

DALLE CELLULE AI SISTEMI

Citologia - Istologia - Anatomia microscopica

Edizione digitale a cura di

Nadir M. Maraldi

Giuseppe Anastasi

Carlo Tacchetti

Giuseppe Anastasi
Isabella Barajon
Clotilde Castaldo
Saverio Cinti
Simona Corso
Ottavio Cremona
Franca Di Meglio
Anna Di Vito
Angelo Favalaro
Antonia Follenzi
Francesco Fornai
Emiliana Giacomello
Antonio Giordano
Silvia Giordano
Nadir M. Maraldi
Carla Martinelli
Daria Anna Nurzynska
Paolo Onori
Renato Ostuni
Marcella Reguzzoni
Domenico Ribatti
Giovanni F. Spatola
Carlo Tacchetti
Maria Laura Uzzo
Maurizio Vertemati



edi-ermes

A cura di

Nadir M. Maraldi Giuseppe Anastasi Carlo Tacchetti

DALLE CELLULE AI SISTEMI

Citologia - Istologia - Anatomia microscopica

Giuseppe	Anastasi
Isabella	Barajon
Clotilde	Castaldo
Saverio	Cinti
Simona	Corso
Ottavio	Cremona
Franca	Di Meglio
Anna	Di Vito
Angelo	Favaloro
Antonia	Follenzi
Francesco	Fornai
Emiliana	Giacomello
Antonio	Giordano
Silvia	Giordano
Nadir M.	Maraldi
Carla	Martinelli
Daria Anna	Nurzynska
Paolo	Onori
Renato	Ostuni
Marcella	Reguzzoni
Domenico	Ribatti
Giovanni Francesco	Spatola
Carlo	Tacchetti
Maria Laura	Uzzo
Maurizio	Vertemati

edi-ermes

DALLE CELLULE AI SISTEMI

Citologia - Istologia - Anatomia microscopica

a cura di Nadir M. Maraldi, Giuseppe Anastasi e Carlo Tacchetti

Hanno collaborato: Giuseppe Anastasi, Isabella Barajon, Clotilde Castaldo, Saverio Cinti, Simona Corso, Ottavio Cremona, Franca Di Meglio, Anna Di Vito, Angelo Favalaro, Antonia Follenzi, Francesco Fornai, Emiliana Giacomello, Antonio Giordano, Silvia Giordano, Nadir M. Maraldi, Carla Martinelli, Daria Anna Nurzynska, Paolo Onori, Renato Ostuni, Marcella Reguzzoni, Domenico Ribatti, Giovanni Francesco Spatola, Carlo Tacchetti, Maria Laura Uzzo, Maurizio Vertemati

Hanno inoltre partecipato: Silvia Di Agostino, Andrea Ditadi

Illustrazioni: archivio Edi.Ermes/Andrea Rossi Raccagni, Raffaella Stilo, Alberto Ambrosini, Andrea Bellingeri

© 2024 Edi.Ermes s.r.l.* – Tutti i diritti riservati

ISBN 978-88-7051-811-5

eISBN 978-88-7051-812-2

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

L'Editore ha compiuto ogni sforzo per ottenere e citare le fonti esatte delle illustrazioni. Qualora in qualche caso non fosse riuscito a reperire gli aventi diritto è a disposizione per rimediare a eventuali involontarie omissioni o errori nei riferimenti citati.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia al lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

Edi.Ermes s.r.l.

Via G. Spadolini, 7

20141 Milano

www.ediermes.it

Printed in Italy

Finito di stampare nel mese di febbraio 2024 da Faenza Printing Industries SpA

(*) Edi.Ermes s.r.l. fa parte di  LSWR GROUP

PREFAZIONE

L'**Istologia** è stata per alcuni secoli una branca dell'**Anatomia**, caratterizzata da un approccio eminentemente descrittivo, a livello microscopico, richiedendo l'ausilio di un dispositivo ottico. Lo sviluppo di sistemi ad alta risoluzione, prossima a quella molecolare e atomica (microscopi elettronici a scansione e a trasmissione), ha successivamente consentito la descrizione di organelli e di aggregati macromolecolari. Nasce così una nuova branca dell'anatomia, l'**Anatomia microscopica**. Un'altra autentica rivoluzione concettuale è rappresentata dalla **Biologia molecolare**, sviluppatasi nel corso del decennio 1950-1960. Questa ha portato all'identificazione della struttura molecolare del DNA, dei meccanismi catalitici mediati dalla struttura tridimensionale di proteine enzimatiche e del codice genetico come base dei meccanismi evolutivi.

Più recentemente, nuove tecniche di microscopia hanno portato alla convergenza di questi due mondi. Dalla microscopia confocale, a quella intravitale, fino ad arrivare alle più recenti tecniche di *spatial transcriptomics* e *proteomics*. Questo vorticoso avanzamento delle conoscenze, in parte legato allo sviluppo di nuove tecnologie, ha cambiato radicalmente il modo di vedere la morfologia. Non più come semplice descrizione delle caratteristiche morfologiche di strutture cellulari, tessutali o di organo, ma quale studio della stretta correlazione tra la loro forma e la loro funzione, fino al livello molecolare. Questa impostazione risulta fondamentale per lo studente in Medicina, a partire dalla comprensione dei processi differenziativi che, nel corso dell'embriogenesi portano allo sviluppo di complessi pluritessutali, sia nella comprensione dei processi fisiopatologici che, in questi complessi, si svolgono durante la vita post-natale.

Nel progettare e realizzare un testo di Istologia medica i Curatori, Nadir M. Maraldi, Giuseppe Anastasi e Carlo Tacchetti, si sono basati sull'attuale situazione della didattica della Istologia nella Facoltà di Medicina e Chirurgia e in particolare dei Docenti a essa preposti. Negli ultimi venti anni le due discipline morfologiche (Istologia e Anatomia) sono andate incontro ad una evoluzione dovuta sia al vertiginoso progresso delle tecniche di analisi strumentale, sia dall'impegno dei docenti delle due discipline in attività di ricerca sempre meno descrittive e sempre più molecolari/funzionali. Anche i rapporti fra le due discipline sono mutati; per lungo tempo, infatti, l'Istologia è stata considerata ancillare rispetto all'Anatomia e gran parte dei contenuti dell'istologia dei sistemi era di com-

petenza anatomica. Attualmente, l'enorme e incalzante sviluppo delle conoscenze (soprattutto a livello cellulare) ha comportato una progressiva ipertrofia dei programmi di studio delle discipline di base (biologia molecolare, citologia, embriologia) in gran parte di competenza dell'Istologia. Anche le attività di ricerca svolte dai docenti dei due settori si sono sempre più integrate, come documentato dalla avvenuta fusione fra istologi e anatomici nella SIAI (Società Italiana di Anatomia e Istologia).

Si è, quindi, ritenuto opportuno che istologi e anatomici collaborassero alla realizzazione di un testo di Istologia, in quanto, proprio nella Facoltà di Medicina, l'integrazione fra le due discipline è necessaria per potere, fin dal primo anno, indirizzare gli studenti verso una condivisione delle conoscenze atte a gestire la complessità della fisiopatologia umana. La collaborazione tra istologi e anatomici risulta funzionale rispetto all'attuale sviluppo delle conoscenze che identificano sempre più a livello molecolare le basi per la comprensione di qualsiasi argomento delle discipline mediche. È, infatti, indispensabile che le competenze acquisibili soltanto a livello sperimentale siano validate da una solida preparazione medica, esercitata a livello settoriale, o applicata a sperimentazioni cliniche. In questo senso, la collaborazione fra esperti di diversa estrazione è risultata funzionale alla realizzazione di un testo didattico innovativo progettato specificamente per le facoltà mediche.

L'opera, suddivisa in tre parti (**Citologia, Istologia, Anatomia microscopica**), mette in particolare rilievo le basi morfologiche dei processi patogenetici (**Correlazioni cliniche**).

Pur essendo basato sulle conoscenze più aggiornate desunte dalla letteratura scientifica, ogni argomento trattato nei diversi capitoli non riporta una bibliografia dettagliata. La disponibilità di accesso in rete a BioMed, infatti, consente a ogni studente di consultare in autonomia la bibliografia. Si è fatta una sola eccezione, nell'Introduzione *Dalle macromolecole agli organismi*, che tratta delle teorie sull'origine della vita. Essendo questo argomento basato su ipotesi difficilmente verificabili sperimentalmente, ma rappresentando uno dei fondamentali quesiti che l'umana intelligenza si è posta fin dai suoi albori, si è ritenuto utile fornire una serie di riferimenti bibliografici, che consentano di approfondire l'argomento a chi, per vocazione, ha scelto di scandagliare le profonde radici della nostra esistenza e della nostra capacità di concepire e progettare il futuro.

Nadir M. Maraldi, Giuseppe Anastasi, Carlo Tacchetti

Hanno collaborato

CURATORI

Nadir M. Maraldi	Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna
Giuseppe Anastasi	Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi, Messina
Carlo Tacchetti	Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele e Centro di Imaging Sperimentale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

AUTORI

Isabella Barajon	Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Milano
Clotilde Castaldo	Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi “Federico II”, Napoli
Saverio Cinti	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Centro di Ricerca e Servizio sull’Obesità, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Simona Corso	Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, Candiolo; Istituto di Candiolo, FPO - IRCCS
Ottavio Cremona	Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
Franca Di Meglio	Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi “Federico II”, Napoli
Anna Di Vito	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi “Magna Graecia”, Catanzaro
Angelo Favalaro	Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi, Messina
Antonia Follenzi	Dipartimento di Scienze della Salute, Scuola di Medicina, Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Novara
Francesco Fornai	Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Scuola di Medicina, Università di Pisa
Emiliana Giacomello	Dipartimento Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi, Trieste
Antonio Giordano	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Facoltà di Medicina, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Silvia Giordano	Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, Candiolo; Istituto di Candiolo, FPO - IRCCS
Carla Martinelli	Dipartimento di Scienze della Salute, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano
Daria Anna Nurzynska	Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, “Scuola Medica Salernitana”, Università degli Studi, Salerno
Paolo Onori	Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-legali e dell’Apparato Locomotore, Facoltà di Farmacia e Medicina, Università La Sapienza, Roma
Renato Ostuni	Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
Marcella Reguzzoni	Dipartimento di Medicina e Innovazione Tecnologica, Scuola di Medicina, Università degli Studi dell’Insubria, Varese
Domenico Ribatti	Dipartimento di Biomedicina Traslationale e Neuroscienze, Sezione di Anatomia e Istologia, Università degli Studi, Bari
Giovanni Francesco Spatola	Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Palermo
Maria Laura Uzzo	Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Palermo
Maurizio Vertemati	Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Facoltà di medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano
Hanno contribuito	
Silvia Di Agostino	Dipartimento di Scienze della Salute, Campus Universitario “Salvatore Venuta”, Università degli Studi “Magna Graecia”, Catanzaro
Andrea Ditadi	IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Si ringraziano tutti i collaboratori dei contributi digitali i cui riferimenti sono in costante aggiornamento nell’area Virtual Campus.

Organizzazione dell'opera

Il tumultuoso sviluppo delle ricerche nei settori della Biologia cellulare e molecolare e della Genetica, in parte dovuto anche al velocissimo sviluppo di nuove tecniche di microscopia e alla maggiore consapevolezza delle relazioni morfologia-funzione che sottendono i processi biologici, richiede un continuo aggiornamento delle discipline un tempo definite morfologiche, quali la Citologia e l'Istologia, propedeutiche all'Anatomia microscopica e alla Fisiologia (d'organo e di sistema).

Nell'impostazione di questo testo di Citologia-Istologia-Anatomia microscopica si è utilizzato un approccio che privilegia l'integrazione tra rappresentazioni grafiche/schematiche e microfotografie di preparati istologici, per rendere maggiormente comprensibili le descrizioni riportate nel testo.

Per quanto riguarda la suddivisione degli argomenti, la Parte I "Citologia" ha come riferimento i fenomeni prevalentemente coinvolti nelle diverse funzioni cellulari (flussi di materia, flussi di energia, flussi di informazione) soffermandosi su come i processi differenziativi modulino il fenotipo cellulare, a partire da cellule staminali totipotenti, per consentire la formazione di tessuti, organi e sistemi.

Nella Parte II "Istologia" sono inseriti i sistemi tissutali identificabili funzionalmente nel corso dello sviluppo (tessuti connettivi, epiteliali, nervoso, muscolari).

Nella Parte III "Anatomia microscopica" si sono approfonditi gli aspetti citomorfologici e funzionali dei diversi tessuti che concorrono alla formazione di organi e sistemi che presentano organizzazione strutturale e meccanismi fisiopatologici comuni.

Citologia

Nei capitoli 1-5 si esaminano i processi attraverso i quali gli elementi cellulari presiedono a un continuo scambio di materia con l'ambiente, realizzando un processo di sintesi di macromolecole, partendo da piccole molecole organiche.

1. Dalle macromolecole agli organismi - Processi catalitici e meccanismi di autoassemblaggio

Si analizzano i meccanismi che determinano l'autoassemblaggio delle macromolecole cellulari (acidi nucleici, proteine, polisaccaridi, lipidi) attraverso specifici processi di sintesi enzimatica, ma anche di autoassemblaggio, che determinano non solo la forma tridimensionale di complessi macromolecolari, ma ne consentono l'attività dinamica (motori molecolari).

2. Membrana cellulare - Individualità cellulare e scambi con l'ambiente

Si analizzano i processi che consentono la regolazione degli scambi con l'ambiente e il mantenimento dell'individualità cel-

lulare, e i processi che hanno portato alla suddivisione dell'ambiente cellulare in compartimenti delimitati da membrane (organelli), capaci di svolgere in maniera autonoma specifiche funzioni, coordinandole con le altre attività cellulari.

3. Ribosoma e proteasoma - Biosintesi e degradazione delle proteine

Si esamina il ruolo fondamentale di organelli a funzione catalitica, capaci di regolare la biosintesi e la degradazione delle proteine, destinate a essere mantenute all'interno della cellula o a essere selettivamente trasportate all'esterno, in modo tale da modulare costantemente le risposte cellulari ai cambiamenti ambientali.

4. Via secretoria e biogenesi degli organelli - Traffico di proteine destinate a organelli e secrezione

Si considera la complessa rete di scambi che presiede al traffico di proteine destinate agli organelli o alla secrezione, prendendo in esame i vari meccanismi che portano alla fusione di unità di membrana. In particolare, vengono esaminate le caratteristiche dei due distretti preposti alla sintesi, organizzazione spaziale e trasporto delle proteine (reticolo endoplasmatico e complesso di Golgi), e i meccanismi di fusione tra vescicole di esocitosi e la membrana plasmatica (via secretoria).

5. Via endocitica e degradativa - Recupero delle componenti di membrana e catabolismo di macromolecole esogene ed endogene

Viene descritta la complementare rete di scambi che consente il recupero delle componenti di membrana (endocitosi) e il catabolismo di macromolecole esogene ed endogene (lisosomi).

L'insieme delle attività cellulari di tipo anabolico e catabolico richiede un flusso di energia chimica che, negli organismi animali, è generata mediante reazioni di ossidoriduzione all'interno di specifici organelli.

Nei capitoli 6-7 si approfondiscono concetti relativi agli scambi energetici che consentono agli organismi viventi di realizzare, al loro interno, condizioni in cui l'entropia diminuisce, e di utilizzare l'energia di legame chimico per le attività sintetiche e metaboliche della cellula.

6. Peroxisoma - β -ossidazione degli acidi grassi e detossificazione ROS

Sono descritti i processi attraverso i quali l'organello è assemblato, le modalità di importazione delle molecole attive nella demolizione degli acidi grassi e i processi di detossificazione di componenti citotossici a opera di catalasi e ossidasi e la biosintesi di alcune classi di lipidi.

7. Mitocondrio - *Accoppiamento tra glicolisi e fosforilazione*

Si esaminano le peculiarità di un organello, originato da un organismo procariote simbiote, che rende possibile l'accoppiamento tra glicolisi e fosforilazione per dotare la cellula di uno scambiatore energetico quale l'ATP.

Nei capitoli 8-9 si esamina l'insieme delle attività cellulari, la cui modulazione richiede un flusso di informazioni che, dalle sequenze di nucleotidi del DNA nucleare, parzialmente e specificamente trasferite nel citoplasma sotto forma di trascritti di RNA, si traducono in sequenze aminoacidiche (codice genetico). Le proprietà di autoreplicazione del DNA, associate a meccanismi di controllo citoplasmatici, sono esempi di processi finemente regolati, basati su di un flusso di informazione, che consentono alle cellule di riprodursi in maniera controllata.

8. Nucleo cellulare - *Strutturazione ed espressione dell'informazione genica*

Si analizzano i sistemi deputati alla conservazione, trasmissione e modulazione delle istruzioni che consentono a singoli elementi cellulari di sopravvivere, replicarsi, differenziare e dare origine a un organismo. Vengono quindi trattati argomenti quali: organizzazione strutturale del genoma, meccanismi della sua replicazione e controllo dell'espressione dell'informazione genica.

9. Proliferazione e morte cellulare - *Sopravvivenza, proliferazione, differenziamento e ricambio nelle popolazioni cellulari*

Sono descritti i meccanismi che controllano l'entrata in ciclo replicativo del DNA nucleare, i processi che portano alla suddivisione del patrimonio genetico replicato sia nelle cellule somatiche (mitosi) sia in quelle germinali (meiosi) e i programmi mediante i quali vengono eliminate cellule invecchiate, degenerate, o soggette ad agenti mutageni.

Nei capitoli 10-13 vengono trattati argomenti relativi all'assunzione di una morfologia cellulare specifica (fenotipo) e l'instaurarsi di rapporti tra cellule a fenotipo e funzioni diverse. Il differenziamento di organismi pluricellulari, infatti, richiede che differenti citotipi cellulari si organizzino in strutture con proprietà funzionali e trofomeccaniche specifiche (tessuti), anche a seguito di interazioni tra le cellule e delle cellule con strutture extracellulari.

10. Citoscheletro e movimento cellulare - *Acquisizione e modulazione della forma cellulare e delle interazioni dinamiche con l'ambiente*

Sono prese in esame le strutture specializzate per acquisire e modulare l'organizzazione tridimensionale della cellula (citotipo) e rendere possibile il movimento di porzioni cellulari o dell'intera cellula in rapporto con l'ambiente o strutture della matrice extracellulare.

11. Regolazione dell'espressione genica e differenziamento cellulare - *Repressori, attivatori e meccanismi epigenetici*

Si identificano i meccanismi molecolari che determinano la repressione o l'attivazione del differenziamento cellulare nel corso sia del differenziamento embrionale sia dello sviluppo postnatale. In particolare, si analizza il ruolo degli RNA non codificanti su mantenimento o reversibilità dei processi differenziali.

12. Cellule staminali - *Popolazioni cellulari in equilibrio tra proliferazione e differenziamento*

Si analizzano i meccanismi attraverso i quali alcune popolazioni cellulari mantengono la capacità sia di proliferare sia di differenziare, tipica dell'embriogenesi, anche nell'organismo adulto, consentendo, ad alcuni tessuti, di rigenerare gli elementi cellulari sottoposti a continuo ricambio.

13. Rapporti cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare - *Modulazione delle interazioni tra cellule e tra cellula e matrice extracellulare*

Si esaminano i meccanismi cellulari che determinano la polarità morfofunzionale dei diversi citotipi. Si analizza il ruolo delle molecole di adesione cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare nella formazione dei complessi giunzionali che regolano i processi di permeabilità selettiva, permettono la formazione di barriere e la locomozione.

Istologia

L'organizzazione dei capitoli dell'Istologia segue la logica dei processi differenziali embrionali che portano un ammasso di blastomeri equivalenti e ancora totipotenti (fino allo stadio di otto blastomeri da ogni singolo blastomero può originare un intero individuo) a divenire famiglie cellulari caratterizzate da uno specifico morfotipo, organizzate in strutture tridimensionali di tipo tessutale, che mantengono una relativa capacità di differenziamento ulteriore. Dai foglietti embrionali (ectoderma, endoderma, mesoderma) e dal mesenchima derivano infatti tutti i tessuti dell'organismo e gli organi costituiti da più tessuti.

Nei capitoli 14 e 15 è affrontata l'organizzazione delle popolazioni cellulari e della matrice extracellulare nei diversi tessuti.

14. Generalità sui tessuti - *Organizzazione tridimensionale di popolazioni cellulari nei diversi tessuti che compongono organi e sistemi*

La grande variabilità dei citotipi differenziati dell'organismo adulto può essere inquadrata, sulla base di caratteristiche organizzative e funzionali, in quattro classi di tessuti: connettivi, epiteliali, nervoso, muscolari.

Nei capitoli dedicati ai tessuti, partendo dai meccanismi del differenziamento embrionale, vengono definite le caratteristiche trofomeccaniche specifiche del tessuto e i suoi rapporti con altri tessuti nel contesto di specifici organi e sistemi. Per ogni

tessuto vengono identificate le caratteristiche morfofunzionali degli elementi cellulari tessuto-specifici e le proprietà essenziali delle componenti della matrice extracellulare. Vengono quindi evidenziati i meccanismi funzionali che richiedono la trattazione di argomenti di biologia e fisiologia cellulare (cheratinizzazione, mineralizzazione, eccitabilità, contrattilità, risposta immunitaria eccetera).

15. Matrice extracellulare - *Struttura, composizione e rimaneggiamento della matrice extracellulare*

In tutti i tessuti, oltre alla componente cellulare, è presente una componente non cellulare, costituita da aggregati macromolecolari, la matrice extracellulare (ECM) particolarmente prevalente nei tessuti connettivi. Negli altri tessuti, la ECM è principalmente costituita da una struttura di tipo laminare, la membrana basale, cui aderiscono le componenti cellulari dei diversi tessuti (epiteliali, muscolari, nervosi).

I capitoli 16-21 riguardano i tessuti di origine mesenchimale, globalmente definiti connettivi.

16. Tessuti di origine mesenchimale - *Ruolo della componente extracellulare e complessità dei citotipi*

I tessuti di origine mesenchimale, che morfologicamente e funzionalmente manifestano un'estrema variabilità (dal tessuto osseo al sangue), hanno alcune caratteristiche in comune: prevalenza della matrice extracellulare rispetto alla componente cellulare; presenza di citotipi eterogenei; quasi completa assenza di dispositivi giunzionali tra gli elementi cellulari. L'estesa gamma di proprietà funzionali di questi tessuti è in gran parte dovuta all'organizzazione assunta dalla matrice extracellulare, che può risultare fluida, elastica, inestensibile, solida. Un'ulteriore caratteristica che accomuna i tessuti connettivi è rappresentata dal sistema di vasi (ematici e linfatici) che permea gli spazi occupati dalla matrice extracellulare. Vengono qui esposti argomenti relativi alle caratteristiche comuni a tutti i tessuti connettivi, che riguardano le componenti della matrice extracellulare e la presenza di elementi cellulari di origine ematica che migrano nei tessuti connettivi in risposta a specifici stimoli.

17. Tessuti connettivi propriamente detti - *Caratteristiche comuni dei connettivi non specializzati e loro ruolo nella costituzione degli organi*

Alcune caratteristiche trofomeccaniche sono particolarmente evidenziabili in una categoria di tessuti, definiti "connettivi propriamente detti", che permeano gli spazi tra gli altri tessuti, svolgendo le stesse funzioni del mesenchima nell'embrione: consentire la distribuzione a tutti i tessuti dei gas respiratori e dei metaboliti (tramite una rete vascolare), fungere da impalcatura di sostegno (lamina basale, stroma) per foglietti cellulari o strutture parenchimali, consentire la migrazione di elementi cellulari per il rinnovo tessutale e per i meccanismi di difesa.

Alcuni tessuti connettivi assumono ruoli estremamente specializzati, andando a costituire strutture complesse che presen-

tano caratteristiche condivise con organi e sistemi: si usano infatti termini quali organo adiposo, sistema scheletrico, organi emopoietici, facendo riferimento a tessuto adiposo, a tessuto cartilagineo e osseo, o al midollo emopoietico. In questi tessuti, sia la componente cellulare sia la matrice extracellulare assumono ruoli non assimilabili a quelli descritti per i connettivi propriamente detti e richiedono quindi una trattazione indipendente.

18. Organo adiposo - *Tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo bruno: due tessuti che concorrono a formare l'organo adiposo*

Gli studi delle ultime decadi permettono di affermare che la visione scientifica sui tessuti adiposi è radicalmente cambiata. Attualmente si ritiene che essi siano contenuti in un vero e proprio organo, l'organo adiposo, assai importante per attività vitali che consentono la sopravvivenza dell'individuo e della specie.

19. Tessuto cartilagineo - *Formazione degli elementi scheletrici embrionali e della componente articolare dello scheletro adulto*

La locomozione di organismi complessi richiede lo sviluppo di leve meccaniche articolate tra loro; la rigidità di tali componenti è fornita da impalcature scheletriche in genere poste internamente rispetto alla componente motoria muscolare (endoscheletro). Nel corso della vita embrionale, tali elementi scheletrici sono costituiti dal tessuto cartilagineo, che presenta le caratteristiche necessarie ad assicurare resistenza meccanica associata a processi dinamici di accrescimento. Già nel corso della vita embrionale, i segmenti scheletrici vanno incontro a processi di ossificazione, anche se alcune regioni dell'elemento scheletrico cartilagineo restano vitali e vanno a formare i dischi metafisari che consentono l'accrescimento in lunghezza del segmento osseo. Inoltre, sulla superficie delle epifisi, una variante della cartilagine ialina va a costituire una delle componenti delle articolazioni, la cartilagine articolare, garantendo un movimento privo di attrito.

20. Tessuto osseo - *Impalcatura scheletrica dinamica e riserva di sali minerali per il metabolismo generale*

Lo scheletro osseo dell'organismo adulto fornisce i segmenti di leve articolari (ossa lunghe) e i settori di snodo (ossa brevi) presenti negli arti e garantisce protezione a organi interni (ossa piatte). Le ossa condividono alcune caratteristiche, quali la composizione della matrice extracellulare, la tipologia degli elementi cellulari, i processi di mineralizzazione, mentre differiscono per organizzazione interna e modalità di ossificazione. Peculiare caratteristica del tessuto osseo è il suo rimodellamento, ovvero un equilibrio dinamico fra demolizione, da parte degli osteoclasti, e ricostituzione, da parte degli osteoblasti. Questo meccanismo assicura sia un adeguamento dello scheletro alle richieste meccaniche dell'organismo soggette a variazioni ponderali e di carico, sia la mobilitazione di grandi quantità dello ione calcio, reso disponibile per le attività dell'organismo e anche per la formazione di uno scheletro per un nuovo organismo in gestazione.

21. Sangue - *Popolazioni cellulari multifunzionali in continuo ricambio (elementi figurati) in sospensione nella ECM fluida (plasma)*

Il sangue rappresenta la forma più estrema di specializzazione di un tessuto connettivo. La componente extracellulare è rappresentata dal plasma, presente allo stato liquido all'interno del lume vascolare, ma che assume una consistenza solida quando si trova all'esterno (coagulazione). Anche la componente cellulare circolante presenta aspetti peculiari. Gli eritrociti, dopo aver svolto attività di scambio di gas all'interno del lume vascolare in vari distretti corporei, avendo raggiunto un estremo grado di differenziamento, sono destinati a essere eliminati. I leucociti non esplicano le loro attività all'interno dei vasi, ma nell'ambito di tessuti connettivi propriamente detti, nei quali migrano attraversando la parete endoteliale. Globalmente, i leucociti, sono preposti alle funzioni di difesa, che si attuano con meccanismi aspecifici (immunità innata) e specifici (immunità acquisita) operati da sottopopolazioni il cui differenziamento ha luogo nei diversi organi linfoidi.

Nei capitoli 22-25 sono trattati gli altri tipi di tessuto: epiteliali di rivestimento e secernenti, nervoso e muscolari.

22. Tessuti epiteliali di rivestimento - *Variabilità dei morfotipi cellulari e dei loro rapporti giunzionali nei diversi distretti funzionali*

Nei tessuti epiteliali la componente extracellulare è molto ridotta e gli elementi cellulari risultano connessi tramite sistemi giunzionali. Per queste ragioni hanno la necessità di associarsi a una componente extracellulare strutturata, la membrana basale, e a un tessuto connettivo propriamente detto, che ne assicura il trofismo per diffusione attraverso la membrana basale. L'organizzazione tridimensionale risultante è molto eterogenea, ponendo dare origine a foglietti cellulari singoli o stratificati che delimitano superfici o cavità o condotti tubulari. Tale organizzazione spaziale, la natura delle specializzazioni della membrana plasmatica e la realizzazione di processi differenziativi atti a modificare la permeabilità cellulare determinano le caratteristiche funzionali dei diversi epitelii di rivestimento.

23. Tessuti epiteliali ghiandolari - *Sintesi e rilascio di macromolecole. Secrezione esocrina e secrezione endocrina*

Alcuni o tutti gli elementi cellulari epiteliali possono elaborare prodotti e rilasciarli nell'ambiente extracellulare, dando luogo a strutture funzionali deputate alla secrezione, definite ghiandole. Il rilascio del secreto nel lume di organi cavi o sulla superficie esterna dell'organismo viene definita secrezione esocrina, il rilascio nei liquidi interstiziali e quindi nel plasma sanguigno è invece definito secrezione endocrina. La componente cellulare secernente va a costituire il parenchima dell'organo, il cui trofismo e organizzazione spaziale sono assicurati dalla componente connettivale, lo stroma.

24. Tessuto nervoso - *Comunicazione cellulare mediata da neurosecreti. Basi molecolari e ultrastrutturali dell'eccitabilità e della trasmissione di informazione a livello tessutale*

L'eccitabilità, cioè la capacità di rispondere a stimoli ambientali, assicurata a tutti gli elementi cellulari dalle proprietà di permeabilità selettiva della membrana plasmatica, viene particolarmente sviluppata in cellule di origine ectodermica, capaci di differenziare in elementi dotati di prolungamenti che ne assicurano la capacità di connessione anche a grandi distanze (cellule neuronali). I tessuti che si formano dalle interazioni di tali cellule, necessitano, per il loro trofismo, isolamento, e ricambio, di cellule non eccitabili (cellule gliali). La derivazione embrionale dei neuroni e della maggior parte delle cellule gliali è il foglietto ectodermico, mentre una popolazione gliale, rappresentata dalla microglia, ha origine dal mesenchima. Il tessuto nervoso va a costituire organi centrali, nei quali prevalgono le componenti cellulari dei neuroni, e organi periferici di connessione, nei quali prevalgono i prolungamenti neuronali. Le connessioni periferiche assicurano scambi di informazione bidirezionali, mediati da specifici neurosecreti, capaci di evocare variazioni diffusibili della permeabilità di membrana.

25. Tessuti muscolari - *Basi molecolari e ultrastrutturali della contrazione muscolare*

Le strutture scheletriche e gli organi cavi di un organismo, per realizzare un movimento, hanno necessità di un tessuto specializzato che utilizzi i motori molecolari. I tessuti costituiti prevalentemente da elementi cellulari contrattili, definiti tessuti muscolari, presentano caratteristiche comuni, quali l'utilizzo della miosina come proteina motrice, di ioni calcio per l'attivazione del sistema contrattile, di ATP come fonte di energia e di mediatori chimici rilasciati dal tessuto nervoso. Le cellule che vanno a costituire i tessuti contrattili hanno origine embrionale diversa, derivando le cellule muscolari lisce dal mesoderma della placca laterale e dalle creste neurali, i cardiomiociti dal mesoderma extraembrionale splanchnico e le fibre muscolari scheletriche dal mesoderma dei somiti. I tessuti contrattili delle pareti dei visceri e dei vasi debbono assicurare prestazioni dinamiche relativamente lente ma costanti e progressive, fornite da elementi cellulari singoli ma tra loro accoppiati da giunzioni comunicanti (tessuto muscolare liscio); le pareti delle cavità cardiache debbono realizzare contrazioni ritmiche, fornite da elementi cellulari singoli accoppiati da giunzioni meccaniche e comunicanti (tessuto muscolare striato cardiaco); le leve articolari debbono realizzare movimenti modulabili nel tempo e nell'intensità, forniti da elementi cellulari specializzati capaci di effettuare una contrazione simultanea da un capo articolare all'altro, derivati dalla fusione di migliaia di elementi singoli (tessuto muscolare striato scheletrico). Il coordinamento delle attività contrattili macroscopiche richiede la distribuzione ai singoli elementi contrattili di stimoli attraverso una rete di connessioni che assicurino meccanismi di controllo a retroazione.

Anatomia microscopica

26. Sistema tegumentario - *Processi di citomorfosi: da cellula staminale a cheratinocito; barriere di permeabilità e sistemi di difesa aspecifici*

Il sistema tegumentario è composto dalla cute, o pelle, dal tessuto sottocutaneo, o ipoderma, e dagli annessi cutanei, ovvero i capelli, le unghie, i peli, le ghiandole sudoripare eccrine e apocrine, le ghiandole sebacee e la ghiandola mammaria. Questo sistema svolge diverse funzioni vitali nell'organismo ed è essenziale per la protezione del corpo e la regolazione di varie funzioni fisiologiche; in dettaglio, il tegumento svolge funzioni meccaniche, di assorbimento di sostanze esogene (per esempio le creme), immunitarie, metaboliche, di regolazione della temperatura corporea e dell'omeostasi idrosalina. Il sistema tegumentario svolge anche un ruolo determinante nella definizione dei caratteri sessuali secondari e, nella femmina, nell'allattamento e rappresenta il più esteso organo di senso del corpo umano, vista la presenza, nel suo contesto, dei diversi recettori, corpuscolati e non, della sensibilità esterocettiva.

27. Sistema muscoloscheletrico - *Sostegno e movimento del corpo umano*

Il sistema muscoloscheletrico comprende le ossa, le articolazioni e i muscoli scheletrici; questi ultimi, striati e volontari, si inseriscono sugli elementi ossei quasi sempre attraverso i tendini (un particolare tessuto connettivo), consentendo il movimento delle ossa grazie alla presenza di particolari dispositivi meccanici, ovvero le articolazioni. Il sistema muscoloscheletrico fornisce una struttura portante per il corpo e partecipa alla costituzione delle cavità corporee, permette il movimento del corpo attraverso la contrazione dei muscoli e l'azione delle articolazioni, tramite il tessuto muscolare striato produce calore durante l'attività fisica, contribuendo alla regolazione della temperatura corporea e partecipando al metabolismo dell'organismo e, infine, mediante i recettori presenti nei muscoli e nelle articolazioni (proprioettori) è fondamentale per la percezione della posizione e del movimento del corpo nello spazio (sensibilità cinestesica).

28. Sistema circolatorio - *Conduzione del flusso ematico dal cuore ai distretti periferici e della linfa dai distretti periferici al cuore*

Nel sistema circolatorio si distinguono un sistema cardiovascolare (cuore e vasi sanguigni) e un sistema circolatorio linfatico (tronchi e dotti linfatici). Il sistema cardiovascolare, grazie a un circuito chiuso, trasporta il sangue dal cuore a tutti i tessuti dell'organismo e da questi ultimi, nuovamente al cuore; la sua funzione principale è quella di trasportare ossigeno, anidride carbonica, sostanze nutritive, ormoni, metaboliti e cataboliti, partecipando, quindi, a tutti gli eventi metabolici e regolando anche la temperatura e la funzione immunitaria. Il cuore è un organo muscolare cavo costituito principalmente da un particolare tessuto muscolare striato, il miocardio, la cui contrazione è involontaria, in quanto dotato di autoeccitabilità. Per queste sue caratteristiche, il cuore è considerato una pompa, la cui contrazione ritmica, ma variabile in risposta alle necessità dell'organismo, spinge il sangue in un complesso sistema di condutture vascolari (arterie e vene) verso gli altri organi e sistemi. I vasi sanguigni si distinguono in arterie o vasi centrifughi, che tra-

sportano il sangue dal cuore alla periferia, vene o vasi centripeti, che trasportano il sangue dalla periferia al cuore, e capillari, normalmente interposti tra arterie e vene con il compito di permettere lo scambio sia gassoso sia di sostanze chimiche fra il sangue e i tessuti. Il sistema circolatorio linfatico trasporta la linfa e ha la funzione di recuperare proteine, acqua ed elettroliti filtrati a livello dei capillari e rimasti nell'interstizio. Esso è coinvolto anche nell'assorbimento di sostanze nutritive a livello gastroenterico, soprattutto lipidi, drena il liquido interstiziale in eccesso a livello del circolo capillare impedendo la formazione di edemi ed è una componente fondamentale del sistema immunitario.

29. Sistema emopoietico e linfoide - *Differenziamento di popolazioni staminali ematiche in organi dotati di nicchie e fattori differenziativi; meccanismi di difesa specifici mediati da anticorpi*

Il sistema emopoietico e linfoide è preposto alla produzione e maturazione degli elementi figurati del sangue ed è costituito da organi linfoidi primari, il timo e il midollo osseo, e organi linfoidi secondari, la milza, i linfonodi e il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), che comprende tonsille, noduli linfoidi solitari e placche di Peyer presenti nella tonaca mucosa dell'intestino. Il midollo osseo è deputato alla proliferazione e alla maturazione di eritrociti, granulociti, monociti, linfociti e piastrine, oltre a essere un vero e proprio deposito di cellule staminali emopoietiche, mesenchimali ed endoteliali. Il timo, particolarmente attivo nella vita fetale e nei primi anni della vita neonatale fino alla pubertà, consente la proliferazione e la maturazione dei linfociti T. Gli organi linfoidi secondari hanno principalmente il compito di modulare le risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate.

30. Sistema digerente - *Dalla masticazione all'assorbimento selettivo dei metaboliti; riassorbimento dell'acqua ed escrezione dei cataboliti*

Il sistema digerente ha nel suo complesso la funzione di sfruttare in modo ottimale il materiale alimentare (cibi e bevande) assunto dall'esterno così da garantire all'intero organismo quel bilanciato apporto di principi nutritivi, acqua e sali minerali che è necessario per la vita. Per svolgere la sua funzione, il sistema digerente è organizzato in una serie di organi (bocca, faringe, esofago, stomaco e intestino tenue e crasso), cui sono associati organi (ghiandole salivari, fegato, cistifellea e pancreas), ciascuno dei quali dà un proprio specifico contributo alla funzione complessiva della digestione, ovvero l'assorbimento dei principi nutritivi; i residui non assorbibili vengono poi espulsi (defecazione) attraverso l'intestino retto. La bocca, grazie ai denti, alla lingua e alla secrezione delle ghiandole salivari, assolve all'assunzione, masticazione, iniziale digestione e trasferimento del cibo, divenuto bolo alimentare, alla faringe. La faringe consente il passaggio del bolo alimentare nell'esofago (deglutizione), che a sua volta provvede a trasferirlo nello stomaco. Nello stomaco il bolo alimentare diviene chimo grazie al suo rimescolamento anche con i succhi prodotti dalle ghiandole gastriche, che prose-

guono la digestione iniziata nella cavità orale. Nell'intestino tenue si verifica l'ultima parte del processo digestivo con l'assorbimento dei principi nutritivi elementari contenuti nel cibo, grazie, anche, alla secrezione del succo pancreatico e della bile. Nell'intestino crasso si attua il riassorbimento di acqua ed elettroliti, determinando la concentrazione delle feci e, in ultimo, la loro espulsione.

31. Ghiandole annesse al sistema digerente - *Idrolisi enzimatica dei metaboliti essenziali a opera di secreti di ghiandole extramurali e utilizzo di cataboliti per i processi digestivi*

Oltre alle numerosissime ghiandole presenti nelle tonache mucosa e sottomucosa dei vari tratti del canale alimentare, al sistema digerente sono annessi anche voluminosi organi ghiandolari (ghiandole salivari, fegato e pancreas) che, pur se localizzati al di fuori della parete del tubo gastrointestinale, sono a esso connessi da condotti escretori. Le ghiandole salivari parotide, sottomandibolare e sottolinguale riversano il loro secreto nella bocca, partecipando alla modificazione iniziale del cibo, ovvero iniziando il processo digestivo grazie ad alcuni enzimi come, per esempio, l'amilasi salivare. Il fegato produce la bile e la riversa sia direttamente nel duodeno sia nella cistifellea, che a sua volta la libera nel duodeno all'arrivo del chimo gastrico. Inoltre, il fegato è funzionalmente coinvolto nella detossificazione (rimozione delle tossine e dei rifiuti metabolici dal sangue), nella regolazione del metabolismo e stoccaggio dei nutrienti (carboidrati, lipidi, proteine, glicogeno, ferro e alcune vitamine), nel metabolismo e detossificazione di molti farmaci e sostanze chimiche, nella regolazione degli ormoni e dei livelli ormonali nel corpo, nella sintesi delle proteine del sangue (albumina e fattori di coagulazione) e nel sistema immunitario. Il pancreas produce un secreto molto ricco in enzimi che è fondamentale nel processo digestivo; inoltre, differisce dalle altre ghiandole per via della presenza delle isole pancreatiche endocrine di Langerhans, che costituiscono circa il 2% di questa ghiandola e sono chiaramente delimitate rispetto agli acini esocri pancreatici.

32. Sistema respiratorio - *Conduzione dell'aria e plasma, scambi gassosi fra aria e plasma, fonazione*

Nel sistema respiratorio a livello delle cavità nasali e dei seni paranasali, situati nel blocco craniofaciale, l'aria viene progressivamente riscaldata, umidificata e depurata grazie all'azione dell'epitelio respiratorio e delle cellule produttrici muco; inoltre, qui la tonaca mucosa olfattiva svolge la funzione sensoriale dell'olfatto, fungendo da trasduttore di impulsi chimici. A queste cavità fa seguito una serie di organi cavi, ovvero rinofaringe, laringe, trachea e bronchi, dotati di un'impalcatura cartilaginea che provvedono alla conduzione dell'aria fino alla zona respiratoria. A livello della laringe avviene anche la fase meccanica dell'emissione dei suoni, in particolare grazie alla disposizione delle corde vocali. Procedendo all'interno del polmone, con le ramificazioni terminali dell'albero bronchiale si assiste a una rarefazione e scomparsa della componente cartilaginea che porta alla semplificazione della parete che raggiunge il suo massi-

mo a livello dell'alveolo polmonare; qui si costituisce la barriera aria-sangue che consente gli scambi gassosi.

33. Sistema urinario - *Ultrafiltrazione del plasma, rilascio selettivo dei cataboliti e riassorbimento di acqua e sali*

Nel sistema urinario, l'organo principalmente deputato alla produzione di urina e al mantenimento dell'omeostasi idrosalina e dell'equilibrio acido-base è il rene, costituito da una miriade di unità funzionali di base, dette nefroni. Questi presentano due componenti principali: il corpuscolo renale e il tubulo renale; il primo, costituito da un gomito di capillari arteriosi (glomerulo) circondato da una capsula epiteliale a doppio strato (capsula glomerulare di Bowman), rappresenta l'ultrafiltro renale a livello del quale si forma la preurina; il tubulo renale, costituito da formazioni tubulari disposte in serie e strettamente associate ai vasi sanguigni, è coinvolto nel controllo dell'omeostasi idrosalina e dell'equilibrio acido-base. Calici renali, pelvi renale, uretere, vescica urinaria e uretra rappresentano le vie escrettrici dell'urina.

34. Sistema riproduttore - *Differenziamento, maturazione e trasporto dei gameti nei due sessi. Ciclo mestruale, fecondazione, sviluppo*

Il sistema riproduttore maschile è costituito in particolare da testicolo, epididimo, dotto deferente, vescicole seminali e prostata. Nel testicolo avvengono la produzione e la maturazione degli spermatozoi tramite il processo della spermatogenesi; inoltre, esso accoglie anche una componente endocrina, ovvero la ghiandola interstiziale del testicolo, caratterizzata dalle cellule endocrine interstiziali di Leydig che producono androgeni sotto il controllo dell'ormone luteinizzante (LH) ipofisario. Epididimo e dotto deferente sono organi cavi deputati al trasporto dello sperma verso l'uretra, nella quale si riversano anche i secreti della prostata e delle vescicole seminali, che aumentano la motilità degli spermatozoi e permettono loro una maggiore sopravvivenza nell'ambiente vaginale. Il sistema riproduttore femminile è costituito in particolare dall'ovaio, deputato a produrre gli oociti, dalle tube uterine, dove avviene la fecondazione dell'oocito e il suo trasferimento nell'utero, e dall'utero, l'organo della gestazione.

35. Sistema endocrino - *Sistemi cellulari diffusi in altri tessuti od organi, o strutturati in organi, capaci di secernere ormoni, inducendo risposte in cellule bersaglio dotate di recettori specifici*

Il sistema endocrino è costituito da ghiandole a secrezione interna che svolgono il ruolo di governare e modulare, attraverso la liberazione del loro secreto nel sangue, il complesso sistema dell'omeostasi del corpo umano. Una caratteristica precipua di questo sistema è la localizzazione isolata di ciascuna ghiandola in differenti regioni del corpo, quasi sempre in nessuna continuità tra loro, a differenza di tutti gli altri sistemi presenti nell'organismo, dove la continuità è sia anatomica sia funzionale. Oltre alle principali ghiandole endocrine, ovvero ipofisi, epifisi, ghiandola tiroide, ghiandole paratiroidi, ghiandola surrenale, pancreas endocrino, testicolo e ovaio, il sistema

endocrino include cellule endocrine diffuse nelle tonache mucose di molti sistemi che costituiscono il cosiddetto sistema endocrino diffuso.

36. Sistema nervoso - *Analisi, processazione e integrazione delle informazioni sensitive speciali, somatiche e viscerali finalizzate all'elaborazione di una risposta motoria coordinata (somatica e viscerale)*

Il sistema nervoso riceve le informazioni sensitive dall'ambiente sia esterno sia interno, le processa integrandole con diverso livello di complessità e genera risposte motorie integrate somatiche e viscerali, sia volontarie sia involontarie. Nel sistema nervoso si distinguono due compartimenti, in continuità l'uno con l'altro, ovvero il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP); l'SNC è contenuto all'interno di cavità ossee ed è costituito da due parti, poste in continuità anatomica e funzionale, ovvero l'encefalo, nella scatola cranica, e il midollo spinale, contenuto nel canale vertebrale. L'SNP è costituito dai nervi, strutture filamento-se poste fuori dalle cavità ossee tra visceri, muscoli e cute (33 paia di nervi spinali che originano dal midollo spinale e 12 paia di nervi encefalici o nervi cranici). La differenza sostanziale fra le diverse parti dell'encefalo, il midollo spinale e i nervi periferici è legata al differente modo di organizzarsi dei neuroni e dei relativi prolungamenti e al vario grado di complessità delle sinapsi; sulla scorta di questa affermazione, nel piano strutturale del sistema nervoso si distinguono due componenti morfologiche di base, ovvero la sostanza grigia, sede di corpi cellulari e sinapsi, e la sostanza bianca, sede di assoni mielinici e amielinici. La sostanza grigia rappresenta un centro di ritrasmissione e processazione dei segnali sensitivi e motori, mentre la sostanza bianca è formata da fasci di conduzione di informazioni sensitive o di risposte motorie da un centro a un altro. Nel sistema nervoso oltre ai neuroni, che funzionalmente rappresentano il principale citotipo, si trova anche una popolazione cellulare particolarmente numerosa, ovvero le cellule del-

la glia, che svolgono numerose e importanti funzioni, per esempio trofiche e fagocitarie, partecipano alla struttura delle sinapsi e alla formazione della barriera ematoencefalica e producono la guaina mielinica sia nell'SNC sia nell'SNP.

37. Recettori e organi di senso - *Modalità di accesso al sistema nervoso delle informazioni sensoriali dall'ambiente esterno e dal corpo umano*

I recettori rappresentano la porta d'ingresso di tutte le informazioni sensoriali, sia somatiche sia viscerali, all'interno del sistema nervoso, sulla scorta delle quali si costruiscono la conoscenza, la memoria e le emozioni, elementi fondamentali per generare appropriate risposte motorie e, quindi, comportamenti relazionali e viscerali. In altri termini, i recettori si comportano come trasduttori che trasformano l'energia sensoriale (meccanica, chimica, elettromagnetica e così via) in attività elettrica; questa rappresenta l'unico linguaggio che il sistema nervoso conosce per trasferire, analizzare e processare le informazioni sensitive o motorie. In relazione alla loro localizzazione e alla loro distribuzione, i recettori sono distinti in recettori della sensibilità generale, distribuiti uniformemente in tutto il corpo umano (soma e visceri), anche se con diversa densità, e recettori della sensibilità specifica, che sono localizzati in specifiche e delimitate regioni del corpo umano, nel contesto di più complessi organi di senso (organi dell'olfatto, del gusto, della vista, dell'equilibrio e dell'udito).

Appendice

38. Metodiche di indagine - *Basi teoriche e procedurali*

Vengono esposte le basi teoriche delle principali metodologie strumentali impiegate nei settori della biologia molecolare, biologia cellulare e citologia, con particolare riguardo alle tecniche di tipo microscopico.

Visualizzazione grafica

Il testo affronta i temi della citologia, dell'istologia e dell'anatomia microscopica in modo chiaro ed esaustivo, oltre che accattivante dal punto di vista grafico.

Si illustrano tutti gli argomenti dalle nozioni generali fino alle implicazioni funzionali e cliniche, così da stimolare lo studente ad apprendere la materia finalizzando le principali nozioni di base alla futura professione.

Molti sono gli elementi di supporto offerti, tra cui la ricca iconografia, gli approfondimenti *online*, i concetti chiave e le tabelle con i punti focali.

COMPETENZE

Ogni argomento è affrontato in modo chiaro ma esaustivo, dalle nozioni essenziali per la sua comprensione ai temi più complessi che possono stimolare la curiosità dello studente.

APPROFONDIMENTI ONLINE

Data la complessità dei meccanismi molecolari coinvolti in molti processi funzionali a livello cellulare e sui quali sono indirizzate specifiche strategie diagnostiche e terapeutiche, tali argomenti vengono solo parzialmente enunciati nel testo, rimandando a una loro più esaustiva trattazione negli Approfondimenti *online* (reperibili in *Virtual Campus*).

Tabella 14.2 Famiglie di fattori paracrini proteici coinvolti nei processi di induzione del differenziamento tessutale

Famiglia	Fattori proteici	Funzioni
FGF (fattori di crescita dei fibroblasti (fibroblast growth factor))	FGF1 - FGF10 FGF16 - FGF23	Angiogenesi, sviluppo degli arti, crescita assonica
WNT (wingless-type MMTV integration site family)	WNT1 - WNT16	Somitogenesi, annessi cutanei, sistema urogenitale
HH (hedgehog)	Sonic hedgehog (SHH) Indian hedgehog (IHH) Desert hedgehog (DHH)	Somitogenesi, tubo neurale
TGFβ (fattori di crescita trasformanti (transforming growth factor))	TGFβ Bone morphogenetic protein (BMP) Attivine Vitellogenine Acido retinoico (RA)	Sviluppo ghiandolare per ramificazione Mineralizzazione Sviluppo degli arti

regolano, in questo modo, lo sviluppo dell'asse anteroposteriore del tubo neurale, dei somiti e del tubo intestinale. **Approfondimento online** Costituzione degli assi corporei.

Segnali paracrini

I fattori paracrini sono molecole in grado di legarsi a recettori e attivare una via di segnale in cellule competenti vicine a quelle che li hanno secreti. Alcuni di questi fattori sono di tipo proteico, come i fattori di crescita, FGF, HH.

cessari ai processi differenziativi. L'interazione delle integrine con il substrato consente l'attivazione di specifiche vie di traduzione del segnale.

Il terzo tipo di interazioni è basato sullo scambio di fattori citoplasmatici solubili (ioni, nucleotidi) tramite giunzioni comunicanti (gap junction). Queste interazioni si verificano nei tessuti in cui i contatti cellula-cellula sono estremamente intimi, senza interposizione di matrice extracellulare, come negli epitelii di rivestimento o tra le cellule neuronali.

VISUALIZZAZIONE

L'ampio corredo iconografico, comprensivo di immagini, disegni e grafici, arricchisce il testo e aiuta lo studente attraverso un apprendimento di tipo visuale.

L'iconografia utilizzata è stata oggetto di una scelta didatticamente orientata, per favorire l'apprendimento. È stata privilegiata un'impostazione grafica nella quale, in un'unica pagina o in più pagine affiancate, siano raccolte le nozioni essenziali relative all'argomento trattato (inserti in colore), significative microfotografie dei preparati in relazione con rappresentazioni grafiche esplicative degli stessi campi, accompagnate da didascalie il più possibile esplicative degli schemi grafici.

21.2 Sistema del complemento

Il sistema del complemento è costituito da proteine, prodotte dagli epatociti, capaci di potenziare la risposta nei confronti dei patogeni. Il processo di **opsonizzazione** permette la fagocitosi anche dei microrganismi dotati della capsula polisaccaridica che maschera i recettori di membrana.

Opsonizzazione. Alcuni batteri possiedono una capsula polisaccaridica che nasconde i recettori di superficie e impedisce il riconoscimento da parte della cellula fagocitaria. In questo caso i batteri devono essere rivestiti di opsonine per permetterne il riconoscimento. L'opsonizzazione dei microrganismi da parte dei frammenti proteolitici di C3, una proteina del complemento plasmatica, è seguita dal loro legame ai recettori per il complemento espressi sui fagociti, con la loro conseguente eliminazione.

prodotte dagli epatociti, hanno il compito di aumentare la risposta cellulare nei confronti dei patogeni; tale risposta prevede la fagocitosi da parte di neutrofili e macrofagi e comporta la produzione di enzimi proteolitici mediante un processo detto di **opsonizzazione** (Fig. 21.2).

Il complemento può essere attivato attraverso tre vie: la **via alternativa**, che si attiva in presenza di una superficie micro-

plasi da parte dei frammenti proteolitici di C3, seguita dal loro legame ai recettori per il complemento espressi sui fagociti, con la loro conseguente eliminazione (cfr. Fig. 21.2);

- attivazione delle cellule infiammatorie da parte di alcuni frammenti del complemento chiamati anafilossine (C3a, C4a, C5a);
- citolisi mediata dalla formazione del complesso di attacco

21

A. Timo umano. A sinistra, al di sotto della capsula (Ca) si distingue una zona di parenchima con elevata cellularità, la zona corticale dell'organo (C). Più internamente si evidenzia una regione più chiara e meno densamente popolata da cellule, la zona midollare (M). Trabecole di tessuto connettivo denso (tr) si estendono dalla capsula all'interno della zona corticale. La zona midollare non è suddivisa dalle trabecole connettive e forma un cordone unico di tessuto. I vasi sanguigni (freccie) percorrono le trabecole connettive e raggiungono la regione della giunzione corticomidollare (linea tratteggiata), che separa le due zone del parenchima. A destra, organizzazione strutturale del timo. Tre tipi di cellule contribuiscono alla formazione dell'organo: cellule epiteliali (cellule epiteliali timiche della cortice, o cTEC, e della midollare, o mTEC, e cellule nutrici timiche, o TNC), timociti in diversi stadi maturativi e cellule di origine emopoietica, quali macrofagi e cellule presentanti gli antigeni.

CORRELAZIONI CLINICHE

Sono stati inseriti richiami e riferimenti clinici che mettono in evidenza, attraverso la correlazione con difetti molecolari o morfologici alla base di specifiche patologie, la rilevanza di aspetti morfologici e funzionali della citologia e dell'istologia.

spettivi recettori ➔ **Approfondimento online** *Biogenesi delle microfibrille*.

CORRELAZIONI CLINICHE

Patologie legate alla fibrillina

Mutazioni della fibrillina 1 causano patologie ereditarie dei tessuti connettivi, dette **fibrillinopatie**; tra queste, varie forme della **sindrome di Marfan**, la **sindrome MASS** (*mitral valve prolapse, aortic enlargement, skin and skeletal findings*), la **sindrome di Shprintzen-Goldberg**, la **sclerosi sistemica** e una forma dominante della **sindrome di Weill-Marchesani**. I sintomi clinici di queste patologie interessano i sistemi cardiovascolare, scheletrico e oculare.

Mutazioni della fibrillina 2 causano l'**aracnodattilia congenita con contratture** (*congenital contractual arachnodactyly, CCA*), caratterizzata da contratture delle articolazioni e anomalie muscolo-scheletriche, mentre mutazioni della fibrillina 3 sono coinvolte nella forma recessiva della **sindrome di Weill-Marchesani**. Nel loro insieme queste patologie mostrano l'importanza di queste proteine fibrillari ed evidenziano i sistemi e gli organi nei quali giocano un ruolo preminente.

COLLAGENI

I collagene rappresentano circa un terzo delle proteine espresse nell'ECM e la sua componente prevalente. Nell'uomo sono stati identificati **28 tipi di collagene**, composti da 46 distinte catene polipeptidiche e numerose proteine che contengono domini a struttura collagenica.

Alcuni collagene (I, II, III, V, XI) assumono un'organizza-

sibile grazie ai numerosi residui di glicina (Gly), il cui ridotto ingombro sterico permette interazioni a distanze ridotte. La struttura delle tre catene è una ripetizione di motivi di triplette Gly-X-Y in cui gli aminoacidi più rappresentati nelle posizioni X e Y sono prolina (Pro) e idrossiprolina (Hyp), presenti per il 28% e il 38%, rispettivamente; di conseguenza, la tripletta più comune (oltre 10%) è Gly-Hyp-Pro (Fig. 15.5 A). La struttura ripetitiva dei motivi Gly-X-Y è interrotta, in modo variabile in ciascun tipo di collagene, da singole sostituzioni del residuo di glicina, che comportano un'interruzione dei legami idrogeno con la conseguente destabilizzazione e interruzione della tripla elica ➔ **Approfondimento online** *Fibre collagene - Struttura molecolare dei collagene*.

Circa il 22% dei residui del collagene umano sono costituiti da **Pro** o **Hyp**; quest'ultimo è un aminoacido modificato post-traduzionalmente e quasi assente in tutte le altre proteine; per risultare efficace nella stabilizzazione della tripla elica, l'Hyp deve trovarsi nella posizione Y. La Pro viene idrossilata in posizione 4 dalla prolina 4-idrossilasi, prima della formazione della tripla elica.

La presenza di residui Pro e Gly nel procollagene impedisce un'aggregazione analoga a quella che si verifica per proteine contenenti strutture a foglietto β , quali le fibrille amiloidi che formano aggregati riscontrabili nelle patologie neurodegenerative (per esempio, malattia di Alzheimer).

Il numero di triplette Gly-X-Y nei collagene fibrillari varia da 338 a 341. In alcuni collagene, come i tipi IV, VI, VII, VIII, X e XVI, le sequenze di triplette sono interrotte da sequenze aminoacidiche diverse, in numero variabile da 2 a 20. Alcune

PUNTI FOCALI

	Tonaca mucosa	Tonaca sottomucosa	Tonaca muscolare	Peculiarità
Bocca	Epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato	Ghiandole salivari minori	Muscolatura mimica di tipo striato	Denti
Lingua	Epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato	Ghiandole salivari minori	Muscolatura di tipo striato intrinseca ed estrinseca	Presenza di papille e di calici gustativi
Faringe				
Rinofaringe	• Epitelio batiprismatico con ciglia vibratili e cellule calcificanti mucipare • Presenza di ghiandole tubuloacinose	Non vi è una vera e propria tonaca sottomucosa ma una fascia fibroelastica	Muscolatura di tipo striato scheletrico	La fascia fibroelastica forma lo scheletro della faringe
Orofaringe	Epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato			
Laringofaringe	Epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato			
Esofago	Epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato	Ghiandole tubuloacinose	Superiormente di tipo striato scheletrico poi liscia	Nel terzo medio e inferiore, la muscolatura è liscia
Stomaco	• Epitelio batiprismatico semplice (produce mucos) • Presenza di popolazioni ghiandolari diverse	Connettivo lasso	Tre strati: circolare interno (che nel piloro forma lo sfintere pilorico), longitudinale esterno e obliquo a livello del fondo	• Assenza di cellule calcificanti mucipare • La lamina propria della mucosa gastrica presenta ghiandole, diverse nelle varie porzioni: - tubulari composte a secrezione mucosa nella zona del cardia

PUNTI FOCALI

Alla fine di ciascun capitolo, i punti focali propongono tabelle che riassumono per punti le principali caratteristiche istologiche e di anatomia microscopica di tessuti e organi.

CONCETTI CHIAVE

- Le sequenze del DNA trascritte in mRNA sono utilizzate per determinare l'ordine con cui gli aminoacidi vengono polimerizzati tramite la formazione di un legame peptidico. La sequenza di mRNA è decodificata sulla base di 64 possibili triplette di basi: una corrispondenza tra tripletta e aminoacido (**codice genetico**) e la partecipazione attiva di un organello contenente un ribosoma (ribosoma), consentono di effettuare il **processo di traduzione** e la **formazione di una proteina**. Il codice genetico è universale, essendo essenzialmente identico per tutti i viventi, non ambiguo, non sovrapposto, ma degenerato, in quanto alcuni aminoacidi possono essere codificati da più di una tripletta (da due a sei).
- I **ribosomi** svolgono un ruolo essenziale nel tradurre l'informazione genetica codificata dai codoni dell'mRNA in catene di aminoacidi. Il processo di traduzione operato dai ribosomi si basa sulle corrispondenze tra codoni di mRNA e anticodoni di tRNA che trasportano specifici aminoacidi (codice genetico).
- Negli Eucarioti, gli mRNA subiscono una serie di processi di maturazione e selezione prima di essere traslocati dal nucleo al citoplasma. La presenza di una sequenza posta all'N-terminale (sequenza segnale) identifica un **mRNA codificante per una proteina** di membrana o destinata all'esportazione. In questo caso l'mRNA si lega a **poliribosomi associati all'ER** per essere tradotto; in assenza di sequenza segnale, l'mRNA si lega invece a **poliribosomi liberi citoplasmatici**.
- I tipi di **ribosomi** che caratterizzano i viventi attuali sono

- suo tRNA specifico, grazie all'azione di un aminoacil-tRNA sintetasi specifica presente nella matrice citoplasmatica. Il ribosoma lega la molecola lineare dell'mRNA e le molecole di tRNA, nella sequenza determinata dalla successione di codoni, e catalizza la formazione del legame peptidico fra residui aminoacilici successivi. In questo modo procede alla graduale costruzione della catena polipeptidica dall'estremità N-terminale a quella C-terminale.
- L'unione tra i residui aminoacilici legati ai rispettivi tRNA procede in **tre tappe** successive: inizio, allungamento, terminazione.
- L'**inizio** è contraddistinto dal legame dell'aminoacil-tRNA alla subunità 40S. A questo punto la subunità minore si lega all'estremità 5' dell'mRNA, caratterizzata dalla presenza del **codone d'inizio AUG**, che si appaia all'anticodone del tRNA per la metionina e alla subunità 60S.
- L'aggiunta di un successivo aminoacido (**allungamento**) comporta la formazione di un **legame peptidico**, la **traslocazione del ribosoma** al prossimo codone e la ripetizione della sequenza di eventi sopra accennati. Vari fattori citoplasmatici intervengono in questa sequenza.
- L'allungamento termina allorché il ribosoma incontra uno dei **codoni di terminazione**, ai quali non corrispondono alcun tipo di tRNA. A questo punto la catena polipeptidica si stacca dal ribosoma e viene liberata nel citoplasma, oppure traslocata nelle cavità del reticolo endoplasmatico. Il distacco richiede l'intervento di un **fattore proteico di terminazione** ed è dovuto alla stessa pepti-

CONCETTI CHIAVE

I concetti chiave, riportati alla fine di ogni capitolo, riassumono i concetti più importanti e consentono un rapido richiamo agli argomenti trattati nello specifico paragrafo.

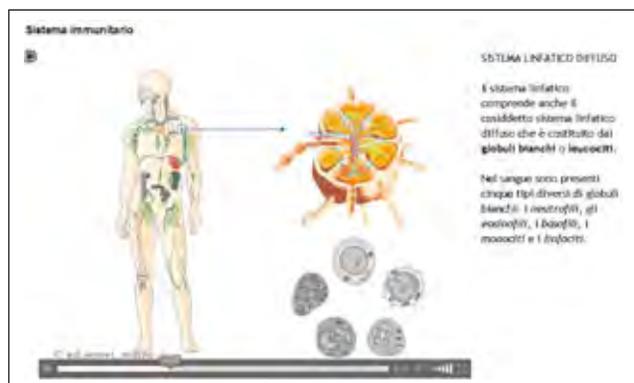


Il volume è arricchito da una piattaforma *on line* (**Virtual Campus**), accessibile attraverso il codice riportato nel frontespizio. Il codice abilita anche il **download della versione digitale del libro**. Le istruzioni sono disponibili nella piattaforma. Sia l'accesso alla piattaforma sia la consultazione del libro digitale sono disponibili per un periodo di tempo limitato a partire dalla registrazione del codice.



ARGOMENTI

Questa sezione presenta i contenuti della piattaforma **Virtual Campus** organizzati secondo un indice per argomenti. Selezionando le voci in elenco, è possibile conoscere in modo immediato quali sono, per ciascun tema di interesse, le risorse che l'area mette a disposizione di studenti e docenti, che siano percorsi guidati, testi di approfondimento, laboratori didattici o specifiche serie di test.



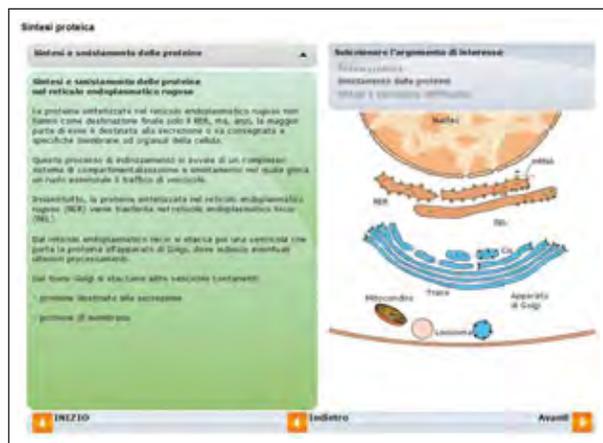
PERCORSI GUIDATI

Ogni percorso guidato *online* consta di una serie di animazioni accompagnate da commenti audio; fornisce un'esposizione completa e coinvolgente di uno specifico argomento ed è fruibile in maniera del tutto indipendente. I percorsi guidati *online* consentono un approccio visivo a fenomeni articolati, rendendo più immediati i processi di apprendimento e studio.



LABORATORIO

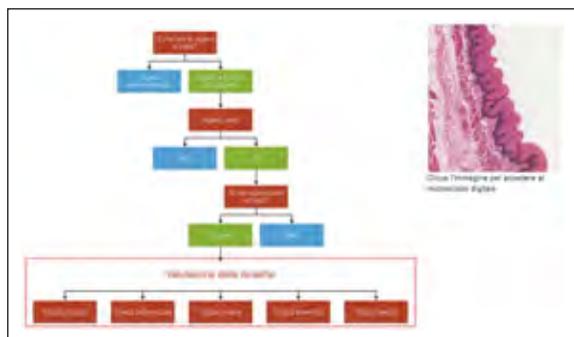
Accedendo ai laboratori virtuali, il processo dell'apprendimento diviene più immediato, piacevole e coinvolgente. Infatti, grazie all'ausilio di immagini, animazioni, esercizi e giochi, tutti contraddistinti da un'elevata interattività, gli studenti possono visualizzare meccanismi e fenomeni complessi, semplificando, in questo modo, i processi di comprensione e memorizzazione.



VIDEO

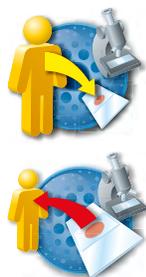
Poiché l'approccio sperimentale caratterizza in modo fondamentale la materia, lo studio si giova della pratica di laboratorio e dell'esperienza diretta. Per aiutare lo studente a familiarizzare con questi aspetti cruciali della disciplina, si presenta una raccolta di filmati relativi alle più diffuse tecniche di laboratorio legate alla professione e alla ricerca in ambito biologico, offrendo il privilegio di entrare in ambienti normalmente riservati agli specialisti.





GUIDA AL PREPARATO

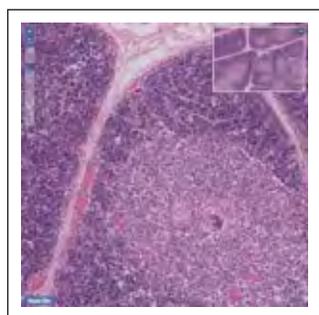
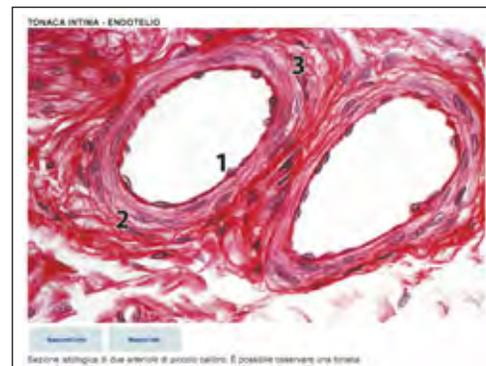
La sezione presenta una modalità passo passo di riconoscimento dei preparati istologici, con commenti guidati, sulla base di una sequenza di scelte molto chiara e facilmente applicabile.



PERCORSI LOGICI

(DA ORGANO A TESSUTO, DA TESSUTO A ORGANO)

Grazie a quest'area lo studente potrà entrare in un vero e proprio laboratorio dove dedicarsi all'osservazione di preparati e tessuti, procedendo a un'indagine istologica particolarmente dettagliata. La sezione si avvale di diverse risorse, tra le quali l'accesso al microscopio virtuale e un atlante per immagini commentate.



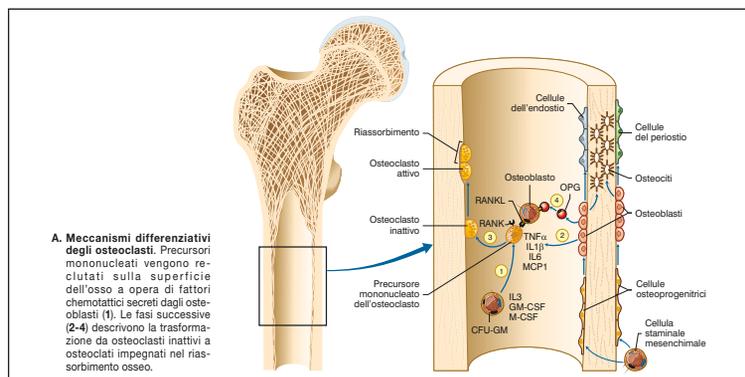
MICROSCOPIO VIRTUALE

Visualizzazione su computer o dispositivo mobile di preparati istologici che possono essere ingranditi e navigati come se si avesse a disposizione un microscopio reale. Per un miglior approccio didattico in ciascun preparato è possibile attivare e disattivare l'evidenziazione delle principali strutture riconoscibili.



APPROFONDIMENTI

Questa sezione consente di ampliare la conoscenza di argomenti di particolare interesse e attualità, scelti e sviluppati appositamente da un gruppo di esperti. **Virtual Campus** si arricchisce così di ulteriori risorse per accedere, con un clic, a numerosi contenuti.



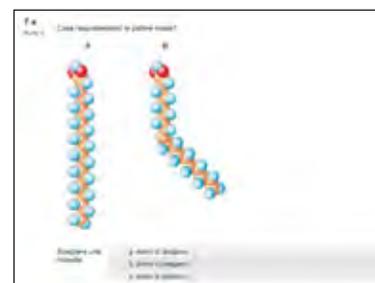
GLOSSARIO

Il glossario raccoglie i termini tecnici caratteristici della materia, fornendo definizioni e informazioni succinte ma complete. Ogni sezione di Virtual Campus presenta collegamenti interattivi a questa risorsa, aiutando lo studente a sviluppare una competenza terminologica precisa e appropriata.



DOMANDE

La consapevolezza di avere compreso è fondamentale in qualsiasi percorso di apprendimento. I test di valutazione e di autovalutazione consentono al docente di servirsi di una serie di quesiti già disponibili per organizzare batterie di test e allo studente di valutare il proprio grado di preparazione, aiutandolo a colmare le eventuali lacune. Una volta concluso l'esercizio, inoltre, il sistema fornisce un punteggio differenziato in base al grado di difficoltà e all'argomento a cui si riferisce il quesito. Si propongono numerose tipologie di test, tra le quali vero-falso, risposta multipla, completamento, riconoscimento e *drag and drop*.



CITOLOGIA

DALLE MACROMOLECOLE AGLI ORGANISMI

Processi catalitici e meccanismi di autoassemblaggio

Si può stimare che le prime molecole organiche siano comparse sulla Terra circa quattro miliardi di anni fa. Il loro successivo sviluppo, in polimeri capaci di autoreplicarsi, sarebbe poi avvenuto attraverso diversi tentativi che hanno portato alla nascita di primitivi organismi unicellulari anaerobici, probabilmente simili agli attuali archeobatteri (➔ **Introduzione**. *Dalle macromolecole agli organismi: teorie sull'origine della vita*).

Anche se gli argomenti relativi al metabolismo sintetico delle varie classi di macromolecole saranno approfonditi in capitoli successivi, in questa sede si mettono in risalto alcune caratteristiche peculiari relative alla **biosintesi** di ogni classe di **macromolecole**, quali l'essere fondamentalmente catalizzate da enzimi (acidi nucleici, polisaccaridi, lipidi complessi), o richiedere l'intervento di un'altra classe di macromolecole (DNA ed RNA) e di specifici organelli (ribosomi) per realizzare la sintesi delle proteine. Per quanto riguarda il ruolo svolto dalle diverse classi di macromolecole nel processo di origine della vita sotto forma di organismi unicellulari, se gli **RNA** risultano avere la proprietà fondamentale di catalizzare la loro stessa replicazione (**ribozimi**), solo la comparsa di compartimenti selettivamente permeabili ha consentito ai ribozimi di replicarsi ed evolvere (**Fig. 1.1 A**). Questa funzione essenziale è legata alle caratteristiche chimico-fisiche dei **lipidi complessi**, in grado di formare i sistemi nei quali proteine e polisaccaridi svolgono specifici ruoli funzionali, caratteristici di ogni distretto di membrana (membrana plasmatica, organelli vescicolari).

SINTESI DELLE MACROMOLECOLE _____

In un organismo, le molecole possono essere distinte, sulla base del peso molecolare, in due classi: **micromolecole**, inferiori a 10^3 Da (H_2O 70%, ioni e metaboliti 4%, lipidi 5%), e **macromolecole**, da 10^3 a 10^{12} Da (polisaccaridi 2%, acidi nucleici 1,5%, proteine 18%). Il termine "macromolecole" si riferisce più propriamente ai **biopolimeri**, cioè a complessi originati dall'unione di monomeri mediante legami covalenti. Sono

quindi biopolimeri i **polisaccaridi**, gli **acidi nucleici** e le **proteine**. Si comportano come macromolecole i **lipidi complessi**, i **fosfolipidi** e il **colesterolo**, tra loro legati da legami idrofobici.

La biosintesi delle diverse classi di macromolecole richiede meccanismi sostanzialmente differenti.

Per la sintesi degli **acidi nucleici**, oltre al *pool* dei substrati (nucleotidi), è necessaria l'interazione degli enzimi con preesistenti molecole di acidi nucleici che fungono da innesco e da stampo. La sintesi delle **proteine** richiede la compartecipazione degli acidi nucleici e di organelli specifici, i ribosomi, oltre agli enzimi e al *pool* dei substrati (aminoacidi); questa biosintesi avviene, quindi, sotto controllo genico. È importante notare che gli enzimi coinvolti nella biogenesi di tutte queste macromolecole sono essi stessi proteine.

I **polisaccaridi** sono sintetizzati a partire dal *pool* dei substrati (monosaccaridi) a opera di enzimi solubili o, più frequentemente, associati a specifiche strutture cellulari; questo tipo di biosintesi richiede anche la presenza di inneschi, costituiti da complessi polimerici preesistenti.

Nel caso dei **lipidi complessi**, una prima fase comporta la sintesi degli acidi grassi, simile a quella di un biopolimero, mentre in una seconda fase gli enzimi si associano a strutture di membrana.

Sintesi degli acidi nucleici _____

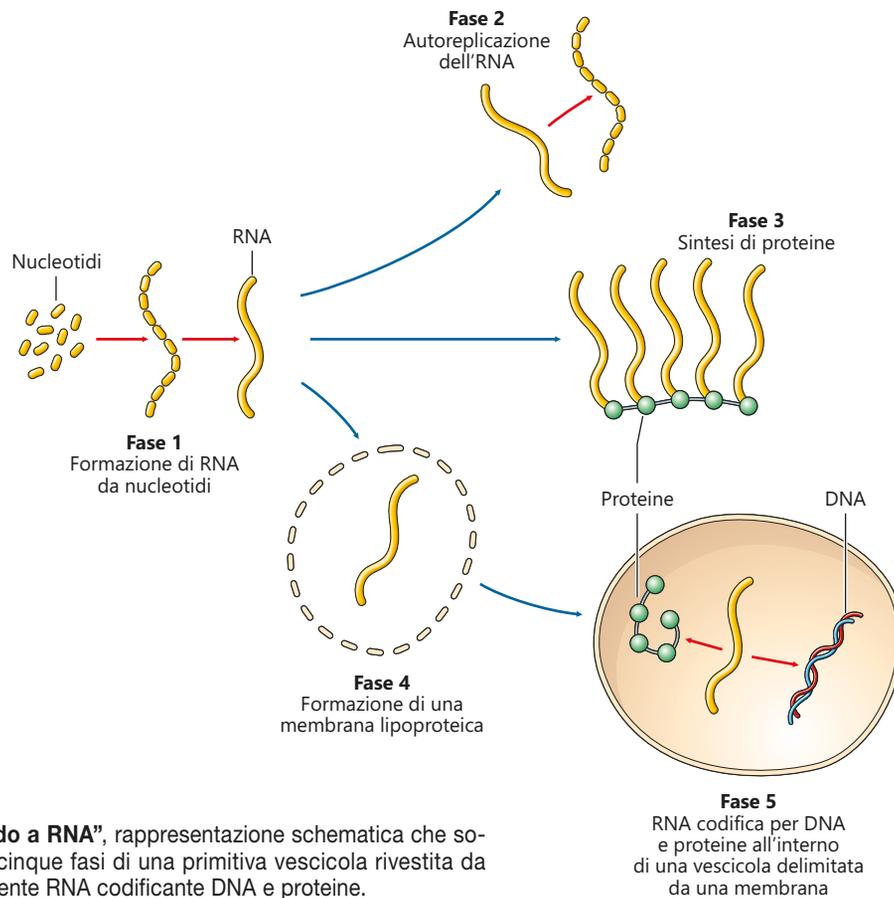
L'acido desossiribonucleico e gli acidi ribonucleici sono biopolimeri i cui monomeri sono nucleotidi. La sintesi è mediata da enzimi polimerasici che consentono la formazione di legami fosfodiesterici tra nucleotidi trifosfati. In questo tipo di biosintesi, oltre al *pool* dei substrati attivati e agli enzimi, è richiesta la presenza di inneschi e di stampi, cioè di sequenze preesistenti rispetto alle quali effettuare la scelta dei monomeri da polimerizzare.

La replicazione dell'**acido desossiribonucleico** (*deoxyribonucleic acid*, DNA) richiede la copia dell'intera molecola da sintetizzare e la trascrizione degli RNA e di sequenze parziali del DNA. Negli Eucarioti, gli enzimi coinvolti nella sintesi del

1.1

Ribozimi e compartimentalizzazione

Le teorie sull'origine della vita, attualmente oggetto di verifiche sperimentali, suggeriscono che polimeri organici, capaci di autocatalizzare la propria replicazione, siano stati originati in condizioni particolari, in un ambiente acquoso nel quale superfici minerali potessero assicurare cicli di condensazione. Alcuni RNA, capaci di assumere configurazioni che consentono loro di agire come catalizzatori (**ribozimi**), avrebbero manifestato attività peculiari, quali l'**autoreplicazione**. Per consentire il mantenimento e l'evoluzione di tali ribozimi, un ruolo fondamentale deve essere stato esercitato da un **sistema di compartimentalizzazione** esercitato da molecole anfipatiche, quali i **lipidi complessi**, capaci di interagire con proteine e polisaccaridi, fino a costituire i **sistemi di membrana** che caratterizzano le cellule.

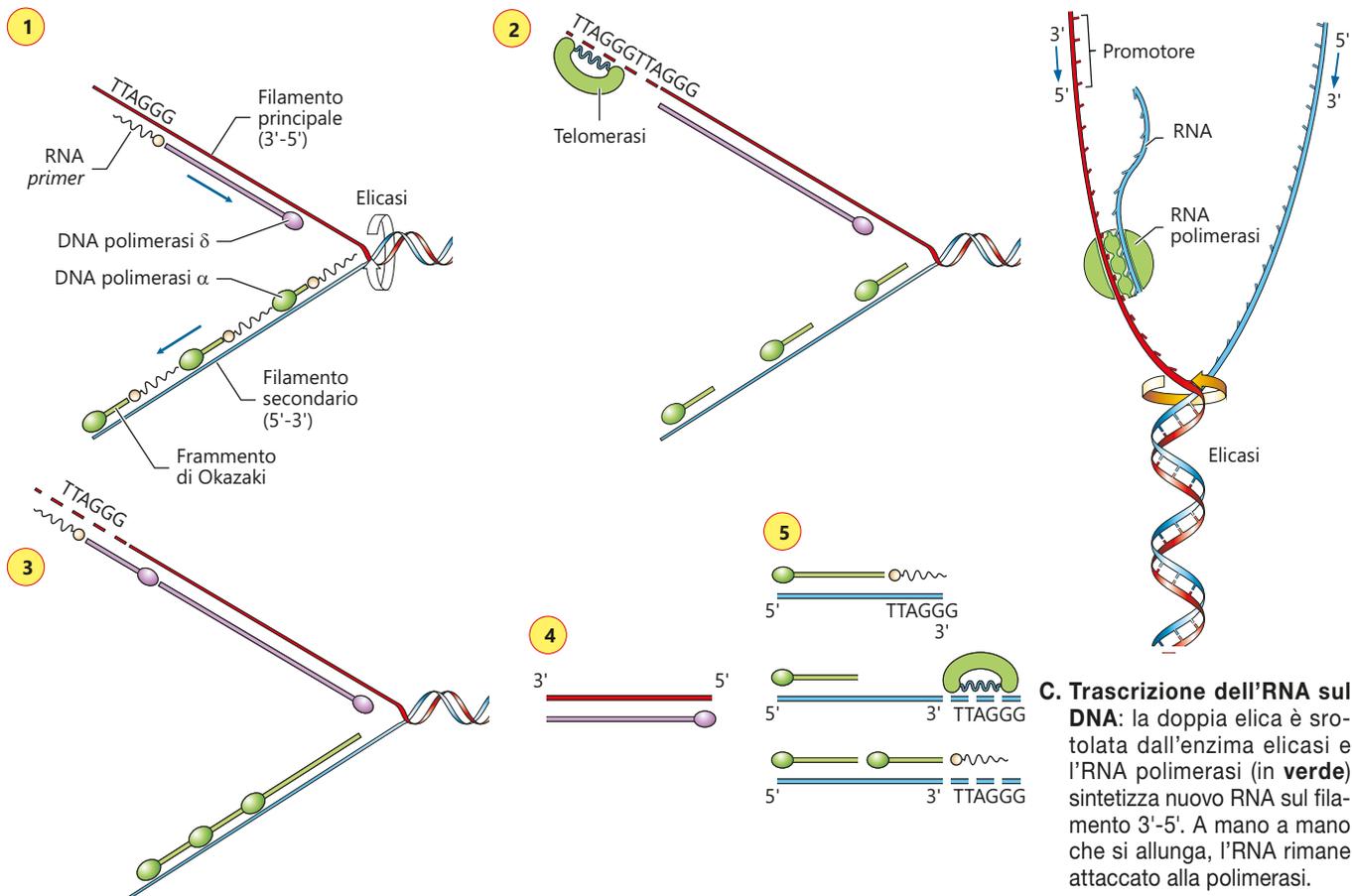


A. Ipotesi del "mondo a RNA", rappresentazione schematica che sostiene l'origine in cinque fasi di una primitiva vescicola rivestita da membrana contenente RNA codificante DNA e proteine.

DNA nucleare sono le **DNA polimerasi α e δ** . Il processo richiede anche l'apertura della doppia elica, mediata da primasi e DNA topoisomerasi, la creazione di inneschi di RNA, mediata dalle primasi, la saldatura di frammenti replicati da parte di DNA ligasi, la terminazione delle catene da parte di telomerasi. Tutti questi enzimi, solubili nel nucleoplasma, interagiscono con i substrati polinucleotidici, la cui complessa struttura è organizzata da proteine istoniche e di matrice nucleare, per formare nucleosomi, *loop* e domini cromatinici. Alcuni complessi proteici intervengono direttamente nei processi di sintesi del DNA, quali le proteine che legano i filamenti singoli (*single-strand binding protein*, SSBP) e la proteina iniziatrice (**Fig. 1.1 B**).

La trascrizione dei diversi tipi di **acidi ribonucleici** (*ribonucleic acid*, RNA) è mediata da diverse **RNA polimerasi**: RNA polimerasi I per gli RNA ribosomiali, RNA polimerasi II per i precursori degli mRNA (*messenger RNA*) e RNA polimerasi III per i piccoli RNA, compresi i tRNA (*transfer RNA*) (**Fig. 1.1 C**). La polimerizzazione dei nucleotidi avviene in direzione 5' Δ 3' e richiede un'estremità 3' libera. Il riconoscimento del tratto di DNA da trascrivere da parte delle RNA polimerasi è determinato dal sito promotore, una specifica sequenza posta a cavallo del sito di inizio e di elementi di controllo, che si trova a monte o anche a valle del sito stesso e a cui si legano proteine appartenenti alla classe dei **fattori di trascrizione**. Nel caso della trascrizione, quindi, la sintesi dei polinucleotidi non è esclusi-

I meccanismi di **biosintesi delle macromolecole** presenti nelle cellule degli organismi eucariotici si sono evoluti in maniera tale per cui risultano strettamente interdipendenti. Tuttavia, alcune caratteristiche predominano in ciascuna classe di biopolimeri. Nel **DNA** e negli **RNA**, i nucleotidi (monomeri) sono polimerizzati a opera di enzimi proteici (**polimerasi**) in presenza di polinucleotidi che fungono da stampo e/o da innesco.



vamente mediata dagli enzimi polimerasici, ma richiede una serie di interazioni proteina-proteina, che modulano l'efficienza del processo trascrizionale, oltre alla sua specificità.

Sintesi delle proteine

La polimerizzazione degli aminoacidi per formare polipeptidi e proteine è un tipo di biosintesi peculiare: utilizza un codice, cioè una convenzione tra sistemi diversi, che consente l'**appaiamento tra tRNA e aminoacidi** necessita dell'intervento di un organello citoplasmatico, il **ribosoma**, ed è effettuata sotto **controllo genico**.

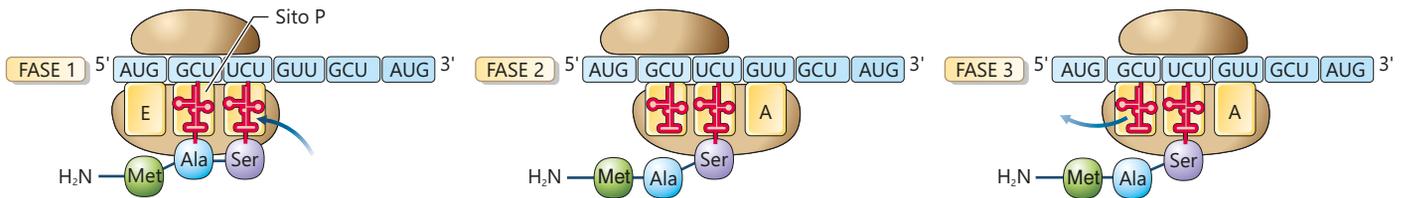
La peculiarità dei tRNA consiste nell'adozione di una convenzione di tipo linguistico, un "codice", per cui ogni tRNA lega uno specifico aminoacido, ma, al contempo, ogni tRNA riconosce una o più sequenze (codoni) di un mRNA, specifiche per quel particolare aminoacido. Soltanto in questa fase si ha l'intervento dell'enzima aminoacil-tRNA sintetasi, che ha il compito di fare corrispondere il linguaggio degli RNA con il linguaggio delle proteine.

Gli aminoacil-tRNA sono i monomeri che possono essere utilizzati per la polimerizzazione di una catena polinucleotidica; ciò comporta la formazione di legami peptidici tra residui aminoacidici. Questa reazione di polimerizzazione richiede l'intervento di un'attività enzimatica di tipo peptidiltran-

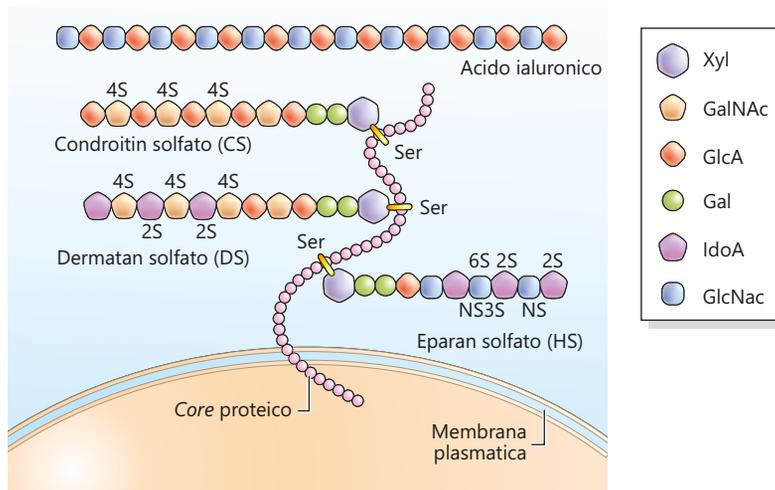
1.2

Sintesi delle macromolecole

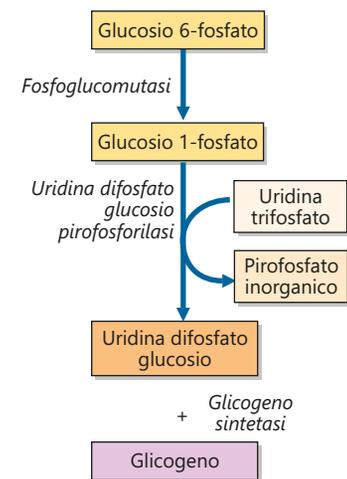
La **sintesi proteica**, catalizzata da organelli (**ribosomi**) richiede la partecipazione di **RNA messaggero** ed **RNA transfer**, per selezionare singoli aminoacidi. La sintesi dei **polisaccaridi** è un processo catalizzato da enzimi solubili e/o legati a membrane, la cui specificità è modulata dal substrato.



A. Sintesi delle proteine. Tale sintesi richiede, oltre al *pool* di aminoacidi, i tRNA che, sulla base di una convenzione (codice genetico), li individuano tramite l'anticodone e li collocano in siti specifici presenti nel ribosoma, in corrispondenza del codone presente sull'mRNA. Nella figura sono rappresentate alcune fasi del processo di sintesi nelle quali la catena polipeptidica si accresce di un aminoacido (Ser).



B. Glicosaminoglicani (GAG). Sono costituiti da sequenze ripetute di unità disaccaridiche (in colore). A eccezione dell'acido ialuronico, gli altri GAG danno origine a complessi proteoglicanici, legandosi a un *core* proteico in corrispondenza di un residuo di serina.



C. Sintesi del glicogeno. È una tipica sintesi enzimatica, nella quale gli enzimi sono solubili nel citosol e la cui specificità è mediata dal substrato, rappresentato da catene di glicogeno. Gli enzimi sono riportati in *corsivo*.

sferasi posseduta dall'rRNA 28S (*ribosomal RNA 28S*) della subunità maggiore del ribosoma, che quindi funziona come un *ribozima*.

L'attività di biosintesi di una catena proteica richiede l'intervento del **ribosoma** (Fig. 1.2 A; ➔ Cap. 3, *Ribosoma e proteasoma*), un organello la cui struttura integrata di rRNA e proteine consente l'interazione sterica tra due aminoacil-tRNA e un mRNA. Un altro compito essenziale del ribosoma è la traslocazione, cioè lo spostamento, codone per codone, dell'mRNA in direzione 5' → 3', mentre il peptidil-tRNA si sposta dal sito P al sito A e il tRNA scarico viene liberato dal sito E.

La peculiarità del processo di biosintesi delle proteine è la sua dipendenza dal **controllo genico**; infatti, la sequenza degli aminoacidi viene dettata dalla sequenza di una mole-

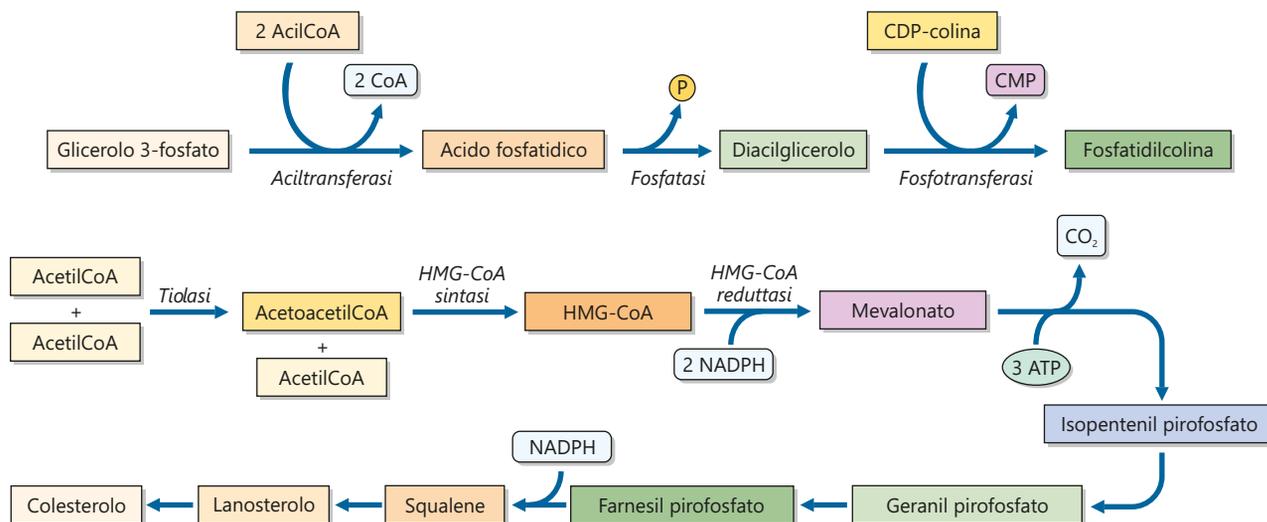
cola stampo, l'mRNA, che è stato trascritto da una sequenza genica.

Sintesi dei polisaccaridi

I polisaccaridi sono tipici biopolimeri, a struttura relativamente semplice, costituiti da un numero molto elevato di omopolimeri o eteropolimeri, a catena lineare o ramificata (Fig. 1.2 B).

A titolo di esempio, la sintesi del **glicogeno**, biopolimero ramificato del glucosio, ha inizio nel citosol a partire da glucosio 6-fosfato che viene convertito a glucosio 1-fosfato (1P) da parte di una fosfoglucomutasi. Il glucosio 1P, a opera della

La **biosintesi dei lipidi complessi** è mediata da **enzimi**, solo in parte solubili, ma prevalentemente legati a membrane, la cui formazione è mediata da interazioni sia idrofobiche (tra i lipidi) sia idrofiliche (con proteine e polisaccaridi).



D. Sintesi dei lipidi. In alto, tappe della sintesi della fosfatidilcolina. In basso, la sintesi del colesterolo ha inizio nel mitocondrio e poi avviene in gran parte a opera di enzimi localizzati sulla faccia citosolica delle membrane del reticolo endoplasmatico. Gli enzimi sono riportati in corsivo. ATP, adenosin trifosfato; CDP, citidina difosfato; CMP, citidina monofosfato; CO₂, anidride carbonica; HMG-CoA, 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A; NADPH, nicotinamide adenin dinucleotide fosfato.

uridina difosfato glucosio pirofosforilasi, si unisce all'uridina trifosfato (UTP) e, dopo liberazione di pirofosfato inorganico (PP_i), origina uridina difosfato glucosio (UDP-glucosio) che, in una reazione catalizzata dalla glicogeno sintetasi, si aggrega a catene preesistenti di glicogeno (Fig. 1.2 C). La sintesi, quindi, è una tipica sintesi enzimatica, nella quale gli enzimi sono solubili nel citosol e la cui specificità è mediata dal substrato, rappresentato da catene di glicogeno, che quindi non viene mai completamente degradato.

Sintesi dei lipidi

I lipidi complessi (fosfolipidi, glicolipidi e colesterolo) possono essere considerati macromolecole, in quanto, sebbene singolarmente siano di basso peso molecolare, nella cellula si aggregano per formare complessi funzionali.

La prima tappa della sintesi dei **fosfolipidi** è comune a quella dei trigliceridi. Infatti, due molecole di acidi grassi attivati (acilCoA) si legano al glicerolo 3-fosfato (derivante dall'idrolisi lipidica o dalla glicolisi), formando l'acido fosfatidico che, defosforilato, si trasforma in 1,2-diacilglicerolo. La successiva aggiunta di un altro acido grasso, a opera della glicerolo 3-fosfato aciltransferasi, porta alla sintesi di trigliceridi, che costituiscono la principale forma di lipidi di riserva, trasportati come complessi lipoproteici o lipoprotei-

ne a densità molto bassa (*very-low-density lipoprotein*, VLDL). Per la sintesi dei fosfolipidi, invece, l'1,2-diacilglicerolo rimane incorporato nella faccia citosolica della membrana del reticolo e, a opera di un enzima legato al reticolo, la colina fosfotransferasi, viene convertito in fosfatidilcolina. Quindi, la sintesi della fosfatidilcolina avviene grazie a tre enzimi, aciltransferasi, fosfatasi e fosfotransferasi, localizzati sulla membrana del reticolo (Fig. 1.2 D). Gli altri fosfolipidi, caratterizzati da un aminoalcol diverso dalla colina (etanamina, serina, inositolo), vengono prodotti per interconversione.

Nel reticolo avviene anche la sintesi enzimatica degli **sfin-golipidi**, nei quali non è presente il glicerolo, ma l'aminoalcol sfingosina che, legandosi con un acido grasso tramite un gruppo aminico, forma la ceramide. La ceramide, trasferita alle membrane del complesso di Golgi, serve da precursore sia dei glicosfingolipidi sia della sfingomieline, che si trovano esposti verso l'esterno della cellula, ove possono fungere da siti di riconoscimento; in particolare, i determinanti dei gruppi sanguigni umani A, B e 0 sono glicosfingolipidi.

Anche la sintesi del **colesterolo** avviene in gran parte a opera di enzimi localizzati sulla faccia citosolica delle membrane del reticolo endoplasmatico (cfr. Fig. 1.2 D). La sintesi ha inizio nel mitocondrio, mentre le fasi finali sono catalizzate da enzimi della membrana del reticolo, ove la molecola del colesterolo viene assemblata assieme ai fosfolipidi.

AUTOASSEMBLAGGIO

Le macromolecole polimeriche danno origine a organizzazioni sopramolecolari e a organelli; questi livelli superiori di organizzazione si raggiungono tramite meccanismi di *autoassemblaggio* (Fig. 1.3). Una volta completato il processo di sintesi delle macromolecole, l'acquisizione di livelli superiori di organizzazione tridimensionale non richiede energia o informazione, ma avviene spontaneamente o con l'assistenza di **chaperon molecolari** che hanno il compito di assistere il processo di autoassemblaggio, bloccando la formazione di strutture non corrette.

Il principio basilare che regola l'attività biologica delle macromolecole è fondato sulle interazioni steriche e quindi sull'acquisizione di una struttura tridimensionale.

Una complessa struttura tridimensionale caratterizza gli RNA ribosomiali nei quali regioni a doppia elica si alternano

ad anse a vario raggio di curvatura nelle quali i nucleotidi non possono formare legami tra di loro, ma, tramite legami deboli, con strutture compatibili di proteine ribosomiali.

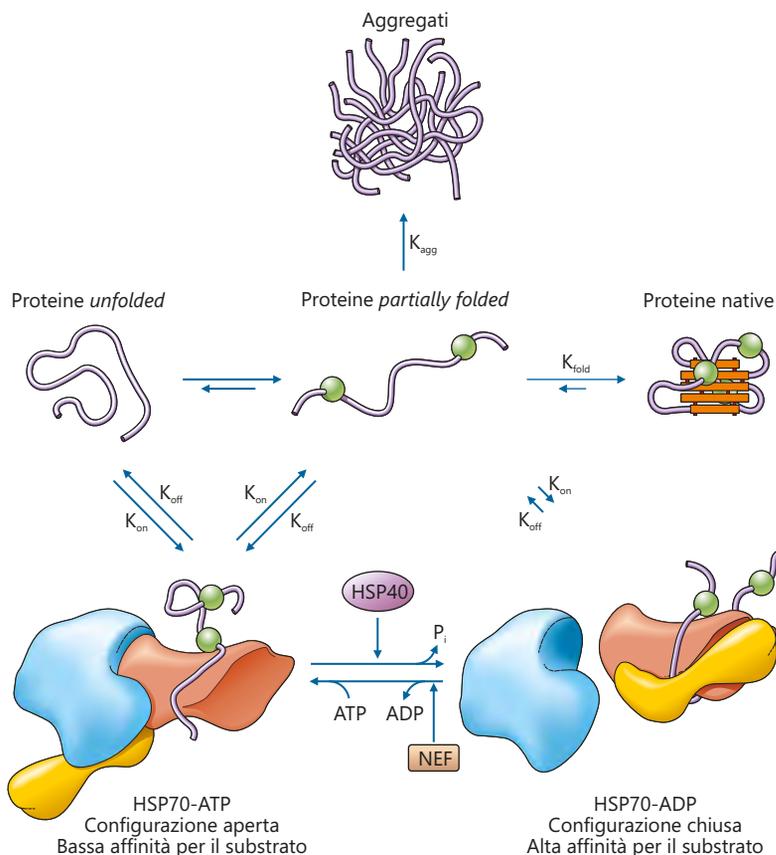
Nel caso delle **proteine**, l'assemblaggio sequenziale degli aminoacidi porta alla formazione di polipeptidi che, per acquisire il rango di proteina, devono assemblarsi e assumere la corretta struttura tridimensionale. Il meccanismo di autoassemblaggio di una proteina può avvenire solo in un mezzo con caratteristiche chimico-fisiche idonee, in assenza delle quali la proteina non assume la sua conformazione tridimensionale **nativa** ma può risultare **denaturata**, ossia priva del corretto ripiegamento tridimensionale (➔ **Approfondimento online Ripiegamento (folding) delle proteine**).

L'assunzione della struttura funzionale da parte di una proteina neosintetizzata è quindi un processo spontaneo; tuttavia, la partecipazione di agenti chimici esterni (ossidanti/riducenti) è indispensabile affinché si formino legami cova-

1.3

Meccanismi di autoassemblaggio

Le macromolecole polimeriche, una volta sintetizzate e rilasciate nel citosol, sono in grado di dare origine a strutture sopramolecolari o a organelli, tramite meccanismi di **autoassemblaggio**. Per assumere le definitive strutture (terziaria e quaternaria) le proteine possono richiedere l'intervento di **chaperon molecolari**. Il processo prevede una serie di **ripiegamenti (folding)** soggetti a meccanismi di controllo, che portano all'eliminazione dei complessi non correttamente ripiegati.



A. Ciclo delle chaperonine HSP70. Le attività delle HSP70 sono dovute a due siti: attività ATPasica posta al dominio N-terminale e legame al substrato posto al C-terminale. Proteine *unfolded* o *partially folded* (nascenti o denaturate da stress) che espongono segmenti peptidici idrofobici si legano a una HSP70 che lega ATP (configurazione aperta; bassa affinità per il substrato) tramite cofattori. L'idrolisi di ATP porta a chiusura del dominio di legame al peptide e a uno stretto legame al substrato (configurazione chiusa; alta affinità per il substrato). La dissociazione di ADP da parte di fattori di scambio di nucleotidi (NEF) consente la ripetizione del ciclo. Un nuovo attacco di ATP consente il rilascio del peptide e a uno stretto legame al substrato (configurazione chiusa; alta affinità per il substrato). La dissociazione di ADP da parte di fattori di scambio di nucleotidi (NEF) consente la ripetizione del ciclo. Un nuovo attacco di ATP consente il rilascio del peptide e a uno stretto legame al substrato (configurazione chiusa; alta affinità per il substrato). Se il processo non risulta efficace, le proteine *partially folded* danno origine ad aggregati, che sono destinati alla ubiquitinazione e al proteasoma.

lenti, quali i ponti disolfuro. La maggior parte delle proteine è costituita da più subunità e, in questi casi, la partecipazione di chaperon molecolari risulta essenziale per l'acquisizione della struttura nativa (**autoassemblaggio assistito**).

Le **proteine chaperon** più comuni appartengono a due famiglie: HSP60 e HSP70 (*heat-shock protein* a pesi molecolari rispettivamente di 60.000 o 70.000 Da) (cfr. **Fig. 1.3 A**). Specifiche HSP sono localizzate nel reticolo endoplasmatico e nei mitocondri.

Ogni processo di assemblaggio avviene in modo gerarchico (**gerarchia di assemblaggio**): monomeri identici polimerizzano spontaneamente generando polimeri dotati di struttura tridimensionale, capaci di aggregarsi in unità multimeriche così da acquisire maggiore stabilità termodinamica. Nel caso di strutture complesse, ciò assicura un margine di errore e, quindi, di scarto delle componenti molto inferiore rispetto a un meccanismo unico di assemblaggio. Si calcola, infatti, che,

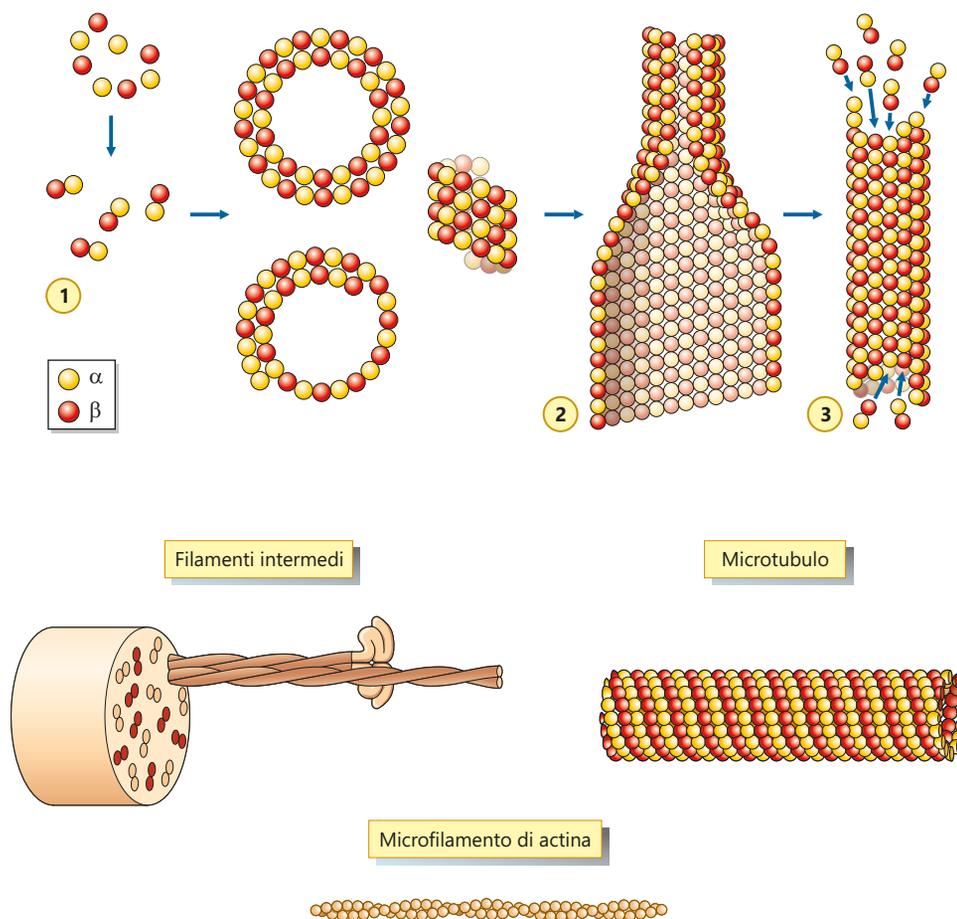
a parità di percentuale d'errore (per esempio, l'1%), un processo che richiede cento passaggi, se eseguito gerarchicamente scomponendolo in tappe, ciascuna delle quali preveda dieci passaggi e relativi controlli di qualità finale, comporta un tasso di errore finale del 10%, mentre se eseguito sequenzialmente, con controllo di qualità solo al termine, comporta un tasso di errore finale del 63%.

L'energia ricavata dall'idrolisi dei legami chimici degli alimenti viene immagazzinata come energia di legame chimico in una piccola serie di "**molecole trasportatrici**" attivate che contengono uno o più legami covalenti ricchi di energia. Le molecole trasportatrici più importanti sono ATP, NADH (nicotinamide adenin dinucleotide ridotto) e NADPH (nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotto). Questi trasportatori conservano energia in una forma facilmente intercambiabile, sia come un gruppo chimico facilmente trasferibile (ATP) sia come elettroni ad alta energia (NADH e NADPH).

Superaggregati di proteine e altre macromolecole utilizzano meccanismi di autoassemblaggio per dare origine a strutture complesse quali gli elementi costitutivi del **citosteleto** (microtubuli, filamenti intermedi, filamenti contrattili) e organelli (ribosomi, corpi nucleari).

B. Autoassemblaggio del citosteleto: esempi.

In *alto*, assemblaggio dei microtubuli: **1**, dimeri di tubulina α e β si associano a formare strutture intermedie (anelli doppi, spirali e pile di anelli), che aprendosi (**2**) formano i protofilamenti; **3**, questi si uniscono fianco a fianco a formare una lamina che in seguito, arrotolandosi su se stessa, forma un nucleo di polimerizzazione che si allunga, nelle due direzioni, per aggiunta di dimeri. La capacità di polimerizzare e depolimerizzare nuove subunità alle estremità conferisce al complesso una notevole plasticità, mentre le interazioni laterali gli attribuiscono una forte stabilità termodinamica. In *basso*, la resistenza dei filamenti intermedi, formati da interazioni laterali tra i segmenti ad α -elica dei protofilamenti, è maggiore di quella dei microtubuli, nei quali le interazioni laterali avvengono tra le subunità globulari dei tredici protofilamenti, o di quella dei microfilamenti di actina, nei quali le interazioni laterali si manifestano tra le subunità globulari di due protofilamenti.



CONCLUSIONI

Rimangono molte incertezze su quali meccanismi fisico-chimici abbiano portato alla comparsa di **complessi macromolecolari** capaci di autoriprodursi, accrescersi e selezionarsi sulla base delle pressioni ambientali. Tuttavia, alcuni principi emergono la cui validità è stata comprovata sperimentalmente. Le principali caratteristiche delle macromolecole biologiche, la **polimerizzazione** e l'**autoassemblaggio**, hanno potuto emergere nel momento in cui si sono determinate le condizioni per la comparsa di una **proteocellula**, costituita da un microambiente solo parzialmente separato dal macroambiente circostante, in grado di esercitare un controllo selettivo fra polimeri molecolari in accrescimento al suo interno, e l'ingresso o l'espulsione di altre componenti molecolari.

Nelle cellule procariotiche ed eucariotiche note, tale funzione è esercitata dalle **membrane**, la cui complessa composizione chimica (lipidi complessi, proteine recettoriali ed enzi-

matiche, polisaccaridi complessi) e organizzazione strutturale sono il frutto di alcuni miliardi di anni di processi evolutivi. In ogni caso, anche la formazione di una membrana primitiva si è basata sui meccanismi fisico-chimici che governano la formazione dei polimeri e la loro capacità di autoassemblarsi.

Oltre ai polinucleotidi ad attività catalitica (ribozimi), i lipidi complessi hanno potuto evolversi per fornire le basi alla comparsa di una proteocellula, basandosi esclusivamente sulle proprie caratteristiche chimico-fisiche (idrofobicità) in grado di dare origine ad aggregati (micelle, monostrati, doppi strati) nei quali altri complessi macromolecolari potessero temporaneamente sfuggire all'ambiente e, quindi, al destino termodinamicamente inevitabile della perdita di complessità strutturale. Le membrane biologiche, membrana plasmatica e membrane che delimitano il comparto vescicolare cellulare che, negli Eucarioti, comprendono anche il dominio nucleare, rappresentano il frutto di questo processo evolutivo.

CONCETTI CHIAVE

- ❖ L'**origine** delle **macromolecole** e della **cellula** rappresenta uno dei problemi irrisolti della ricerca, anche se alcune tra le ipotesi formulate, sottoposte a verifiche sperimentali, hanno dimostrato la possibilità che composti organici si possano formare, in condizioni estreme analoghe a quelle di un ambiente terrestre in evoluzione, partendo da sostanze inorganiche.
- ❖ Le ipotesi attualmente più accreditate, sulla base di analisi sperimentali, suggeriscono che polimeri organici (polipeptidi e acidi nucleici) possano essersi formati a opera dell'**attività catalitica** di superfici cristalline **di minerali** in condizioni di alta temperatura.
- ❖ Un ruolo fondamentale nell'evoluzione delle macromolecole è rappresentato dalla capacità di alcuni **RNA** di assumere configurazioni che consentono loro di agire da **catalizzatori** (ribozimi), favorendo alcune reazioni, compresa la propria replicazione (autoreplicazione).
- ❖ Gli **enzimi** legano i **substrati** a una regione della molecola chiamata sito di legame con un meccanismo "chiave-serratura" e li modificano nel vicino sito catalitico.
- ❖ I **meccanismi di biosintesi** sono diversi per i quattro tipi di **macromolecole biologiche**: acidi nucleici, polisaccaridi, proteine e lipidi complessi.
- ❖ Gran parte dei complessi macromolecolari svolge la propria attività grazie all'assunzione di una complessa **organizzazione tridimensionale**, realizzata tramite meccanismi di autoassemblaggio e interazioni spontanee, spesso favorite da altri componenti molecolari (chaperon), che bloccano la formazione di strutture non corrette. I **meccanismi di autoassemblaggio**, basati principalmente su interazioni non covalenti, si realizzano a livello di singole macromolecole, quali le proteine, aggregati proteici, quali i capsidi virali, e strutture citoplasmatiche complesse, quali microfilamenti e microtubuli, costituite esclusivamente da proteine, o miste, quali membrane e ribosomi.

MEMBRANA CELLULARE

Individualità cellulare e scambi con l'ambiente

Le cellule eucariotiche sono delimitate da una *membrana cellulare* o **membrana plasmatica**, che rappresenta l'interfaccia con l'ambiente (Fig. 2.1). A livello della membrana plasmatica, sono presenti recettori per ioni, ormoni e macromolecole che condizionano le risposte metaboliche della cellula. Attraverso la membrana plasmatica (o plasmalemma) avvengono scambi di materiali (ossigeno, anidride carbonica, monossido d'azoto, ioni, secreti, nutrienti) essenziali per l'omeostasi della cellula.

Per osservare la membrana plasmatica, il cui spessore è di 5-10 nm, è necessaria la risoluzione del microscopio elettronico. Dopo *fissazione con tetrossido di osmio*, la membrana plasmatica appare come una struttura trilaminare, le cui due lamine esterne sono elettrondense, mentre la lamina intermedia risulta elettrontrasparente (cfr. Fig. 2.1 B). Poiché tutte le membrane di una cellula, perinucleari o citoplasmatiche, presentano il medesimo aspetto, la struttura trilaminare è stata definita **membrana unitaria**. Gli strati elettrondensi esterno e interno della membrana plasmatica coincidono con due superfici polari (idrofile) orientate rispettivamente verso l'ambiente acquoso intracellulare ed extracellulare. Lo strato più chiaro interno corrisponde a una regione idrofobica. La struttura della membrana plasmatica è costituita da due strati di fosfolipidi, ciascuno orientato con teste polari verso l'esterno (idrofiliche) e code idrofobiche verso l'interno (regione chiara). Questa disposizione conferisce la massima stabilità al duplice foglietto (*bilayer*) di fosfolipidi, poiché le catene aciliche interposte (idrofobiche) degli acidi grassi non giungono a diretto contatto con l'acqua (cfr. Fig. 2.1 A).

Un aspetto delle membrane solo in apparenza diverso da quello descritto, si ottiene sottoponendo campioni a congelamento e frattura (*criofrattura*) descritto nella **figura 2.1 C**. Infatti l'assenza di acqua nella regione tra i due foglietti lipidici porta, a seguito di un processo di congelamento, alla formazione di un piano di clivaggio (taglio) del campione e alla separazione delle due facce della membrana, la faccia P o protoplasmatica (rivolta verso il citoplasma) e la faccia E o esoplasmatica, rivolta verso l'ambiente esterno. In altre parole, con questa metodica è possibile separare i due foglietti del doppio strato di fosfolipidi ed esaminare in microscopia elettronica a trasmissione la regione corrispondente allo strato elettrontrasparente osservabile nelle sezioni di membrana. Si evidenziano così numerose strutture globulari discrete disperse nelle

superfici costituite dai due foglietti lipidici. Le particelle globulari corrispondono a proteine che attraversano il doppio strato lipidico (cfr. Fig. 2.1 C).

Il **modello a mosaico fluido** (cfr. Fig. 2.1 D) delle membrane cellulari si basa sull'assunzione che il duplice foglietto fosfolipidico sia fluido. In questo modo sia le molecole lipidiche che lo costituiscono sia le proteine inserite nel duplice foglietto lipidico (cfr. Fig. 2.1 E) sono libere di muoversi nel piano della membrana, se non vengono vincolate da interazioni con elementi del citoscheletro. Le membrane così formate sono continue, flessibili, mutano di forma in relazione alle necessità, mantengono una differenza di potenziale elettrico tra le due superfici e possono autoassemblarsi o autoripararsi. Le proteine che si associano al *bilayer* lipidico possono essere *proteine transmembrana* (integrali), che trapassano da parte a parte il duplice foglietto con la loro porzione formata da una ventina di aminoacidi idrofobici che interagiscono con le catene non polari dei fosfolipidi, o *proteine periferiche*, che si associano ai versanti interno ed esterno della membrana.

Alle proteine integrali e ai lipidi sono inoltre legati gruppi oligosaccaridici che, sul lato esterno della membrana, formano il glicocalice.

LIPIDI DI MEMBRANA

I lipidi di membrana sono *glicerofosfolipidi*, *sfingolipidi* e *colesterolo* e condividono la caratteristica di essere **molecole anfipatiche**, presentano cioè un gruppo atomico polare (idrofilico) e uno apolare (idrofobico).

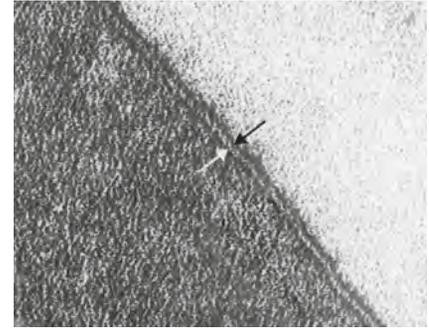
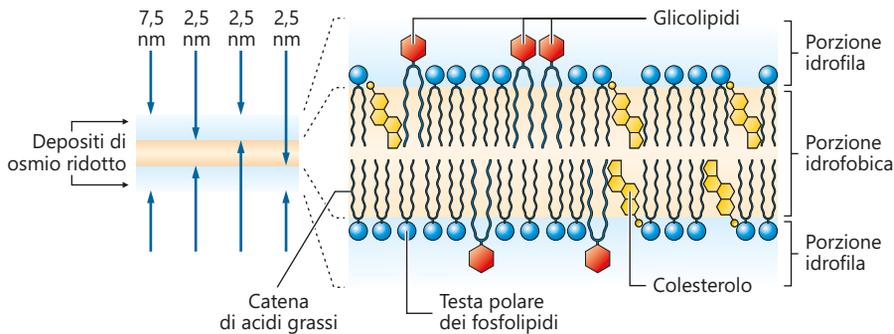
I lipidi dissolti in un solvente organico, in un ambiente acquoso, tendono a formare un monostrato. La deduzione che, nelle membrane biologiche, i lipidi costituiscano invece **doppi strati lipidici** (cfr. Fig. 2.1 E) è derivata da valutazioni quantitative che mostrano come l'area di una superficie ricoperta da lipidi estratti da una membrana biologica sia la metà di quella attesa se questi si organizzassero a formare un singolo strato.

Il cambiamento di stato da liquido a cristallino di un duplice foglietto viene definito *transizione di fase*; la temperatura alla quale questa transizione si verifica diminuisce con il ridursi della lunghezza delle catene aciliche e del numero di doppi legami dei fosfolipidi e con l'aumentare della percentuale di colesterolo, che è una molecola rigida che riduce la

2.1

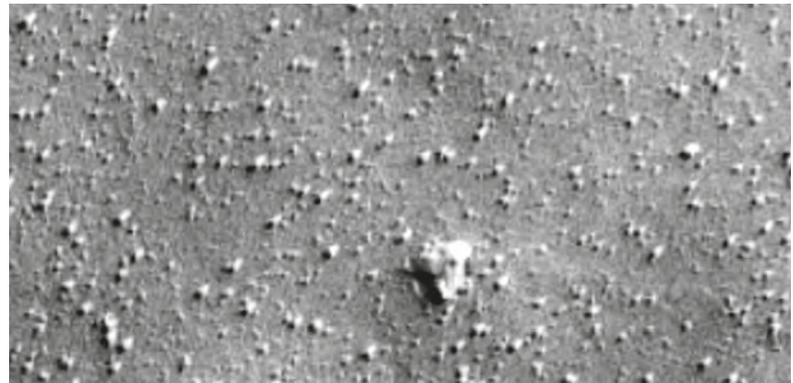
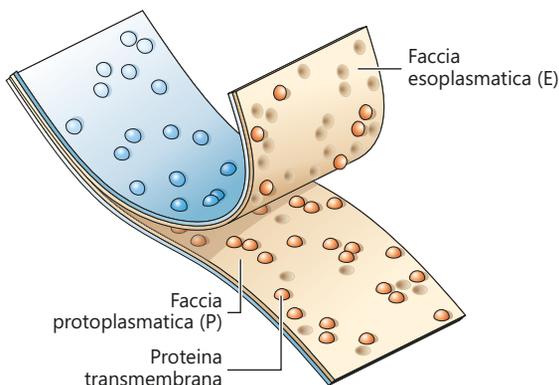
Membrana plasmatica

La **membrana plasmatica** che delimita ogni cellula e presiede agli scambi tra citosol e ambiente presenta una struttura molecolare simile a quella delle membrane che delimitano il comparto vescicolare endocellulare e degli organelli (involucro nucleare, reticolo endoplasmatico, complesso di Golgi, vescicole di trasporto, lisosomi, mitocondri), ma anche alcune caratteristiche peculiari (glicocalice, citoscheletro di membrana).



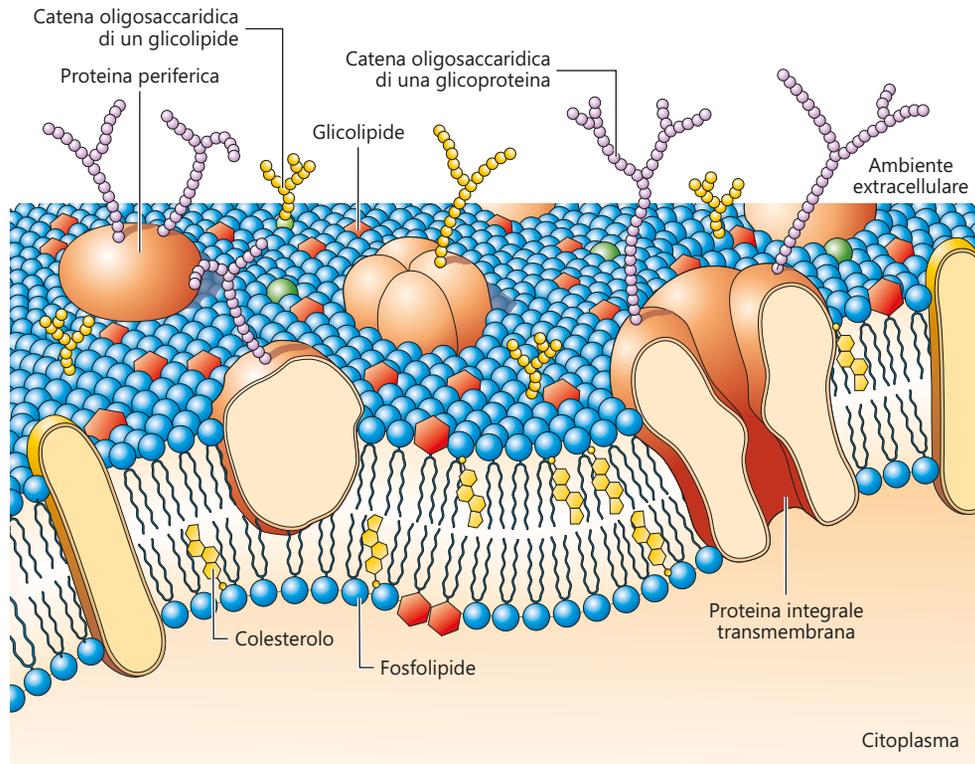
A. Membrana plasmatica: struttura trilaminare (membrana unitaria) osservata in sezione. Le teste polari idrofile dei fosfolipidi sono dirette verso la faccia, esterna o interna, della membrana, a diretto contatto con la rispettiva fase acquosa, mentre le catene idrofobiche degli acidi grassi dei fosfolipidi sono racchiuse nel mezzo, senza alcun contatto con l'acqua. Le molecole di colesterolo sono disperse nel duplice foglietto fosfolipidico.

B. Membrana plasmatica dopo fissazione con tetrossido di osmio. Microfotografia al TEM di una sezione della superficie di un eritrocito, in cui è visibile la membrana unitaria trilaminare con le due linee scure (elettrondense) che racchiudono una banda chiara (elettrontrasparente). La tipica colorazione trilaminare è dovuta all'osmio ridotto usato nella preparazione dei campioni, che si lega alle teste polari idrofile dei fosfolipidi dei foglietti esterno e interno, ma non alle catene idrofobiche interposte degli stessi fosfolipidi. Il materiale granulare irregolare visibile sulla superficie esterna della membrana è il glicocalice, formato da oligosaccaridi legati a fosfolipidi e a proteine. I componenti del glicocalice sono importanti per il riconoscimento cellulare, la determinazione dei gruppi sanguigni, il legame specifico tra ligandi e recettori e per l'assorbimento e il rilascio di svariate molecole (TEM; $\times 100.000$).



C. Membrana plasmatica dopo criofrattura. A sinistra, aspetto della membrana unitaria osservata con la tecnica della criofrattura. Quando una cellula viene sottoposta a congelamento e frattura (criofrattura) spesso il piano di clivaggio interessa la zona centrale idrofoba della membrana. Osservando al microscopio elettronico a trasmissione (TEM) la replica del piano di frattura ottenuta mediante ombreggiatura con metalli pesanti, si notano numerose particelle globulari. La maggioranza delle particelle che protrudono dalla membrana sono proteine o aggregati di proteine che rimangono aderenti al foglietto della membrana adiacente al citoplasma (faccia protoplasmatica), in quanto ancorate a componenti del citoscheletro. Un minor numero di particelle resta aderente al foglietto esterno della membrana (faccia esoplasmatica). A ogni particella proteica che sporge da una delle due superfici di clivaggio corrisponde una depressione sulla superficie opposta. A destra, microfotografia al TEM di una replica dopo ombreggiatura di membrana di un fibroblasto dopo criofrattura. Le particelle che protrudono dal piano di clivaggio sono proteine di membrana (faccia protoplasmatica).

Una delle proprietà della membrana plasmatica, la **fluidità**, che consente alle strutture proteiche di muoversi nel contesto della superficie cellulare, è dovuta alla **struttura a doppio strato lipidico** che, a temperature fisiologiche, risulta fluido. Ciò consente alle componenti proteiche di membrana (recettori, molecole di adesione, canali semipermeabili) di essere posizionate nei distretti funzionali a opera delle componenti citoscheletriche. Variazioni nella composizione lipidica influiscono sulla fluidità della membrana stessa.



D. Modello a mosaico fluido. La membrana plasmatica è costituita da un duplice foglietto fosfolipidico nel quale sono inserite stabilmente proteine integrali capaci di movimenti laterali, mentre varie proteine periferiche si legano alle superfici interna ed esterna della membrana. Le proteine transmembrana (integrali) trapassano da parte a parte il duplice foglietto: la loro porzione intramembranosa è formata da una ventina di aminoacidi idrofobici che interagiscono con le catene non polari dei fosfolipidi. Sia le proteine integrali sia i lipidi sono legati a gruppi oligosaccaridici che sul lato esterno della membrana formano il glicocalice.

E. Duplice foglietto fosfolipidico della membrana plasmatica. Quando i fosfolipidi sono dissolti in un solvente organico, come l'esano, e poi stesi sopra una superficie acquosa, si dispongono con le loro teste polari all'interfaccia con l'acqua e le loro code idrofobiche rivolte all'aria, formando così un monostrato. Con la vasca di Langmuir e il metodo descritto, è possibile misurare l'area della superficie che i fosfolipidi estratti dalla membrana di una cellula coprirebbero. Si è così dimostrato che le membrane dei globuli rossi contengono fosfolipidi in quantità sufficiente a formare un doppio foglietto.

