

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**IL RUOLO DEI MECCANISMI DI
CONTROLLO NELL'OMEOSTASI E NEI
PROCESSI FISIologici**

Relatore:

Prof. Augusto Ferrante

Laureanda:

Diana Grandis

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea: 25 settembre

SOMMARIO

L'omeostasi è uno dei principi fondamentali della fisiologia. Si tratta di un equilibrio ottenuto grazie a una serie di complessi meccanismi di controllo che regolano i processi fisiologici.

Il corpo umano, infatti, è governato da migliaia di sistemi di controllo essenziali per il funzionamento degli organi e per la regolazione dei processi interni. I modelli di questi sistemi consentono di comprendere in maniera qualitativa e quantitativa come i processi fisiologici vengano controllati: essi, infatti, possono essere sviluppati per stimare parametri non misurabili direttamente, per predire il comportamento futuro del sistema, o anche per descrivere sistemi dinamici complessi.

Questo elaborato analizza l'importanza di tali meccanismi nei sistemi fisiologici, partendo da una panoramica sulla teoria dei sistemi. Questa teoria, parte integrante dell'automatica, studia come guidare un sistema verso un obiettivo prefissato mediante l'introduzione di un controllo.

Nel primo capitolo, vengono approfondite le caratteristiche più generali dei sistemi di controllo, partendo dalla definizione di problema di controllo, fino ad arrivare alla descrizione di alcuni modelli principali. Di seguito, il lavoro svolto si concentra sui sistemi di controllo lineari, compartimentali e, soprattutto, a retroazione.

Nel secondo capitolo, vengono analizzate le caratteristiche della fisiologia e dell'equilibrio omeostatico. L'omeostasi, infatti, rappresenta la capacità degli organismi viventi di garantire il mantenimento delle condizioni interne pressoché costanti, a prescindere dalla variabilità delle condizioni esterne, tramite sistemi di controllo che sono funzionali alle attività vitali come, ad esempio, gli scambi gassosi, la dinamica glucosio-insulina e la regolazione della pressione arteriosa.

Nel terzo capitolo, ci si sofferma sul ruolo che il controllo assume con attenzione ad alcuni esempi, ovvero l'attività di ormoni ed enzimi, per evidenziare come esso sia intrinseco al loro fisiologico funzionamento. Si analizza anche il ruolo che il controllo gioca nei processi menzionati precedentemente, i quali vengono analizzati insieme al modello che meglio li descrive.

In conclusione, lo scopo è quello di mettere in luce quanto i meccanismi di controllo rivestano un ruolo essenziale nei processi fisiologici che ci tengono in vita, e di riconoscere che un'approfondita conoscenza di tali processi sia la chiave per un futuro sempre più all'avanguardia.

INDICE

1. INTRODUZIONE	7
2. MECCANISMI DI CONTROLLO	9
2.1 I modelli	9
2.1.1 I problemi di controllo	9
2.1.2 Il processo di modellizzazione	11
2.1.3 Lo scopo dei modelli	14
2.2 I modelli di stato: alcuni esempi	14
2.2.1 I modelli lineari	16
2.2.2 I modelli compartimentali	17
2.3 Sistemi di controllo a retroazione	18
2.3.1 Definizione di feedback	19
2.3.2 Feedback positivo	19
2.3.3 Feedback negativo	20
3. I SISTEMI FISIOLGICI	22
3.1 Caratteristiche generali	22
3.2 Complessità	23
3.2.1 Gerarchia	23
3.2.2 Ridondanza	24
3.3 Omeostasi	26
3.3.1 Le origini del termine	26
3.3.2 Definizione	27
4. IL CONTROLLO NEI SISTEMI FISIOLGICI	28
4.1 L'importanza della regolazione nei processi vitali	28
4.2 Alcuni esempi	29
4.2.1 Enzimi	30
4.2.2 Ormoni	31
4.3 Modelli e processi omeostatici	33
4.3.1 I modelli lineari relativi agli scambi gassosi	33
4.3.2 I modelli compartimentali e la dinamica glucosio-insulina	35
4.3.3 I sistemi a retroazione e la pressione arteriosa del sangue	37

5. CONCLUSIONI	39
6. ELENCO DELLE FIGURE	41
7. BIBLIOGRAFIA	42

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La capacità degli organismi viventi di mantenere un equilibrio interno stabile, nonostante le variazioni dell'ambiente esterno, è un principio essenziale per la sopravvivenza. Questo processo, noto come omeostasi, è reso possibile da una rete complessa e interconnessa di meccanismi di controllo che regolano le funzioni vitali dell'organismo. Dalla regolazione della temperatura corporea alla gestione dei livelli di glucosio nel sangue, questi meccanismi assicurano che i parametri fisiologici rimangano entro intervalli stretti e ottimali. Senza tale controllo, il funzionamento fisiologico del corpo verrebbe compromesso, mettendo a rischio la salute e la sopravvivenza dell'organismo.

Nel corso del tempo, i progressi nell'ingegneria hanno fornito strumenti per comprendere meglio questi complessi sistemi biologici, tra i quali emerge la teoria del controllo: una formulazione matematica che studia il modo di guidare un sistema, fisico o di altro tipo, in modo da indirizzarlo verso uno scopo prefissato. Per farlo, viene introdotto nel sistema un controllo, in modo da costringerlo a muoversi verso quello specifico scopo. Si tratta di una teoria che appartiene all'automatica: una disciplina presente fin dalle sue origini in tutti i campi della scienza e della tecnica, la quale studia gli aspetti metodologici e concettuali che sono il fondamento dell'automazione. [4]

La teoria dei sistemi di controllo, tradizionalmente applicata alla stabilizzazione e ottimizzazione di processi industriali e meccanici, ha trovato una straordinaria applicazione nei sistemi biologici. I principi di regolazione, retroazione e modellazione, comunemente impiegati nell'automatica, si rivelano infatti applicabili ai processi fisiologici, dove la stabilità non è solo un fine auspicabile, ma una necessità per la vita stessa.

Questa tesi si propone di esplorare il ruolo dei meccanismi di controllo all'interno dei sistemi fisiologici, adottando un approccio ingegneristico per analizzarne le dinamiche e i modelli. Partendo dalla teoria generale dei sistemi di controllo, viene esaminata la loro applicazione nei processi vitali, con un'attenzione particolare ai modelli matematici che possono descrivere gli scambi gassosi tra alveoli e sangue capillare, la dinamica glucosio-insulina e la regolazione della pressione arteriosa.

Attraverso l'utilizzo di modelli lineari, compartimentali e a retroazione, la tesi evidenzia come i principi ingegneristici possano essere utili per comprendere, predire e ottimizzare il comportamento di complessi sistemi fisiologici. In un contesto di crescente interdisciplinarietà, dove ingegneria e biologia si alleano per affrontare sfide comuni, lo studio di questi modelli diventa fondamentale non solo per una più profonda comprensione della fisiologia umana, ma anche per lo sviluppo di tecnologie biomediche all'avanguardia.

Viene discussa anche la natura dinamica dell'omeostasi e il modo in cui i meccanismi di controllo che la caratterizzano lavorino in sinergia per garantire che l'organismo possa adattarsi ai cambiamenti a cui è soggetto.

Il filo conduttore di questa tesi, infine, è la consapevolezza che l'importanza di comprendere e modellare i meccanismi di controllo fisiologico supera l'aspetto puramente teorico. L'applicazione di questi concetti nella medicina moderna e nella bioingegneria, infatti, offre nuove prospettive per migliorare la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle condizioni patologiche. L'obiettivo è quello di dimostrare che la conoscenza dei sistemi di controllo fisiologici, se integrata in modo efficace con i metodi ingegneristici, può fornire i giusti strumenti per affrontare le sfide mediche e tecnologiche del futuro.

CAPITOLO 2

I MECCANISMI DI CONTROLLO

I meccanismi di controllo sono sistemi che regolano e coordinano le attività all'interno di un organismo o di un sistema più ampio e complesso, mantenendone l'equilibrio e garantendone il funzionamento.

In questo capitolo vengono approfondite le caratteristiche generali dei sistemi di controllo. Si comincia analizzando i modelli che sono alla base di tali sistemi, in modo da avere una panoramica sufficientemente completa. Partendo da un approccio più generale, si prosegue con la descrizione, più dettagliata, di due importanti classi di sistemi: quelli descritti dai modelli di stato, che comprendono i modelli lineari e compartimentali, e i sistemi di controllo a retroazione.

2.1 I modelli

L'obiettivo di questa sezione è quello di illustrare cosa sia un modello. Per farlo, viene in primo luogo definito un generico problema di controllo, il quale è il motivo per cui il modello viene creato. In secondo luogo, vengono illustrati il processo di modellizzazione e i principali scopi di un modello in ambito fisiologico.

2.1.1 I problemi di controllo

È necessario innanzitutto definire cosa si intenda con **controllo**. Diversamente dall'uso corrente che si fa di questo termine, il presente elaborato fa riferimento ad un'azione intesa ad influenzare o, più correttamente, a controllare, l'andamento nel tempo di una o più grandezze significative del processo considerato.

Per spiegare in cosa consista un problema di controllo, è essenziale definire alcuni elementi chiave. Il primo è il **sistema fisico Σ** : rappresenta ciò che è oggetto del nostro interesse e dei nostri studi; esso può essere una qualunque porzione di universo ed è il sistema sottoposto all'azione di controllo. Tutto ciò che non corrisponde al sistema fisico prende il nome di **ambiente**, inteso come il resto dell'universo.

Rispetto alle interazioni tra sistema e ambiente, i sistemi si possono classificare come:

- **Aperti**: consentono scambi di materia, informazioni ed energia con l'ambiente;

- **Chiusi:** consentono solo scambi di energia e informazioni con l'ambiente;
- **Isolati:** consentono solo scambi di informazioni con l'ambiente;

In aggiunta, possono essere classificati come:

- **Orientati:** sono descritti mediante il legame tra le grandezze esogene, che rappresentano le sollecitazioni dell'ambiente esterno sul sistema, e le grandezze di interesse che lo caratterizzano;
- **Non orientati:** le grandezze di interesse del sistema non vengono influenzate dall'ambiente.

All'interno di Σ è possibile individuare tre tipi di variabili che rappresentano dei segnali e cambiano in funzione del tempo:

- **Uscite o Variabili Controllate $y(t)$:** rappresentano le variabili di cui il problema impone di controllare l'andamento nel tempo; sono le grandezze di interesse del sistema.
- **Ingressi o Variabili di Controllo $u(t)$:** corrispondono a delle variabili manipolabili, di cui si assume che se ne possa scegliere l'andamento. Esse devono agire sul sistema in modo da influenzare le uscite, secondo quanto espresso dal problema di controllo.
- **Disturbi $d(t)$:** si tratta di variabili indipendenti e incerte, le quali agiscono sul sistema influenzando sia l'andamento delle uscite che quello degli ingressi. Essi non sono in alcun modo manipolabili, ma devono essere tenuti in considerazione in modo da assicurarsi che rechino il minor danno possibile agli obiettivi del controllo. Possono essere casuali o scelti da un "antagonista" che ha come obiettivo quello di compromettere il funzionamento del controllo stesso; insieme agli ingressi, rappresentano l'azione esercitata dall'ambiente sul sistema.
- **Uscite Desiderate $y_0(t)$:** indicano l'andamento che le variabili controllate dovrebbero assumere per garantire il corretto funzionamento del sistema sottoposto al controllo. Esse possono essere note o meno, ed è possibile che siano soggette a vincoli.

A questo punto è possibile definire in modo esteso un problema di controllo: preso un sistema fisico Σ , consiste nel determinare, ad ogni istante, il valore delle relative variabili di controllo $u(t)$ in modo tale che le variabili controllate $y(t)$ assumano un andamento quanto più possibile simile all'andamento desiderato $y_0(t)$, anche in presenza di disturbi $d(t)$.

L'obiettivo, infatti, è quello di selezionare in modo efficiente l'andamento temporale degli ingressi, così che le uscite assumano un comportamento desiderato anche nel caso in cui fossero presenti disturbi. In altri termini, il fine della teoria del controllo è quello di determinare le grandezze manipolabili del sistema, in modo che le sue grandezze di interesse assumano un

andamento quanto più vicino possibile ad un dato andamento di riferimento, indipendentemente dai disturbi. [1][2]

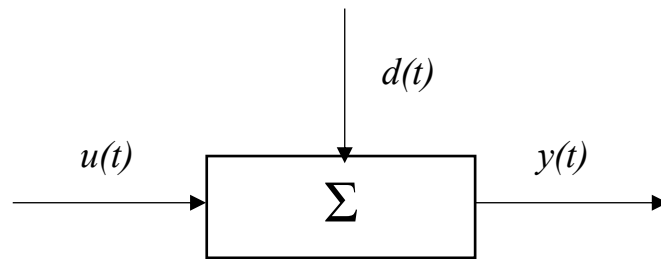


Figura 1 Schema a blocchi di un problema di controllo. [1]

Nel caso in cui fosse presente un componente di controllo, ovvero un **controllore**, lo schema a blocchi appena visto sarebbe nella forma:

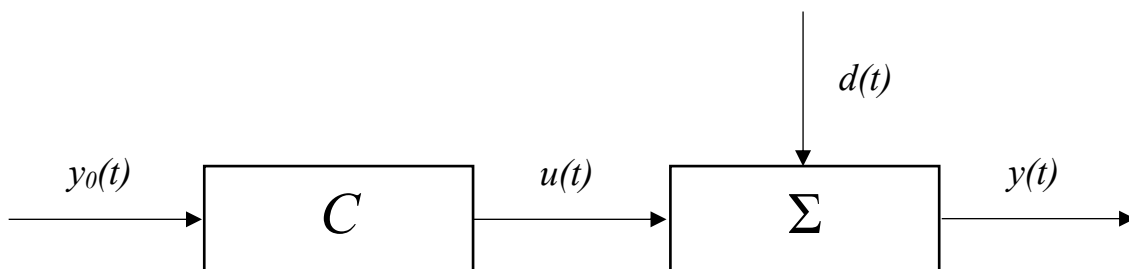


Figura 2 Schema di controllo a “catena aperta”. Il controllore, espresso dal blocco C, riceve in input le informazioni relative all’uscita desiderata $y_0(t)$, elaborando l’ingresso di controllo $u(t)$ in modo tale che $y(t)$ abbia le caratteristiche desiderate indipendentemente dalla presenza di disturbi $d(t)$. [1]

2.1.2 Il processo di modellizzazione

Un modello è una rappresentazione della realtà che presenta un certo grado di approssimazione. Si tratta di un importante strumento matematico che consente di effettuare il passaggio da un sistema fisico, nel nostro caso fisiologico, a una rappresentazione espressa sotto forma di equazioni matematiche. È necessario, però, tenere in considerazione due aspetti fondamentali:

- **L’astrazione:** i modelli colgono solo le caratteristiche di interesse del sistema, astraendone il significato attraverso formule matematiche e trascurando le informazioni non indispensabili.

- **L'approssimazione:** i modelli sono una rappresentazione semplificata della realtà. Le equazioni, infatti, non possono essere rappresentative in modo esaustivo delle relazioni che legano le grandezze di interesse del sistema.

Nel processo di modellizzazione, perciò, è fondamentale raggiungere un compromesso tra le due necessità di aderire alla realtà e di garantire la semplicità del modello, di solito in contrasto tra loro. Un modello troppo complesso, infatti, risulterebbe a tratti inutile: sarebbe necessario ricorrere ad approssimazioni grossolane per risolverne le equazioni e ciò contraddirebbe la precisione del modello stesso. [1]

Il processo di modellizzazione segue diverse fasi chiave: **formulazione, identificazione, validazione e simulazione.**

La fase di formulazione è il punto di partenza del processo di modellizzazione: è la fase in cui si definisce il problema e si stabiliscono gli obiettivi del modello.

Per formulare un modello si può ricorrere a due approcci diversi. Il primo è basato sulle leggi della fisica, a condizione che il sistema da descrivere lo consenta. Il secondo approccio, invece, è di tipo fenomenologico, ed è efficace per rappresentare sistemi per cui non esistono leggi fisiche adeguate. Quest'ultimo si basa sull'osservazione dell'andamento delle grandezze di interesse del sistema considerato. [2]

La fase di identificazione, successivamente, completa la trasformazione dal sistema al modello: per farlo, è importante aver specificato la struttura e il tipo di modello e aver determinato i valori numerici dei suoi parametri. Per poter essere risolto, quindi, il modello deve essere completamente noto; eventualmente, se i dati a disposizione sono sufficientemente esaustivi, si può procedere alla stima dei parametri incogniti.

Il successo nella realizzazione di un modello è fortemente influenzato sia dalla qualità del modello che dalla qualità dei dati: nessuna delle due è sufficiente da sola.

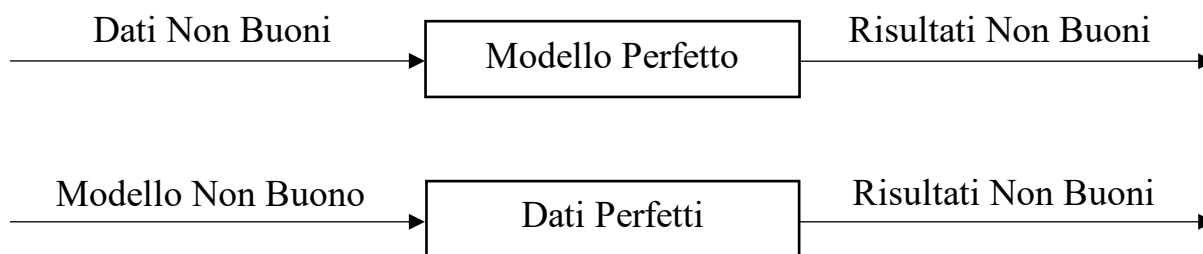


Figura 3 Il paradigma della spazzatura (“*Garbage In, Garbage Out*”, o GIGO). Mette in evidenza che la correttezza dei risultati dipende strettamente sia dalla qualità dei dati raccolti, che dalla qualità del modello utilizzato. [3]

Necessariamente, in situazioni complesse come sono quelle fisiologiche, risulta essere ancora più rilevante scegliere il modello adatto allo specifico contesto.

La fase di validazione, invece, consiste nell'esaminare il modello, in modo da stabilire quanto sia efficace in relazione allo scopo desiderato. Ovviamente, bisogna tenere in considerazione che, stando alla sua definizione, un modello non sarà in grado di riprodurre tutte le caratteristiche di comportamento presenti nel sistema reale. Ciò nonostante, dovrà riprodurre con approssimazione sufficiente il comportamento di tutte le grandezze di interesse.

Infine, nella fase di simulazione, il modello viene risolto insieme alle equazioni che lo costituiscono, per analizzarne il comportamento in uscita. In pratica, si esegue il modello per studiare come il sistema si comporta in diverse condizioni, allo scopo di ottenere informazioni sul suo funzionamento. [3]

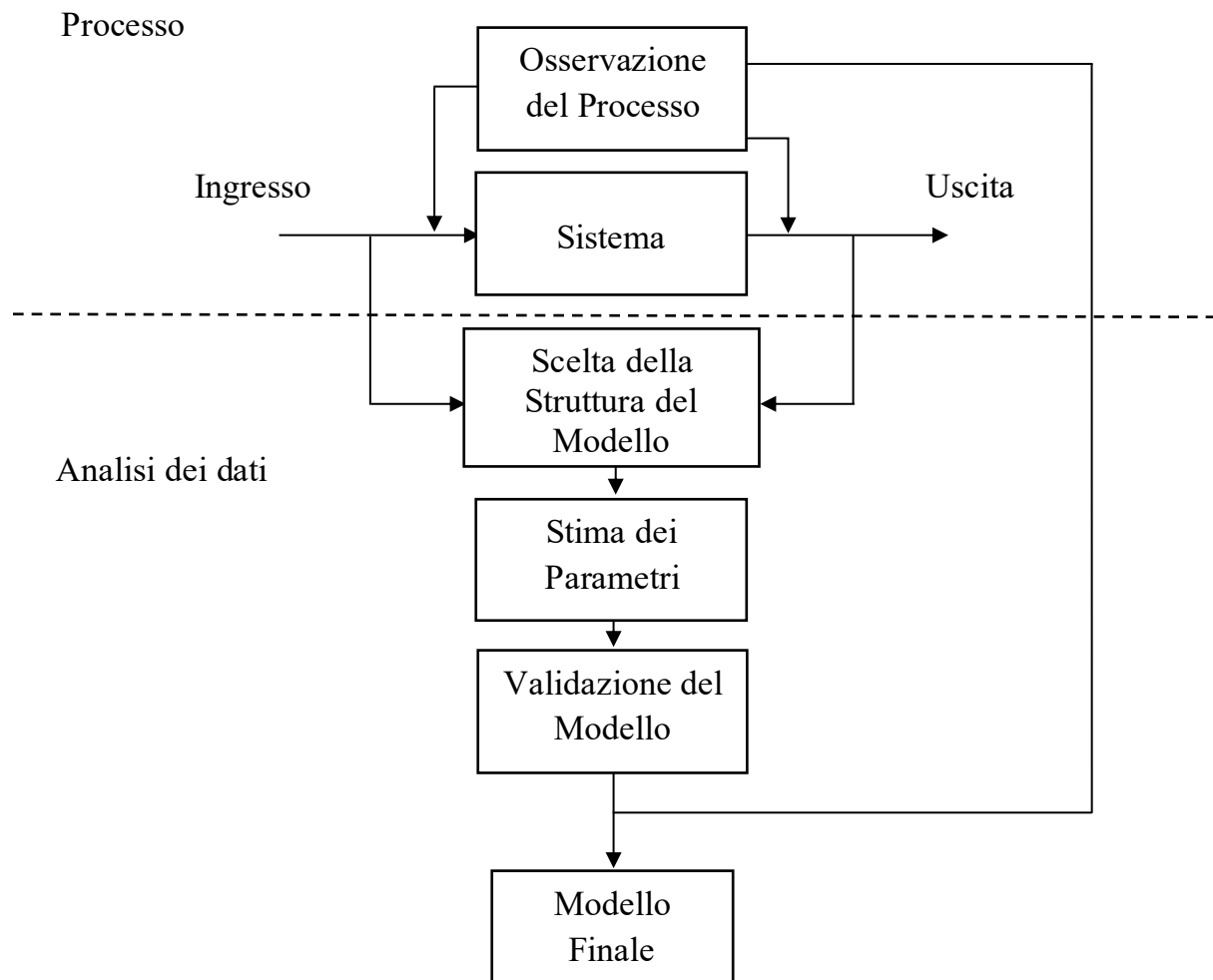


Figura 4 Processo di modellizzazione, dalla formulazione alla validazione di un modello. [3]

2.1.3 Lo scopo dei modelli

Il modo in cui un modello viene formulato è determinato principalmente dallo scopo che si vuole raggiungere. Infatti, soprattutto in ambito fisiologico, a seconda dello scopo si possono individuare quattro principali categorie di modelli: esplicativi, descrittivi, interpretativi e predittivi.

I **modelli esplicativi** vengono utilizzati per fornire spiegazioni degli effetti osservati in un particolare processo, con il fine di evidenziare come i vari componenti di un sistema biologico interagiscano tra loro nel meccanismo considerato. Un esempio di modello esplicativo potrebbe descrivere come le variazioni di concentrazione del calcio, all'interno di una cellula del tessuto muscolare, influenzino la contrazione muscolare.

I **modelli descrittivi** consentono di esprimere sotto forma di equazioni delle relazioni quantitative, capaci di fornire una descrizione concisa del sistema considerato. Essi non si occupano di spiegare le cause di quanto viene descritto, bensì di semplificare l'analisi dei dati disponibili. Vengono utilizzati, ad esempio, se le grandezze di interesse di un sistema sono proporzionali tra loro e possono essere descritte da un'equazione lineare.

I **modelli interpretativi** aiutano ad analizzare i dati sperimentali, permettendo di estrarre informazioni utili e comprensibili dai risultati. Un esempio del loro utilizzo consiste nella simulazione, utilizzando i dati a disposizione, di un processo e nell'interpretazione dei risultati ottenuti. L'obiettivo è quello di migliorare la comprensione del processo considerato e studiare gli effetti che questo potrebbe avere sui sistemi fisiologici coinvolti.

I **modelli predittivi**, infine, sono utili a prevedere il comportamento futuro di un sistema sulla base di determinate condizioni iniziali: ci si chiede, cioè, come potrebbe rispondere tale sistema a uno stimolo o a una variazione interna. Essi possono essere utilizzati ad esempio per predire come l'organismo umano o uno specifico organo potrebbero rispondere alla presenza di un farmaco.

Ogni tipo di modello, come quelli che verranno analizzati in seguito, può appartenere a una o più delle quattro categorie appena elencate, a seconda dello scopo per il quale esso viene utilizzato. [3]

2.2 I modelli di stato: alcuni esempi

Lo scopo di questa sezione è quello di presentare una classe di modelli molto importante, che, grazie alle sue proprietà, risulta essere adeguata a descrivere processi fisiologici rilevanti.

Esiste una classe molto generale di sistemi, quella composta dai **modelli di stato**, che esprime la relazione tra ingresso $u(t)$ e uscita $y(t)$ con una coppia di equazioni del tipo:

$$\Sigma: \begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \\ y(t) = h(x(t), u(t)) \end{cases}$$

Equazione 1 Dato il sistema fisico Σ , la coppia di equazioni è caratteristica di un modello di stato. [1]

Tale coppia prende il nome di **modello di stato** o **sistema**. Il segnale vettoriale $x(t)$ prende il nome di **stato** del sistema, e il numero delle sue componenti è l'**ordine** del sistema.

$$x(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \dots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$$

Equazione 2 Lo stato del sistema di ordine n . [1]

Questa classe di modelli è in grado di interpretare e descrivere i sistemi dinamici, nella misura in cui si basa sull'idea di rappresentare il sistema attraverso le **variabili di stato**, che riassumono tutte le informazioni sul passato del sistema necessarie per calcolarne l'evoluzione futura in qualsiasi istante. Le equazioni appena viste servono a descriverne l'evoluzione nel tempo.

La prima delle due equazioni viene detta **equazione dinamica** o **equazione di stato**: un'equazione differenziale del primo ordine per il vettore $x(t)$ che esprime come le variabili di stato cambino nel tempo, in funzione delle condizioni iniziali e degli ingressi del sistema. La seconda, invece, è l'**equazione di uscita**, e permette di calcolare l'uscita $y(t)$ al tempo t , noti lo stato $x(t)$ e l'ingresso $u(t)$ nello stesso istante.

Costruire un modello di stato è un processo delicato. Come già visto, è necessario soddisfare contemporaneamente le due esigenze di avere un modello sia semplice sia accurato. Oltre a ciò, bisogna fissare le variabili di ingresso e di uscita, e, soprattutto, l'insieme delle variabili di stato.

Affinché delle variabili possano essere considerate di stato devono godere della **proprietà di separazione** dello stato: in ogni istante iniziale t_0 , cioè, il vettore $x(t_0)$ deve riassumere tutta l'informazione relativa al passato del sistema che serve a calcolarne l'evoluzione futura.

Tale scelta può risultare complessa, ma dalla sua correttezza dipendono la semplicità e la trattabilità del modello. [1]

2.1.2 I modelli lineari

Una sottoclasse particolarmente importante è quella dei **modelli lineari**. Essi sono tutti e soli quelli rappresentabili con equazioni quali:

$$\Sigma: \begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + bu(t) \\ y(t) = cx(t) + du(t) \end{cases}$$

Equazione 3 Questo sistema è caratterizzante per i modelli di stato lineari. Valgono $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $b \in \mathbb{R}^{n \times 1}$, $c \in \mathbb{R}^{1 \times n}$, e $d \in \mathbb{R}$. [1]

Nell'equazione di stato si possono definire:

- A è la **matrice di stato**, descrive la dinamica del sistema;
- b è la **matrice di ingresso**, descrive come gli ingressi influenzino le variabili di stato.

Nell'equazione d'uscita, invece:

- c è la **matrice d'uscita**, descrive come le variabili di stato influenzino le uscite;
- d è la **matrice di trasmissione diretta**, spesso nulla, descrive l'influenza diretta degli ingressi sulle uscite.

Si tratta di equazioni lineari che possono essere algebriche o differenziali, e permettono di descrivere il comportamento dinamico di sistemi in cui le variabili di stato cambiano in modo lineare rispetto al tempo e agli ingressi del sistema. [1]

Questi modelli risultano particolarmente utili ed efficaci per la loro semplicità e per la facilità con cui possono essere analizzati e risolti.

Possono essere applicati a vari sistemi fisiologici per comprendere e predire il comportamento dinamico delle funzioni corporee. Un esempio significativo è l'analisi dei processi di scambio gassoso tra gli alveoli dei polmoni e il sangue capillare. [3]

2.1.3 I modelli compartimentali

I **modelli compartimentali** sono una sottoclasse dei modelli di stato e vengono utilizzati per descrivere in modo quantitativo la cinetica di particelle che si spostano tra diverse aree o compartimenti di un sistema. Si tratta di descrizioni matematiche, tipicamente applicate agli organismi biologici, realizzate tramite equazioni differenziali non lineari basate sul principio fisico di bilancio di massa: esso fornisce la relazione che intercorre tra i flussi entranti ed uscenti della grandezza fisica in esame.

Le particelle che vengono studiate corrispondono alle variabili di stato e possono essere sia esogene, come farmaci o traccianti, che endogene, come ormoni o substrati.

$$\Sigma: \begin{cases} \dot{x}_i(t) = \sum_j k_{ji}x_j(t) - \sum_j k_{ij}x_i(t) + u_i(t) \\ y_i(t) = x_i(t) \end{cases}$$

Equazione 4 Questo sistema descrive i modelli di stato compartimentali. Valgono $i = 1, 2, \dots, n$ e $i \neq j$. [3]

Nell'equazione di stato si possono definire:

- $x_{i,j}(t)$ è la **quantità di sostanza** nei compartimenti i, j all'istante t ;
- $k_{ji,i,j}$ è il **tasso di trasferimento** della sostanza dal compartimento j, i al compartimento i, j ;
- $u_i(t)$ è l'**ingresso di sostanza** dall'esterno del sistema al compartimento i .

Nell'equazione d'uscita, invece:

- $y_i(t)$ è l'**uscita del sistema**, ovvero la quantità di sostanza misurata nel compartimento i .

Secondo questa rappresentazione, l'organismo viene considerato come suddiviso in parti comunicanti tra loro chiamate **compartimenti**, all'interno dei quali, le grandezze di interesse possono considerarsi uniformi. Essi, in particolare, identificano uno spazio fisico nel quale si suppone che la quantità di materia si comporti in maniera omogenea. Tale caratteristica di omogeneità si basa su due ipotesi di fondo:

- Uniformità di informazione, ovvero uguale concentrazione in ogni punto allo stesso istante;
- Uguale probabilità per ogni particella in un compartimento di prendere un percorso di uscita.

Più i compartimenti sono numerosi, più il modello è accurato, ma, con la numerosità dei compartimenti considerati, cresce inevitabilmente anche la complessità del modello. Da ciò consegue l'inevitabile difficoltà a stimarne i parametri. Per questo motivo, un modello compartimentale efficace è costituito da un numero limitato e possibilmente piccolo di compartimenti ciascuno con le proprie interconnessioni, le quali rappresentano i flussi di particelle in entrata e uscita, o, in altre parole, i segnali di controllo da definire. [1][3]

Uno degli esempi più comuni dell'applicazione dei modelli compartimentali in fisiologia è lo studio per il controllo della glicemia in un paziente diabetico. [3]

2.3 Sistemi di controllo a retroazione

Insieme ai modelli visti finora, la classe dei **sistemi a retroazione** è tra i principali protagonisti quando si parla di meccanismi di controllo in ambito ingegneristico e fisiologico.

Questa sezione tratta i sistemi di controllo a retroazione cercando di fornirne una definizione generale e di illustrare il concetto di feedback anche in relazione ai processi fisiologici che caratterizzano l'omeostasi. [1]

In generale, si tratta di sistemi dinamici in cui la retroazione consente di riportare in ingresso l'uscita indotta da un input precedente, creando, in questo modo, una sorta di ciclo in grado di influenzare ed eventualmente correggere il comportamento del sistema

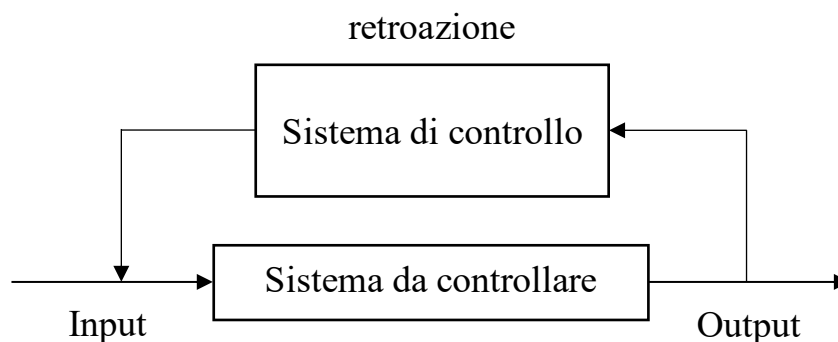


Figura 5 Diagramma a blocchi di un sistema retroazionato, ad anello chiuso. [6]

Il controllo a retroazione, anche detto ad **anello chiuso**, è il principale interprete dei meccanismi che caratterizzano i sistemi fisiologici. Si tratta, a differenza dei sistemi di controllo ad **anello aperto**, di un processo che può essere intrinsecamente stabilizzante, ed è quindi capace di

rispondere alle esigenze di un organismo vivente di sottrarsi dall'azione perturbatrice dell'ambiente che lo circonda. [6]

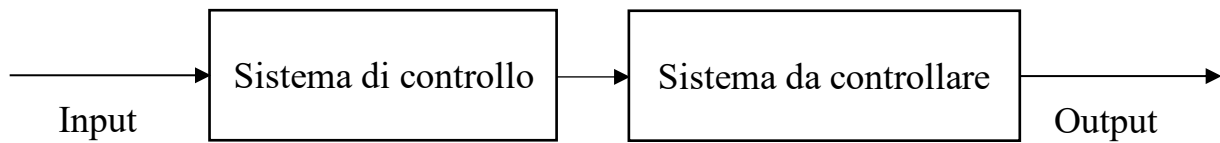


Figura 6 Diagramma a blocchi di un sistema ad anello aperto. [6]

2.1.4 Definizione di feedback

Il **feedback** (o retroazione) è un principio universale che permea molti aspetti della vita e dell'ingegneria. Permette di mantenere la stabilità in un sistema di controllo facilitandone il funzionamento, ed è uno strumento potente capace di influenzare e modellare il comportamento dei sistemi in molti ambiti. La comprensione del feedback, nelle sue diverse forme, è cruciale per progettare e gestire sistemi efficaci, che soddisfino le specifiche e gli obiettivi richiesti.

La retroazione rappresenta l'idea fondamentale per la soluzione dei problemi di controllo, perché consente di controllare, regolare o modificare le prestazioni di un sistema, garantendo che esso risponda in modo appropriato a cambiamenti sia interni che esterni. [1]

Il feedback, in particolare, riveste un ruolo essenziale in tutti i sistemi fisiologici: si tratta, infatti, di un aspetto che contribuisce della complessità che li caratterizza.

Esso può essere positivo o negativo, e, in base alla sua natura, può avere effetti molto diversi sul sistema coinvolto. [3]

2.1.5 Feedback positivo

Nel **feedback positivo**, l'output del sistema agisce in modo da amplificare l'input e può portare a cambiamenti rapidi e molto significativi. Nella retroazione positiva, infatti, l'uscita $y(t)$ viene sommata all'ingresso $u(t)$, amplificando il segnale di output e rafforzandone l'andamento.

Si tratta di un tipo di feedback che risulta utile in situazioni in cui è necessario ottenere una risposta rapida o un cambiamento rapido, ma è poco comune perché risulta spesso destabilizzante. Ciò accade perché il feedback positivo innesca un processo autorigenitivo che, se non viene interrotto, può portare alla distruzione del sistema stesso. In natura, infatti, si presenta solo episodicamente in quelle occasioni in cui un processo fisiologicamente lento necessita di essere accelerato in modo repentino.

Il processo di coagulazione del sangue è un esempio di come, a volte, il feedback positivo possa risultare utile per l'organismo. Quando un vaso sanguigno si rompe, inizia a formarsi lentamente un coagulo, all'interno del quale vengono attivati i fattori della coagulazione. Alcuni di questi enzimi agiscono, a catena, su altri enzimi ancora inattivi, attivandoli, in modo da accrescere più velocemente il coagulo. Questo processo continua finché le sue dimensioni non sono tali da colmare la lacerazione della parete del vaso, e da interrompere così l'emorragia. Talvolta, però, può accadere che questo meccanismo sfugga al controllo e porti alla formazione di coaguli indesiderati e di dimensioni eccessive: si tratta di un fenomeno che, nella maggior parte dei casi, porta all'ostruzione di importanti vasi sanguigni. [6]

2.1.6 Feedback negativo

Nel **feedback negativo**, l'output del sistema agisce per ridurre o correggere l'input, cercando di portare il sistema, stabilizzandolo, a uno stato di equilibrio. In altre parole, l'uscita $y(t)$ viene riportata all'ingresso $u(t)$ e viene sottratta, in modo da avvicinarsi il più possibile all'andamento di riferimento desiderato.

La maggior parte dei sistemi di controllo dell'organismo agisce mediante un meccanismo a feedback negativo. Esso risulta efficace ogni volta in cui una determinata variabile aumenta o si riduce in maniera eccessiva, perché agisce riportandola tempestivamente al suo valore medio di riferimento. [6]

Il feedback negativo, quindi, sta alla base di ogni processo di stabilizzazione dei parametri vitali e coinvolge, ad esempio, sia meccanismi molto specifici, come il funzionamento di un enzima allosterico, che regola la propria attività legandosi a molecole che ne modificano la forma e modulano l'efficacia, sia meccanismi più generali, come la regolazione della temperatura corporea. In quest'ultimo caso, la retroazione negativa è il meccanismo principale attraverso cui l'organismo umano mantiene la temperatura corporea entro un intervallo ristretto, nonostante le variazioni dell'ambiente esterno. Ciò accade perché viene ridotta la differenza tra le condizioni attuali e quelle fisiologiche di riferimento; se i termorecettori, infatti, rilevano un aumento della temperatura, vengono attivati due meccanismi correttivi: la sudorazione (il sudore, evaporando dalla pelle, dissipa calore abbassando la temperatura) e la vasodilatazione (dilatandosi, i vasi fanno aumentare il flusso sanguigno verso la pelle dissipando calore). Quando, al contrario, viene rilevata una diminuzione di temperatura vengono attivati meccanismi come la vasocostrizione (contraendosi, i vasi superficiali si restringono e trattengono il calore all'interno del corpo), i brividi (i muscoli scheletrici si contraggono

involontariamente generando così calore) e la piloerezione (i muscoli erettori del pelo si contraggono, sollevando i peli, in modo da trattenere uno strato di aria calda vicino alla pelle). Un altro esempio di processo fisiologico il cui funzionamento viene efficacemente descritto da un meccanismo a feedback negativo è la regolazione della pressione arteriosa del sangue. [7]

CAPITOLO 3

I SISTEMI FISIOLÓGICI

I sistemi fisiologici costituiscono l'insieme delle funzioni vitali che permettono all'organismo di mantenersi in vita, di crescere, di riprodursi e di interagire con il mondo esterno. In fisiologia, un sistema viene inteso come un'unità funzionale di organi e tessuti che collaborano in modo coordinato per eseguire una o più funzioni vitali all'interno dell'organismo, in modo da mantenerne l'omeostasi. [6]

In questo capitolo verranno approfondite le caratteristiche generali dei sistemi fisiologici, la loro intrinseca complessità e, successivamente, il ruolo che l'omeostasi gioca all'interno dell'organismo.

3.1 Caratteristiche generali

La fisiologia è la scienza che studia le funzioni vitali degli organismi viventi, ponendo attenzione ai processi fisici e chimici che ne regolano il funzionamento. Si tratta di una disciplina fondamentale nella misura in cui consente di conoscere le condizioni fisiologiche dell'organismo, e, di conseguenza, di riconoscere quelle patologiche. Essa si occupa di comprendere il funzionamento del corpo umano e di come i diversi sistemi che lo compongono interagiscano tra loro. [6]

Quando si parla di **sistemi fisiologici**, si fa riferimento a sistemi formati da cellule, organi e tessuti che comunicano tra loro attraverso interazioni complesse e garantiscono il corretto funzionamento delle attività che competono loro. Essi condividono alcune caratteristiche generali: [7]

- **Integrazione:** i sistemi fisiologici non operano singolarmente ma in modo dipendente tra loro, in modo che le risposte dell'organismo siano coordinate e adeguate alle necessità.
- **Adattabilità:** essi sono in grado di rispondere a cambiamenti dell'ambiente interno ed esterno, adeguando la loro attività finché le condizioni non diventano estreme.
- **Comunicazione:** l'interazione tra i diversi sistemi avviene tramite segnali elettrici e chimici ed è essenziale per il funzionamento complessivo.

- **Efficienza energetica:** l'attività dell'organismo avviene in modo efficiente, minimizzando il consumo di energia ed evitando gli sprechi.

3.2 Complessità

Tutti i sistemi fisiologici sono caratterizzati da una intrinseca **complessità** che si manifesta in modi diversi.

Come già visto, più è elevato il numero di elementi presenti in un sistema, maggiore sarà la sua complessità. Questo accade, ad esempio, quando il numero di sostanze intermedie è molto elevato in una via metabolica: più sono numerose, più essa si ramifica e necessita di reazioni chimiche ed enzimi specifici.

Un altro aspetto importante che contribuisce alla complessità fisiologica è sicuramente quello legato alla sua non linearità. Essa è data dalla presenza della regolazione nei processi fisiologici, che può indurre risposte oscillatorie (feedback negativo), o esponenziali (feedback positivo). I sistemi non lineari, in generale, sono più difficili da analizzare e comprendere rispetto a quelli lineari.

Esiste la possibilità, inoltre, che alcune parti di un sistema possano trovarsi al di fuori del controllo centrale e che, in altre parole, agiscano in maniera separata dal resto. Ad esempio, il sistema nervoso centrale non è in grado di gestire le numerosissime funzioni regolatorie presenti nell'organismo; così, esso si è evoluto in modo da creare diversi sistemi di controllo locali. La complessità nasce quando le parti del sistema hanno un alto grado di libertà e il loro comportamento non può essere facilmente predetto solo grazie alla conoscenza delle caratteristiche principali del sistema.

In generale, ci sono altri due aspetti cruciali che contribuiscono alla complessità fisiologica: la **gerarchia** e la **ridondanza**. [3]

3.2.1 Gerarchia

La struttura dell'organismo umano si presta ad un'analisi in termini gerarchici: dai geni, alle cellule, agli organi fino all'organismo intero, la divisione in compartimenti garantisce l'ordine e l'efficienza dell'intero sistema.

In ciascun livello sono presenti molteplici azioni di controllo, le quali sono contenute nel livello gerarchicamente superiore. In questo modo, si genera un'organizzazione stratificata di strutture che si dividono, a loro volta, a seconda del loro scopo. [3]

Nel livello più basso della gerarchia troviamo le biomolecole come proteine, carboidrati, lipidi e acidi nucleici. Esse formano strutture più complesse, gli organelli cellulari, che sono a loro volta i principali costituenti delle cellule. Le cellule, specializzate in funzioni specifiche, sono gli elementi fondamentali dei tessuti. Procedendo nella gerarchia, i tessuti si combinano tra loro in modo da formare gli organi: strutture che svolgono funzioni più complesse rispetto ai singoli elementi che li compongono. Essi collaborano tra loro in quelli che prendono il nome di sistemi fisiologici, i quali svolgono un ruolo cruciale sia per il funzionamento complessivo, sia per le specifiche funzioni di cui sono responsabili. Il livello più alto della gerarchia è rappresentato dall'intero organismo, in cui tutti i sistemi interagiscono tra loro per mantenere i parametri vitali all'interno degli intervalli fisiologici. [7]

Tutto ciò rende possibile il controllo simultaneo di funzioni locali e globali, le quali aumentano la capacità dell'organismo di rispondere a stimoli e disturbi di qualsiasi tipo. La gerarchia, perciò, organizza i sistemi in livelli di complessità crescente, assicurando che le funzioni locali siano coordinate con quelle globali, in modo che l'intero organismo possa operare in modo efficiente e coerente. [3]

3.2.2 Ridondanza

Un altro aspetto tipico che caratterizza la complessità della fisiologia umana è la ridondanza. Ci si riferisce alla presenza nell'organismo di vie e strutture multiple che svolgono funzioni simili o talvolta equivalenti; questo aspetto consente un notevole risparmio in termini di sprechi e dissipazione energetica, aumentando la resilienza del sistema, che in questo modo è in grado di tollerare danneggiamenti pur conservando la sua attività.

Ci sono due tipi di ridondanza all'interno dell'organismo:

- **Ridondanza funzionale:** diversi processi fisiologici, soprattutto quelli più importanti, sono supportati da percorsi multipli. Ciò risulta fondamentale nel caso di criticità: se nel metabolismo energetico la produzione di energia attraverso la glicolisi venisse compromessa, l'organismo potrebbe ricorrere alla gluconeogenesi; oppure, se alcuni neuroni del sistema nervoso si danneggiassero, ce ne sarebbero altri capaci di compensare, in modo da non avere alcuna perdita di informazioni.
- **Ridondanza strutturale:** in molti casi il nostro organismo è provvisto di una coppia di organi (due occhi, due orecchie, due reni e due polmoni), in modo da ottenere prestazioni migliori, nel caso del sistema sensoriale, e permettere di affrontare

condizioni operative estreme che un solo organo non potrebbe sopportare, nel caso di reni e polmoni.

La ridondanza, quindi, assicura che l'organismo possa tollerare guasti o danni, garantendo una robustezza che è essenziale per la sopravvivenza.

Ridondanza e gerarchia non esistono separatamente, bensì cooperano per garantire che i sistemi fisiologici raggiungano un equilibrio dinamico e siano efficienti e robusti. [3][6]

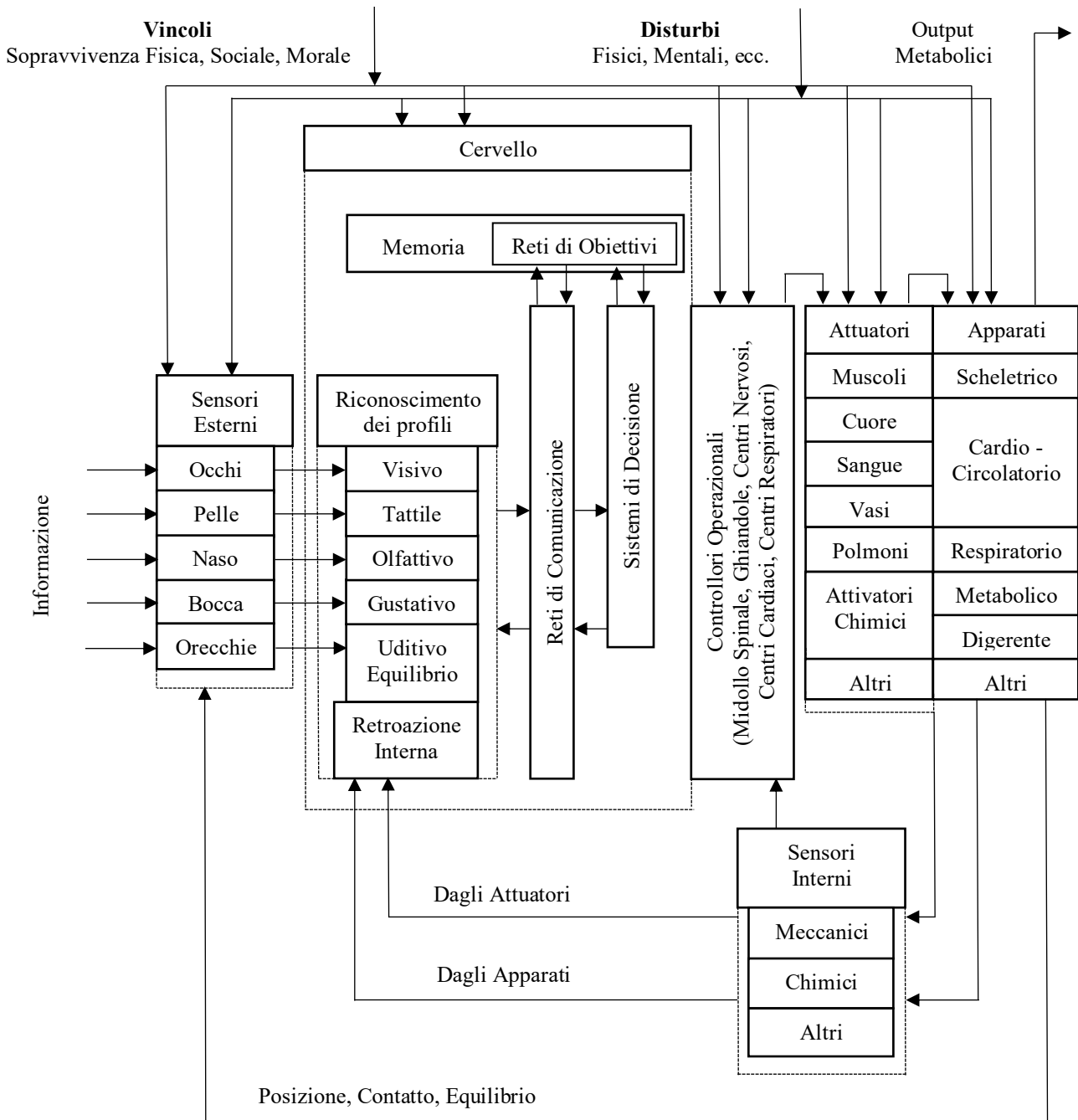


Figura 7 L'organismo umano come un sistema complesso. [3]

3.3 Omeostasi

In questa sezione verrà spiegato un concetto fondamentale attorno al quale si strutturano e operano i sistemi fisiologici all'interno dell'organismo, ognuno con la propria funzione specifica. Una delle caratteristiche principali di ogni essere vivente è la capacità di interagire in modo complesso con l'ambiente circostante. Ogni organismo, infatti, ottiene dall'ambiente le risorse necessarie alla propria sopravvivenza e, al tempo stesso, deve creare un ambiente interno più stabile e circoscritto rispetto a quello esterno. Il mantenimento di questo equilibrio è assicurato dalla stabilità funzionale dell'organismo, definita come **omeostasi**. [7]

3.3.1 Le origini del termine

L'etimologia del termine ha origini antiche: deriva dal greco ὁμοῖος (*homoios*), “uguale”, e στάσις (*stasis*), “stabilità”. Letteralmente, quindi, significa “mantenimento simile, dello stesso stato”.

Il termine “omeostasi” venne coniato nel 1929 dal fisiologo americano Walter Bradford Cannon (1871-1945) per descrivere: “*il mantenimento di condizioni pressoché costanti all'interno dell'organismo*” (*The wisdom of the body*, 1932).

Tutti gli organi e i tessuti del corpo, infatti, svolgono funzioni che contribuiscono al mantenimento relativamente costante dei parametri vitali, a prescindere dalla variabilità delle condizioni esterne.

Il lavoro di Cannon si basò principalmente sugli studi del fisiologo francese Claude Bernard (1813-1878), che nell'Ottocento introdusse il concetto chiave di *milieu intérieur*, “ambiente interno”. Secondo Bernard, l'ambiente interno, costituito dal plasma e dal liquido extracellulare, possedeva caratteristiche tali da permettere l'esistenza delle condizioni chimico-fisiche necessarie per il corretto funzionamento delle cellule, e quindi degli organismi. Tra tutte le caratteristiche, la più importante era la costanza: “*la costanza dell'ambiente interno è la condizione della vita libera, indipendente: il meccanismo che la rende possibile è infatti quello che assicura all'ambiente interno il mantenimento di tutte le condizioni necessarie alla vita degli elementi*” ... “*richiede un perfezionamento tale dell'organismo che permetta di compensare istantaneamente e di equilibrare le variazioni esterne*” (*Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et végétaux*, 1878-1879).

Sia il concetto di ambiente interno che quello di costanza non furono il risultato di un'intuizione improvvisa, bensì di quasi trent'anni di perfezionamenti progressivi. [5]

3.3.2 Definizione

Contrariamente a quanto potrebbe suggerire l'etimologia della parola stessa, l'omeostasi non coinvolge alcun tipo di stabilità, ma consiste in un vero e proprio equilibrio dinamico. I parametri vitali, infatti, vengono continuamente regolati attraverso processi di aggiustamento che li mantengono entro un intervallo di valori, talvolta ristretto, piuttosto che intorno a un valore fisso.

Essa è essenziale per la sopravvivenza, perché la maggior parte delle funzioni fisiologiche dipende dal mantenimento di un ambiente interno stabile; anche piccole deviazioni dai valori ottimali di parametri critici possono compromettere la salute dell'organismo. Due dei casi più gravi sono l'alterazione del pH, che può influenzare l'attività enzimatica, e la variazione della concentrazione di elettroliti, come sodio e potassio, che può avere effetti sulla contrazione muscolare. Inoltre, l'omeostasi consente all'organismo di adattarsi ai cambiamenti ambientali, costringendolo a regolare continuamente i propri processi interni.

Il fisiologico funzionamento dell'organismo richiede l'azione integrata di cellule, tessuti, organi e molteplici sistemi di controllo nervoso, ormonale e locale, che, in modo coordinato, contribuiscono all'omeostasi attraverso meccanismi di regolazione. Sono molti, infatti, i sistemi che ne sono responsabili; alcuni dei principali sono i sistemi nervoso, endocrino, immunitario, respiratorio e cardiovascolare.

L'omeostasi, intesa come delicato equilibrio dinamico, richiede perciò un costante aggiustamento delle variabili interne attraverso meccanismi di controllo che lavorano in sinergia per rispondere alle sfide poste dall'ambiente esterno e dai bisogni interni dell'organismo. [5][6]

Capitolo 4

IL CONTROLLO NEI SISTEMI FISIOLGICI

In generale, nella maggior parte delle applicazioni ingegneristiche, l'obiettivo è il controllo di una variabile nel tempo per minimizzare lo scostamento rispetto al valore desiderato. Le metriche per la valutazione di tale scostamento sono varie e possono tenere conto sia del transitorio sia del valore di regime. In fisiologia, oltre all'aspetto temporale, il controllo coinvolge anche modelli funzionali, soprattutto matematici, e la minimizzazione delle loro deviazioni rispetto ai valori normali, fisiologici.

Dopo aver esaminato, in precedenza, i principali meccanismi di controllo e i sistemi fisiologici con le loro caratteristiche specifiche, in questo capitolo si integreranno tali concetti con lo scopo di focalizzarsi sull'importanza del controllo fisiologico. Verrà analizzato il ruolo essenziale che esso svolge nel coordinare, regolare e adattare le risposte dell'organismo agli stimoli interni ed esterni, assicurando il mantenimento e l'ottimizzazione delle funzioni vitali a lungo termine.

4.1 L'importanza della regolazione nei processi vitali

Il controllo nei sistemi fisiologici è un aspetto fondamentale che si concentra sul mantenimento dell'omeostasi dell'organismo e consiste in un insieme di meccanismi altamente sofisticati e adattativi che permettono di regolarne tutti i processi. Inoltre, consente all'organismo di rispondere in modo flessibile e appropriato alle continue variazioni a cui è sottoposto, oltre che di regolarne i processi che influenzano lo sviluppo, il comportamento e l'adattamento. [7]

I meccanismi di regolazione e controllo che agiscono all'interno dei sistemi fisiologici sono di vario tipo, e ciascuno di essi riguarda diversi livelli di complessità e scala temporale:

- **Controllo locale.** Avviene a livello delle singole cellule o di gruppi di cellule, assicura risposte immediate e precise che non richiedono l'intervento di sistemi centrali come il sistema nervoso o quello endocrino. Coinvolge, ad esempio, le cellule muscolari dei vasi sanguigni che possono rispondere direttamente a variazioni locali di concentrazione di ossigeno o pH restringendosi o dilatandosi;
- **Controllo sistemico.** Coinvolge più organi e sistemi contemporaneamente, è regolato centralmente, spesso dal cervello o da importanti ghiandole endocrine, e implica comunicazione e interazione tra gli elementi coinvolti. Questo tipo di controllo si

osserva nella regolazione della pressione sanguigna: un processo che richiede la coordinazione tra cuore, vasi sanguigni e reni, che cooperano per garantire che il flusso sanguigno sia adeguato alle necessità;

- **Controllo ormonale.** Agisce molto più lentamente rispetto agli altri tipi di controllo ma ha effetti più duraturi, che possono essere globali o rivolti ad un bersaglio specifico. È il caso, ad esempio, dell'ormone tiroideo che regola il metabolismo su scala sistemica;
- **Controllo nervoso.** Il sistema nervoso centrale e quello periferico forniscono un controllo rapido e preciso attraverso impulsi nervosi che viaggiano lungo i nervi e raggiungono target specifici, come i muscoli o le ghiandole. Questo controllo è essenziale quando sono richieste risposte rapide, come nel caso dei riflessi muscolari o della regolazione di frequenza cardiaca e respirazione durante uno sforzo fisico.

Ci sono altri aspetti chiave che contribuiscono all'importanza della regolazione nei processi fisiologici. Il primo tra questi è l'**integrazione**: il controllo ha la capacità di integrare segnali provenienti da diversi sistemi e livelli gerarchici per generare una risposta coordinata. Ciò è possibile grazie alla continua comunicazione tra i diversi sistemi di controllo.

La maggior parte dei sistemi di controllo fisiologici coinvolgono meccanismi a retroazione. Sono presenti anche altri due tipi di meccanismi di controllo: il **controllo anticipatorio** e il **controllo adattativo**. Il controllo anticipatorio fa riferimento a meccanismi che “preparano” il corpo a rispondere ad un avvenimento prima che esso si verifichi; un esempio si può osservare quando i muscoli generano degli aggiustamenti posturali prima che venga compiuto un movimento volontario. Il controllo adattativo, invece, si riferisce alla capacità dei sistemi fisiologici di adattarsi a cambiamenti ambientali o funzionali sia a breve sia a lungo termine; ad esempio, agisce stimolando l'organismo a modulare la produzione di globuli rossi per migliorare l'apporto di ossigeno ai tessuti.

L'ultimo aspetto riguarda la **flessibilità** che caratterizza il controllo fisiologico: ogni sistema di controllo può sia operare singolarmente che sincronizzandosi con altri sistemi per ottimizzare la loro attività. Ciò garantisce che le risposte e l'energia spesa siano proporzionali alla richiesta da soddisfare, evitando risposte eccessive o insufficienti che sarebbero in egual modo dannose.

[3][5]

4.2 Alcuni esempi

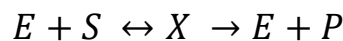
Alla luce di quanto detto finora sul controllo, verranno in seguito analizzati due esempi specifici: il controllo mediato degli enzimi e quello regolato degli ormoni. Tali meccanismi

sono delle applicazioni concrete dei principi di cooperazione e regolazione all'interno del corpo, e permettono di comprendere in modo più chiaro come il controllo fisiologico si realizzi a livello molecolare e sistemico.

4.2.1 Enzimi

Gli enzimi sono molecole proteiche che agiscono come catalizzatori biologici: consentono di accelerare le reazioni chimiche che avvengono all'interno delle cellule, senza essere consumati durante il processo. Ogni enzima è altamente specifico per il suo substrato, ovvero la molecola su cui agisce, e funziona abbassando l'energia di attivazione della reazione chimica che viene catalizzata, facilitandone il rapido svolgimento. Il funzionamento di un enzima può essere descritto attraverso il modello "chiave-serratura", secondo il quale il substrato si lega all'enzima in un sito attivo specifico; una volta che il substrato si lega al sito attivo, in particolare, l'enzima lo trasforma nel prodotto della reazione che viene poi rilasciato, permettendo all'enzima di ricominciare il processo con un altro substrato.

Nella più semplice reazione controllata da un enzima, l'enzima E e il substrato chimico S formano un complesso enzima-substrato X , che a sua volta forma l'enzima originario E e il prodotto della reazione P . Questo insieme di reazioni può essere rappresentato dall'equazione:



Equazione 5 Equazione che rappresenta il sistema di reazioni coinvolte nel funzionamento di un enzima generico. [3]

Il controllo enzimatico, quindi, è fondamentale per regolare la velocità delle reazioni biochimiche, e garantisce che esse avvengano esclusivamente dove e quando sono necessarie. Esso avviene tramite diversi meccanismi:

- **Inibizione competitiva:** molecole morfologicamente simili al substrato possono legarsi al sito attivo dell'enzima, impedendone il legame con il substrato vero e proprio e rallentando così la reazione;
- **Modulazione allosterica:** le molecole si legano a un sito diverso dal sito attivo (sito allosterico), modificando la forma dell'enzima e di conseguenza la sua attività;
- **Fosforilazione:** Alcuni enzimi possono essere attivati o disattivati tramite l'aggiunta o la rimozione di uno o più gruppi fosfato.

Un esempio di controllo enzimatico riguarda la regolazione della glicogeno fosforilasi: un enzima che svolge un ruolo chiave nel processo di degradazione del glicogeno, che è il principale deposito di glucosio nelle cellule muscolari e nel fegato. Il controllo della glicogeno fosforilasi viene mediato dalla fosforilazione e avviene sia a livello molecolare che sistemico. A livello molecolare, l'enzima viene attivato attraverso l'aggiunta di un gruppo fosfato quando il fabbisogno energetico delle cellule aumenta; a livello sistemico, invece, il controllo della glicogeno fosforilasi non si limita ad un'azione locale delle cellule, ma coinvolge anche ormoni, come l'adrenalina, permettendo di aumentare la degradazione del glicogeno e così anche la disponibilità di glucosio. [3][7]

4.2.2 Ormoni

Il controllo nelle reazioni chimiche non è tuttavia ristretto unicamente all'azione enzimatica. Ad esempio, nel metabolismo del glucosio nel fegato, molte reazioni controllate dagli enzimi sono anche controllate da un certo numero di ormoni, tra i quali l'insulina, il glucagone e l'adrenalina. Gli ormoni, in particolare, sono potenti agenti chimici secreti da ghiandole endocrine come il pancreas e la tiroide. Si tratta di "messaggeri chimici" veicolati dal torrente circolatorio che devono raggiungere un determinato bersaglio, ovvero cellule o tessuti; sulla base della loro struttura chimica, gli ormoni si possono dividere in tre classi: derivati amminoacidici, ormoni peptidici e derivati lipidici. [7]

Dal punto di vista del controllo, ci sono tre principali azioni ormonali: la prima è associata agli ormoni che agiscono sui muscoli lisci o su altre cellule che stimolano come effetto la contrazione muscolare. Questi ormoni vengono detti **cinetici** e la loro attività viene rilevata dai neuroni; il fatto che la trasmissione neurale sia coinvolta nel percorso di feedback dal sito dell'azione cinetica alla ghiandola endocrina coinvolta assicura che le variazioni della secrezione ormonale possano avvenire nel giro di pochi secondi.

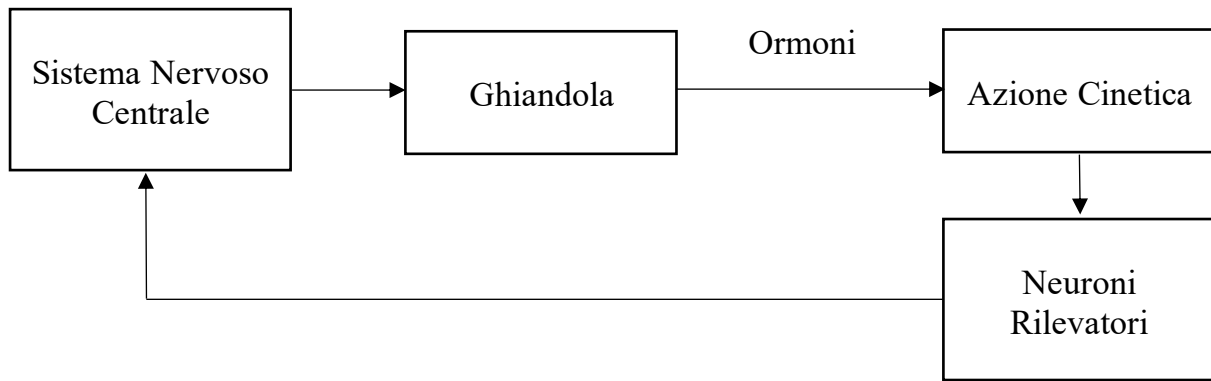


Figura 8 L'azione di un ormone cinetico. [3]

Il secondo tipo di azione ormonale si esplica con la variazione della concentrazione nel sangue di una particolare sostanza chimica. Ne sono responsabili gli ormoni **metabolici**. Ad esempio, l'insulina secreta dal pancreas riduce il livello di glucosio nel sangue e, in questo caso, il feedback è di tipo chimico: il pancreas rileva una diminuzione nel livello della glicemia ed inibisce un'ulteriore secrezione di insulina. Il principale limite in questo tipo di controllo dipende dal fatto che il feedback è caratterizzato da una costante di tempo che, tipicamente, è nell'ordine delle decine di minuti.

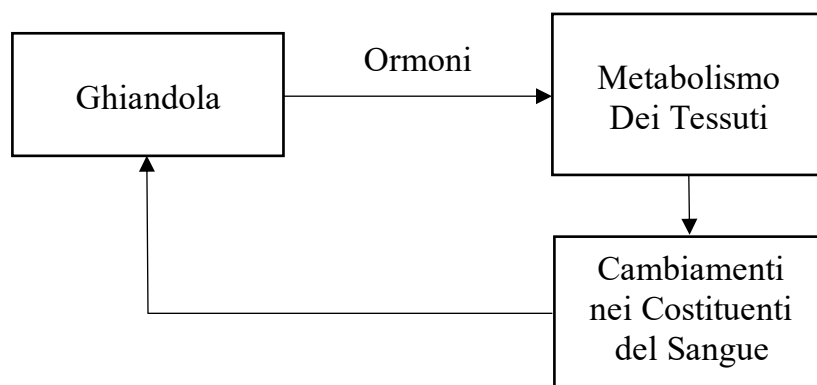


Figura 9 L'azione di un ormone metabolico. [3]

Il terzo tipo di controllo ormonale coinvolge gli ormoni **endocrino-metabolici** che sono prodotti da una ghiandola, l'ipotalamo, che a sua volta controlla altre ghiandole bersaglio. Le azioni compiute dalle ghiandole bersaglio sono numerose e lente e, per questo motivo, gli effetti del feedback sono più complessi rispetto agli altri tipi di ormoni. I percorsi che vanno verso l'ipotalamo conferiscono alla risposta del sistema un'elevata flessibilità a determinate

perturbazioni; in particolare, la risposta delle ghiandole bersaglio può variare rapidamente in risposta a cambiamenti dell'ambiente esterno, i quali vengono rilevati dal sistema nervoso centrale.

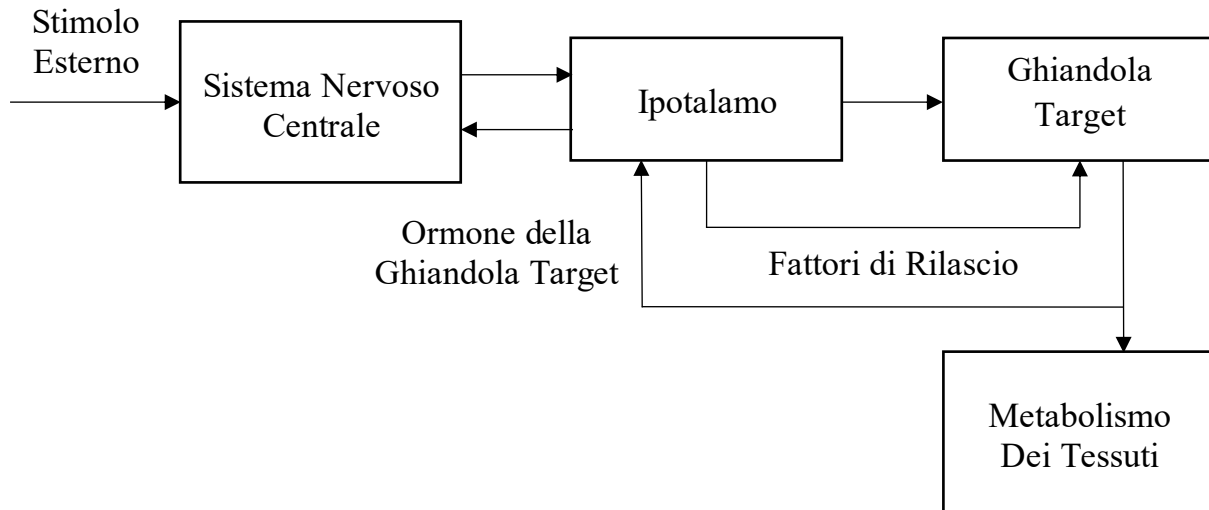


Figura 10 L'azione di un ormone endocrino-metabolico. [3]

A questo punto, si può generalizzare dicendo che il controllo dei processi chimici nei sistemi fisiologici coinvolge principalmente sia il sistema nervoso che quello ormonale. Tuttavia, molte delle azioni di controllo non sono ancora state comprese a fondo; è evidente, comunque, che nell'organismo ne sia coinvolto un numero elevato e che ciò consenta a molti processi chimici di essere regolati a livello locale, senza ricorrere all'intervento di un livello superiore. Ciò è dovuto al fatto che la velocità delle reazioni chimiche sia generalmente dipendente dalle concentrazioni, creando così un meccanismo a feedback negativo.

Questo fatto, unito alla complessa rete di meccanismi enzimatici, nervosi e ormonali che coinvolgono i processi fisiologici dell'organismo, fornisce un alto grado di flessibilità e adattabilità e rende il controllo funzionale estremamente efficace.

4.3 Modelli e processi omeostatici

Dopo aver analizzato le diverse forme di controllo fisiologico, questa sezione si concentrerà su specifici processi fisiologici che contribuiscono all'omeostasi, ciascuno associato al relativo meccanismo di controllo o al modello matematico che meglio lo descrive.

4.3.1 I modelli lineari relativi agli scambi gassosi

Gli scambi gassosi tra gli alveoli del polmone e il sangue capillare avvengono nel sistema respiratorio: mentre l'ossigeno inspirato si propaga per diffusione passiva dagli alveoli ai capillari, l'anidride carbonica si muove nel senso opposto, dal sangue agli alveoli, per essere espirata. Si tratta di un processo può essere modellato come un sistema dinamico lineare che descrive come le concentrazioni di ossigeno e anidride carbonica cambino in intervalli di tempo relativamente brevi.

Per formulare il modello, si può considerare la legge di Flick: essa descrive il comportamento di una sostanza inerte all'interno di un singolo solvente, che si sposta da una regione ad alta concentrazione a una regione a bassa concentrazione. Secondo tale legge, la velocità del flusso di diffusione di una sostanza è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione della soluzione. Quindi, vale:

$$\Delta Q / \Delta t = - d A \Delta C / l$$

Equazione 6 Legge di Flick per la diffusione degli scambi gassosi. [3]

Dove la quantità di soluto ΔQ che diffonde nell'unità di tempo Δt è funzione dell'area della sezione A e della distanza l lungo cui avviene la diffusione. Il gradiente di concentrazione è ΔC , e il coefficiente di diffusione è d : una costante fisica che dipende dalle proprietà del sistema, quali il peso molecolare del soluto, e la temperatura e la viscosità del solvente.

La quantità di sostanza che è presente sugli strati superficiali della membrana alveolo-capillare, e quindi il gradiente di concentrazione attraverso la membrana, sono determinati dal prodotto della pressione parziale della sostanza nel compartimento adiacente (alveolare o capillare) e del coefficiente di solubilità α della sostanza della membrana. Di conseguenza, la legge di Flick può essere scritta come segue:

$$\Delta Q / \Delta t = - [d A \alpha / l] [P_A - P_C]$$

Equazione 7 Legge di Flick riformulata considerando le pressioni parziali esercitate dai gas negli alveoli (P_A) e nei capillari (P_C). [3]

Tuttavia, per applicare questo modello alla realtà vengono introdotte numerose approssimazioni. Ci sono alcune problematiche, infatti, che non vengono considerate: la legge

di Flick non tiene traccia di come le concentrazioni cambino nel tempo, oppure, in caso di malattia potrebbe verificarsi un ispessimento della membrana, cioè un aumento di l , che ridurrebbe la velocità di diffusione. Inoltre, i gas in questione non sono inerti perché possono reagire con altre sostanze, ad esempio legandosi all'emoglobina dei globuli rossi dei capillari. Quindi, nella pratica, il termine $-d A \alpha/l$ viene sostituito con il termine D , definito, più genericamente, come la capacità di diffusione dei polmoni. L'equazione di Flick può essere, perciò, riformulata come:

$$\Delta Q/\Delta t = D (P_A - P_C)$$

Equazione 8 Formulazione più efficace dell'equazione di Flick per descrivere gli scambi gassosi tra gli alveoli del polmone e il sangue capillare. [3]

Quest'ultima equazione costituisce un modello lineare del primo ordine che viene utilizzato su larga scala nelle misure respiratorie. In questo caso, non è stato necessario ricorrere alla formulazione di un modello di stato perché quanto appena visto si riferisce esclusivamente alla relazione tra il gradiente di concentrazione e il flusso istantaneo di materia attraverso una membrana, e non sulla dinamica complessiva del sistema. [3]

4.3.2 I modelli compartimentali e la dinamica glucosio-insulina

Per quanto riguarda il controllo della glicemia di una persona diabetica, la più comune terapia ad oggi utilizzata per il trattamento del diabete consiste nell'assunzione di insulina, la quale viene iniettata nel tessuto sottocutaneo. Una volta assorbita, l'insulina entra nel circolo sanguigno e svolge la sua funzione; la quantità di insulina presente nel plasma regola la produzione, la distribuzione e il consumo del glucosio. Questa dinamica può essere rappresentata da un modello compartimentale del tipo:

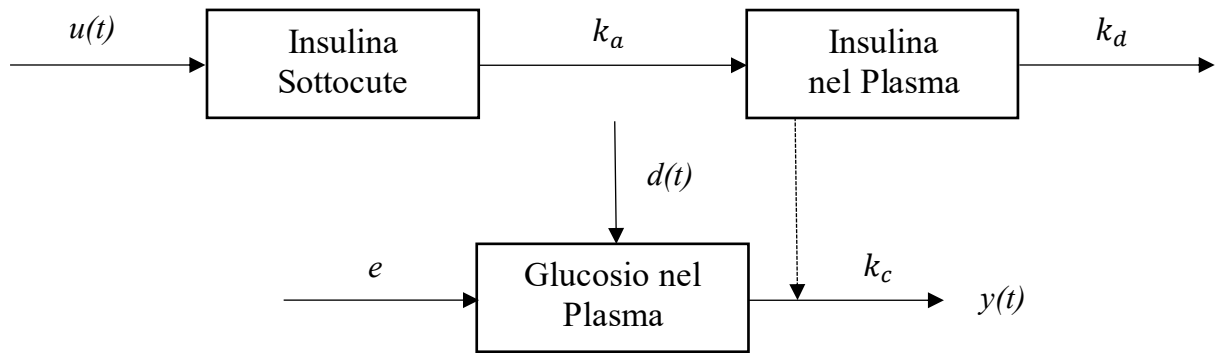


Figura 11 Modello compartimentale per la dinamica glucosio-insulina. [1]

Valgono:

- $u(t)$, l'ingresso del sistema, è la portata di insulina iniettata nel compartimento sottocutaneo;
- k_a è il tasso di assorbimento con cui l'insulina sottocutanea fluisce nel plasma;
- k_d è il tasso con il quale l'insulina plasmatica viene degradata (metabolizzata e/o eliminata) dall'organismo;
- k_c è il tasso con il quale il glucosio presente nel plasma viene utilizzato dall'organismo;
- e rappresenta una produzione endogena di glucosio, nota, che alimenta il compartimento con una portata che si suppone costante (il glucosio viene prodotto anche tramite l'assunzione di cibo e/o bevande);
- $d(t)$ è un disturbo variabile non noto che agisce in modo additivo all'uscita;
- $y(t)$, l'uscita del sistema, è la concentrazione di glucosio nel plasma, ovvero il rapporto tra la quantità di glucosio presente nel plasma e il volume V del plasma.

Si suppone che k_c sia una funzione affine alla quantità $I_p(t)$ di insulina presente nel plasma, ossia abbia la forma $k_c = k_{c0} + k_{ci}I_p(t)$, dove k_{c0} è il consumo di glucosio dipendente dall'insulina degli organi vitali, come cuore e cervello, e il termine $k_{ci}I_p(t)$ rappresenta il consumo di glucosio, regolato dalla quantità di insulina presente nel sangue, negli altri organi e tessuti.

A differenza del modello analizzato in precedenza, in questo caso è più efficace ricorrere alla formulazione di un modello di stato perché è importante considerare come le grandezze di interesse del sistema evolvano nel tempo. Si possono quindi scegliere le seguenti variabili di stato:

$$x(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I_s(t) \\ I_p(t) \\ G(t) \end{bmatrix}$$

Equazione 9 Variabili di stato del modello. [1]

Dove $I_s(t)$ è la quantità di insulina sottocute e $G(t)$ è la quantità di glucosio nel sangue. Considerando per semplicità il sistema in assenza del disturbo, è possibile formulare il modello di stato come segue:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \dot{x}_3(t) \end{bmatrix} = f(x(t), u(t)) = \begin{bmatrix} -k_a x_1(t) + u(t) \\ k_a x_1(t) - k_d x_2(t) \\ e - [k_{c0} + k_{ci} x_2(t)] x_3(t) \end{bmatrix} \\ y(t) = \frac{x_3(t)}{V} \end{cases}$$

Equazione 10 Modello di stato per descrivere la dinamica glucosio-insulina. [1]

Come si può vedere dall'equazione di stato, si tratta di un modello non lineare di ordine 3 che descrive in modo accurato, grazie alla flessibilità intrinseca dei modelli compartimentali, come si comporta la dinamica glucosio-insulina nell'organismo. [1]

4.3.3 I sistemi a retroazione e la pressione arteriosa del sangue

Tra i sistemi di controllo del corpo umano, particolare importanza riveste quello responsabile della regolazione della pressione arteriosa del sangue. Si tratta di un altro esempio di processo omeostatico: garantisce che gli organi e i tessuti ricevano una quantità sufficiente di sangue, ricco di ossigeno e nutrienti, e che vengano rimossi i prodotti di scarto. Se la pressione arteriosa fosse troppo alta, si danneggerebbero i vasi sanguigni aumentando il rischio di gravi problemi cardiovascolari; se fosse troppo bassa, invece, verrebbe compromessa la perfusione degli organi vitali, provocandone un'insufficienza.

In particolare, vari sistemi contribuiscono alla sua regolazione: uno di questi, il sistema dei barocettori, è un semplice esempio di meccanismo di controllo capace di agire rapidamente in base alle necessità. A livello dei vasi principali, come le carotidi o l'aorta, sono presenti i barocettori: recettori di pressione stimolati dallo stiramento della parete arteriosa. Quando la

pressione arteriosa è troppo elevata, i barocettori generano un segnale elettrico proporzionale alla pressione rilevata e lo inviano tramite scariche di impulsi al tronco encefalico. A questo livello, la pressione arteriosa misurata viene confrontata con il valore di riferimento e, in presenza di discrepanze, l'attività cardiaca viene inibita se la pressione è troppo elevata, o viene eccitata se la pressione è inferiore alla soglia di riferimento. [6]

Il processo appena descritto rispecchia il funzionamento di un meccanismo di controllo a retroazione, in particolare a feedback negativo. In questo contesto, quando la pressione arteriosa, che può essere considerata come l'uscita del sistema, si discosta dal valore di riferimento, i barocettori, che fungono da sensori, rilevano questa variazione e inviano segnali al tronco encefalico, il centro di controllo. Quest'ultimo confronta il valore attuale con quello di riferimento e, se la pressione arteriosa è troppo alta, il centro di controllo agisce per ridurre l'output del sistema rallentando la frequenza cardiaca; viceversa, se è troppo bassa, vengono inviati dei segnali per stimolare la contrazione cardiaca. Il sistema di controllo, in generale, rileva continuamente l'errore presente tra la pressione misurata e quella ideale e agisce sempre nell'ottica di ridurlo, correggendolo, grazie alla presenza della retroazione negativa che permette di mantenere la stabilità del sistema, prevenendo deviazioni eccessive dalla pressione desiderata. [3]

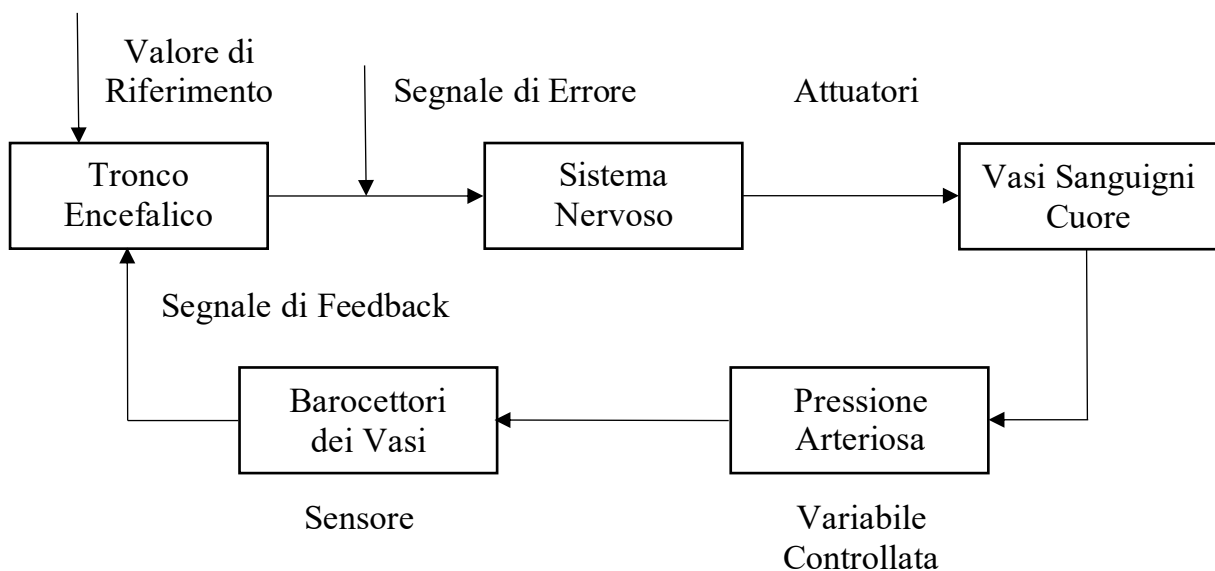


Figura 12 Schema a blocchi del controllo a feedback negativo della pressione arteriosa mediato dai barocettori arteriosi [6]

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Nel corso di questa tesi, è stato esaminato il ruolo dei meccanismi di controllo nei sistemi fisiologici, partendo dalla teoria generale dei sistemi di controllo fino ad arrivare alla loro applicazione concreta nella regolazione di alcuni processi vitali. Attraverso un'analisi ingegneristica, sono stati esplorati alcuni modelli di controllo e come essi possano essere utilizzati per descrivere, comprendere e predire il comportamento di complessi sistemi fisiologici, con l'obiettivo di mantenere l'omeostasi, il delicato e dinamico equilibrio necessario per la sopravvivenza dell'organismo.

Uno degli aspetti centrali emersi da questa indagine è la straordinaria somiglianza tra i principi che governano i sistemi artificiali e quelli fisiologici. I meccanismi di controllo, che nell'ingegneria sono progettati per garantire la stabilità e la precisione delle macchine e dei processi, trovano un corrispettivo naturale nei sistemi biologici, dove la stabilità non è solo auspicabile, ma essenziale per la vita stessa. Le applicazioni dei modelli di stato hanno mostrato come la complessità del corpo umano possa essere modellata e studiata attraverso strumenti matematici e concetti ingegneristici.

Un'altra riflessione importante che emerge da questa analisi è il ruolo centrale dell'omeostasi come principio organizzativo fondamentale della vita. I meccanismi di controllo esaminati in questa tesi non operano in modo isolato, ma piuttosto come parte di una rete interconnessa che coinvolge molteplici livelli di complessità, dai processi molecolari a quelli sistemici.

Questa complessità pone sfide significative alla modellizzazione e al controllo dei sistemi fisiologici. Come discusso, il compromesso tra accuratezza e semplicità nei modelli è una costante preoccupazione. Se da un lato modelli troppo complessi possono essere difficili da gestire, dall'altro lato modelli eccessivamente semplificati rischiano di non catturare l'essenza dei fenomeni fisiologici reali. Questo dilemma riflette un aspetto fondamentale della ricerca sia in ingegneria che in medicina: la necessità di bilanciare la ricerca di accuratezza con la praticità delle soluzioni.

Infine, questa tesi evidenzia quanto sia fondamentale comprendere i meccanismi di controllo non solo per migliorare la conoscenza della fisiologia umana, ma anche per sviluppare una consapevolezza che sia applicabile a campi pratici come la medicina e la bioingegneria. La

capacità di modellare e prevedere il comportamento dei sistemi fisiologici apre la strada a nuovi sviluppi nel campo delle terapie mediche, del monitoraggio clinico e della progettazione di dispositivi biomedici avanzati. In futuro, la conoscenza approfondita dei meccanismi di controllo fisiologico potrebbe portare a interventi personalizzati sempre più precisi, in grado di migliorare sia la durata che la qualità della vita dei pazienti.

In conclusione, l'analisi che è stata effettuata mostra come la vita stessa sia governata da principi che, pur avendo basi radicate nell'ingegneria, sono intrinsecamente connessi alla biologia.

Lo studio di questi sistemi complessi rappresenta una sfida continua, ma anche una delle aree più fertili e promettenti per il progresso scientifico e tecnologico.

ELENCO DELLE FIGURE

1 Schema a blocchi di un problema di controllo. [1]	11
2 Schema di controllo a “catena aperta”. [1]	11
3 Il paradigma della spazzatura (“ <i>Garbage In, Garbage Out</i> ”, o GIGO). [3]	12
4 Processo di modellizzazione, dalla formulazione alla validazione di un modello. [3]	13
5 Diagramma a blocchi di un sistema retroazionato, ad anello chiuso. [6]	18
6 Diagramma a blocchi di un sistema ad anello aperto. [6]	19
7 L’organismo umano come un sistema complesso. [3]	25
8 L’azione di un ormone cinetico. [3]	32
9 L’azione di un ormone metabolico. [3]	32
10 L’azione di un ormone endocrino-metabolico. [3]	33
11 Modello compartimentale per la dinamica glucosio-insulina. [1]	36
12 Schema a blocchi del controllo a feedback negativo della pressione arteriosa. [6]	38

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ferrante, A. (2022). *Appunti di Automatica per Ingegneria Biomedica con esercizi e temi d'esame risolti*. Padova: Edizioni Progetto Padova. (pp. 3-20, 52-61).
- [2] Ferrante, A., Lepschy, A., & Viaro, U. (2000). *Introduzione ai Controlli Automatici*. Torino: UTET Libreria. (pp. 1-5, 335-337).
- [3] Cobelli, C., & Carson, E. (2012). *Introduzione alla modellistica in fisiologia e medicina*. Bologna: Pàtron Editore. (pp. 13-45, 93-99, 142-143, 152-155, 289, 316-317).
- [4] Rocco, P. (2001). *Fondamenti di Automatica I [Lezioni]*. Milano: Università degli Studi di Milano.
<https://www.docenti.unina.it/webdocenti-be/allegati/materiale-didattico/1688#:~:text=Problema%20di%20controllo%3A%20determinare%2C%20ad,%C2%B0%20e%20dei%20disturbi%20d>
- [5] Conti, F. (2007). *Omeostasi*. In *Enciclopedia della Scienza e della Tecnica*. Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani.
[https://www.treccani.it/enciclopedia/omeostasi_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/omeostasi_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)
- [6] Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton & Hall Fisiologia Medica (XIV ed.)*. Milano: Edra. (pp. 3-11, 915-919).
- [7] Taglietti, V. (2019). *Fondamenti di Fisiologia: generale e integrata*. Napoli: EdiSES Università. (pp. 4-10, 342-345)