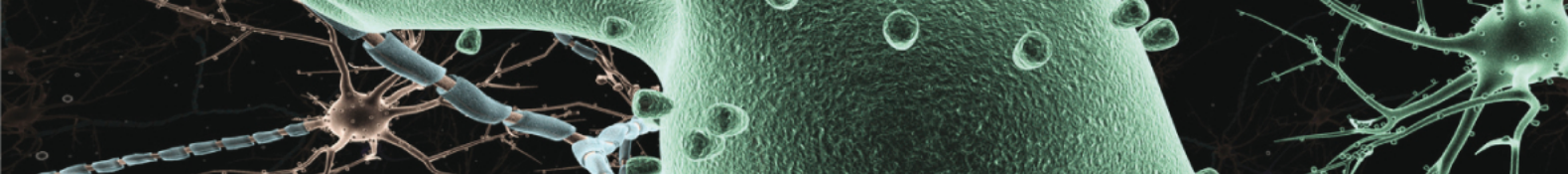


Figura 3-4 ► A: Flussi unidirezionali di un soluto durante lo stabilirsi dell'equilibrio diffusionale in una soluzione. Le dimensioni delle frecce indicano la probabilità che un certo numero di molecole passi da un compartimento all'altro, quindi l'intensità dei flussi unidirezionali. **B:** Andamento temporale delle concentrazioni nei due compartimenti. Si noti che la velocità di crescita di C_2 dipende, com'è facile prevedere, dal coefficiente di diffusione (D) e dal volume del compartimento (V); lo stesso vale per la velocità con cui diminuisce C_1 .



V. TAGLIETTI • C. CASELLA

Fisiologia e Biofisica delle cellule



www.edises.it



€ 55,00

ISBN 978-88-7959-868-2



9 788879 598682