

BIOLOGIA

CAPITOLO 1 La chimica dei viventi

- 1.1 • Bioelementi
- 1.2 • Importanza biologica delle interazioni deboli
- 1.3 • Proprietà dell'acqua
- 1.4 • Le molecole organiche degli organismi viventi e loro funzioni (zuccheri, lipidi, proteine, acidi nucleici)
- 1.5 • Ruolo degli enzimi
- 1.6 • Regolazione dell'attività biologica delle proteine

CAPITOLO 2 La cellula come base della vita

- 2.1 • Teoria cellulare
- 2.2 • Dimensioni cellulari
- 2.3 • Microscopi
- 2.4 • Cellula procariotica ed eucariotica
 - 2.4.1 • Cellula procariotica
 - 2.4.2 • Cellula eucariotica
 - 2.4.3 • Differenze tra cellula procariotica ed eucariotica
 - 2.4.4 • Differenze tra cellula vegetale e animale
- 2.5 • Membrana cellulare e sue funzioni
 - 2.5.1 • Struttura della membrana
 - 2.5.2 • Funzioni della membrana
 - 2.5.3 • Trasporto attraverso la membrana
- 2.6 • Strutture cellulari e loro specifiche funzioni
 - 2.6.1 • Nucleo, citoplasma, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi, mitocondri, lisosomi, altri organuli
 - 2.6.2 • Citoscheletro
 - 2.6.3 • Matrice extracellulare
 - 2.6.4 • Giunzioni cellulari
- 2.7 • Riproduzione cellulare: mitosi e meiosi. Corredo cromosomico
 - 2.7.1 • Ciclo cellulare
 - 2.7.2 • Mitosi e meiosi
 - 2.7.3 • Corredo cromosomico
- 2.8 • Tessuti animali
 - 2.8.1 • Tessuto epiteliale
 - 2.8.2 • Tessuto connettivo
 - 2.8.3 • Tessuto muscolare
 - 2.8.4 • Tessuto nervoso

CAPITOLO 3 Bioenergetica

- 3.1 • La valuta energetica delle cellule: ATP
- 3.2 • Le ossido-riduzioni biologiche e i coenzimi delle ossido-riduzioni: NAD e FAD
- 3.3 • Fotosintesi
 - 3.3.1 • Le reazioni della fase luminosa
 - 3.3.2 • Le reazioni della fase oscura
- 3.4 • L'utilizzazione della materia e dell'energia da parte degli organismi eterotrofi
 - 3.4.1 • Le fermentazioni e la glicolisi
 - 3.4.2 • La respirazione cellulare

3.4.3 • La fosforilazione ossidativa

3.4.4 • Ruolo dei mitocondri nelle ossidazioni cellulari

CAPITOLO 4 Riproduzione ed ereditarietà

4.1 • Cicli vitali

4.2 • Riproduzione asessuata e sessuata

4.2.1 • Conseguenze genetiche della meiosi

4.2.2 • Gametogenesi

4.2.3 • Fecondazione

4.3 • Genetica mendeliana

4.3.1 • Terminologia genetica

4.3.2 • Leggi di Mendel

4.3.3 • Interazione tra alleli (dominanza completa, incompleta, codominanza)

4.3.4 • Reincrocio

4.3.5 • Alleli multipli

4.3.6 • Geni associati e geni indipendenti

4.3.7 • Crossing-over e ricombinazione

4.4 • Genetica classica

4.4.1 • Teoria cromosomica dell'ereditarietà

4.4.2 • Cromosomi sessuali

4.4.3 • Determinazione del sesso

4.4.4 • Eredità legata al sesso

4.4.5 • Mappe cromosomiche

4.5 • Genetica molecolare

4.5.1 • Dogma centrale della biologia

4.5.2 • DNA

4.5.3 • Duplicazione del DNA

4.5.4 • DNA e geni

4.5.5 • Ipotesi un gene-un enzima

4.5.6 • Il DNA dei procarioti

4.5.7 • Il cromosoma degli eucarioti

4.5.8 • RNA

4.5.9 • Trascrizione

4.5.10 • Maturazione dell'RNA

4.5.11 • Ribosomi

4.5.12 • tRNA

4.5.13 • Sintesi proteica (traduzione)

4.5.14 • Modificazioni post-traduzionali, *foldinge* degradazione delle proteine

4.5.15 • Codice genetico

4.5.16 • Regolazione dell'espressione genica

4.6 • Mutazioni

4.6.1 • Mutazioni geniche

4.6.2 • Mutazioni cromosomiche

4.6.3 • Mutazioni genomiche

4.7 • Genetica umana

4.7.1 • Alberi genealogici

4.7.2 • Trasmissione dei caratteri monofattoriali

4.7.3 • Gruppi sanguigni

4.7.4 • Malattie ereditarie

4.7.5 • Caratteri multifattoriali

4.8 • Le nuove frontiere della genetica: DNA ricombinante e sue applicazioni

4.8.1 • Clonaggio di un gene

4.8.2 • PCR

4.8.3 • Alcune applicazioni della tecnologia del DNA ricombinante

4.8.4 • Ingegneria genetica e biotecnologie

CAPITOLO 5 Eredità e ambiente

5.1 • Le teorie evolutive

5.1.1 • Teoria di Lamarck

5.1.2 • Teoria di Darwin

5.1.3 • Prove dell'evoluzione

5.2 • Basi genetiche dell'evoluzione

5.2.1 • Legge di Hardy-Weinberg

5.3 • I fattori evolutivi

5.3.1 • Mutazione

5.3.2 • Selezione

5.3.3 • Deriva genetica

5.3.4 • Migrazioni

5.4 • Modelli evolutivi

5.5 • La speciazione

CAPITOLO 6 Anatomia e fisiologia degli animali e dell'uomo

6.1 • Principali apparati e rispettive funzioni

6.1.1 • Apparato locomotore

6.1.2 • Apparato tegumentario

6.1.3 • Apparato digerente

6.1.4 • Apparato respiratorio

6.1.5 • Apparato circolatorio

6.1.6 • Apparato uro-genital

6.1.7 • Il sistema nervoso

6.1.8 • Organi di senso

6.2 • Omeostasi e sistema endocrino

6.2.1 • Sistema endocrino

6.2.2 • ipofisi

6.2.3 • Tiroide

6.2.4 • Termoregolazione

6.2.5 • Paratiroidi

6.2.6 • Omeostasi degli ioni calcio

6.2.7 • Pancreas

6.2.8 • Ghiandole surrenali

6.2.9 • Omeostasi glicemica

6.2.10 • Risposta allo stress

6.2.11 • Regolazione del pH del sangue

6.2.12 • Mantenimento dell'equilibrio idrico-salino

6.2.13 • Gonadi

6.2.14 • Timo

6.2.15 • Ghiandola pineale

6.2.16 • Organi endocrini secondari

6.3 • L'impulso nervoso

6.3.1 • I tessuti eccitabili

6.3.2 • Potenziali d'azione

6.4 • La risposta immunitaria

6.4.1 • Immunità innata

6.4.2 • Infiammazione

6.4.3 • Immunità acquisita

6.4.4 • Alterazioni del sistema immunitario

6.4.5 • Anticorpi monoclonali

6.5 • Embriologia

6.5.1 • Foglietti embrionali

6.5.2 • Organogenesi

6.5.3 • Annessi embrionali

CAPITOLO 1 La chimica dei viventi

1.1 • Bioelementi

Gli esseri viventi sono formati da alcuni **bioelementi** presenti in quantità elevata (nel loro complesso costituiscono circa il 99% di tutta la materia vivente): carbonio, ossigeno, idrogeno, azoto, fosforo e zolfo. Altri bioelementi sono presenti in concentrazioni molto basse: calcio, potassio, cloro, magnesio, sodio, iodio, ferro. Ulteriori elementi ancora, detti *oligoelementi* o microelementi, come iodio e rame, sono presenti in tracce, cioè in piccolissime quantità.

1.2 • Importanza biologica delle interazioni deboli

Le **interazioni deboli**, spesso chiamate anche *legami secondari*, sono attrazioni che si stabiliscono tra atomi appartenenti a molecole diverse (interazioni *intermolecolari*) o alla stessa molecola (interazioni *intramolecolari*) in aggiunta ai legami covalenti che li legano agli altri atomi della molecola. Le interazioni deboli comprendono:

- forze di van der Waals,
- legami (o ponti) a idrogeno,
- attrazioni elettrostatiche tra ioni in soluzione e molecole polari.

Da un punto di vista biologico, tra le interazioni deboli, rivestono particolare importanza i **legami a idrogeno**. Si tratta di un tipo di interazione debole che si instaura tra un atomo di idrogeno legato covalentemente ad un atomo fortemente elettronegativo (come ossigeno, azoto o fluoro) e un atomo fortemente elettronegativo (come ossigeno, azoto o fluoro) facente parte di un'altra molecola (Fig. 1.1) o della stessa molecola (legame a idrogeno intramolecolare).

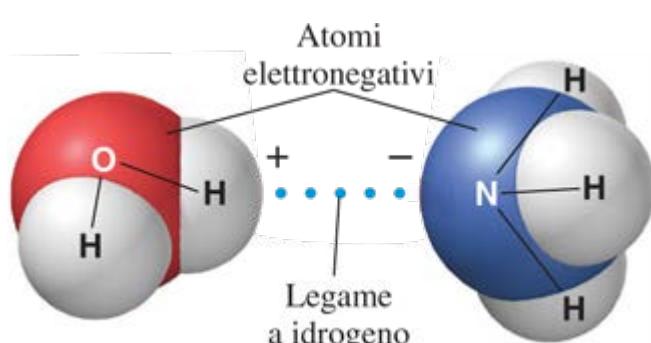


FIGURA 1.1 Legame a idrogeno. In questo esempio, si instaura un legame a idrogeno (linea tratteggiata) tra l'atomo di idrogeno dell'acqua (a sinistra) e l'atomo di azoto dell'ammoniaca (a destra).

I legami a idrogeno si formano e si rompono facilmente per i movimenti casuali di agitazione termica delle molecole. Sebbene siano legami deboli, se presenti in gran numero, risultano nel loro complesso forti.

I **legami secondari** sono molto più deboli dei legami covalenti ed hanno un raggio d'azione molto limitato (dell'ordine del nanometro o meno). Tuttavia essi hanno una estrema importanza biologica, in quanto:

- sono alla base del reciproco “riconoscimento” e delle interazioni reversibili tra le molecole che costituiscono la materia vivente,
- sono i principali responsabili della stabilizzazione del ripiegamento su stesse delle grosse molecole biologiche (macromolecole: acidi nucleici, proteine, polisaccaridi) che assumono di conseguenza ciascuna una propria specifica conformazione tridimensionale stabile.

A temperatura ambiente, nelle condizioni della materia vivente, a causa delle collisioni tra le molecole, ciascun legame secondario è estremamente labile ed incapace di trattenere insieme due molecole per più di una infinitesima frazione di secondo. Affinché tra due molecole si stabilisca una interazione stabile per mezzo di tali legami, occorre che molti di essi cooperino simultaneamente, in modo che le loro pur deboli forze, sommandosi, superino l'energia delle collisioni (il cosiddetto “effetto velcro”). Ciò può avvenire solo se le superfici delle due molecole “combaciano” per un'area sufficientemente ampia e se in tale zona la distribuzione dei gruppi chimici è tale da permettere la formazione di un elevato numero di legami secondari (Fig. 1.1). Superficie con tali caratteristiche sono dette **superficie complementari**: nella materia vivente, esse sono presenti in tutti i casi in cui si verificano interazioni più o meno stabili tra molecole, ad esempio tra le molecole degli enzimi e quelle dei loro substrati, tra gli anticorpi e i corrispondenti antigeni, ecc.

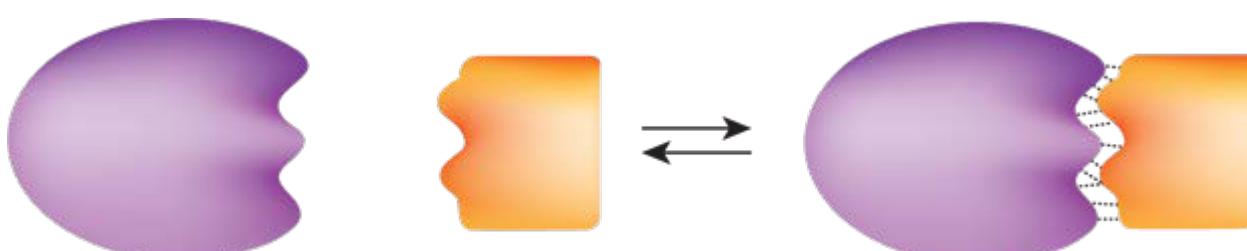


FIGURA 1.2 Interazione reversibile tra molecole che presentano superfici complementari. I legami secondari sono rappresentati dalle linee tratteggiate tra le due molecole.

La stabilità dei complessi sopramolecolari dipende dal numero e dalla natura delle interazioni deboli che contribuiscono alla loro formazione: essi possono durare da pochi secondi a tempi estremamente lunghi. Resta il fatto che la loro formazione è sempre reversibile, perché coinvolge legami molto deboli, sebbene numerosi ed è sempre possibile che una collisione tra molecole sufficientemente forte ne causi la rottura.

1.3 • Proprietà dell'acqua

L'**acqua** è essenziale per la vita, essendo il componente più abbondante nelle cellule (75-85% del peso di una cellula).

Molti organismi inoltre vivono nell'acqua (oceano, lago, fiume ecc) e molte cellule dipendono dall'ambiente extracellulare che è formato essenzialmente da acqua.

Le principali proprietà dell'acqua sono:

- **polarità**, dovuta a una diversa distribuzione delle cariche elettriche tra l'ossigeno e gli atomi di idrogeno (Fig. 1.3). Essendo una molecola polare, l'acqua è un ottimo *solvente* per soluti ionici e polari;
- **coesione**, dovuta ai legami a idrogeno tra le molecole d'acqua. La coesione spiega alcune caratteristiche dell'acqua, come la sua elevata tensione superficiale (alcuni insetti possono camminare sull'acqua) e il suo elevato punto di ebollizione;
- **adesione**, dovuta a legami a idrogeno tra l'acqua e altre sostanze polari. Coesione e adesione dell'acqua spiegano il fenomeno della *capillarità*, cioè la capacità di risalire all'interno di tubi molto stretti contro la forza di gravità, come si osserva nelle piante;
- **alto calore specifico** (quantità di calore che un grammo di una sostanza deve assorbire per aumentare la sua temperatura di un grado centigrado), a seguito dei numerosi legami a idrogeno tra le molecole d'acqua. Ciò consente agli organismi di mantenere relativamente costante la temperatura interna e fa sì che gli oceani e le altre masse d'acqua mantengano una temperatura costante;
- **alto calore di evaporazione** (quantità di energia necessaria per convertire un grammo di liquido in vapore). Le molecole d'acqua, quando passano allo stato di vapore, portano con loro una grande quantità di calore, determinando così un *raffreddamento per evaporazione*;
- **tendenza a dissociarsi** per dare ioni idrogeno (protoni, H^+) e ioni idrossido (OH^-).

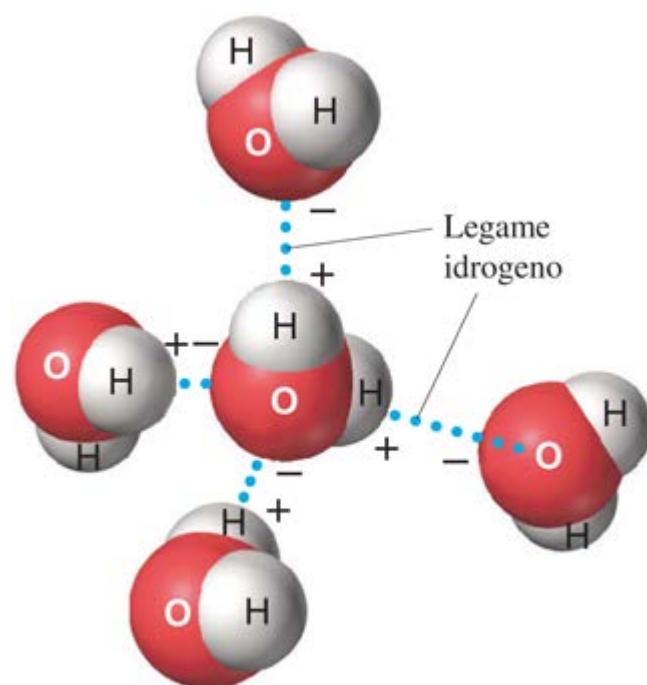


FIGURA 1.3 Polarità delle molecole d'acqua. La molecola d'acqua risulta polare a causa della distribuzione asimmetrica delle cariche elettriche. L'atomo di ossigeno è elettronegativo e porta una parziale carica negativa, mentre i due atomi di idrogeno hanno una parziale carica positiva. Gli atomi di idrogeno di molecole d'acqua diverse vengono quindi attratti dall'atomo di ossigeno e si vengono così a formare legami a idrogeno (linee tratteggiate) fra molecole d'acqua. Ogni molecola d'acqua può formare legami a idrogeno al massimo con quattro molecole d'acqua vicine.

1.4 • Le molecole organiche degli organismi viventi e loro funzioni (zuccheri, lipidi, proteine, acidi nucleici)

La struttura delle principali classi di **molecole organiche** degli organismi viventi, ossia zuccheri, lipidi, proteine, acidi nucleici, è illustrata nella sezione di Chimica. Con l'eccezione dei lipidi¹, si tratta di **polimeri** formati dall'unione di tante unità, dette monomeri. Stante le loro elevate dimensioni, queste molecole sono dette **macromolecole**. Il processo mediante il quale i monomeri vengono legati tra loro, ossia il processo di sintesi del polimero, è detto **condensazione**. Questo processo richiede energia e comporta l'eliminazione di molecole di acqua (Fig. 1.4). I polimeri possono essere degradati nei monomeri che li costituiscono mediante **idrolisi** per aggiunta di acqua. Le reazioni di condensazione e idrolisi sono catalizzate da enzimi specifici. Gli zuccheri (**carboidrati**) sono utilizzati dalla cellula come materiale energetico (sia come fonte di energia, ad es. glucosio, sia come materiale di riserva, ad es. amido e glicogeno) o strutturale (ad es. la cellulosa, presente nella parete delle cellule vegetali, o la chitina, presente nell'esoscheletro degli insetti e crostacei).

¹ I lipidi non sono macromolecole in senso stretto, cioè non sono polimeri. Tuttavia, essi sono frequentemente considerati come macromolecole per i loro pesi molecolari. Inoltre, un'analisi dei composti organici di una cellula sarebbe incompleta senza far riferimento a questo importante gruppo di molecole.

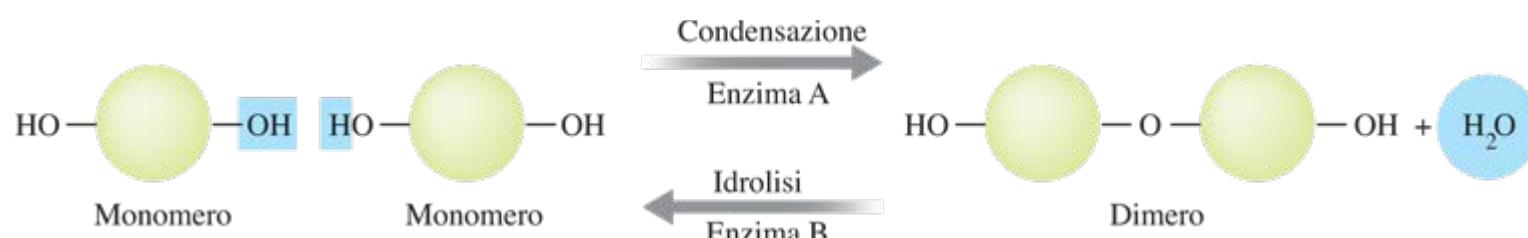


FIGURA 1.4 Reazioni di condensazione e idrolisi. I monomeri vengono uniti tra loro (reazione di condensazione) per formare un polimero (in questo esempio, un dimerico), che può essere scisso nei monomeri che lo compongono mediante una reazione di idrolisi. Queste reazioni sono catalizzate da enzimi specifici.

Anche i **lipidi** hanno funzione di riserva energetica e strutturale. Una classe di lipidi, i fosfolipidi, è importante per la struttura delle membrane biologiche (§ 2.5.1). Alcuni lipidi svolgono anche la funzione di ormoni (ormoni steroidei, come gli ormoni sessuali).

Le **proteine** sono la classe più versatile di molecole biologiche e possono avere funzione:

- **enzimatica**, come la DNA polimerasi;
- **strutturale**, come il collagene, l'elastina, la tubulina, la cheratina, che forniscono supporto meccanico a cellule e tessuti;
- **contrattile**, come l'actina e la miosina coinvolte nella contrazione muscolare;
- **di deposito**, cioè di riserva di nutrienti, come l'ovoalbumina nell'albume delle uova o la zeina nei semi delle piante;
- **di trasporto**, come l'emoglobina che trasporta l'ossigeno o le proteine trasportatrici della membrana che fanno passare specifiche sostanze attraverso di essa o le proteine che formano i canali ionici attraverso cui passano gli ioni;
- **di segnale**, come gli ormoni, ad es. insulina, e i fattori di crescita, ad es. EGF (epidermal growth factor);
- **di regolazione**, come le proteine implicate nel controllo dell'espressione di specifici geni;
- **di recettore**, in quanto rilevano i segnali che arrivano alle cellule e li trasmettono alle cellule competenti a rispondere, come la rodopsina (pigmento fotosensibile dell'occhio) o il recettore acetilcolinico;
- **di difesa**, come gli anticorpi del sistema immunitario.

Gli **acidi nucleici** immagazzinano e trasferiscono l'informazione ereditaria. In particolare, il **DNA** costituisce i geni e contiene le istruzioni per sintetizzare tutte le proteine e tutti gli RNA necessari ad un organismo; l'**RNA** è principalmente implicato nel processo di sintesi proteica.

1.5 • Ruolo degli enzimi



Nelle cellule avvengono numerose reazioni chimiche, che nel loro insieme costituiscono il *metabolismo*. Tuttavia, nelle condizioni che caratterizzano le cellule, le reazioni chimiche *non* avvengono “spontaneamente”, perché avrebbero una velocità talmente bassa da essere trascurabili, ma devono essere favorite da un *catalizzatore biologico*, ossia da un **enzima**, che è in grado di aumentare la velocità di una reazione chimica. Un enzima abbassa l'*energia di attivazione* necessaria per innescare una reazione (Fig. 1.5). In questo modo, un numero maggiore di molecole reagirà per unità di tempo. Un enzima agisce formando un *complesso enzima-substrato* che successivamente si rompe, rilasciando il prodotto della reazione. L'enzima non viene alterato né consumato dalla reazione, può essere riutilizzato ed è necessario in quantità molto piccole.

Ogni enzima contiene un **sito attivo**, detto anche *sito catalitico*, in corrispondenza del quale avviene la catalisi (Fig. 1.6). Gli aminoacidi che costituiscono il sito attivo di un enzima non sono necessariamente contigui lungo la sequenza primaria della proteina. Essi possono essere portati vicini a seguito del ripiegamento tridimensionale della catena polipeptidica. Molti enzimi per funzionare necessitano di un *cofattore*, ad es. uno ione metallico o molecole organiche più complesse (in questo caso dette *coenzimi*). Le *vitamine* sono precursori di coenzimi o esse stesse coenzimi. Gli enzimi sono estremamente *specifici* sia per quanto riguarda il tipo di reazione che catalizzano (*specificità di reazione*) (ad es., ossidoriduzione, idrolisi), sia per quanto riguarda il substrato (*specificità di substrato*). Ad esempio, l'enzima ureasi scinde l'urea in ammoniaca e anidride carbonica, ma non attacca nessun altro substrato.

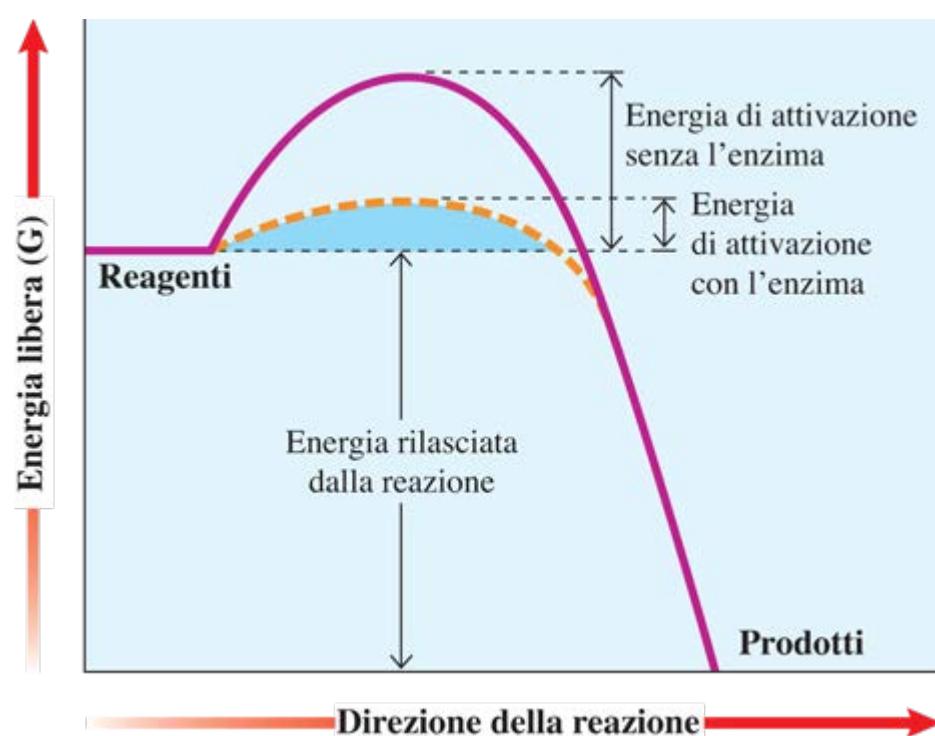


FIGURA 1.5 Enzimi ed energia di attivazione. Un enzima aumenta la velocità di una reazione chimica abbassando l'energia di attivazione, cioè l'energia necessaria per avviare una reazione.



FIGURA 1.6 In che modo agisce un enzima. Il substrato si lega al sito attivo dell'enzima, detto anche *sito catalitico*, formando un *complesso enzima-substrato*. L'enzima catalizza la reazione, permettendo la conversione del substrato in prodotto. Al termine della reazione viene rilasciato il prodotto e l'enzima è di nuovo pronto a ricevere un'altra molecola di substrato. Notare che l'enzima non si altera e non si consuma durante la reazione.

La classificazione e la nomenclatura degli enzimi sono effettuate in base al tipo di reazione che essi catalizzano (Tabella 1.1).

Da un punto di vista chimico, la maggior parte degli enzimi sono proteine. Recentemente sono stati scoperti i **ribozimi**, cioè gli enzimi a RNA (§ 4.5.13).

•• TABELLA 1.1 Le principali classi di enzimi con un esempio di ciascuna*

Classe	Tipo di reazione	Esempio
1. Ossidoreduttasi	Reazioni di ossido-riduzione	Alcol deidrogenasi (ossidazione del NAD ⁺)
2. Trasferasi	Trasferimento di gruppi funzionali da una molecola all'altra	Glicerochinasi (fosforilazione)
3. Idrolasi	Rottura idrolitica di una molecola in due molecole	Carbossipeptidasi A (rottura del legame peptidico)
4. Liasi	Rimozione di un gruppo funzionale da o aggiunta di un gruppo ad una molecola con riarrangiamento di elettroni	Piruvato decarbossilasi (decarbossilazione)
5. Isomerasi	Spostamento di un gruppo funzionale all'interno di una molecola	Maleato isomerasi (isomerizzazione <i>cis-trans</i>)
6. Ligasi	Unione di due molecole per formare una singola molecola con consumo di energia	Piruvato carbossilasi (carbossilazione)

* Elaborato dalla Commissione Enzimi dell'Unione Internazionale di Biochimica.

Nelle cellule e negli organismi le reazioni enzimatiche non avvengono in modo isolato: esse sono organizzate in modo da portare alla demolizione di determinati composti e alla sintesi di altri. Come accennato sopra, l'insieme delle reazioni che avvengono in organismo ne costituiscono il **metabolismo**. Esso viene suddiviso in due parti: le reazioni che portano alla demolizione di composti formano il **catabolismo**, quelle che portano alla sintesi di composti formano l'**anabolismo** (o **biosintesi**).

D'altra parte, la sintesi o la demolizione dei vari composti non avvengono attraverso una singola reazione chimica, ma ciascun composto viene "montato" o "smontato" gradualmente attraverso una serie di reazioni, ciascuna catalizzata da uno specifico enzima. In queste serie di reazioni, il prodotto di una reazione costituisce il substrato della reazione successiva, per cui si dice che tali reazioni sono *concatenate*. Queste serie di reazioni enzimatiche concatenate prendono il nome di **vie** o **catene metaboliche**. Quelle che portano alla sintesi di un composto sono dette **vie biosintetiche**, quelle che portano alla demolizione di un composto, **vie cataboliche**.

Non confondere le "catene metaboliche", che sono serie di reazioni chimiche che avvengono all'interno di una cellula o di un organismo, con le "catene alimentari", che sono serie di organismi, di cui uno trae l'energia che gli è necessaria nutrendosi di quello che lo precede nella serie e costituisce l'alimento per quello che lo segue.

Sintesi o demolizione di un composto comportano quindi la formazione all'interno delle cellule di una serie di prodotti intermedi, chiamati **metaboliti intermedi** della sintesi o della demolizione di quel dato composto; nella massima parte dei casi, essi si formano unicamente nel corso di una data via metabolica, sono cioè specifici di quella via. Poiché le reazioni sono concatenate, essi, appena formati, vengono utilizzati per la reazione successiva: di conseguenza, la loro concentrazione all'interno delle cellule, in condizioni fisiologiche, risulta molto bassa.

Se, in seguito ad una mutazione genica (§ 4.6), una cellula o un organismo perdono la capacità di sintetizzare uno degli enzimi di una via metabolica, si hanno due conseguenze:

- nel caso di vie biosintetiche la cellula o l'organismo perdono la capacità di sintetizzare composto finale della catena metabolica, mentre nel caso di vie cataboliche viene persa la capacità di demolire il composto di partenza della catena metabolica, che spesso si accumula all'interno delle cellule;
- in entrambi i casi, si verifica un accumulo dei metaboliti intermedi "a monte" dell'enzima mancante e/o dei suoi prodotti di degradazione collaterale, che in genere sono tossici per la cellula e l'organismo.



Queste condizioni patologiche ereditarie sono note come errori **congeniti del metabolismo** (§ 4.7.2) e sono caratterizzate non solo dall'incapacità di sintetizzare o di demolire un determinato composto, ma anche dalle conseguenze dell'abnorme accumulo di metaboliti intermedi, che possono essere molto dannosi per l'organismo, con conseguenze spesso anche più gravi della mancata sintesi o demolizione del composto la cui via metabolica è stata colpita. Esempi di errori congeniti del metabolismo nell'uomo sono la fenilchetonuria e la galattosemia (incapacità di metabolizzare rispettivamente la fenilalanina e il galattosio).

1.6 • Regolazione dell'attività biologica delle proteine

La cellula è in grado di regolare l'attività biologica di molte delle proprie proteine (ad es. enzimi), in modo da adattarsi al variare delle esigenze funzionali delle cellule o dell'organismo.

La regolazione dell'attività biologica delle proteine, che può agire sia nel senso dell'aumento che della diminuzione dell'attività biologica, si realizza attraverso i seguenti meccanismi: regolazione allosterica; regolazione per modificazione covalente e attivazione per taglio proteolitico.

Regolazione allosterica

Le proteine soggette a questo tipo di regolazione (dette **proteine allosteriche**) esistono in due stati conformazionali (cioè strutture tridimensionali) distinti e interconvertibili: uno biologicamente attivo, l'altro inattivo. Il passaggio da una conformazione all'altra, detto **transizione allosterica**, si verifica quando un composto chimico a basso peso molecolare, chiamato **effettore allosterico**, si lega mediante interazioni deboli a un sito specifico della proteina allosterica, detto **sito allosterico**.

L'effetto di questo legame può essere sia la stimolazione che l'inibizione dell'attività della proteina: si parla allora di attivatore o inibitore allosterico, rispettivamente. Il legame di un attivatore allosterico comporta il passaggio della proteina dalla forma inattiva a quella attiva; e viceversa, il legame di un inibitore allosterico comporta il passaggio della proteina dalla forma attiva a quella inattiva. Il sito allosterico si trova in una parte della proteina distinta dal sito attivo coinvolto nell'attività biologica della proteina e in genere su subunità diverse della proteina. Il legame dell'effettore allosterico è debole e quindi facilmente reversibile; il suo distacco determina il ritorno della proteina allosterica allo stato conformazionale (attivo o inattivo) iniziale.

Il fattore cruciale di questo meccanismo di regolazione è la concentrazione dell'effettore allosterico: se essa è bassa, bassa è la probabilità che l'effettore si leghi al sito allosterico; se la concentrazione intracellulare è elevata, aumenta la probabilità di un "incontro" tra effettore e sito allosterico. Quindi, non è tanto importante l'effettore in quanto tale, ma la sua concentrazione intracellulare.

La regolazione allosterica dell'attività biologica di una proteina è un meccanismo che consente di adattare molto rapidamente l'attività della proteina alle esigenze della cellula.

Regolazione per modificazione covalente

Analogamente alle proteine allosteriche, le proteine soggette a questo tipo di regolazione possono trovarsi in due conformazioni: una attiva e l'altra inattiva. In questo caso, il passaggio da uno stato all'altro, è determinato dall'**attacco alla proteina, mediante un legame covalente, di un gruppo chimico** [in genere un fosfato, più raramente un nucleotide o un radicale dell'acido acetico (acetile)] o **dal suo distacco** in seguito alla rottura del legame, donde il nome di regolazione per modificazione covalente dato a questo meccanismo di regolazione. Il meccanismo richiede l'intervento di due enzimi che agiscono in modo opposto sulla proteina regolata: uno che catalizza il trasferimento del gruppo chimico da un composto donatore alla proteina formando un legame covalente, l'altro che causa il distacco del gruppo chimico catalizzando l'idrolisi del legame che lo lega alla proteina. A seconda della natura chimica del gruppo legato alla proteina, si distinguono la regolazione per *fosforilazione/defosforilazione* (in cui un fosfato dell'ATP viene legato alla proteina ad opera di un enzima *proteincinasi* o *proteinchinasi*, e viene staccato dalla proteina ad opera di un enzima *proteinfosfatasi*), per *metilazione/demetilazione* (in cui è coinvolto un gruppo metilico, $-\text{CH}_3$), ecc.

Affinché il meccanismo funzioni, occorre che l'attività di questi enzimi sia a sua volta regolata, in modo che quando uno è attivo, l'altro sia inibito e viceversa.

Attivazione per taglio proteolitico

Questo tipo di regolazione dell'attività biologica di una proteina si basa sulla rimozione di una parte della catena polipeptidica ad opera di specifici enzimi proteolitici (che degradano le proteine). La rimozione di alcuni aminoacidi (**taglio proteolitico**) determina l'attivazione della proteina. Questa regolazione, detta attivazione per taglio proteolitico, è esemplificata dagli enzimi digestivi del pancreas (tripsina, chimitripsina e carbossipeptidasi), dove sono sintetizzati sotto forma di *precursori inattivi* (detti zimogeni) (§ 6.1.3). Ciascuno di questi enzimi deve subire un taglio proteolitico per dare origine all'enzima attivo. Ad esempio, la tripsina è sintetizzata inizialmente in forma inattiva detta tripsinogeno. Quando raggiunge il duodeno, il tripsinogeno viene attivato in tripsina mediante taglio di un esapeptide (6 aminoacidi contigui) dall'estremità N-terminale ad opera di uno specifico enzima.

Da tenere presente che, in questo tipo di regolazione dell'attività biologica delle proteine, la modifica è irreversibile.

CAPITOLO 2 La cellula come base della vita

2.1 • Teoria cellulare

La **teoria cellulare**, la cui elaborazione circa a metà dell'Ottocento da parte di **Schleiden** e **Schwann** segna la nascita della biologia moderna, afferma che:

- *la cellula è l'unità fondamentale della materia vivente*
- *tutti gli organismi viventi sono formati da cellule*
- *le cellule derivano esclusivamente dalla divisione di altre cellule*

2.2 • Dimensioni cellulari

Pur essendo le **dimensioni cellulari** molto variabili, la maggior parte delle cellule ha dimensioni microscopiche ed è visibile al microscopio ottico (Fig. 2.1).

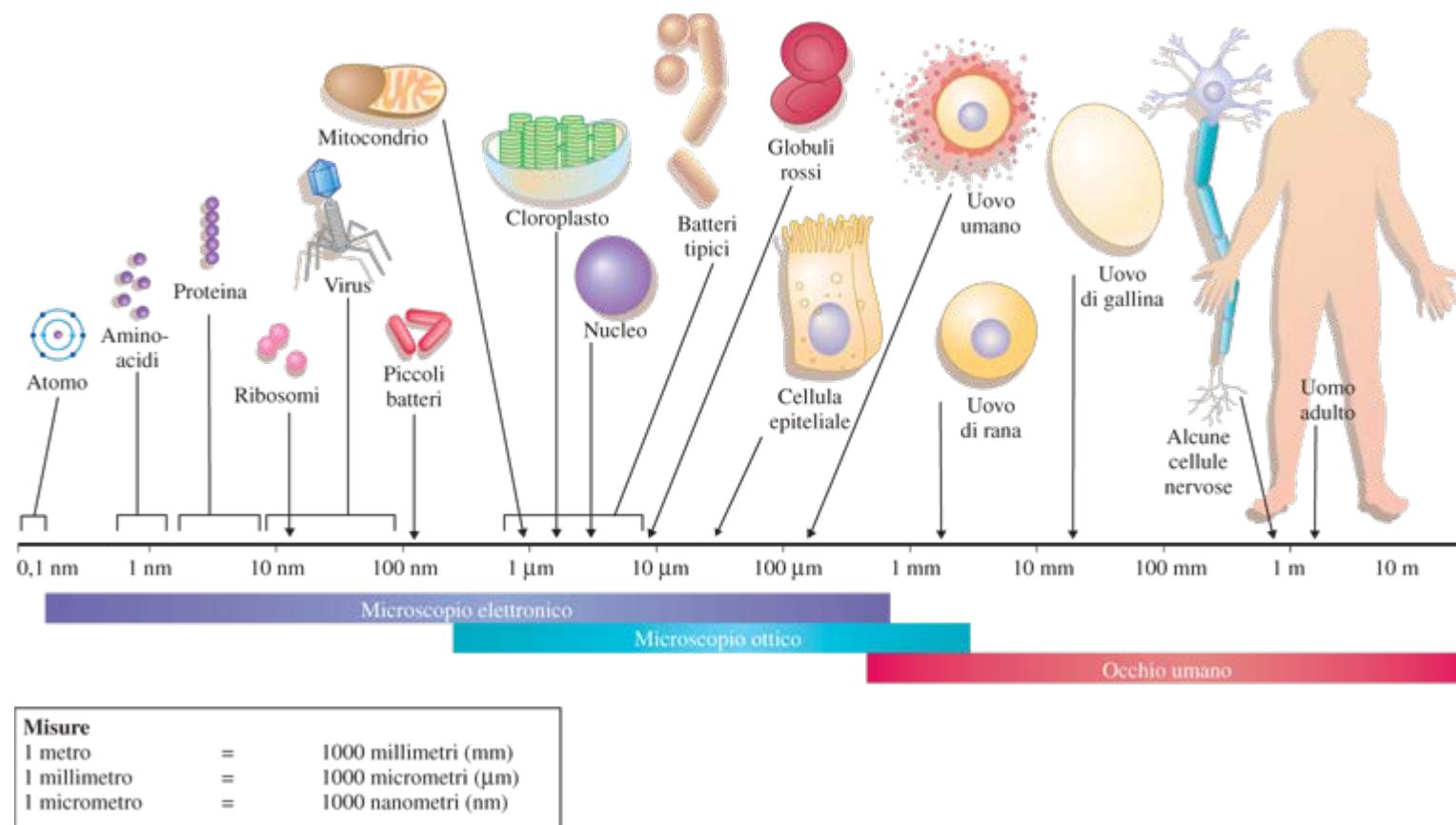


FIGURA 2.1 Dimensioni cellulari.

Per misurare le cellule, conviene utilizzare il **micrometro** (μm), che corrisponde a un milionesimo di metro (10^{-6} m). Gli organuli cellulari si misurano utilizzando il **nanometro** (nm), che corrisponde a un millesimo di micrometro (10^{-9} m). L'**Angstrom** (A) corrisponde a 10^{-10} m .

Le cellule procariotiche sono più piccole delle cellule eucariotiche (hanno le dimensioni circa di un mitocondrio) (Tabella 2.1).

2.3 • Microscopi

Lo **studio delle cellule** può essere effettuato con vari metodi, tra cui la **microscopia**. Il **microscopio ottico** consente di analizzare *cellule fissate* e colorate oppure *cellule vive*. Al suo massimo **ingrandimento** (circa 1000 volte) si possono osservare i batteri.

Al microscopio ottico non si vedono i virus! Con il microscopio elettronico (a scansione o a trasmissione) si osservano le cellule (che sono state fissate, quindi sono morte!) a un ingrandimento di circa 250.000 volte.

2.4 • Cellula procariotica ed eucariotica



Si distinguono due tipi di cellule: le cellule procariotiche e le cellule eucariotiche¹.

¹ In realtà, è stato scoperto un terzo tipo di cellula, quella degli **archeobatteri**, che presenta alcune caratteristiche sia delle cellule procariotiche che di quelle eucariotiche.

2.4.1 • Cellula procariotica

Le *cellule procariotiche*² sono prive di un nucleo delimitato da membrana e costituiscono organismi detti **procarioti** (**organismi unicellulari**, cioè formati da una sola cellula)³. Un esempio sono i **batteri** (attenzione: *i batteri sono unicellulari, anche se formano colonie!*). I batteri, invisibili ad occhio nudo, sono visibili al microscopio ottico (diametro simile a quello di un mitocondrio). La **struttura dei batteri** (Fig. 2.2) comprende dall'esterno verso l'interno: i **flagelli batterici**⁴, la **capsula**, la **parete cellulare**⁵, la **membrana plasmatica**, il **citosol** dove si trovano i ribosomi (70S)⁶ e il **nucleoide** o *area nucleare* (una zona dove si trova il *cromosoma batterico*, costituito da una *singola molecola di DNA circolare*). I batteri possono contenere anche altre piccole molecole di DNA circolari, dette **plasmidi**, capaci di replicarsi autonomamente e utilizzati in *ingegneria genetica* quali vettori (§ 4.8.1).

² Il termine procariotico (dal greco *pro-*, precedente, e *karyon*, nucleo) sottolinea che queste cellule sono comparse sulla Terra prima delle cellule eucariotiche.

³ Attualmente, i procarioti vengono suddivisi in *eubatteri* ed *archeobatteri*.

⁴ I flagelli batterici non devono essere confusi con i flagelli delle cellule eucariotiche. Entrambi sono appendici mobili, ma diversa è la struttura. I flagelli batterici sono formati da polimeri di una sola proteina, la *flagellina*, mentre i flagelli eucariotici (analogamente alle ciglia) sono formati da *microtubuli* (§ 2.6.2).

⁵ La parete delle cellule batteriche è diversa per composizione e struttura da quella delle cellule vegetali. Nei batteri, essa è formata da *peptidoglicano*, un polimero complesso di due aminozuccheri legati a corti polipeptidi.

⁶ I ribosomi sono caratterizzati dal coefficiente di sedimentazione o valore di S (**unità Svedberg**), una misura della loro velocità di sedimentazione, che è funzione della forma e delle dimensioni. I ribosomi delle cellule eucariotiche sono più grossi (80S).

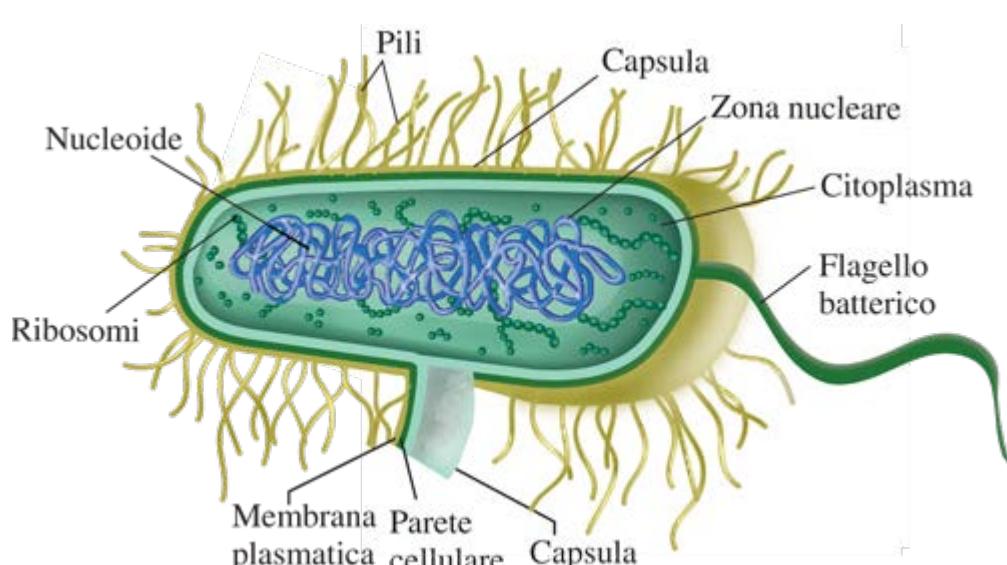


FIGURA 2.2 Struttura di una cellula batterica.

I batteri sono privi di organuli citoplasmatici circondati da membrana. Gli enzimi necessari per le funzioni vitali del batterio possono essere localizzati sulla membrana plasmatica, sui **mesosomi** (ripiegature della membrana plasmatica) o nel citoplasma. Alcuni batteri formano **endospore**, cellule “a riposo” capaci di sopravvivere per molto tempo in condizioni ambientali avverse. La **riproduzione dei batteri** è una **riproduzione asessuata** che avviene mediante **scissione binaria** (scissione della cellula in due parti uguali) (Fig. 2.3).

Nei batteri non avviene né la mitosi né la meiosi! In condizioni ottimali, i batteri si riproducono circa ogni 20 minuti; un fattore limitante la crescita dei batteri in coltura è l'esaurimento delle sostanze nutritive nel terreno di coltura.

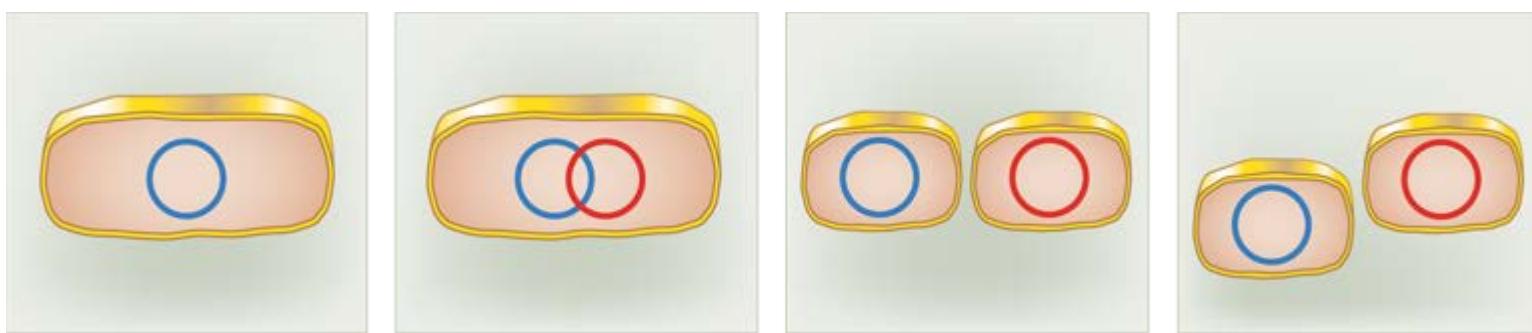


FIGURA 2.3 La riproduzione dei batteri.

2.4.2 • Cellula eucariotica

La parola eucariote significa “vero” nucleo. Infatti, le cellule eucariotiche sono caratterizzate dalla presenza di un nucleo delimitato da un involucro membranoso. Nelle cellule eucariotiche, si osserva, inoltre, una *compartimentazione* (presenza di molteplici compartimenti intracellulari delimitati da membrana con funzioni diverse, Fig. 2.4) del tutto assente nelle cellule procariotiche. Gli organismi formati da cellule eucariotiche possono essere *organismi unicellulari* (alcuni protisti) oppure *organismi pluricellulari* (piante, funghi, animali). Le diverse dimensioni degli organismi pluricellulari, ad es. elefante e formica, sono dovute ad un numero diverso di cellule che compongono l’organismo.

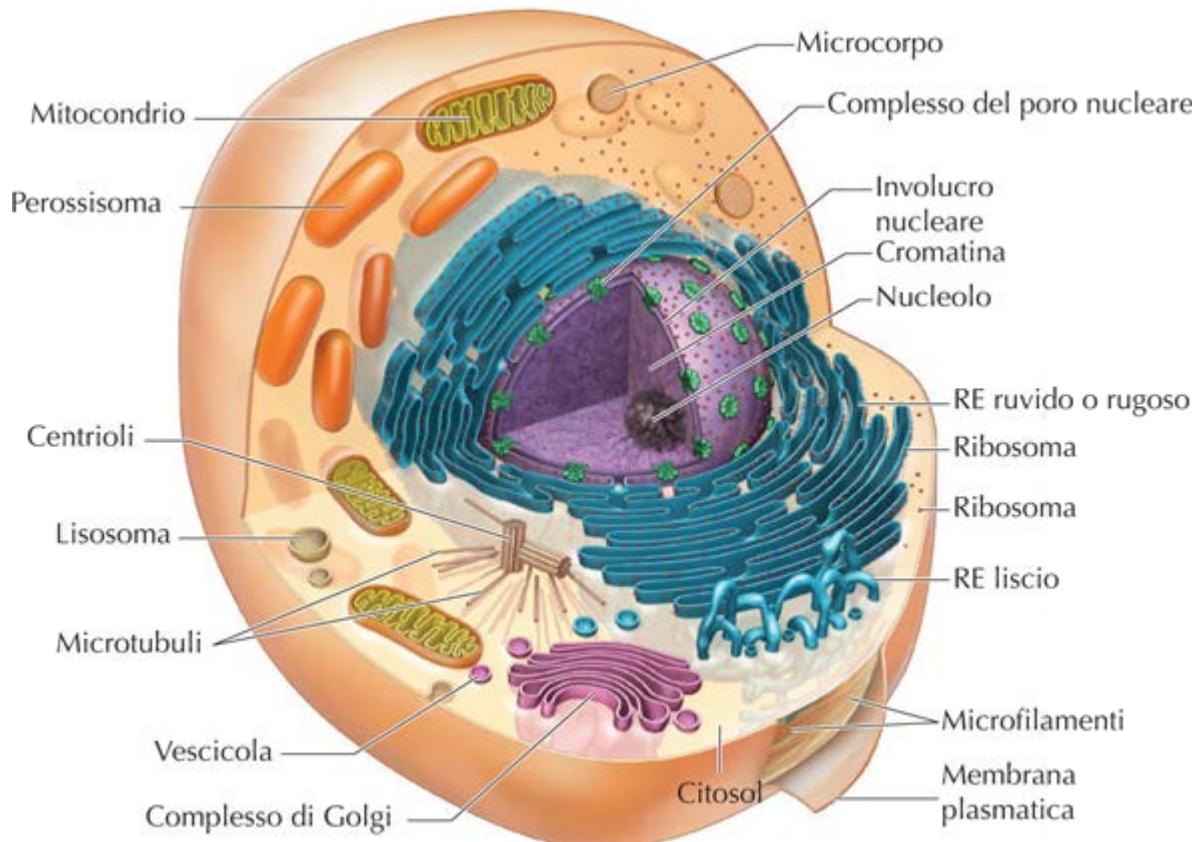


FIGURA 2.4 Alcuni compartimenti di una cellula eucariotica. Nucleo, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi, mitocondri, lisosomi, perossisomi. Involucro nucleare, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi, mitocondri, cloroplasti (nelle cellule vegetali), lisosomi (ma non i perossisomi) costituiscono il sistema di endomembrane.

2.4.3 • Differenze tra cellula procariotica ed eucariotica

Le principali differenze tra cellula procariotica ed eucariotica sono riassunte nella Tabella 2.1.

•• TABELLA 2.1 Differenze tra cellula procariotica ed eucariotica

Caratteristica	Cellula procariotica (eubatteri)	Cellula eucariotica (protisti, funghi, piante, animali)
dimensione (diametro)	0,3-2 µm	2-25 µm
nucleo avvolto da involucro	assente	presente
nucleolo	assente	presente
cromosomi	1, circolare	molti, in genere lineari
organuli cellulari (mitocon-		

mitocondri, cloroplasti, ret. endoplasm., app. Golgi, lisosomi, ecc.)	assenti	presenti
ribosomi	70 S	80 S
citoscheletro	assente	presente
mesosomi	presenti	assenti
flagelli	composti da flagellina	composti da microtubuli
parete cellulare	presente (peptidoglicano)	assente (cellule animali); presente (piante, cellulosa e funghi, chitina)
divisione cellulare	scissione binaria	mitosi o meiosi
metabolismo	anaerobico o aerobico	aerobico

2.4.4 • Differenze tra cellula vegetale e animale

Le **cellule vegetali** sono in grado di effettuare la *fotosintesi* grazie ai **cloroplasti** (Fig. 2.5). I cloroplasti sono organuli delimitati da *due membrane*, analogamente ai mitocondri, con i quali hanno altre caratteristiche in comune, tra cui la presenza di una *molecola di DNA circolare* e la possibilità di effettuare sintesi proteica delle proteine codificate dal DNA presente all'interno di questi organuli. Nello **stroma** (spazio pieno di liquido racchiuso dalla membrana interna) sono presenti gli enzimi per la fotosintesi. Nello stroma si trovano sacche di membrane appiattite e interconnesse, dette **tilacoidi**, che in alcuni punti si impilano, formando i *grana* (singolare, *granum*). Le membrane dei tilacoidi contengono il pigmento verde **clorofilla**, che capta l'energia luminosa.

Quando una molecola di clorofilla è colpita da energia luminosa, la luce verde non è assorbita!

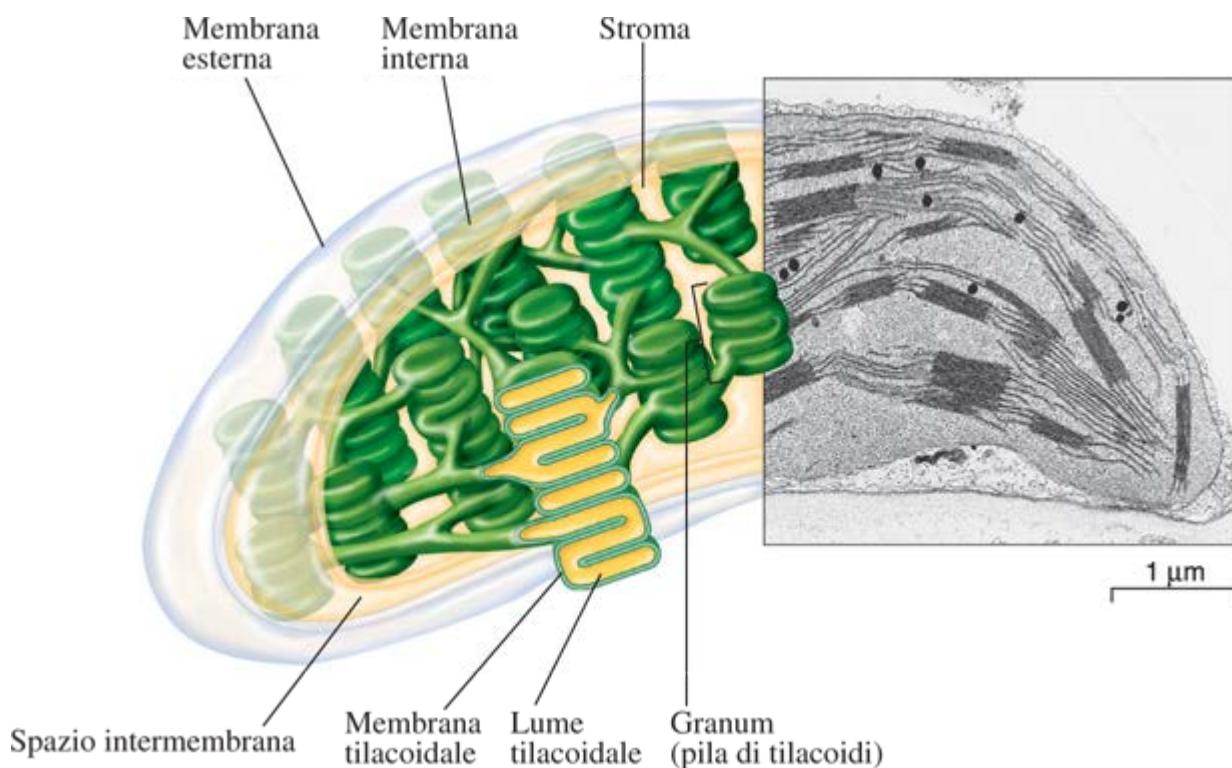


FIGURA 2.5 Il cloroplasto, sede della fotosintesi.

Le cellule vegetali differiscono da quelle animali (Fig. 2.6):

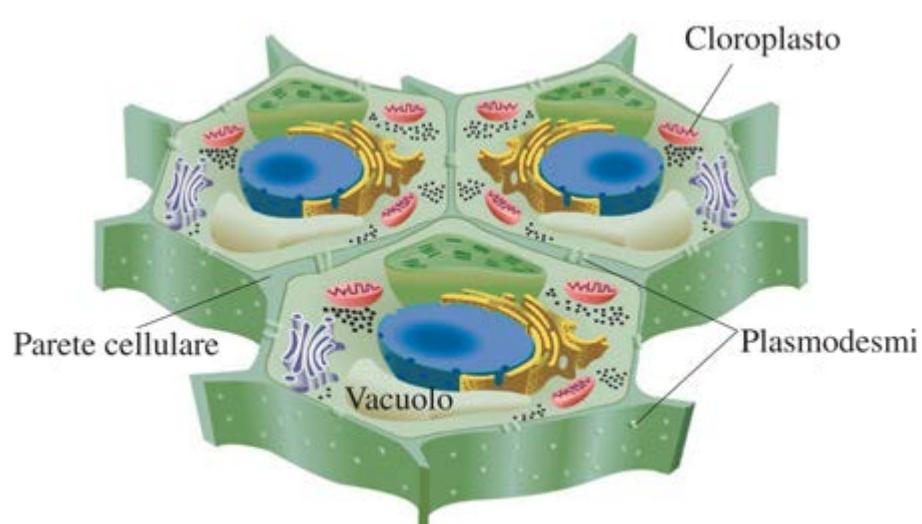


FIGURA 2.6 Cellule vegetali. A differenza delle cellule animali, nelle cellule vegetali sono presenti la parete cellulare, i cloroplasti e un grosso vacuolo centrale. I citoplasmi di cellule adiacenti sono collegati dai plasmodesmi, canali attraverso cui passano acqua e piccole molecole.

1) per la *presenza* di: **parete cellulare** (una struttura rigida⁷ la quale protegge la cellula e ne mantiene la forma, costituita da fibre di *cellulosa* immerse in una matrice di altre molecole), **plastidi** (organuli racchiusi da membrana; comprendono cloroplasti, cromoplasti, amiloplasti ecc.) e **vacuoli**⁸, tra cui il *vacuolo centrale*, cosiddetto perché si trova in posizione centrale e occupa gran parte del volume della cellula. I vacuoli, presenti quasi esclusivamente in cellule vegetali e protisti, sono sacchetti, pieni di acqua con vari soluti disciolti, racchiusi da una membrana, che possono svolgere svariate funzioni, tra cui l'accumulo di sostanze nutritive come le proteine del seme, la digestione di sostanze e il mantenimento della pressione idrostatica che dà *turgore* alla cellula. La membrana del vacuolo è detta **tonoplasto**;

⁷ Le piante non hanno ossa! La funzione di sostegno è svolta dalla parete cellulare.

⁸ Il termine *vacuolo* significa “vuoto” e sta ad indicare l’assenza di una struttura interna in questo organulo.

2) per l'*assenza* in genere di *centrioli*, *lisosomi* (la cui funzione è svolta dai vacuoli) e *flagelli*.

Nelle piante, le giunzioni cellulari sono costituite da canali attraverso la parete cellulare, detti **plasmodesmi**, che collegano il citoplasma di cellule adiacenti.

2.5 • Membrana cellulare e sue funzioni

Una cellula deve mantenere un ambiente interno idoneo allo svolgimento di tutte le reazioni chimiche necessarie per la vita. Perciò tutte le cellule sono separate dal mondo esterno da una membrana plasmatica. La comparsa della membrana ha reso possibile l'evoluzione delle cellule eucariotiche, dove sono presenti anche molte membrane interne che danno luogo a numerosi compartimenti cellulari. L'insieme delle membrane presenti all'interno di tutte le cellule eucariotiche (animali e vegetali) costituisce il sistema di **endomembrane**. Tale sistema, completamente assente nelle cellule procariotiche e nei virus, comprende tutte le membrane che ricoprono i vari organelli immersi nel citoplasma, tra cui, mitocondri, cloroplasti, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi, lisosomi (ma non i perossisomi) e l'involucro nucleare (Fig. 2.4).

2.5.1 • Struttura della membrana

Tutte le membrane biologiche, dalla **membrana plasmatica**, detta anche *membrana cellulare* (che delimita tutte le cellule, dai batteri alle cellule umane), alle *membrane interne* delle cellule eucariotiche, presentano la medesima struttura (Fig. 2.7). Essa è formata da lipidi e proteine. I lipidi appartengono principalmente alla classe dei **fosfolipidi**, molecole che presentano una “*coda*” idrofoba costituita da due catene di acidi grassi e una “*testa*” idrofila con un gruppo fosfato (Fig. 2.8). Nei confronti dell’acqua, i fosfolipidi si comportano in modo ambivalente: da un lato, con la coda idrofoba la rifuggono, dall’altro, con la testa idrofila, la cercano. Si dice che sono *molecole “antipatiche”*. Quindi, in acqua, i fosfolipidi formano un *doppio strato fosfolipidico*: le code idrofobe minimizzano i contatti con l’acqua associandosi tra loro e disponendosi verso l’interno, mentre le teste idrofile si dispongono verso l’esterno, a contatto con l’acqua. I lipidi di membrana comprendono il **colesterolo**, importante per la fluidità della membrana.

Altra componente delle membrane sono le proteine, che possono essere suddivise in: *proteine periferiche* e *proteine integrali* (Fig. 2.9). Le prime sono associate debolmente al doppio strato lipidico, mentre le seconde lo attraversano in tutto (**proteine transmembrana**) o in parte.

La parte delle proteine integrali che attraversa il doppio strato lipidico deve essere costituita da amminoacidi idrofobi, perché è a contatto con le code idrofobe dei fosfolipidi!

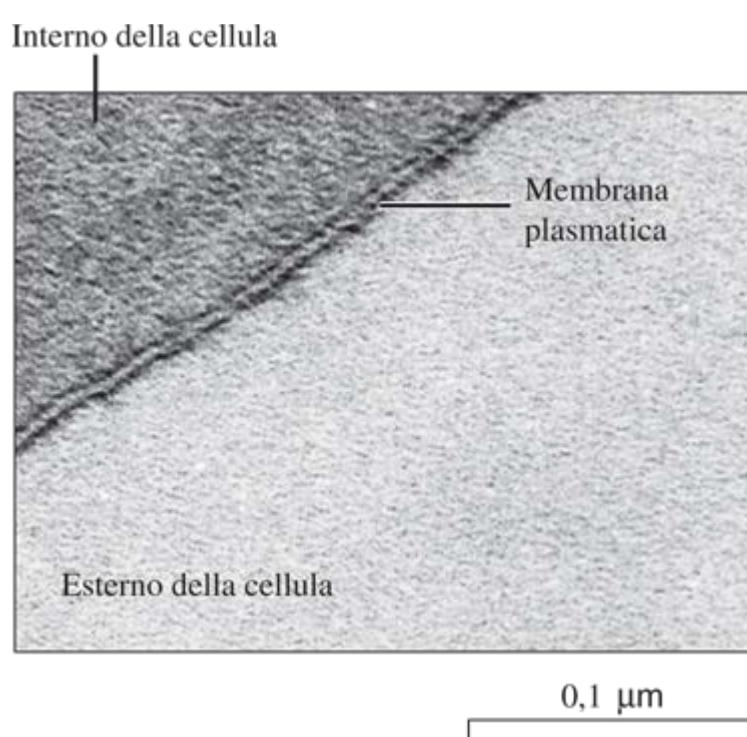
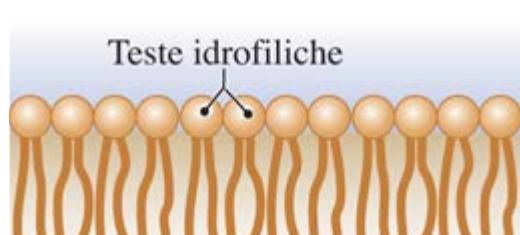


FIGURA 2.7 Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione della membrana plasmatica di un globulo rosso. Notare la struttura a “binario ferroviario” con il tipico aspetto a tre bande: due bande scure [teste idrofile dei fosfolipidi] con in mezzo una banda chiara [code idrofobe dei fosfolipidi].



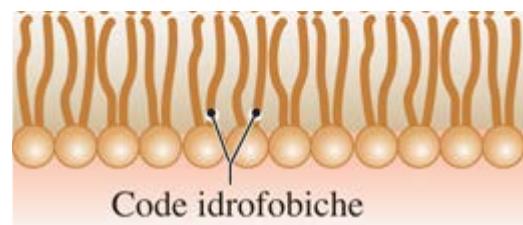


FIGURA 2.8 I fosfolipidi di membrana. In acqua, essi formano un doppio strato lipidico con le code idrofobe all'interno e le teste idrofile all'esterno. Questa è anche la disposizione dei fosfolipidi nelle membrane biologiche.

Il modello attualmente accettato delle membrane biologiche è il **modello a mosaico fluido della membrana**, in cui la struttura non è rigida, ma entro certi limiti consente ai lipidi e alle proteine di spostarsi sul piano della membrana (Fig. 2.9). Questo si riflette nel termine “mosaico fluido” (*fluido* per la possibilità che le molecole hanno di spostarsi e *mosaico* per le numerose proteine che fluttuano come iceberg in questo oceano di fosfolipidi).

Alcune proteine e lipidi di membrana sono glicosilati (cioè vi è stata l'aggiunta di carboidrati): i *glicolipidi* e le *glicoproteine* si trovano sul versante extracitoplasmatico della membrana (Fig. 2.9). Alcune proteine transmembrana attraversano la membrana una sola volta, altre la attraversano più volte (anche più di 20 volte!).

2.5.2 • Funzioni della membrana

Le principali *funzioni delle membrane cellulari* sono illustrate nella Fig. 2.10.

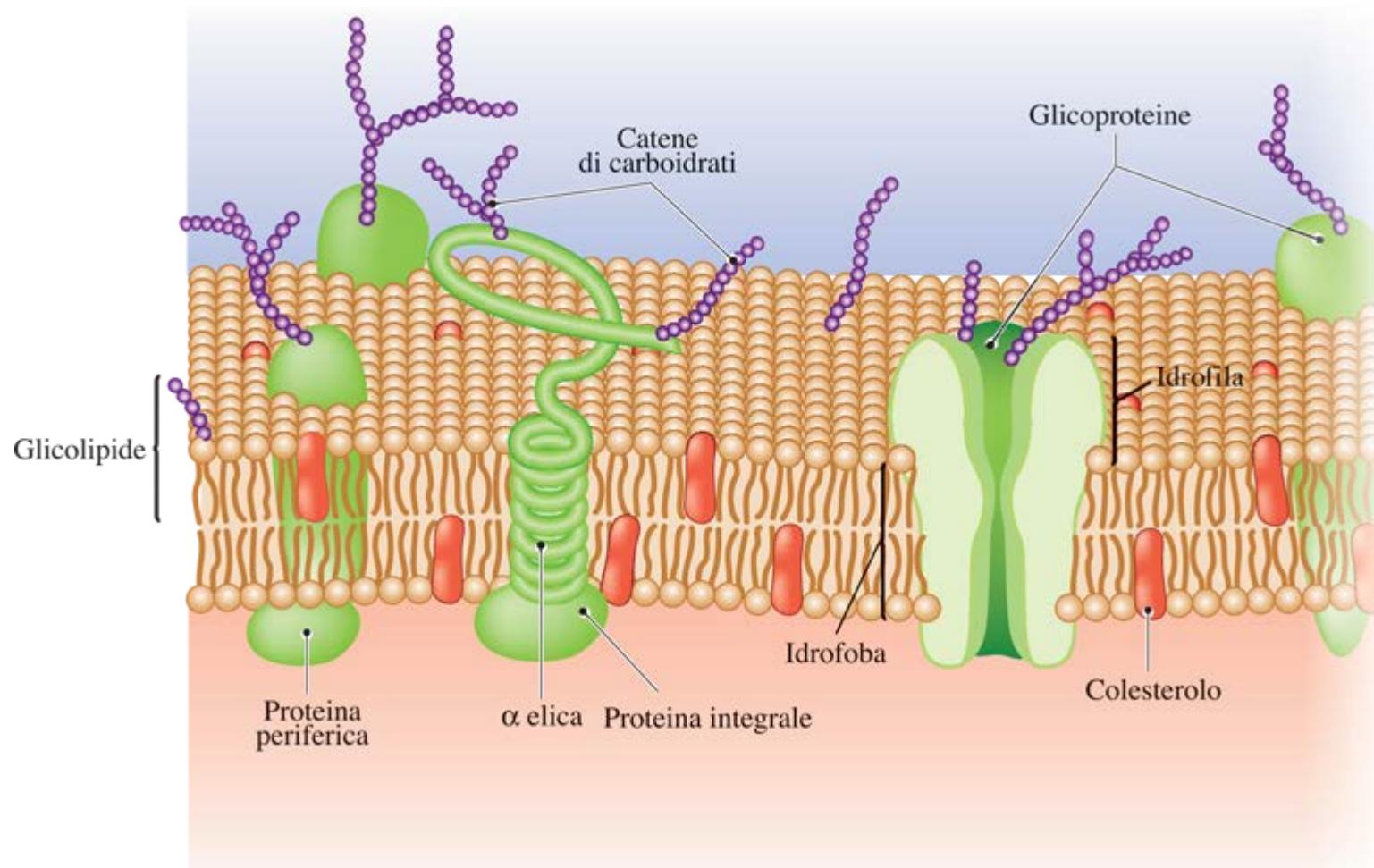
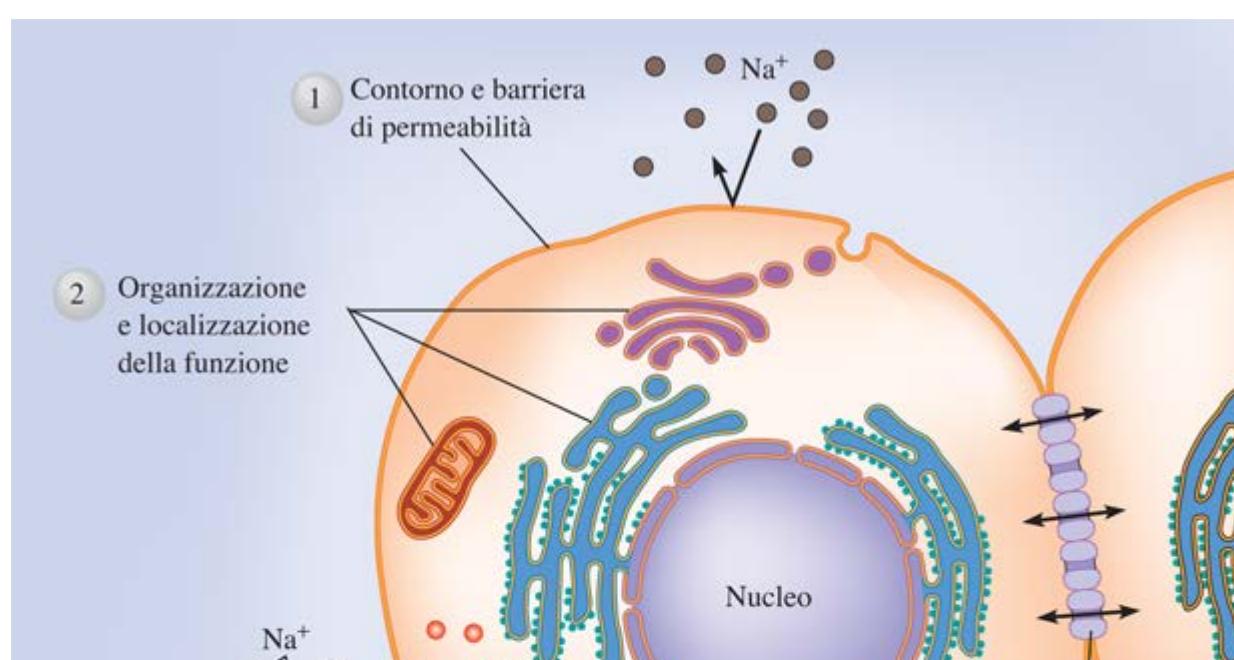


FIGURA 2.9 Modello a mosaico fluido delle membrane biologiche. Si notino le proteine di membrana periferiche e integrali.



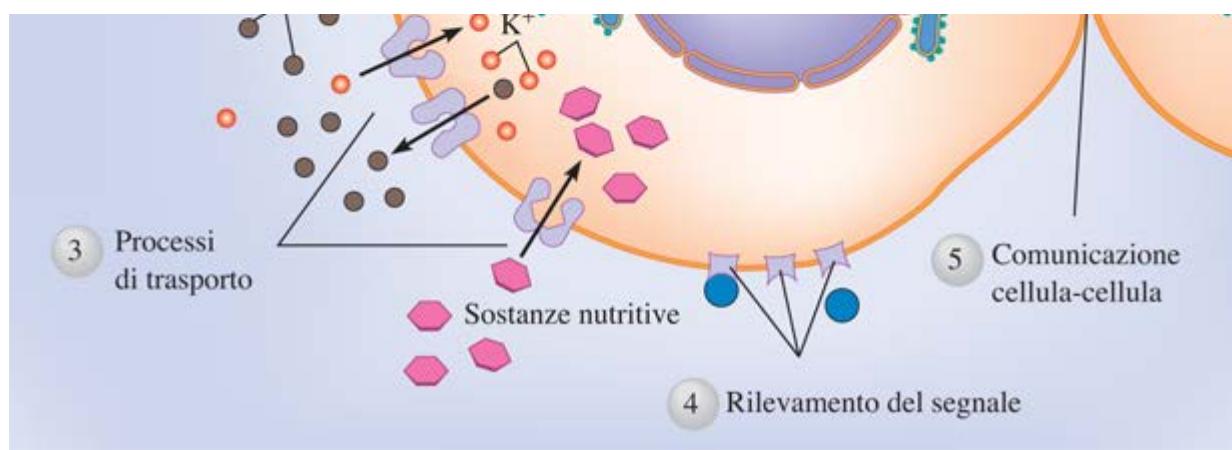


FIGURA 2.10 Le principali funzioni delle membrane cellulari.

2.5.3 • Trasporto attraverso la membrana

Le membrane cellulari sono *selettivamente permeabili*⁹, dette anche semipermeabili, in quanto permettono il passaggio solo di alcune sostanze e non di altre.

⁹ Si dice che una membrana è permeabile a una data sostanza se le permette di attraversarla, e impermeabile in caso contrario.

Bisogna distinguere il **trasporto di piccole molecole e ioni** dal **trasporto di macromolecole**, in quanto avvengono con meccanismi diversi.

Trasporto di piccole molecole e ioni

Le molecole, quanto più sono piccole e idrofobe (ad es., alcuni gas, come *ossigeno*, *azoto* o *anidride carbonica*), tanto più facilmente passano attraverso la membrana.

Ricordarsi che l'interno del doppio strato lipidico è idrofobo e quindi blocca il passaggio delle molecole idrofile!

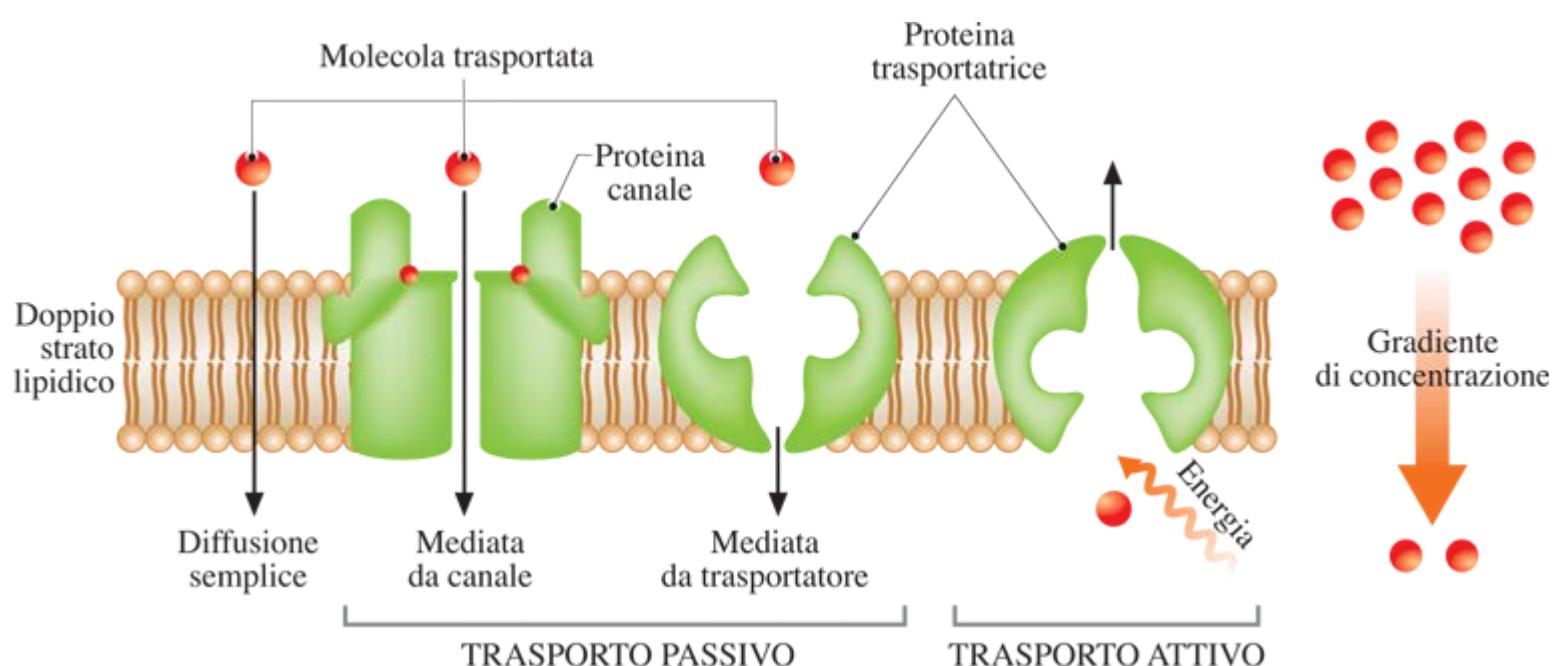


FIGURA 2.11 Trasporto di piccole molecole e ioni attraverso la membrana cellulare. Se la molecola da trasportare è piccola e priva di carica, essa passa attraverso la membrana per diffusione semplice lungo il proprio gradiente di concentrazione. Il passaggio della maggior parte delle molecole (amminoacidi, zuccheri, nucleotidi, ioni ecc.) è, tuttavia, mediato da una proteina di trasporto (proteina trasportatrice o vetrice nel caso di uno zucchero o aminoacido oppure proteina canale nel caso di uno ione). Il trasporto può essere passivo o attivo, a seconda che il processo richieda o meno energia (cioè che avvenga lungo o contro il gradiente di concentrazione).

Le molecole piccole e apolari attraversano spontaneamente la membrana per **diffusione semplice**¹⁰ lungo il proprio *gradiente di concentrazione* (da una zona a concentrazione maggiore ad una a concentrazione minore).

¹⁰ La **dialisi** è la diffusione di un soluto attraverso una membrana selettivamente permeabile.

Il trasporto passivo dell'acqua attraverso una membrana a permeabilità selettiva è detto **osmosi**; le molecole di acqua passano attraverso la membrana dalla regione a minore concentrazione di soluti (**soluzione ipotonica**) ad una in cui i soluti sono più concentrati (**soluzione ipertonica**). Pertanto, una cellula in una soluzione ipotonica si lisa, in una soluzione ipertonica si raggrinzisce, mentre in una **soluzione isotonica** (stessa concentrazione di soluti) rimane normale (Fig. 2.12).

(a) Soluzione isotonica

(b) Soluzione ipertonica

(c) Soluzione ipotonica

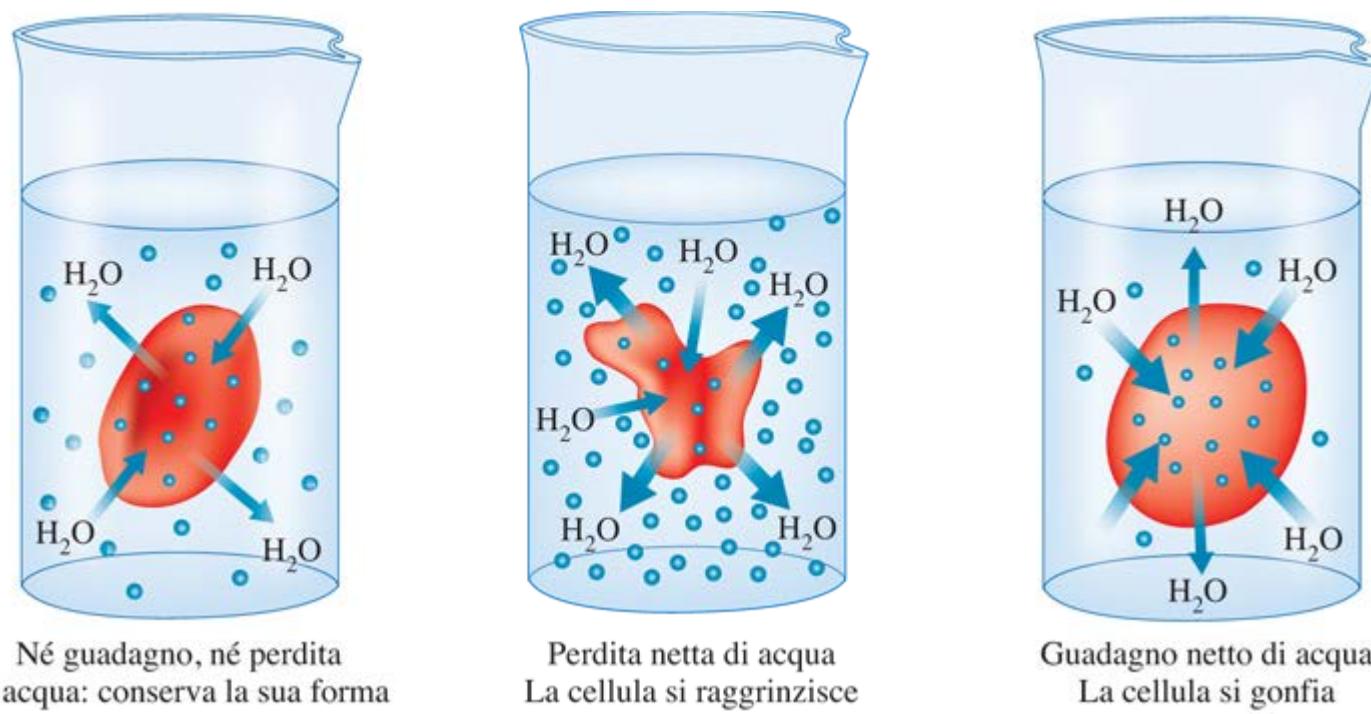


FIGURA 2.12 Come le cellule rispondono ai cambiamenti dell’osmolarità. Le palline sia all’interno che all’esterno della cellula rappresentano le particelle di soluto.

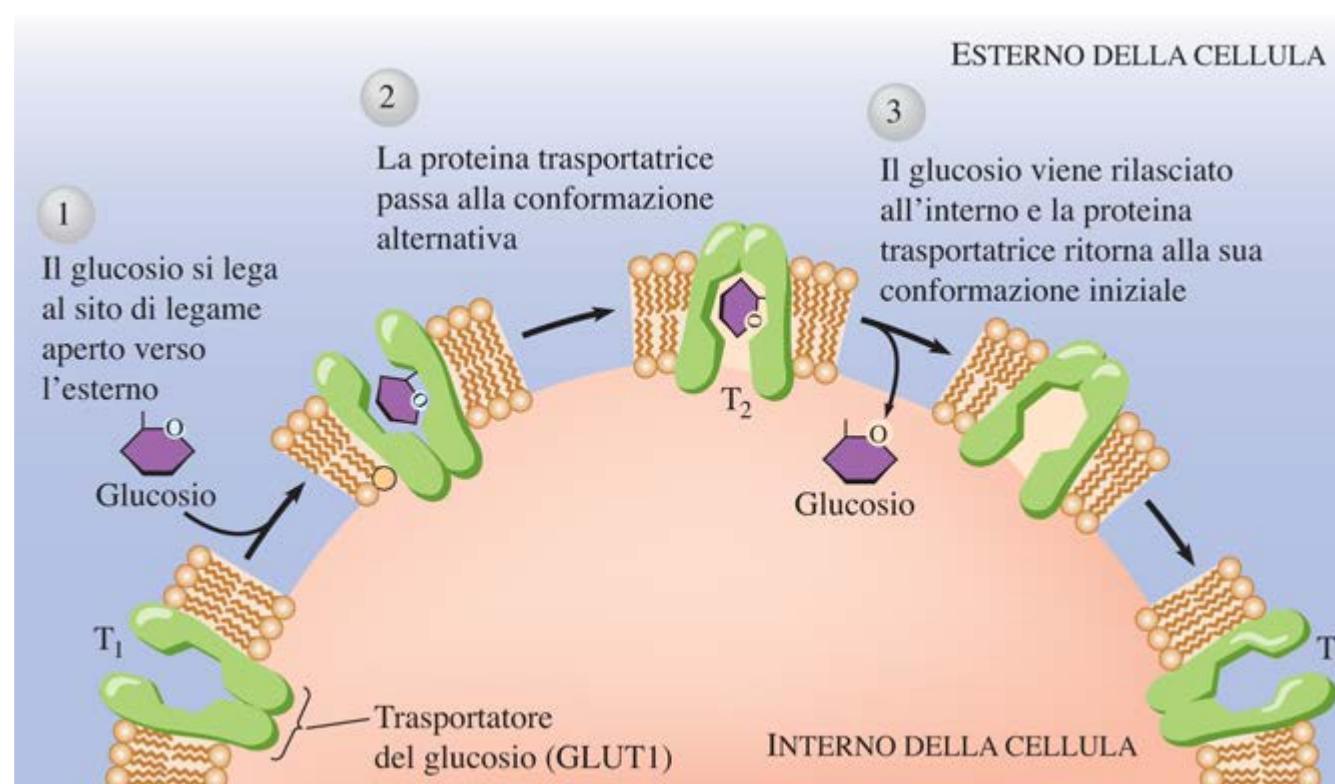


FIGURA 2.13 Diffusione facilitata. Una proteina di trasporto della membrana [T_1] si lega ad una particella di soluto [ad es. glucosio] e ciò modifica la sua forma [T_2]. Il sito di legame ora è aperto verso l’interno della cellula e il glucosio può essere liberato all’interno della cellula. A questo punto, la proteina trasportatrice ritorna nella sua forma iniziale T_1 e può fare un altro ciclo di trasporto. Questo è il modello della conformazione alternativa per la diffusione facilitata. Notare che la proteina trasportatrice è una proteina transmembrana.



Le molecole più grandi (ad es. aminoacidi, glucosio, nucleotidi) come pure le molecole elettricamente cariche, anche se piccole (ad es. gli ioni), non passano attraverso la membrana mediante diffusione semplice, ma mediante **diffusione facilitata** (Fig. 2.13). In questo caso, il trasporto è mediato da proteine transmembrana, che legano un soluto da una parte della membrana e lo trasferiscono dall’altra tramite un *cambiamento della propria conformazione*. Le proteine che effettuano la diffusione facilitata comprendono le *proteine trasportatrici* (dette anche *proteine vetrice o carrier*), che trasportano aminoacidi e zuccheri, e le *proteine canale*, che formano dei canali (detti **canali ionici**) attraverso cui passa uno ione. Ogni proteina trasportatrice è molto selettiva e trasporta un solo tipo di molecola (ad es., trasporta il glucosio, ma non gli aminoacidi). Anche ogni canale ionico è specifico per un dato ione: vi sono canali per Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ e Cl^- .



Se il trasporto avviene *contro* il gradiente di concentrazione, si ha il **trasporto attivo**, che richiede *energia*, fornita in genere dall’ATP. Un esempio di trasporto attivo è la **pompa sodio-potassio** (detta anche Na^+-K^+ ATPasi), presente in tutte le cellule animali, che “pompa” (si usa il verbo “pompare”, perché la cellula fa un lavoro, come quando si pompa l’acqua contro un gradiente) contro i rispettivi gradienti di concentrazione *tre ioni sodio* fuori dalla cellula e *due ioni potassio* (Fig. 2.14). Un’altra pompa è la pompa Ca^{2+} (o Ca^{2+} -ATPasi).

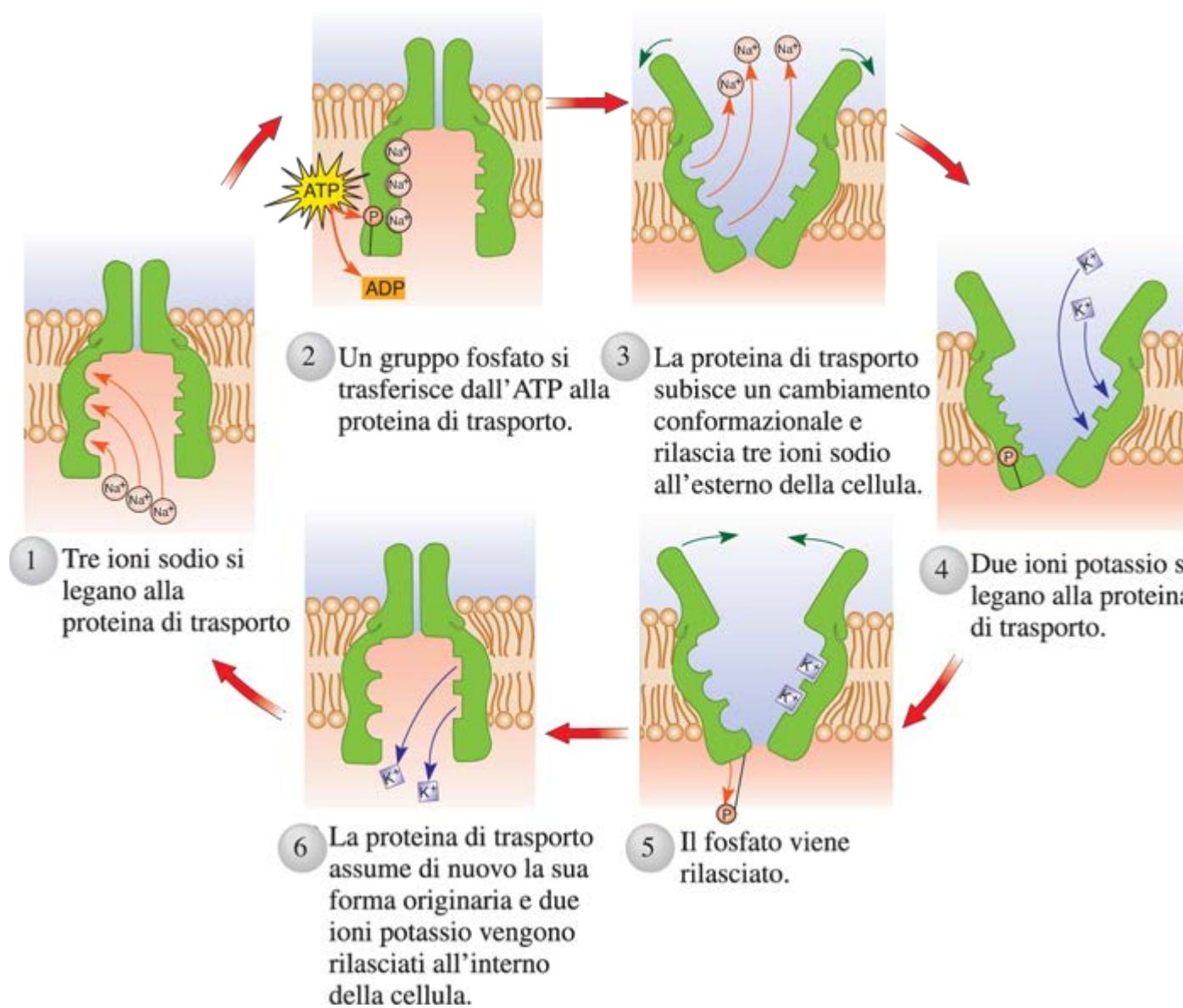
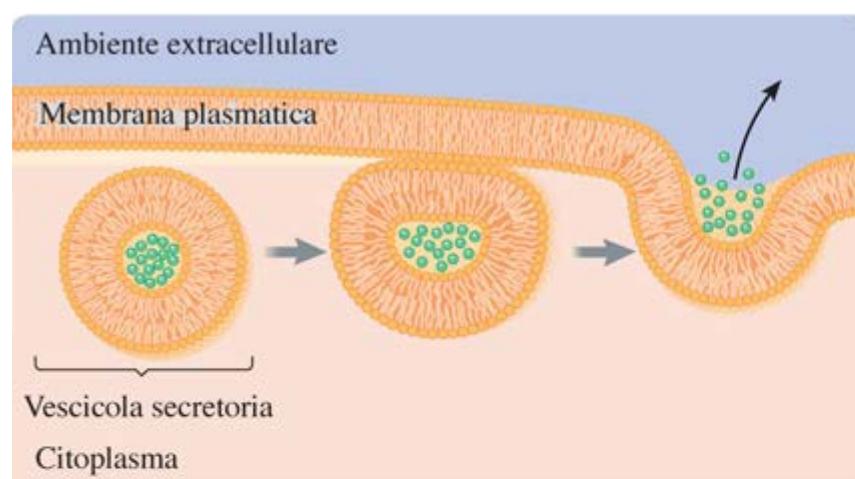


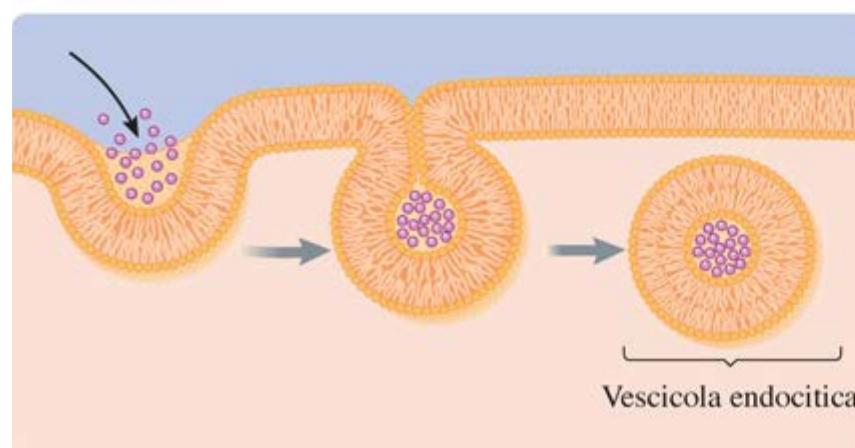
FIGURA 2.14 Pompa sodio-potassio (Un esempio di trasporto attivo mediato da proteine). Utilizzando questa pompa, la cellula "pompa" tre ioni sodio fuori dalla cellula e due ioni potassio nella cellula contro i rispettivi gradienti di concentrazione. Il tutto avviene a spese di energia (idrolisi dell'ATP).

a) Esocitosi



Durante il processo di esocitosi, una vescicola secretoria si fonde con la membrana plasmatica, rilasciando il proprio contenuto nell'ambiente esterno alla cellula. La membrana della vescicola diventa parte integrante della membrana plasmatica.

b) Endocitosi



Durante il processo di endocitosi, sostanze dell'ambiente esterno alla cellula sono circondate da una porzione di membrana plasmatica che prima si incurva a formare una sorta di tasca e, infine, si separa dalla membrana plasmatica formando una vescicola endocitica.

FIGURA 2.15 Esocitosi ed endocitosi. Mediante esocitosi, la cellula secerne ormoni, muco, proteine del latte, enzimi digestivi, anticorpi, proteine della matrice extracellulare, neurotrasmettitori ecc., oppure espelle prodotti di scarto. Mediante endocitosi, i materiali che erano precedentemente all'esterno della cellula vengono introdotti nella cellula. L'endocitosi è importante per diversi processi cellulari, tra cui l'ingestione di sostanze nutritive e le difese contro i microrganismi.

Trasporto di macromolecole

Le macromolecole o le particelle di grosse dimensioni o cellule intere sono troppo grandi per poter passare attraverso la membrana mediante i meccanismi con cui passano molecole piccole o ioni. Il loro trasporto avviene mediante **esocitosi** (dall'interno verso l'esterno)

della cellula) o **endocitosi** (dall'esterno verso l'interno della cellula) (Fig. 2.15). In entrambi i casi, le sostanze vengono trasportate in vescicole delimitate da membrane.

L'endocitosi comprende la **fagocitosi**¹¹ (Fig. 2.16), la **pinocitosi**¹² (la cellula ingloba goccioline di liquido) e l'**endocitosi mediata da recettore** (Fig. 2.17). Quest'ultimo è un processo estremamente specifico, perché consente di incorporare solo quelle sostanze (dette **ligandi**, ad es., ormoni, fattori di crescita, enzimi, ecc.) che si legano a specifici **recettori** della membrana plasmatica. Un esempio è il meccanismo con cui le cellule assumono *colesterolo* che circola nel sangue sotto forma di **LDL** (lipoproteine a bassa densità).

¹¹ Dal Greco *fago*: mangio.

¹² Dal Greco *pino*, bevo.

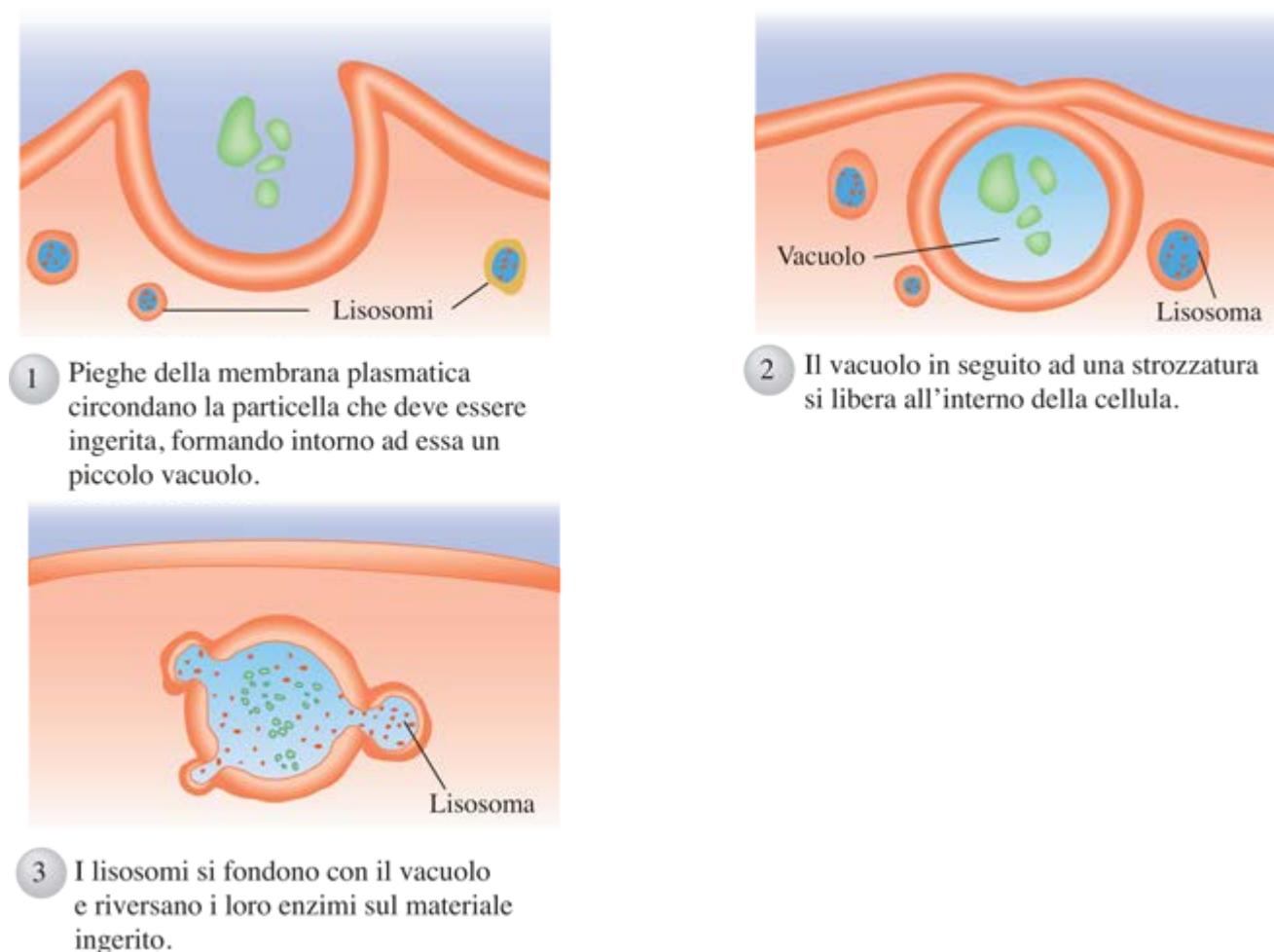


FIGURA 2.16 Fagocitosi. In questo tipo di endocitosi, la cellula ingerisce particelle relativamente grandi, che possono essere costituite anche da cellule intere. Nel nostro corpo, la fagocitosi è effettuata generalmente solo da cellule dette **fagociti** (leucociti neutrofili del sangue e macrofagi, i cosiddetti spazzini del sangue) e ha funzione di difesa contro organismi invasori. In molti eucarioti unicellulari [come le amebe e i protozoi ciliati], come pure in alcuni animali inferiori, tipo platelminti e sponghe, la fagocitosi ha funzione nutritiva (meccanismo per acquisire cibo).

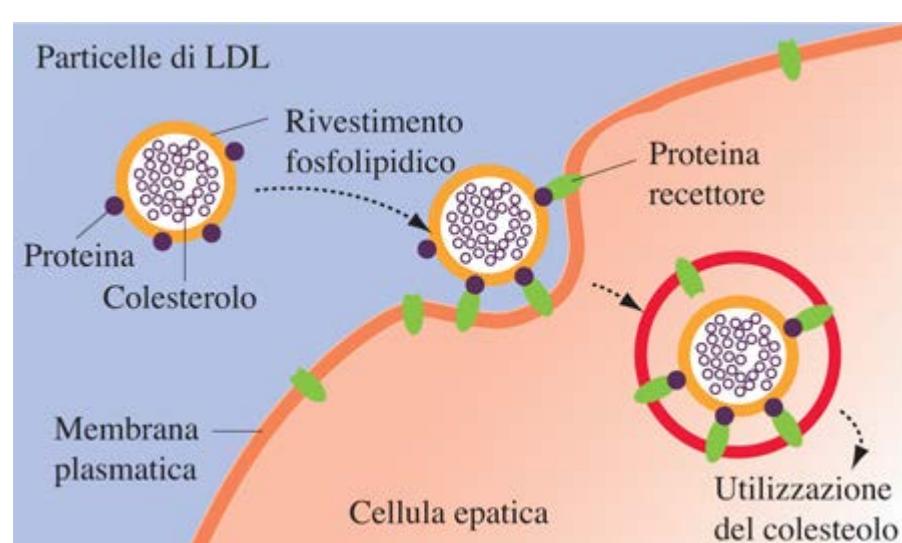


FIGURA 2.17 Endocitosi mediata da recettore. In questo schema è mostrata l'endocitosi delle particelle di lipoproteine a bassa densità [LDL, low density lipoprotein] che trasportano il colesterolo nel sangue. La particella LDL [che è il cosiddetto ligando] si lega a specifici recettori (dove il nome endocitosi mediata da recettore), che si trovano nelle cosiddette fossette rivestite della membrana plasmatica. Dopo il legame del ligando al recettore, la fossetta dà origine per endocitosi ad una vescicola rivestita, che penetra nel citosol, dove il colesterolo viene successivamente utilizzato dalla cellula.

2.6 • Strutture cellulari e loro specifiche funzioni

Le cellule eucariotiche posseggono strutture cellulari interne, gli **organuli cellulari**, delimitate da membrana e specializzate nello svolgere ciascuna una funzione vitale per la cellula e che sono qui di seguito descritte.

2.6.1 • Nucleo, citoplasma, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi, mitocondri, lisosomi, altri organuli

Gli organuli delle cellule eucariotiche (animali e vegetali) comprendono (Fig. 2.4):

- il **nucleo**, centro di controllo della cellula, delimitato dall'**involucro nucleare**, costituito da *due membrane concentriche* attraversate dai **pori nucleari** che mettono in comunicazione il nucleo con il citoplasma (Fig. 2.18). Il nucleo contiene il *DNA* che associandosi a proteine basiche (dette istoni, § 4.5.7) e a proteine acide forma la **cromatina**, la quale durante la divisione cellulare si condensa, rendendo visibili i *cromosomi*. Nel nucleo si osserva il **nucleolo**, dove avviene la sintesi di *RNA ribosomale* e l'assemblaggio dei *ribosomi*;
- il **reticolo endoplasmatico**¹³ (**RE**), formato da membrane ripiegate, impilate e interconnesse tra loro. Lo spazio interno delle membrane è detto *lume*. Si distingue il *reticolo endoplasmatico liscio* (REL) (privo di ribosomi), deputato alla sintesi dei lipidi, e il *reticolo endoplasmatico rugoso o ruvido* (**RER**) (con ribosomi sulla faccia esterna), dove avviene la sintesi delle proteine destinate alla secrezione (che comprendono le proteine destinate all'esterno della cellula, ai lisosomi e alla membrana plasmatica);
- l'**apparato di Golgi** o **complesso di Golgi**¹⁴, costituito da una pila di sacche membranose appiattite, dette *cisterne*. Il lato di "partenza" del Golgi verso il RE è detto *cis-Golgi*, quello sul lato opposto è detto *trans-Golgi*. In questo organulo avvengono la *modificazione chimica* e lo *smistamento* delle proteine. Le proteine di secrezione, sintetizzate nel RER, sono trasportate tramite *vescicole di trasporto* nell'apparato di Golgi, dove, dopo aver subito modificazioni chimiche, vengono veicolate, sempre tramite vescicole, *fuori dalla cellula* (**secrezione**) o verso altre destinazioni (ad es. *lisosomi*) (Fig. 2.19);
- i **lisosomi**¹⁵, sacchetti circondati da una singola membrana, coinvolti nella *digestione intracellulare* di corpi estranei ingeriti tramite *fagocitosi* oppure di parti invecchiate della cellula o di macromolecole, mediante *enzimi idrolitici* (cioè digestivi) in essi contenuti (Fig. 2.20). Il pH dei lisosomi è acido (circa pH 5). Si distinguono i *lisosomi primari* (che si formano dall'apparato di Golgi), che contengono i soli enzimi idrolitici, e i *lisosomi secondari*, che contengono il materiale da digerire. Se i lisosomi vengono danneggiati, gli enzimi fuoriescono e digeriscono la cellula, che quindi muore.
- i **mitocondri**, sede della respirazione cellulare con produzione di energia (**ATP**) (§ 3.1), rivestiti da due membrane (*membrana mitocondriale esterna e interna*) (Fig. 2.21). Lo spazio tra tali membrane è detto *spazio intermembrana*. La membrana interna si ripiega a formare le **creste mitocondriali**, che aumentano la superficie della membrana. La membrana interna racchiude la *matrice* del mitocondrio, dove si trova anche il **cromosoma mitocondriale** (DNA a doppia elica con forma circolare) che codifica per alcuni tRNA, rRNA e alcune delle proteine necessarie al mitocondrio. Tenere presente che il DNA mitocondriale è trasmesso di generazione in generazione per via materna (**eredità materna**), poiché i mitocondri dello zigote derivano quasi esclusivamente dalla cellula uovo. I mitocondri contengono anche *ribosomi* ed effettuano la *sintesi delle proteine* codificate dal *genoma mitocondriale*¹⁶. Il ciclo di Krebs e la catena di trasporto degli elettroni per la respirazione aerobica avvengono tramite enzimi situati nei vari comparti del mitocondrio. Alcune caratteristiche del mitocondrio (presenza di DNA e di ribosomi 70S) hanno suggerito l'ipotesi della **origine endosimbiontica dei mitocondri**¹⁷ (Fig. 2.22);
- altri organuli cellulari comprendono i **perossisomi** (Fig. 2.4). Questi sacchetti rivestiti da membrana contengono enzimi coinvolti nella detossificazione da molecole tossiche come l'*acqua ossigenata* (H_2O_2) o l'alcool (metanolo o etanolo). Un esempio di enzima perossisomiale è la *catalasi* che scinde l'*acqua ossigenata* in acqua e ossigeno.



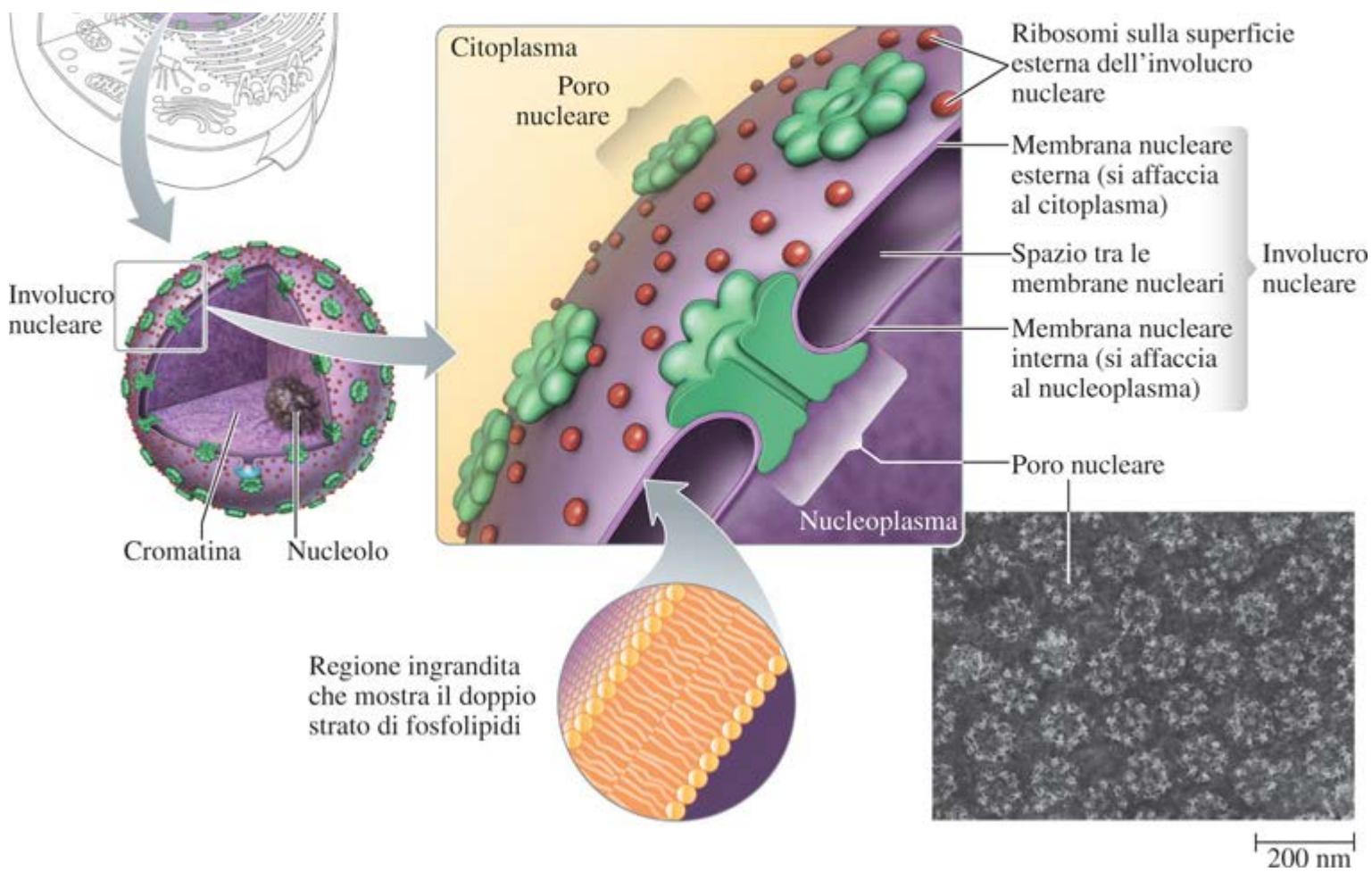


FIGURA 2.18 Invólucro nucleare. L'invólucro nucleare è costituito da due membrane concentriche attraversate da pori nucleari [complesse strutture formate da numerose proteine diverse].

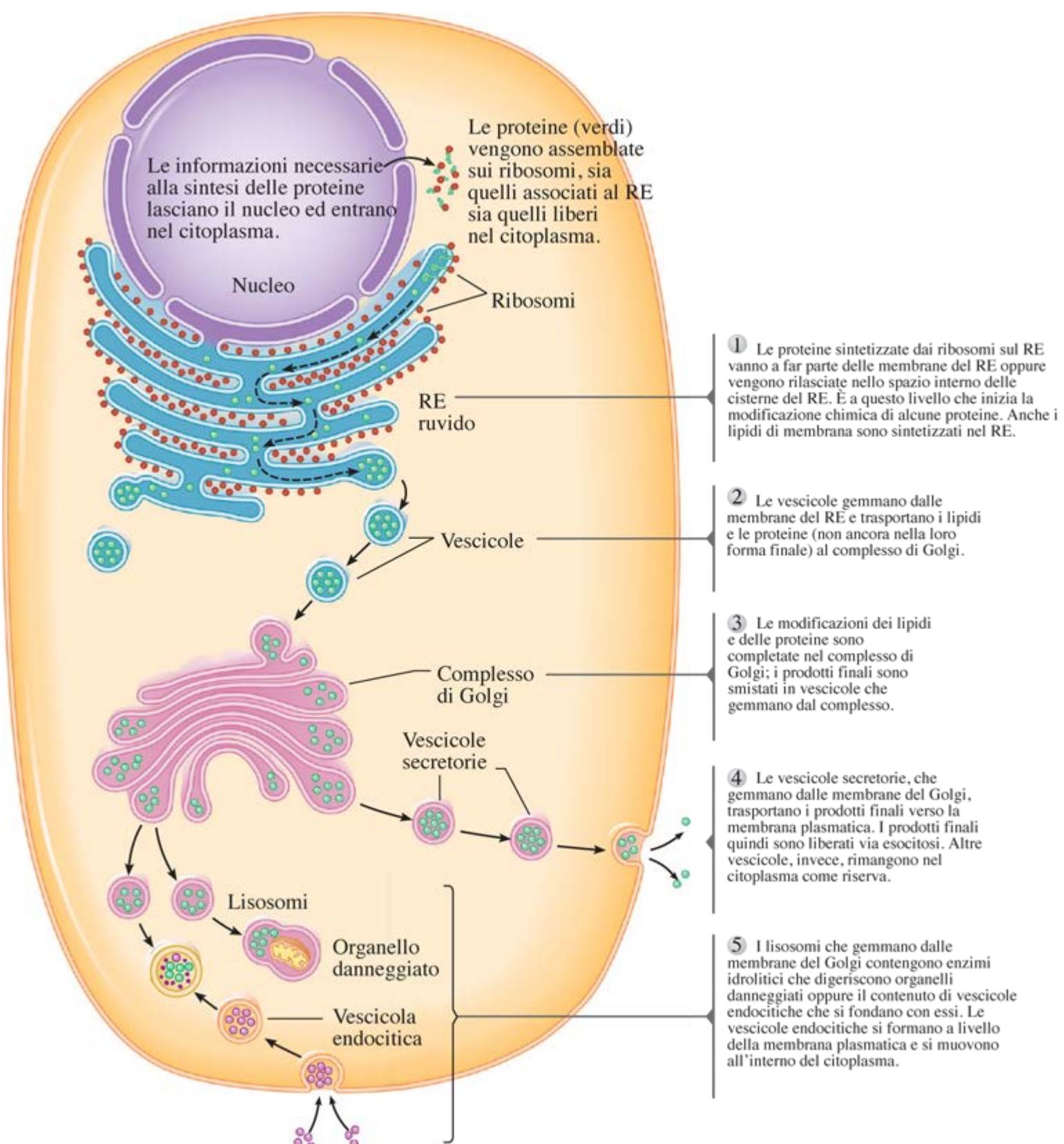


FIGURA 2.19 Via intracellulare seguita da una proteina di secrezione. Le proteine di secrezione (proteine destinate all'esterno della cellula, ai lisosomi o alla membrana plasmatica) vengono inizialmente sintetizzate a livello dei ribosomi liberi nel citosol. In seguito al riconoscimento di una "sequenza segnale" specifica per le proteine di secrezione, i ribosomi che le stanno sintetizzando si legano alla superficie del reticolo endoplasmatico rugoso (RER) dove avviene un trasporto co-traduzionale all'interno del lume del RER stesso. Dal RER la proteina viene poi inviata, tramite vescicole, all'apparato di Golgi dove subisce una serie di modificazioni chimiche. Infine, le proteine di secrezione, racchiuse all'interno di vescicole gemmate dall'apparato di Golgi, vengono trasportate alla loro destinazione finale.

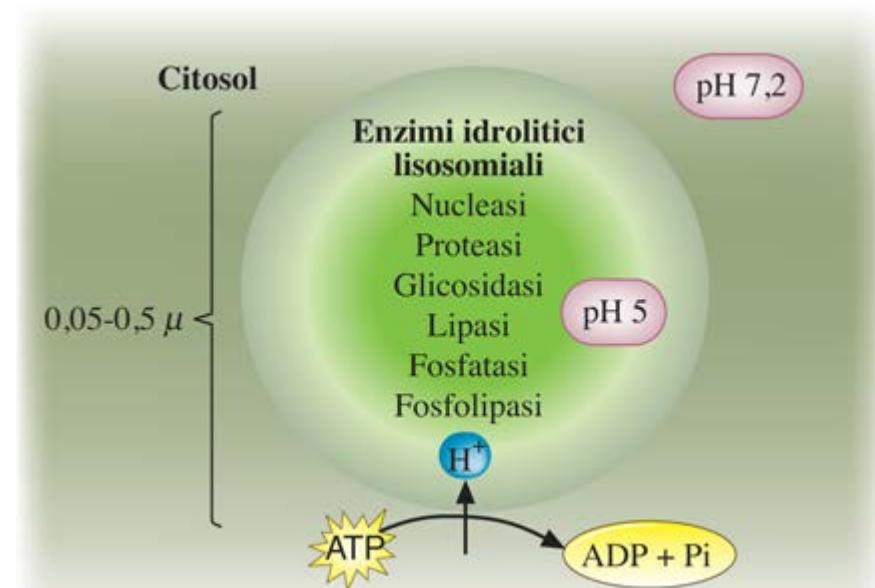


FIGURA 2.20 I lisosomi. Essi contengono enzimi idrolitici. Notare che nei lisosomi il pH è acido.

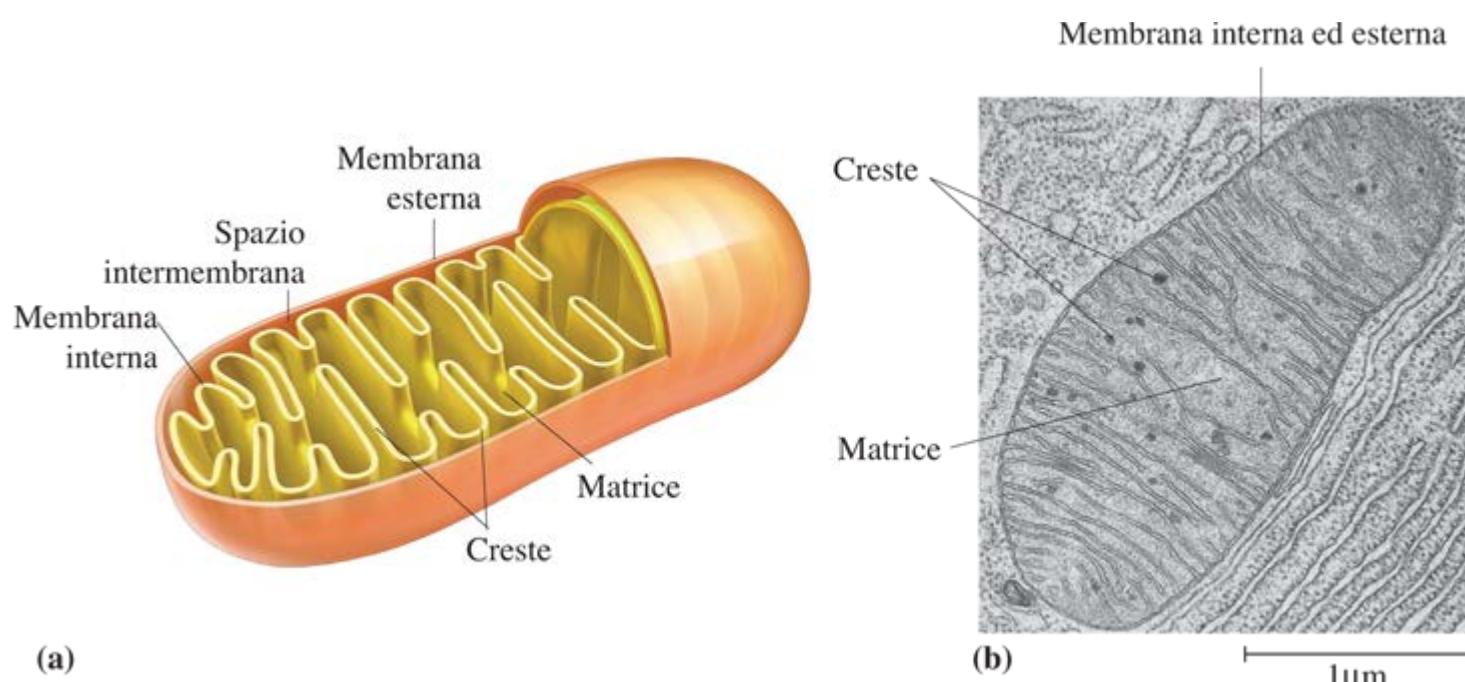


FIGURA 2.21 Struttura di un mitocondrio: (a) rappresentazione schematica; (b) microfotografia al microscopio elettronico a trasmissione. Notare la doppia membrana che riveste il mitocondrio e le creste mitocondriali.

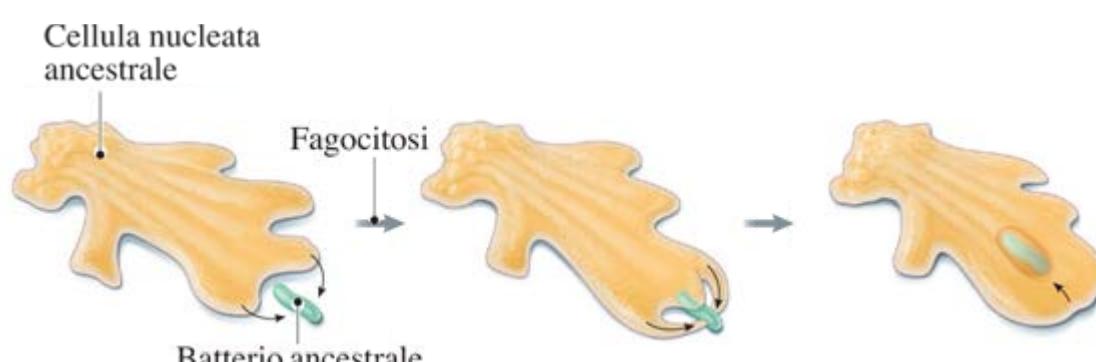


FIGURA 2.22 Origine endosimbiontica dei mitocondri e dei cloroplasti. Secondo questa ipotesi, mitocondri e cloroplasti si sarebbero evoluti da batteri ancestrali, che avrebbero stabilito una relazione simbiotica (mutuamente vantaggiosa) con cellule nucleate. Come ricordo della originaria autonomia, questi organelli conservano il DNA, i ribosomi 70S (come quelli dei batteri) e la capacità di effettuare la sintesi proteica. Il disegno mostra la possibile origine della doppia membrana che riveste mitocondri e cloroplasti.

¹³ Il termine significa "rete" (*reticolo*) all'interno del plasma (*endoplasmatico*).

¹⁴ Scoperto nel 1898 dal medico e microscopista Camillo Golgi.

¹⁵ Il nome deriva dal Greco *lysis* (dissoluzione) e *soma* (corpo).

¹⁶ Le altre proteine che servono al mitocondrio per svolgere le sue funzioni sono codificate dal genoma nucleare. Esse vengono sintetizzate nel citosol e poi importate nel mitocondrio.

¹⁷ Dal Greco *endo* (dentro) e *symbiosis* (in associazione).

2.6.2 • Citoscheletro

Il **citoscheletro** è lo scheletro interno della cellula che fornisce sostegno e movimento alle strutture cellulari delle cellule eucariotiche. Il citoscheletro è formato da tre tipi di filamenti (Fig. 2.23), che in base al loro diametro sono distinguibili in:

- **microtubuli**, cilindri cavi formati da filamenti di una proteina detta *tubulina* (Fig. 2.23a). Generalmente presentano un'estremità attaccata ad un unico centro organizzatore dei microtubuli, detto *centrosoma*. Nella maggior parte delle cellule animali, il centrosoma contiene due **centrioli**. I microtubuli sono implicati nel movimento dei cromosomi, delle cellule (mediante ciglia e flagelli) e di alcune componenti cellulari (funzionano come “piste molecolari”¹⁸).

¹⁸ Diverse proteine associate ai microtubuli, note anche come *proteine motore* (ad es., la dineina e la chinesina), sono coinvolte nel movimento prodotto dai microtubuli.

Le **ciglia** e i **flagelli**, strutture cinetiche presenti sulla superficie di alcune cellule, servono per muovere le cellule o il liquido intorno alle cellule. Le ciglia (ad es. le ciglia sulle cellule delle vie aeree) sono più corte e più numerose, mentre i flagelli (ad es. i flagelli degli spermatozoi) sono più lunghi. La loro struttura interna è comunque identica ed è caratterizzata da una *disposizione dei microtubuli* del tipo **9 + 2** (nove paia di microtubuli disposti in cerchio attorno ad una coppia di microtubuli centrali singoli). Ciglia e flagelli sono ancorati alla cellula per mezzo di un **corpo basale** con un’organizzazione microtubolare del tipo **9 × 3** (9 serie di 3 microtubuli disposte in cerchio) (Fig. 2.24);

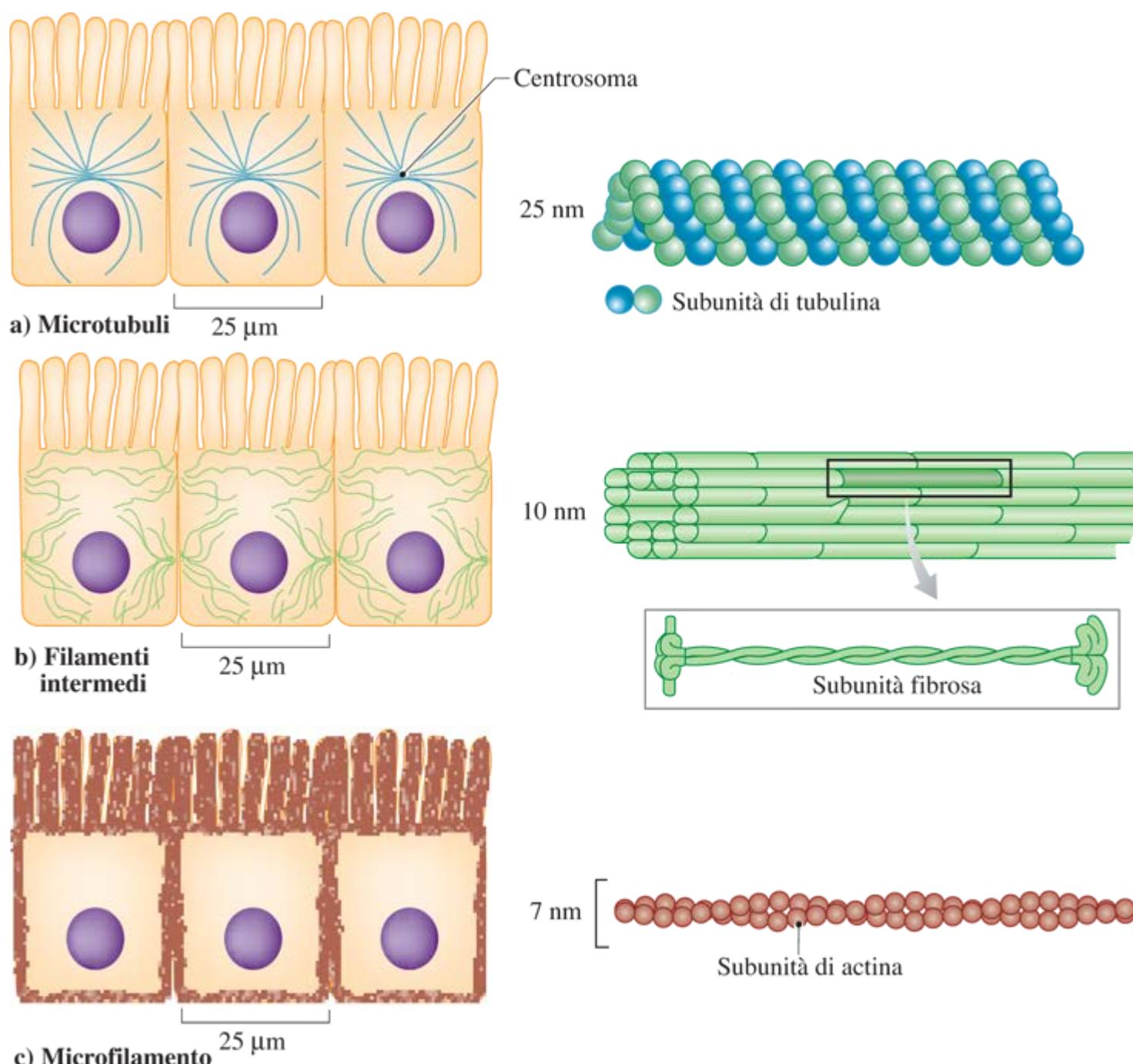


FIGURA 2.23 I filamenti che costituiscono il citoscheletro: (a) microtubuli, (b) filamenti intermedi e (c) microfilamenti.

È bene sottolineare che:

- 1) nei batteri non vi è citoscheletro;
- 2) i centrioli sono assenti nelle cellule vegetali;

3) alcune sostanze anti-mitotiche (come la colchicina) interferiscono con i microtubuli ai quali si attaccano i cromosomi durante la mitosi e quindi bloccano la mitosi, ma non la condensazione della cromatina!

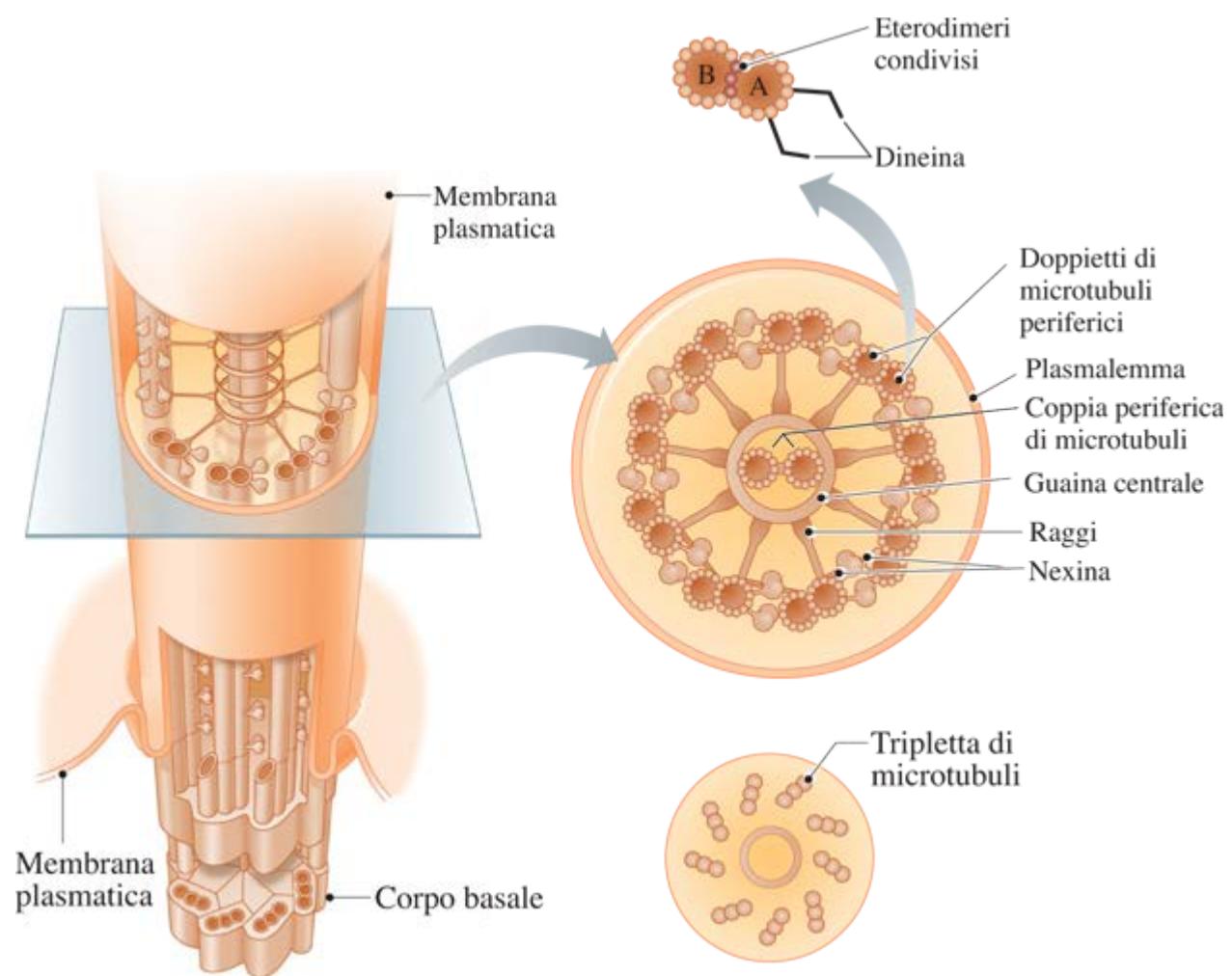
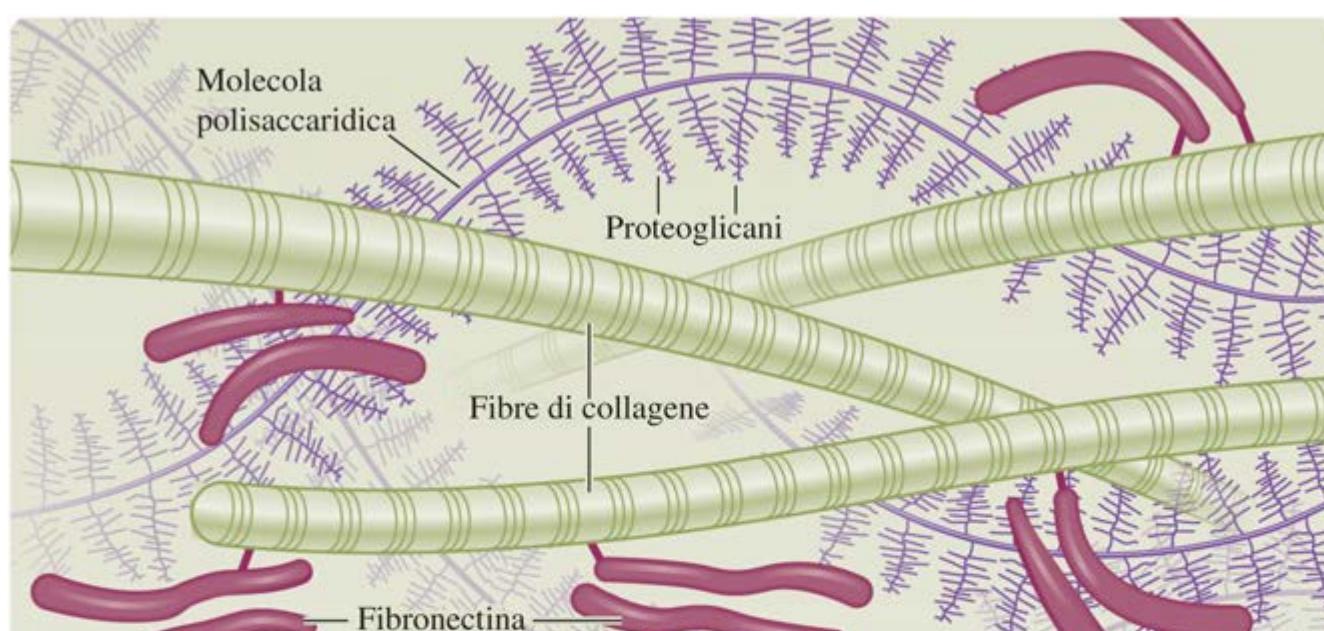


FIGURA 2.24 Struttura di un flagello e del corpo basale da cui si origina. Notare la disposizione dei microtubuli $9 + 2$ nel flagello e 9×3 nel corpo basale da cui si origina il flagello. Le ciglia (non rappresentate in questa figura) presentano la medesima struttura dei flagelli.

- **filamenti intermedi** (cosiddetti perché il loro diametro è intermedio tra quello dei microtubuli e dei microfilamenti), costituiti da diversi tipi di proteine fibrose (non globulari!) (ad es. le cheratine) che formano strutture a corda, che conferiscono stabilità meccanica alle cellule (Fig. 2.23b). Il nucleo della cellula è mantenuto in posizione da una gabbia di filamenti intermedi (che formano la *lamina nucleare*);
- **microfilamenti** detti anche **filamenti di actina**, polimeri di una proteina, l'*actina* (la stessa proteina che con la miosina è responsabile della contrazione muscolare, § 2.8.3), fondamentali per il movimento cellulare (Fig. 2.23c).

2.6.3 • Matrice extracellulare

Le cellule animali sono prive della parete cellulare, tipica delle cellule vegetali. Tuttavia, esse producono un rivestimento detto matrice extracellulare (**ECM**, extracellular matrix), costituito da proteine immerse in una matrice di polisaccaridi (Fig. 2.25). Le principali molecole della ECM sono il **collagene** e le **fibronectine**. Queste ultime si legano a recettori della membrana plasmatica, le **integrine**, che attivano molte *vie di segnalazione cellulare*. Esempi di tessuti, le cui cellule secernono ECM, sono l'osso, la cartilagine e il tessuto connettivo. La ECM svolge un ruolo importante in svariati processi cellulari, tra cui la proliferazione, il differenziamento e la motilità.



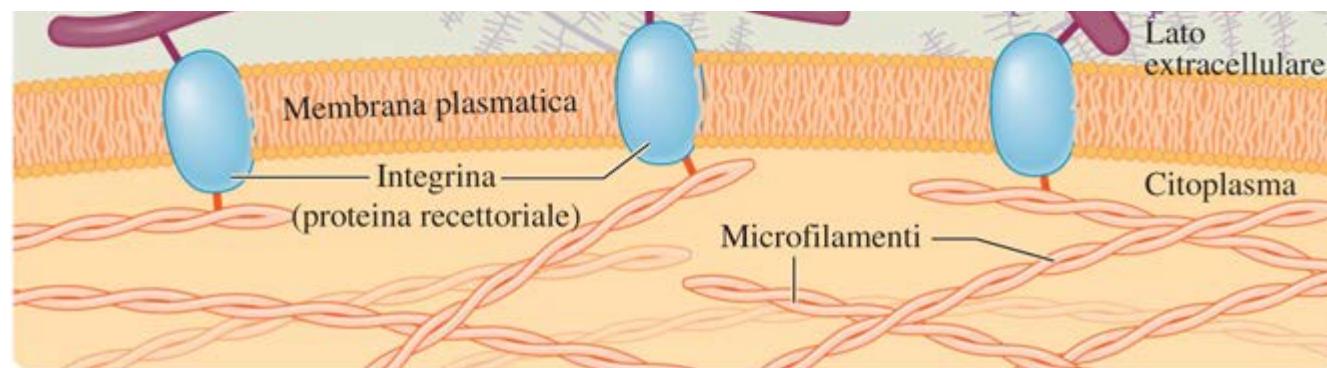


FIGURA 2.25 La matrice extracellulare [ECM, extracellular matrix] La ECM è costituita da un gel di carboidrati e proteine Fibrose.

2.6.4 • Giunzioni cellulari

In molti tessuti animali, le cellule sono unite tra loro da vari tipi di **giunzioni cellulari** (Fig. 2.26). Esse comprendono:

- le **giunzioni adesive**, dette anche *ancoranti* o *di ancoraggio* (anchoring junctions), che, simili a bottoni automatici, permettono l'adesione tra le cellule (*desmosomi*) o tra esse e la matrice extracellulare (*emidesmosomi*). Ad esse sono ancorati i filamenti intermedi (§ 2.6.2), permettendo in tal modo di distribuire gli stress meccanici su tutto il tessuto;
- le **giunzioni occludenti**, dette anche *strette* o *serrate* o *sigillanti* (tight junctions), che sigillano le membrane di cellule adiacenti, impedendo il passaggio di molecole;
- le **giunzioni comunicanti** (gap junctions), che permettono il passaggio di piccole molecole e ioni tra cellule adiacenti attraverso un canale proteico (detto *connessone*) formato da proteine dette *connessine*.

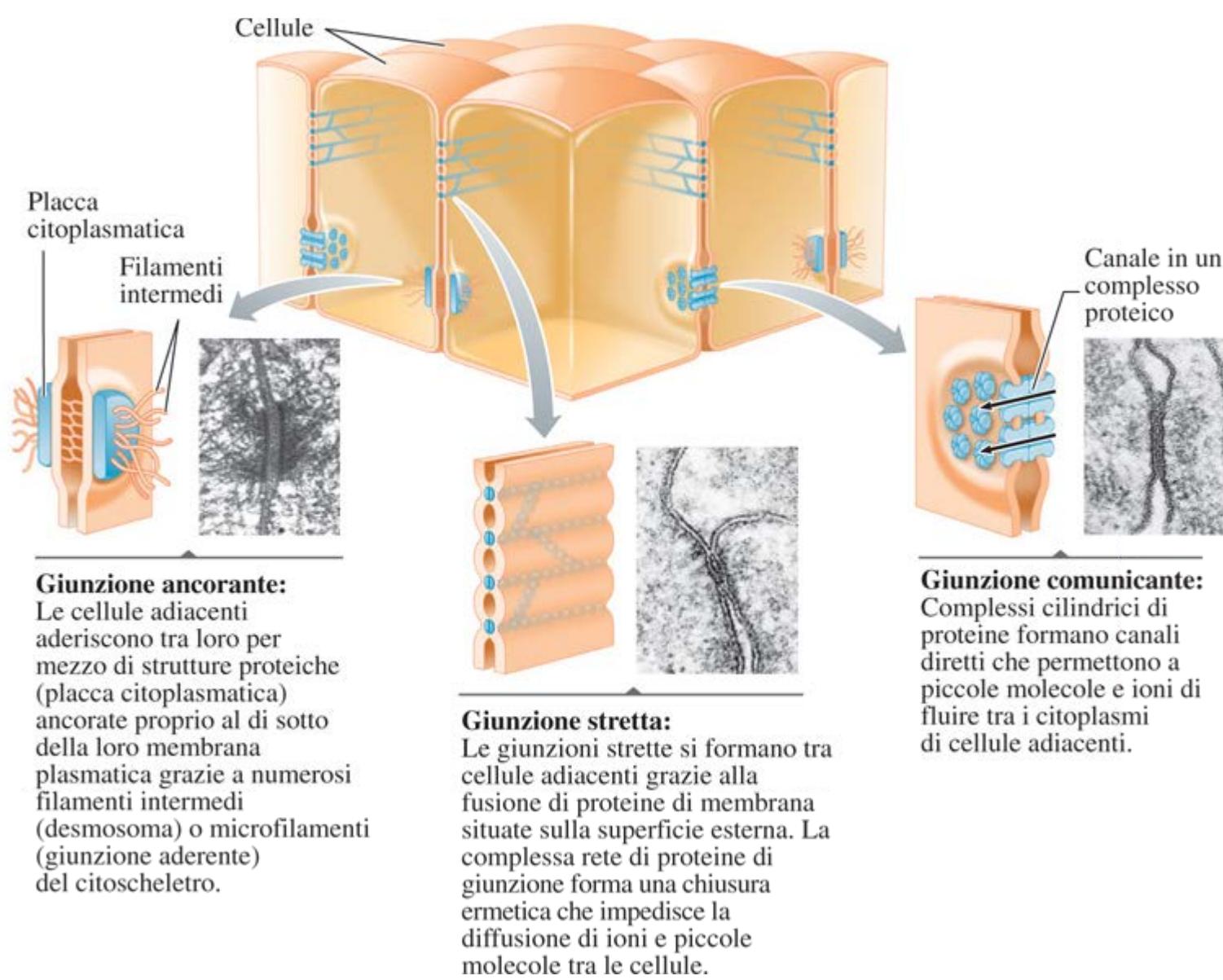


FIGURA 2.26 I vari tipi di giunzioni cellulari che connettono le cellule nei tessuti animali.

2.7 • Riproduzione cellulare: mitosi e meiosi. Corredo cromosomico

Le cellule di un organismo eucariote possono riprodursi mediante due diversi processi: la mitosi e la meiosi. La *mitosi* riguarda le **cellule somatiche**¹⁹, la *meiosi* le **cellule germinali (cellule riproduttive o gameti)**. Svariati processi, tra cui l'accrescimento degli organismi, la riparazione tessutale e la sostituzione delle cellule invecchiate (come succede, ad esempio, nel caso della pelle) sono basati sulla divisione per mitosi delle cellule.

¹⁹ Una cellula somatica è una cellula del corpo (*soma*).

2.7.1 • Ciclo cellulare

Il **ciclo cellulare** è la sequenza di eventi tra una divisione cellulare e quella successiva di una cellula eucariotica (Fig. 2.27). Il tempo necessario per effettuare il ciclo cellulare è il *tempo di generazione*. Il ciclo cellulare comprende la *interfase* e la *mitosi*.

L'interfase, che costituisce circa il 95% del ciclo cellulare, a sua volta, viene divisa in:

- *fase G₁*, in cui la cellula si accresce²⁰;
- *fase S*, in cui avviene la sintesi di DNA;
- *fase G₂*, in cui la cellula si prepara alla mitosi.

²⁰ La lettera G deriva da *gap*, intervallo.

La durata del ciclo cellulare (da poche ore a qualche giorno) varia a seconda della specie, del tipo di cellula (le cellule embrionali si dividono più rapidamente di quelle adulte) e delle condizioni di crescita.

Le cellule sono in grado di controllare i singoli eventi del ciclo cellulare mediante un **sistema di controllo del ciclo cellulare**. In caso di disfunzione di questo sistema di controllo, le cellule si riproducono quando e dove non dovrebbero e ciò può portare alla formazione di un *tumore*.

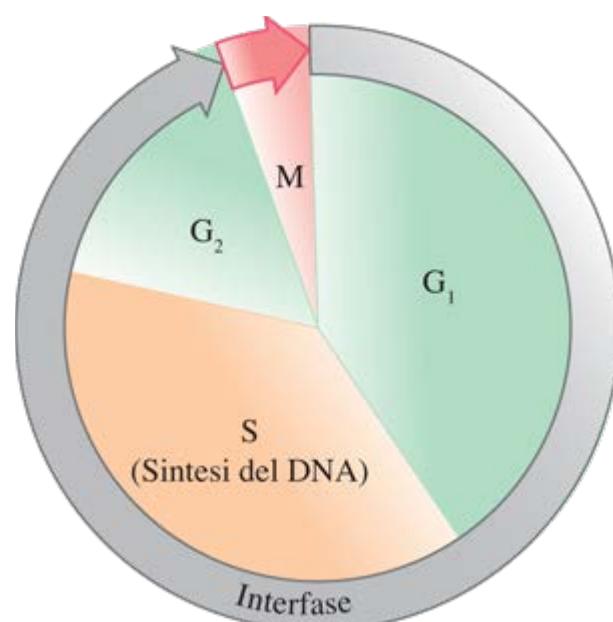


FIGURA 2.27 Le varie fasi del ciclo cellulare di una cellula eucariotica.

2.7.2 • Mitosi e meiosi

I cromosomi vengono duplicati durante la fase S dell'interfase. All'inizio della divisione cellulare sono pertanto costituiti da due copie identiche, dette **cromatidi fratelli**, unite reciprocamente in corrispondenza del centromero (Fig. 2.28).



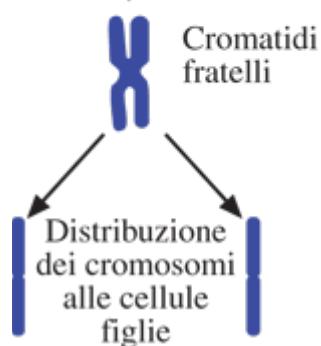


FIGURA 2.28 Cromatidi fratelli. Ogni cromosoma viene duplicato durante la fase S dell'interfase, che precede la mitosi. All'inizio della mitosi ogni cromosoma è pertanto costituito da due copie identiche, dette cromatidi fratelli, unite in corrispondenza del centromero. Al termine della mitosi, vi è la distribuzione di ciascun cromatidio in ciascuna cellula figlia. Ciò fa sì che le cellule figlie siano geneticamente uguali tra loro e alla cellula madre.

Occorre ricordare che il fuso mitotico è costituito da microtubuli fatti di tubulina (§ 2.6.2), cui si attaccano i cromosomi mediante il centromero e che alcuni farmaci antitumorali bloccano la mitosi, agendo sui microtubuli del fuso mitotico. Tenere anche presente che gli elementi indispensabili per il funzionamento di un cromosoma in mitosi sono DNA, istoni (§ 4.5.7) e centromero.

La **mitosi** viene distinta in 4 fasi, chiamate *profase*, *metafase*, *anafase* e *telofase*. Gli eventi caratteristici di ciascuna fase sono descritti nella Fig. 2.29.

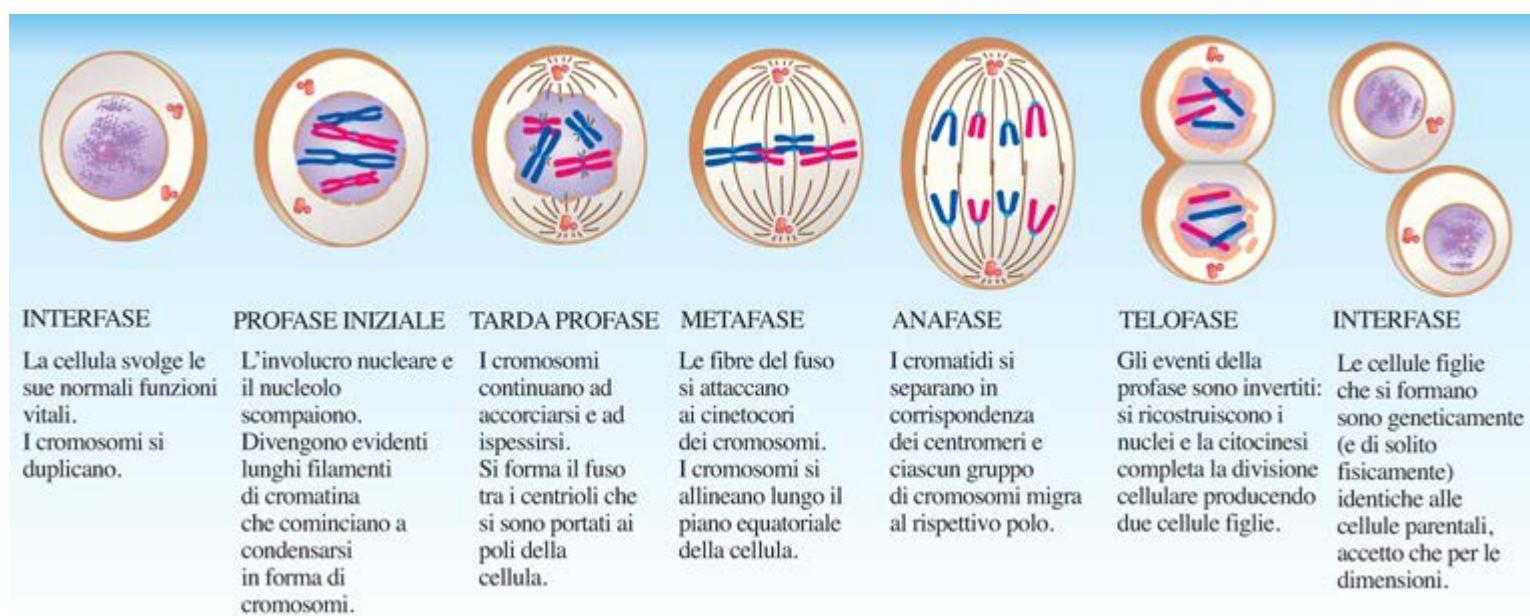


FIGURA 2.29 Le varie fasi della mitosi.



La mitosi termina con la **citocinesi**, nota anche come citodieresi, ovvero la divisione del citoplasma. La mitosi porta alla produzione di cellule che sono geneticamente identiche tra loro e alla cellula da cui si sono originate. La mitosi quindi è una divisione cellulare che *non genera variabilità genetica*.



La **meiosi** è la divisione cellulare che porta alla formazione di *cellule germinali* o *gameti*. Essa è costituita da due successive divisioni cellulari (la **I divisione meiotica** e la **II divisione meiotica**), precedute da una sola duplicazione del DNA, che avviene nella fase S che precede la I divisione meiotica. Ogni divisione meiotica (i cui dettagli sono descritti nella Fig. 2.30) è costituita da profase, metafase, anafase e telofase. La meiosi è una divisione cellulare che *genera variabilità genetica*. Per le conseguenze genetiche della meiosi, vedi, § 4.2.1.

2.7.3 • Corredo cromosomico

Il DNA degli eucarioti è suddiviso in più cromosomi lineari. Il **numero di cromosomi (corredo cromosomico)**, anche se varia da specie a specie, è caratteristico per ciascuna specie. Ad es, nell'uomo vi sono 46 cromosomi, nel topo ve ne sono 40 e nel gatto 72.

Tutte le cellule di uno stesso organismo hanno lo stesso numero di cromosomi! Ad esempio, tutte le cellule somatiche che compongono il corpo umano hanno 46 cromosomi. Tenere anche presente che i cromosomi sono osservabili al microscopio ottico!

2.8 • Tessuti animali

Negli organismi pluricellulari non tutte le cellule svolgono le stesse funzioni, ma diversi gruppi di cellule svolgono specifiche funzioni nell'economia generale dell'organismo (protezione e rivestimento, movimento, ecc.).

Un **tessuto** è formato da un insieme di cellule simili tra loro, che svolgono una o più specifiche funzioni: le cellule di ciascun tessuto hanno in comune forma, dimensioni, tipo di proteine presenti al loro interno (per cui di solito sono facilmente riconoscibili) e origine embrionale.

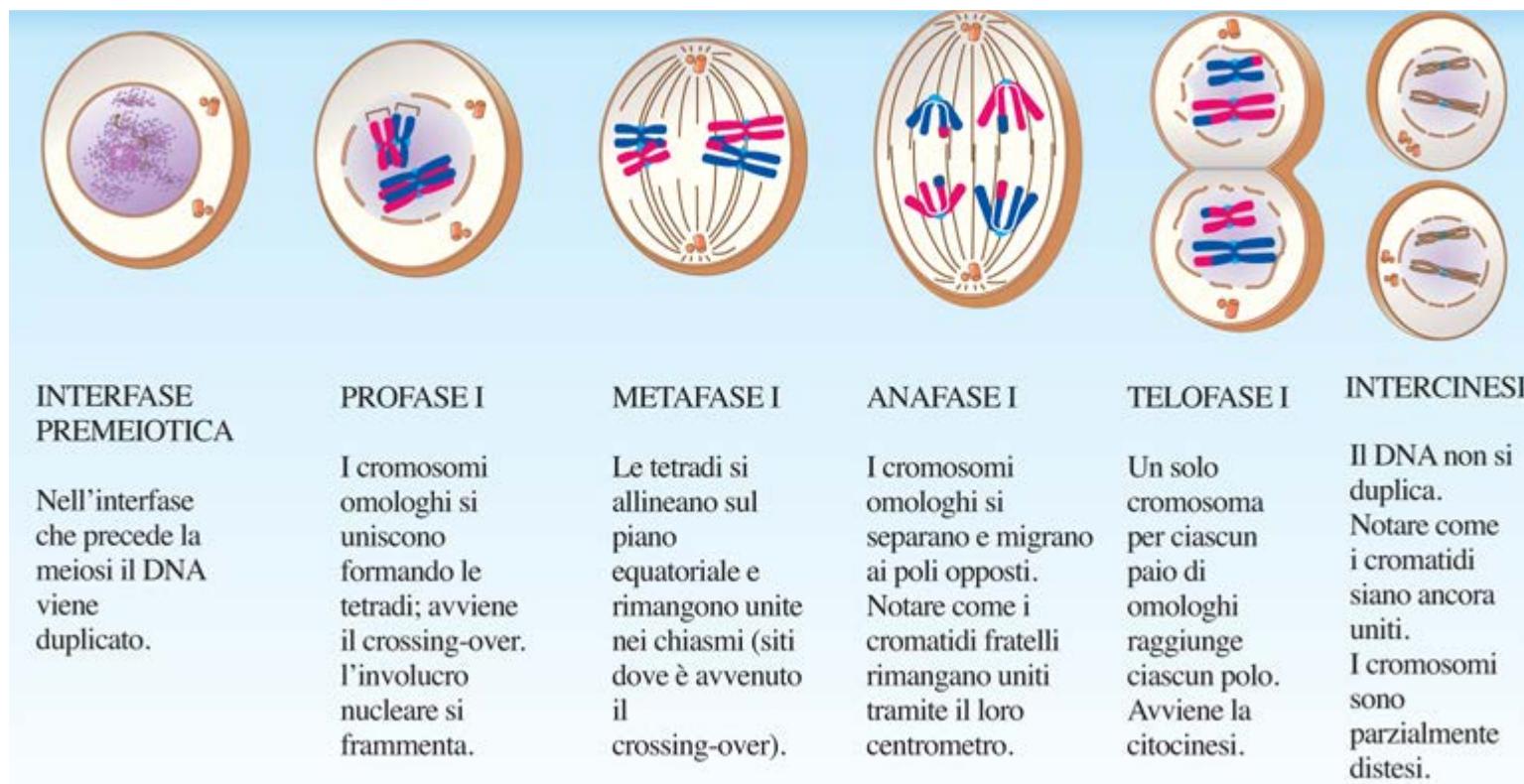


FIGURA 2.30A I divisione meiotica.

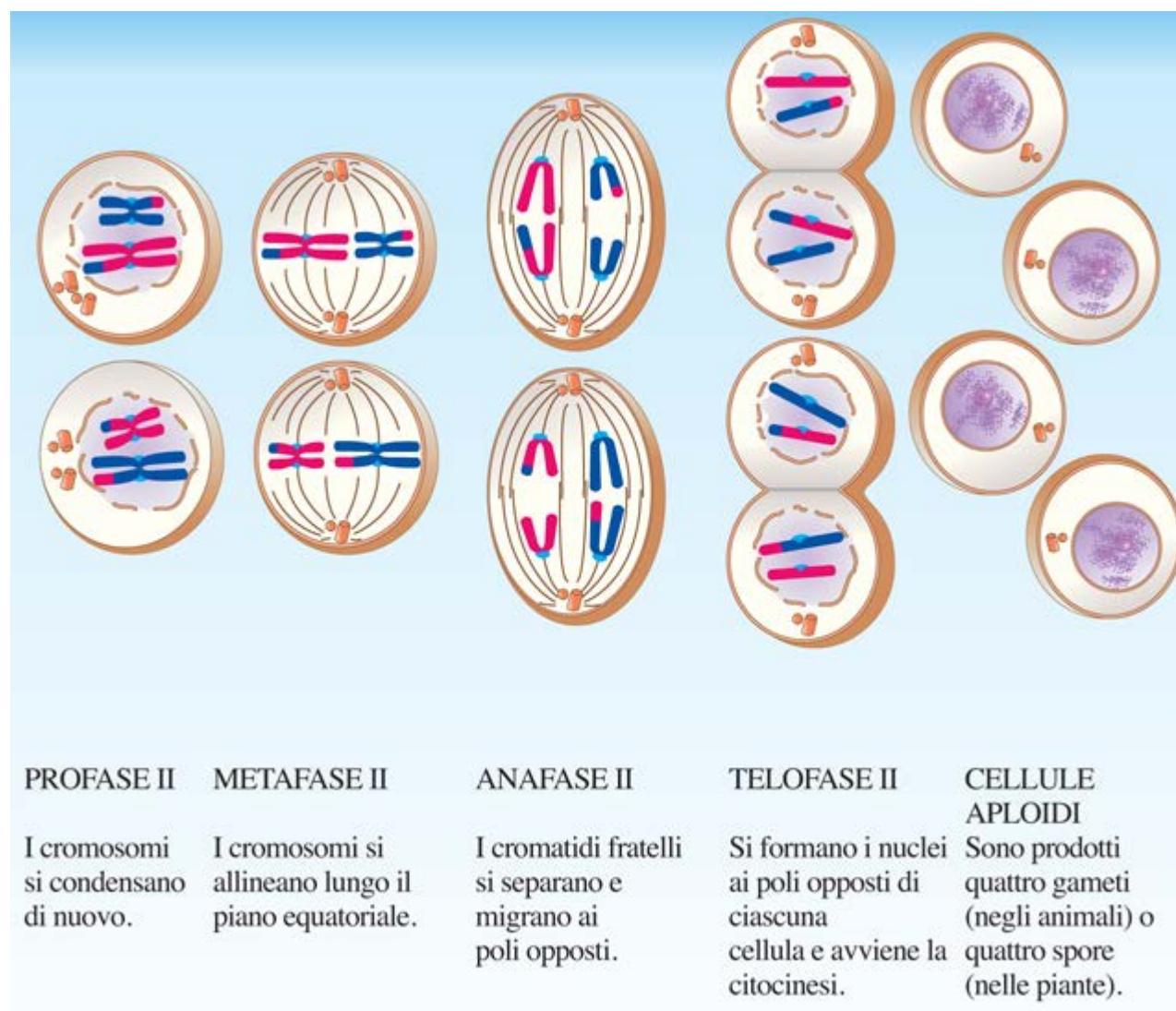


FIGURA 2.30B II divisione meiotica.

Negli animali si distinguono quattro principali tipi di tessuto: *epiteliale*, *connettivo*, *muscolare* e *nervoso*. Ciascuno di essi presenta poi al proprio interno diverse varietà. Nell'organismo, i vari tessuti si associano per dare origine a **organi**: ad esempio, lo stomaco, deputato alla parziale digestione degli alimenti, è costituito da vari tipi di tessuto epiteliale, da tessuto muscolare, da diversi tipi di tessuto connettivo e da piccole quantità di tessuto nervoso (rappresentato dalle ramificazioni nervose che lo collegano al sistema nervoso centrale). Diversi organi, infine, concorrono allo svolgimento di una stessa funzione, formando i diversi **apparati**. Così, ad esempio, bocca, faringe, esofago, stomaco, intestino tenue, intestino crasso, fegato e pancreas sono organi diversi che costituiscono l'apparato digerente, ciascuno contribuendo ad una parte della funzione generale della digestione e dell'assorbimento degli alimenti.

2.8.1 • Tessuto epiteliale

I vari tipi di **epitelio** (o **tessuto epiteliale**) sono costituiti da cellule strettamente accostate tra loro, senza (o quasi) sostanza intercellulare e svolgono funzioni di rivestimento della superficie corporea e delle cavità interne, di secrezione o, in alcuni casi, di ricezione di specifici stimoli. I tessuti epiteliali derivano da tutti e tre i foglietti embrionali primitivi (§ 6.5.1).

In base alla funzione svolta, gli epители sono classificati in:

- **epiteli di rivestimento**, con funzione di rivestimento della superficie corporea e delle cavità interne, di protezione e/o di assorbimento di composti chimici;
- **epiteli ghiandolari**, con il compito di elaborare e secernere particolari sostanze;
- **epiteli sensoriali**, in grado di captare e trasmettere determinati stimoli (es.: cellule gustative, cellule acustiche, ecc.);
- **epiteli particolarmente differenziati**, con particolari caratteristiche (es.: smalto dei denti, fibre del cristallino, peli e capelli, unghie).

Epiteli di rivestimento

Gli **epiteli di rivestimento** sono formati da cellule strettamente affiancate (disposte su uno o più strati) che formano lame continue: una delle facce di queste lame è libera, in quanto ricopre il corpo (nel caso dell'epidermide) o delimita una cavità (es.: il lume intestinale), l'altra faccia appoggia su di una sottilissima lamina, chiamata **lamina basale** o **membrana basale**, a sua volta connessa al tessuto connettivo che si trova sempre al di sotto degli epители.

Per quanto riguarda il numero degli strati, si distinguono (Fig. 2.31):

- **epiteli semplici** o **epiteli monostratificati**, costituiti da un solo strato di cellule (ad es. quello che riveste la cavità degli alveoli polmonari) (§ 6.1.4);
- **epiteli composti** o **epiteli pluristratificati**, costituiti da due o più strati di cellule (ad es. l'epidermide) (§ 6.1.2).

La forma delle cellule che costituiscono gli epители di rivestimento può essere diversa (Fig. 2.31), dando luogo a *epiteli pavimentosi*, *cubici* o *cilindrici*.



In alcuni casi, le cellule della superficie libera dell'epitelio presentano delle **ciglia** (§ 2.6.2), che si muovono in modo coordinato, rimuovendo materiale (muco, corpi estranei, ecc.) dalla superficie del tessuto: in questi casi, si parla di **epitelio cigliato** (es.: mucosa delle vie aeree, delle trombe uterine, ecc.).

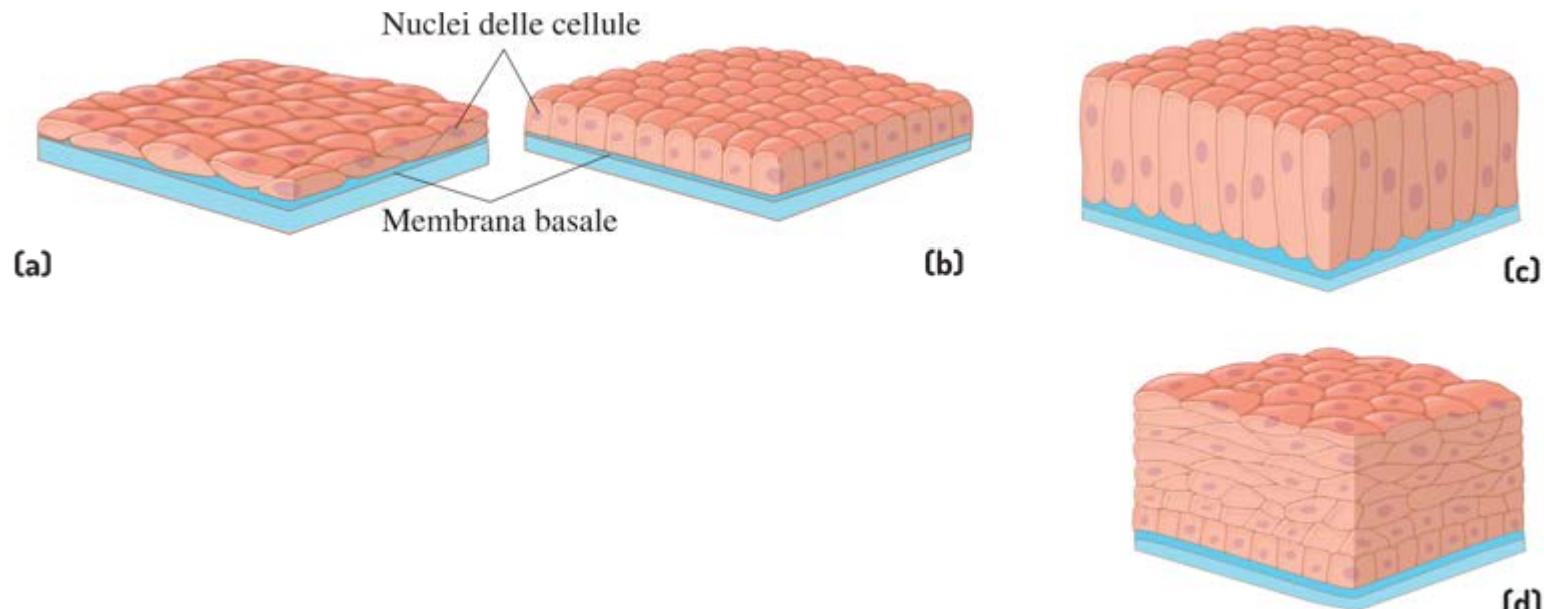


FIGURA 2.31 Rappresentazione schematica di diversi tipi di epitelio di rivestimento. (a) Epitelio pavimentoso semplice; (b) cubico semplice; (c) cilindrico semplice formato in parte da cellule con orletto a spazzola; (d) pavimentoso composto.

Nel caso di epители la cui principale funzione è l'assorbimento di sostanze (es.: epitelio che riveste l'intestino tenue e i tubuli renali), la porzione della membrana delle cellule rivolta verso la cavità presenta un *orletto a spazzola*, costituito da diverse centinaia di piccolissime estroflessioni della membrana (*microvilli*) che aumentano enormemente la superficie disponibile per l'assorbimento (Fig. 2.32).

Negli epители di rivestimento, nelle porzioni della membrana cellulare attraverso cui cellule adiacenti sono in contatto fra di loro, si osservano particolari *giunzioni cellulari* (*desmosomi*, *giunzioni adesive*, *giunzioni occludenti*), che, oltre a mantenere le cellule vicine le une alle altre, contribuiscono in varia misura a determinare la permeabilità o l'impermeabilità del rivestimento epiteliale ai liquidi (§ 2.6.4).

Negli epители pluristratificati (es. cute, parte della mucosa del tubo digerente), gli strati superficiali sono spesso costituiti da cellule morte, che si desquamano continuamente e vengono sostituite da cellule provenienti dagli strati sottostanti. In realtà, le sole cellule di questi epители che hanno conservato la capacità di dividersi e quindi di moltiplicarsi sono le cellule dello strato basale a contatto con la membrana basale.

L'insieme di un epitelio di rivestimento, della membrana basale e del tessuto connettivo sottostante dà origine a membrane che prendono nomi diversi a seconda della parte dell'organismo in cui si trovano:

- **cute**, nel caso del rivestimento esterno dell'organismo (§ 6.1.2);
- **mucosa**, nel caso del rivestimento della superficie interna di cavità in comunicazione con l'esterno (tubo digerente, apparato respiratorio, apparato urogenitale);
- **sierosa**, nel caso di cavità non comunicanti con l'esterno: cavità peritoneale (§ 6.1.3), pleurica (§ 6.1.4), pericardica (§ 6.1.5).

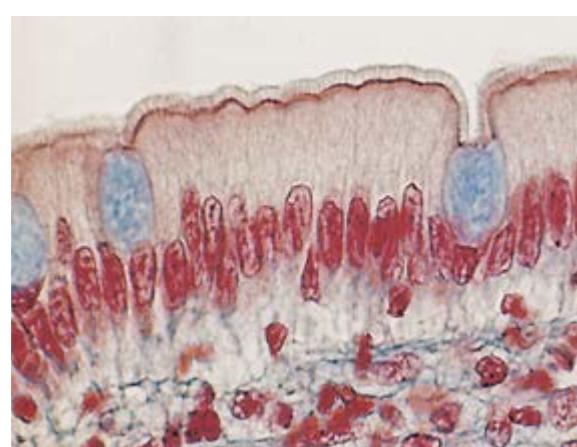


FIGURA 2.32 Epitelio cilindrico semplice della mucosa dell'intestino tenue. La superficie libera delle cellule è provvista di orletto a spazzola, costituito da centinaia di microvilli. Immagine al microscopio elettronico.

Il rivestimento del lume dei vasi sanguigni e delle cavità del cuore ha un'origine embrionale diversa da quella di tutti gli altri epители e viene denominato **endotelio**. Esso si presenta come un epitelio pavimentoso monostratificato.

Gli epители di rivestimento, essendo in continua proliferazione, sono in grado riparare le lesioni (ferite) causate da traumi di varia natura. Il meccanismo attraverso cui le ferite si rimarginano è descritto in § 6.1.2.

Epители ghiandolari

Le **ghiandole** sono organi deputati alla produzione e alla secrezione di prodotti di vario tipo (latte, muco, saliva, sudore, ormoni, succhi digestivi, ecc). Esse sono costituite da cellule epiteliali specializzate, che costituiscono gli **epiteli ghiandolari** o **epiteli secernenti**. Pur essendo svolta principalmente da tessuti epiteliali, la secrezione non è una funzione esclusiva dell'epitelio: esistono infatti alcune cellule nervose (nuclei neurosecretori dell'ipotalamo, § 6.1.7), alcune cellule muscolari (quelle degli atrii del cuore, § 6.1.6) e alcune cellule di tipo connettivale (cellule interstiziali del testicolo, § 6.1.6, cellule della teca del follicolo ovarico, § 6.1.6) che secernono ormoni.

In base alla sede in cui viene immesso il secreto, le ghiandole sono distinte in due tipi:

- **ghiandole esocrine** o **ghiandole a secrezione esterna**, che riversano il proprio secreto all'esterno del corpo o in cavità comunicanti con l'esterno (spesso attraverso canalicoli, chiamati *dotti escretori*).
- **ghiandole endocrine** o **ghiandole a secrezione interna**, che immettono il proprio secreto, costituito da ormoni, nel liquido interstiziale o nel sangue, in quanto sono prive di dotto escretore.

Le ghiandole secernono i loro prodotti, tuttavia i condotti attraverso cui li riversano all'esterno sono detti condotti escretori. Ma l'escrezione consiste nell'eliminazione all'esterno dell'organismo dei prodotti di scarto del metabolismo cellulare (§ 6.1.6). Escrezione e secrezione non sono sinonimi.

Ghiandole esocrine Nell'organismo esistono singole cellule secrete, inserite in un epitelio, che si comportano come unità ghiandolari indipendenti e che sono perciò dette *ghiandole unicellulari*. Ne sono un esempio le *cellule mucipare* o *cellule caliciformi* (per la loro forma a calice, Fig. 2.33) che producono muco e sono presenti negli epitelii di varie mucose (delle vie respiratorie, del tubo digerente, ecc.).

Negli altri casi, le ghiandole sono costituite da più cellule (*ghiandole pluricellulari*). Durante lo sviluppo, esse derivano da intorflessioni di un epitelio di rivestimento, le cui cellule vanno incontro a differenziamento in cellule secerne. In molti casi, esse sono situate al di fuori dell'epitelio dal quale hanno avuto origine, ma sono ad esso collegate tramite il condotto escretore. Le porzioni secerne delle ghiandole esocrine pluricellulari possono avere forme diverse (a tubulo più o meno arrotolato su se stesso, ad acino) mentre i dotti escretori possono essere più o meno ramificati.

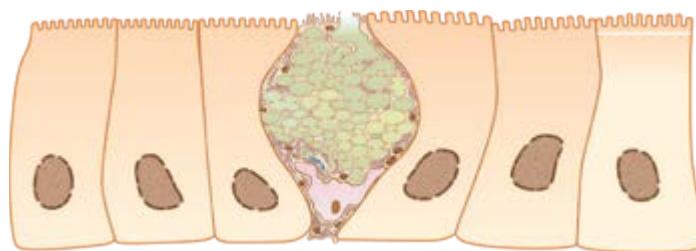


FIGURA 2.33 Ghiandola unicellulare. È costituita da una cellula caliciforme, inserita in un epitelio monostratificato.

In parecchie ghiandole (salivari, lacrimali, mammarie, sudoripare), tra la membrana basale e le cellule che formano le porzioni secerne e/o le più piccole ramificazioni dei condotti escretori, sono interposte cellule muscolari lisce (*cellule mioepiteliali*), che, contraendosi, favoriscono l'emissione del secreto.

Ghiandole endocrine Anche le ghiandole a secrezione interna possono essere rappresentate da singole cellule disperse tra cellule di rivestimento o a secrezione esocrina (*ghiandole endocrine unicellulari*: es. cellule enterocromaffini del tubo digerente, cellule che secerne gastrina, ecc.) oppure essere costituite da più cellule (*ghiandole endocrine pluricellulari*).

Queste ultime possono essere organi secerne isolati (tiroide, ipofisi, surrene, ecc), oppure essere inserite (sotto forma di "isole") all'interno di grosse ghiandole esocrine (dando luogo ad organi ghiandolari misti, a secrezione esocrina ed endocrina, come nel caso del pancreas) o all'interno di organi non propriamente ghiandolari (testicolo, ovaio, placenta).

Della funzione delle principali ghiandole endocrine si tratta in § 6.2.

Epiteli sensoriali

Gli epiteli sensoriali sono formati da cellule capaci di captare particolari stimoli (gustativi, acustici, ecc.) e di trasmetterli al sistema nervoso. Di essi si tratta in § 6.1.8.

Epiteli particolarmente differenziati

Comprendono strutture diverse, in cui l'epitelio si differenzia in modo particolare, assumendo caratteristiche tipiche. Ne sono esempi gli **annessi cutanei** (§ 6.1.2), lo **smalto** dei denti (§ 6.1.3), le **fibre del cristallino** dell'occhio (§ 6.1.8).

2.8.2 • Tessuto connettivo

Sotto il nome di **tessuto connettivo** vengono raggruppati tessuti diversi fra loro, che hanno però in comune alcune importanti caratteristiche morfologiche, funzionali e di origine embrionale:

- dal *punto di vista morfologico*, in tutti i tessuti connettivi esiste una abbondante sostanza interposta fra le cellule, detta **sostanza intercellulare**, o **sostanza fondamentale**, o **matrice**, che presenta caratteristiche diverse nei diversi tipi di tessuto connettivo. Le cellule sono quindi ben separate le une dalle altre;
- dal *punto di vista funzionale*, il tessuto connettivo avvolge e si insinua tra le formazioni costituite dagli altri tessuti, svolgendo una *funzione di sostegno e di protezione* dei vari organi, e dà origine a specifici organi con funzione di sostegno (es. ossa); esso inoltre

contribuisce, attraverso la sostanza fondamentale, ai *processi di ricambio e di nutrizione cellulare*, in quanto tale sostanza è impregnata del liquido interstiziale (§ 6.1.5);

- dal *punto di vista dell'origine embrionale*, i tessuti connettivi derivano dal *mesenchima*, connettivo embrionale derivato dal mesoderma (§ 6.5.1).

I principali tipi di tessuto connettivo dell'organismo adulto sono:

- **tessuti connettivi propriamente detti**

- tessuto connettivo lasso
 - tessuto connettivo denso
 - tessuto elastico
 - tessuto connettivo reticolare

- **tessuti connettivi specializzati**

- tessuto adiposo
 - tessuto cartilagineo
 - tessuto osseo
 - sangue e tessuti che producono le cellule del sangue (midollo osseo)

Con l'eccezione del sangue, la cui sostanza fondamentale (plasma) è liquida, tutti i tessuti connettivi presentano una matrice nella quale sono sempre presenti, sia pure in proporzioni diverse, tre tipi di fibre, sintetizzate e secrete dalle cellule del tessuto connettivo:

- **fibre collagene**, costituite dai diversi tipi di **collagene**; questa è la proteina più abbondante del corpo umano ed è dotata di proprietà notevoli: possiede una forza tensile (capacità di essere stirata senza rompersi) paragonabile a quella dell'acciaio, associata alla possibilità di allungarsi entro ristretti limiti, riassumendo le dimensioni iniziali una volta cessata la trazione;
- **fibre elastiche**, costituite da **elastina**; questa proteina dà origine a fibre ramificate e interscambiate (anastomizzate) fra loro, dotate di notevole elasticità;
- **fibre reticolari**, costituite da collagene e glicoproteine; queste proteine danno luogo a fibre corte e ramificate.

Tessuti connettivi propriamente detti

Nei tessuti connettivi propriamente detti, i vari tipi di fibre si trovano immersi in una soluzione molto densa costituita da *mucopolisaccaridi* e *glicoproteine*, anch'essi prodotti dalle cellule del tessuto.

Le cellule dei tessuti connettivi propriamente detti sono chiamate **fibroblasti**. Nel tessuto connettivo sono presenti anche particolari cellule, chiamate **macrofagi** o **istiociti**, capaci di svolgere una attiva fagocitosi (§ 2.5.3) e di muoversi con movimenti ameboidi: esse provengono dal sangue e sono in grado di fagocitare germi patogeni, cellule alterate, detriti cellulari, sostanze estranee inerti, demolendoli all'interno dei lisosomi (§ 2.6.1) particolarmente abbondanti nel loro citoplasma. Per queste loro proprietà sono considerate gli "spazzini" dell'organismo.

Tessuto connettivo lasso Il tessuto connettivo lasso è il più abbondante dell'organismo, funge da "riempitivo" tra le varie parti del corpo e da riserva di fluidi e di sali, avvolge nervi, vasi sanguigni e muscoli e, insieme al tessuto adiposo, forma lo strato che collega la cute e le mucose alle strutture sottostanti.

La sua sostanza fondamentale è semifluida: presenta fibre (prevalentemente collagene) orientate in tutte le direzioni a formare una rete a larghe maglie, immerse in una soluzione la cui viscosità è dovuta alle presenza di mucopolisaccaridi (acido ialuronico e condroitinsolfato). La consistenza della matrice è soprattutto funzione del suo stato di idratazione²¹, cioè della quantità di liquido interstiziale (§ 6.1.5) in essa presente. La sua flessibilità consente alle strutture connesse al connettivo lasso di muoversi le une rispetto alle altre.

²¹ L'eccessivo rigonfiamento del tessuto connettivo lasso che consegue ad un accumulo di liquido interstiziale nella sua matrice prende il nome di **edema**. Esso si manifesta sotto forma di gonfiore in corrispondenza delle zone dell'organismo ricche di connettivo lasso (caviglie, palpebre, ecc.). L'edema può manifestarsi:

- in modo generalizzato quando si verifica una eccessiva ritenzione di acqua e di sodio a livello renale (§ 6.1.6) o quando si riduce la pressione osmotica del sangue (che richiamando acqua e sali dal liquido interstiziale verso il sangue ne impedisce l'accumulo nei tessuti, § 6.1.5);
- in zone circoscritte dell'organismo nelle quali processi patologici alterano localmente la permeabilità dei capillari sanguigni (§ 6.1.5), ad esempio nel corso dell'infiammazione (§ 6.4.2).

Tessuto connettivo denso Il tessuto connettivo denso o **tessuto connettivo compatto** è caratterizzato da una sostanza fondamentale in cui le fibre collagene sono predominanti e raggruppate in fasci, che possono essere orientati in tutte le direzioni (ad es. nel derma, § 6.1.2), o tutti orientati nella stessa direzione (ad es. nei tendini). Il tessuto connettivo compatto costituisce il derma (§ 6.1.2), i tendini dei muscoli (§ 6.1.1), i legamenti delle articolazioni (§ 6.1.1) e le fasce che avvolgono i muscoli: è caratterizzato da elevatissima resistenza alla trazione.

Tessuto connettivo elastico La sostanza fondamentale del tessuto connettivo elastico è formata in prevalenza da fibre elastiche disposte in fasci. Esso è presente soprattutto in quegli organi e in quelle strutture la cui funzione richiede un'espansione seguita dal ritorno alle dimensioni iniziali, come i polmoni, le pareti delle arterie, le corde vocali.

Tessuto connettivo reticolare Il tessuto connettivo reticolare presenta una matrice contenente prevalentemente sottili fibre reticolari, corte e ramificate. Forma la struttura di supporto di organi come il fegato, la milza, i linfonodi, i tessuti deputati alla produzione delle cellule del sangue (organi emopoietici, come il midollo osseo).

Tessuti connettivi specializzati

Tessuto adiposo Il tessuto adiposo è caratterizzato dal fatto che le cellule che lo costituiscono (**adipociti**) accumulano al loro interno una grossa quantità di grassi, rappresentati soprattutto da *trigliceridi* (o *triacilgliceroli*). Vi sono due tipi di tessuto adiposo:

- tessuto adiposo bianco (o tessuto adiposo giallo);
- tessuto adiposo bruno (o grasso bruno).

Nel **tessuto adiposo bianco**, gli adipociti sono rappresentati da grosse cellule (50-100 µm di diametro), di forma rotondeggiante, per la massima parte occupate da un'unica goccia di grasso, che spinge alla periferia sia il nucleo che il citoplasma, per cui la cellula assume una forma ad “anello con castone” (Fig. 2.34). La sostanza intercellulare è relativamente scarsa. Le cellule sono riunite in gruppetti (*lobuli di grasso*) separati da setti di connettivo lasso. Nell'adulto normale il tessuto adiposo rappresenta il 10-15% del peso corporeo.

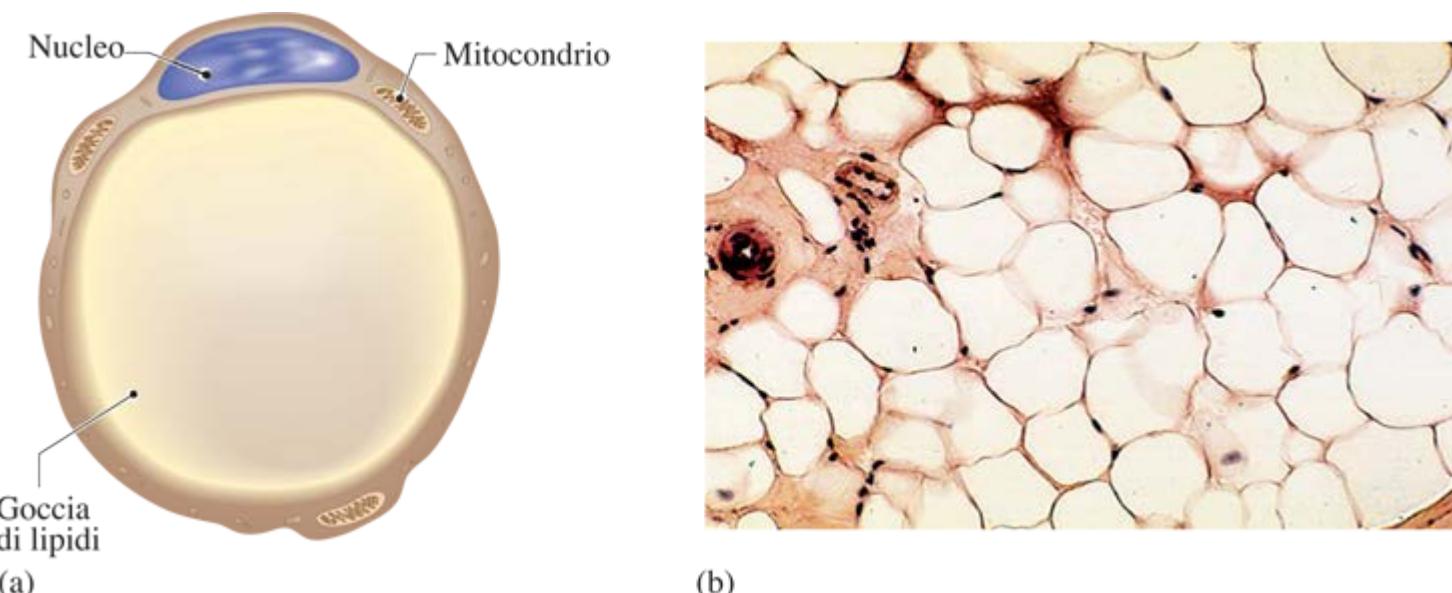


FIGURA 2.34 Tessuto adiposo. (a) Rappresentazione schematica di un adipocita: gran parte della cellula è occupata da una goccia di grassi; nei comuni preparati microscopici tale zona appare vuota perché i grassi vengono sciolti ed allontanati ad opera dei trattamenti cui il tessuto è sottoposto per l'allestimento del preparato microscopico. (b) Microfotografia al microscopio ottico di tessuto adiposo.

Il tessuto adiposo svolge importanti ruoli:

- *protezione e sostegno meccanica*: esso si trova al di sotto della cute (dove costituisce il cosiddetto **pannicolo adiposo**), nel tessuto posto dietro al peritoneo (§ 6.1.3), nell'interstizio tra i diversi organi, nel mediastino (§ 6.1.4), in varie parti del midollo osseo. La quantità del tessuto adiposo può variare notevolmente in relazione allo stato nutrizionale degli individui, ma non scompare mai completamente;

- *isolamento termico*: il pannicolo adiposo, grazie alla bassa conducibilità termica dei grassi, svolge una funzione isolante riducendo la dispersione del calore alle basse temperature (§ 6.2.4);
- *riserva di materiale energetico per l'organismo*: i trigliceridi accumulati all'interno del tessuto adiposo costituiscono una fondamentale riserva di materiale energetico per l'organismo (va ricordato che i lipidi, essendo tra i composti in cui il carbonio è più ridotto, sono in grado di liberare, a parità di peso o di numero di atomi di carbonio, una quantità di energia maggiore rispetto a composti, come i carboidrati, in cui il carbonio è più ossidato). In questa sua funzione, il tessuto adiposo è coinvolto nei diversi meccanismi che regolano l'utilizzazione dei lipidi e in particolare dei trigliceridi.

I trigliceridi a disposizione dell'organismo possono derivare:

- dagli alimenti (*lipidi esogeni*) attraverso l'assorbimento intestinale (§ 6.1.3): essi vengono immessi nel sangue sotto forma di particolari lipoproteine, i **chilomicroni**;
- dalla trasformazione, soprattutto ad opera del fegato, di altri tipi di composti (carboidrati, amminoacidi), introdotti in eccesso con la dieta, in trigliceridi di nuova formazione (*lipidi endogeni*). Questi trigliceridi sono contenuti nelle lipoproteine prodotte dal fegato e immesse nel sangue.

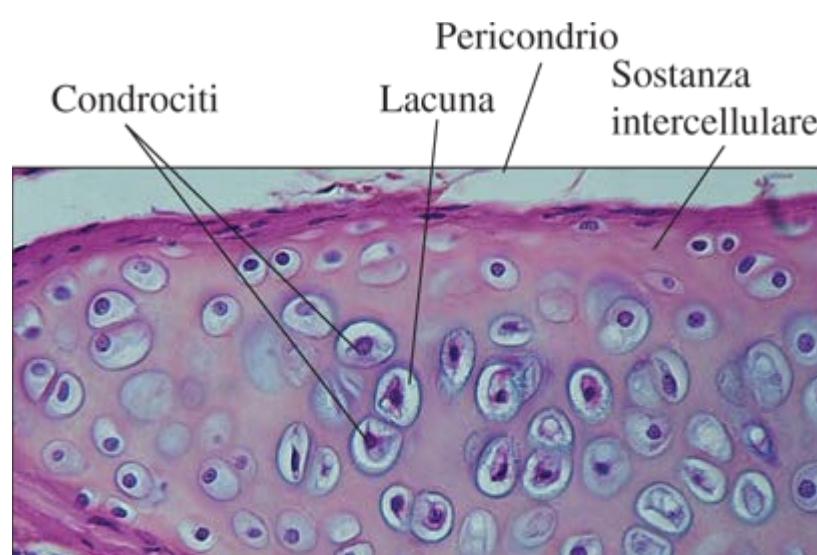
Le lipoproteine, trasportate dal sangue, giungono agli adipociti. La membrana cellulare di queste cellule contiene un enzima (la **lipoproteina lipasi**) che agisce sui trigliceridi presenti nelle lipoproteine idrolizzandoli e liberando acidi grassi e glicerolo, che penetrano nell'adipocita e sono utilizzati per risintetizzare trigliceridi: queste cellule possono così prelevare i trigliceridi dai liquidi dell'organismo accumulandoli al proprio interno. Gli adipociti, inoltre, sono in grado essi stessi di sintetizzare trigliceridi *ex novo* a partire da glucosio prelevato dal sangue.

In caso di fabbisogno di energia (es. nel digiuno o durante un lavoro muscolare molto prolungato), un secondo enzima presente negli adipociti, la **lipasi ormone-dipendente**, idrolizza i trigliceridi, liberando acidi grassi: si verifica la cosiddetta **mobilizzazione dei grassi di deposito**. Gli acidi grassi, fuoriusciti dagli adipociti, si legano all'albumina del sangue e vengono trasportati ai diversi tessuti, le cui cellule li utilizzano per produrre energia sotto forma di ATP (§ 3.4.4). La lipasi ormone-dipendente è attivata da diversi ormoni (ormone tiroideo, adrenalina, glucagone, detti *ormoni lipolitici*), mentre l'insulina la inibisce, riducendo quindi la mobilizzazione dei lipidi (§ 6.2).

Il **tessuto adiposo bruno** è così chiamato per la colorazione bruna delle cellule che lo compongono, dovuta al fatto che il loro citoplasma è particolarmente ricco in mitocondri (§ 2.6.1). Il tessuto adiposo bruno svolge un importante ruolo nella produzione di calore in diversi organismi. Infatti, i mitocondri delle sue cellule sono privi dell'enzima che sintetizza ATP sfruttando l'energia derivata dal trasporto degli elettroni dai substrati ossidati fino all'ossigeno (§ 3.4.2 e 3.4.3). L'energia liberata da questo processo viene invece dispersa sotto forma di calore. Nell'uomo adulto il tessuto adiposo bruno è presente solo in piccolissima quantità.

Tessuto cartilagineo Il tessuto cartilagineo, che forma le **cartilagini**, è dotato di notevole resistenza alla pressione e alla trazione e di discreta elasticità.

Le cellule della cartilagine sono i **condrociti**, i quali producono un'abbondante sostanza fondamentale, costituita da fibre collagene o elastiche, e da proteoglicani e glicoproteine. La cartilagine è rivestita da un sottile involucro di tessuto connettivo compatto, chiamato *pericondrio*, la cui faccia rivolta verso la cartilagine si continua insensibilmente con il tessuto cartilagineo stesso (Fig. 2.35). Le cartilagini si accrescono sia per moltiplicazione dei condrociti e aumento della sostanza fondamentale da essi prodotta (*accrescimento interstiziale*), sia per differenziamento dei fibroblasti del pericondrio che si trasformano in condrociti e che producono nuova sostanza fondamentale (*accrescimento per apposizione*).



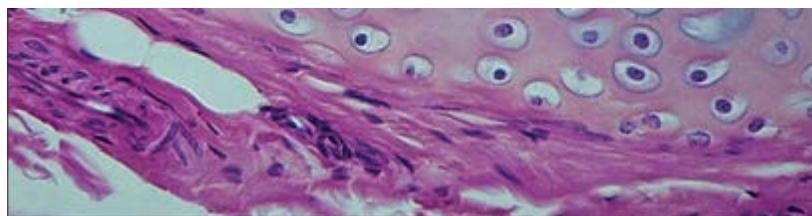


FIGURA 2.35 Immagine al microscopio ottico di tessuto cartilagineo.

In base alla quantità di sostanza fondamentale e alle sue caratteristiche, si distinguono diversi tipi di tessuto cartilagineo:

- **cartilagine ialina:** la sostanza fondamentale appare omogenea perché le fibre collagene sono mascherate dall'abbondante sostanza amorfica costituita da proteoglicani e glicoproteine; è il tipo di cartilagine più abbondante: costituisce la massima parte dello scheletro del feto; nell'adulto forma le cartilagini costali, nasali, tracheali, bronchiali, buona parte di quelle della laringe ed il rivestimento delle superfici articolari delle ossa (*cartilagini articolari*). Dalla nascita fino alla fine dell'adolescenza, essa costituisce inoltre le cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe;
- **cartilagine elastica:** nella sua sostanza fondamentale sono presenti abbondanti fibre elastiche raggruppate in fasci e presenta particolari caratteristiche di elasticità. Costituisce l'impalcatura del padiglione auricolare, l'epiglottide ed alcune cartilagini della laringe;
- **cartilagine fibrosa:** la sostanza fondamentale è particolarmente ricca di fibre collagene. Si trova nel punto di inserzione di alcuni tendini sullo scheletro, nei dischi intervertebrali, nei menischi di alcune articolazioni (es. ginocchio), nella sinfisi pubica.

Tessuto osseo Il tessuto osseo è caratterizzato da notevole rigidità e durezza, dovute al fatto che la sua sostanza fondamentale è rappresentata in larga parte da sali inorganici. Esso costituisce la maggior parte dello scheletro e dei denti dei Vertebrati superiori. Svolge due importanti funzioni:

1. funge da *sostegno* dell'intero organismo e interviene nella trasmissione del movimento;
2. rappresenta per l'organismo una indispensabile *riserva di calcio e di fosforo*: ioni calcio e ioni fosfato vengono continuamente mobilizzati dall'osso e immessi nel sangue o depositati nell'osso, sotto controllo di diversi ormoni (§ 6.2.6).

Struttura e organizzazione. Dal punto di vista macroscopico, si distinguono due tipi di tessuto osseo:

- **tessuto osseo spugnoso** costituito da *trabecole* ossee intrecciate a formare una “rete” tridimensionale, che delimitano spazi chiamati *cavità midollari*, occupate dal tessuto connettivo che costituisce il *midollo osseo*; l'orientamento delle trabecole non è casuale, ma segue le linee di forza generate dalle sollecitazioni meccaniche cui l'osso è sottoposto (Fig. 2.36): se l'orientamento delle sollecitazioni si modifica stabilmente, i continui processi di rimodellamento dell'osso portano ad una modifica dell'orientamento delle trabecole. Tessuto osseo spugnoso si trova nelle estremità (epifisi) delle ossa lunghe (§ 6.1.1), tra i due tavolati di osso compatto delle ossa piatte e nella porzione interna delle ossa brevi;
- **tessuto osseo compatto**, che ad occhio nudo appare privo di cavità, costituisce:
 - il corpo (diafisi) delle ossa lunghe (a forma tubolare, che contiene una lunga cavità nella quale si trova il midollo osseo, detta *canale midollare*) e ne riveste le estremità;
 - i tavolati che formano la superficie delle ossa piatte;
 - lo strato superficiale delle ossa brevi.

Eccetto che in corrispondenza delle superfici articolari (ricoperte da cartilagine), ciascun osso è avvolto da una lamina di tessuto connettivo compatto chiamata *periostio*; il canale e le cavità midollari sono rivestiti da una lamina analoga, detta *endostio*. Entrambe le lame possono dar origine a nuovo tessuto osseo (hanno cioè *proprietà osteogene*).



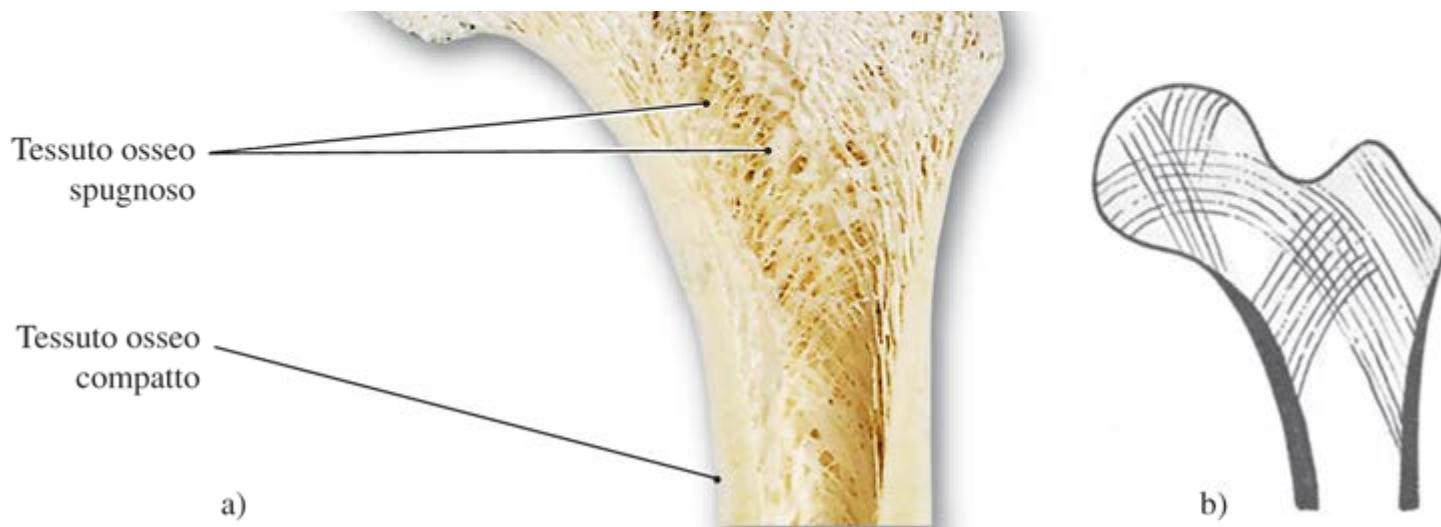


FIGURA 2.36 Sezione dell'estremità di un femore umano. (a) Macrofotografia nella quale è evidente il tessuto osseo spugnoso con la tipica struttura a trabecole e il tessuto osseo compatto. (b) Schema che evidenzia l'orientamento delle trabecole, disposte in modo da offrire la massima resistenza alle sollecitazioni meccaniche cui l'osso è sottoposto.

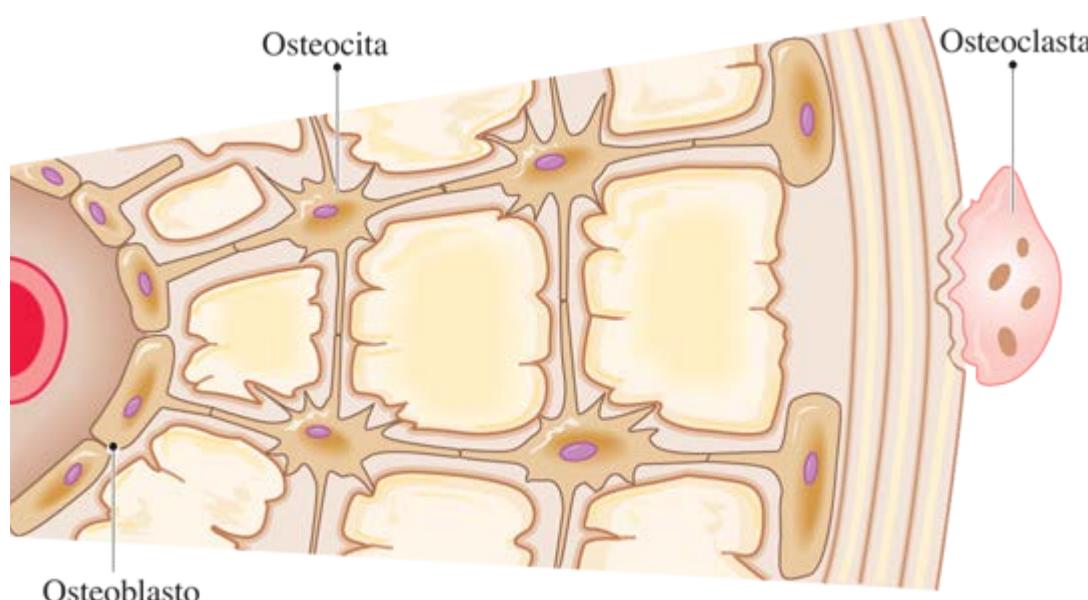


FIGURA 2.37 Microfotografia al microscopio ottico di una sezione di osso. In essa le cellule e i loro prolungamenti sono stati distrutti e le lacune ed i canalicoli ossei sono stati riempiti di una sostanza colorante. Sono evidenti le lacune ossee e i canalicoli ossei.

Nel tessuto osseo si trovano tre tipi di cellule:

- **osteociti**, hanno grossolanamente la forma di un microscopico nocciolo di prugna e presentano numerosi prolungamenti ramificati. Il corpo della cellula è situato in piccole cavità scavate nella sostanza fondamentale calcificata, dette *lacune ossee*, dalle quali si dipartono sottilissimi canalicoli (*canalicoli ossei*) che contengono i prolungamenti delle cellule e che collegano fra di loro lacune ossee adiacenti (Fig. 2.37);
- **osteoblasti**, sono i precursori degli osteociti; elaborano la sostanza fondamentale del tessuto, causando anche la deposizione di sali di calcio e, rimanendo intrappolati nel tessuto osseo di nuova formazione, si trasformano in osteociti; sono presenti ovunque sia in atto la formazione di nuovo tessuto osseo;
- **osteoclasti**, sono grosse cellule (fino a 100 mm di diametro), con molti nuclei (fino ad un centinaio), deputate al riassorbimento dell'osso. La loro attività è sotto controllo ormonale: l'ormone paratiroideo (**paratormone**) stimola la loro attività con conseguente aumento della concentrazione degli ioni calcio nel sangue; la **calcitonina**, invece, rallenta la loro attività (§ 6.2.6).

La sostanza fondamentale del tessuto osseo è costituita per il 35% circa da una porzione organica (rappresentata da fibrille collagene e da una parte amorfa di mucopolisaccaridi e mucoproteine) e per il 65% circa da una porzione inorganica, formata soprattutto da **fosfato tricalcico** (sotto forma di idrossiapatite, 85% circa) e in misura minore da carbonato di calcio, fosfato di magnesio e floruro di calcio.

Dal punto di vista microscopico, nel tessuto osseo sia compatto che spugnoso è presente una organizzazione lamellare: esso è infatti costituito da sottili *lamelle ossee* (dello spessore di 5-10 µm), sulla cui superficie sono scavate le lacune in cui sono annidate le cellule e nelle quali le fibre di collagene sono disposte parallelamente. In lamelle adiacenti, la direzione delle fibre è diversa. Le lacune ossee (contenenti gli osteociti) identificano il confine tra una lamella e l'altra; i canalicoli ossei, invece, attraversano le lamelle e si congiungono con quelli provenienti dalle lacune vicine. Nel tessuto osseo spugnoso diverse lamelle si riuniscono sovrapponendosi a formare le trabecole (vedi sopra); nel tessuto compatto, invece, le lamelle si organizzano a formare diversi sistemi: (1) *sistemi fondamentali*: formano la superficie dell'osso compatto e sono costituiti da lamelle parallele alla superficie dell'osso; (2) *sistemi di Havers* (o *osteoni*): il tessuto osseo compatto

che costituisce le diafisi delle ossa lunghe è percorso da sottili canali (diametro 20-110 mm) disposti longitudinalmente (*canali di Havers*) e connessi fra di loro da canalini trasversali. Entro di essi corrono i vasi sanguigni e i nervi dell'osso. Attorno ai canali di Havers sono disposte a manico da 2 a 24 lamelle: il canale con le relative lamelle forma un *sistema di Havers* (Fig. 2.38), che può essere considerato l'unità strutturale dell'osso compatto.

Ossificazione e rimodellamento dell'osso. L'**ossificazione** è l'insieme dei processi che portano alla formazione dell'osso. Nell'uomo, essa inizia a verificarsi durante la vita embrionale a partire dalla sesta settimana circa e avviene sempre in seno ad altri tessuti connettivali (mesenchima, connettivo fibroso, cartilagine), che vengono gradualmente sostituiti. La zona di demarcazione tra l'osso neoformato e il tessuto in seno al quale avviene l'ossificazione è detta *linea di ossificazione*; il punto da cui inizia l'ossificazione è detto *centro di ossificazione*.

Durante la vita embrionale, la maggior parte dello scheletro, prima di diventare osseo, è formato da cartilagine. A seconda della posizione in cui si verifica l'ossificazione a carico degli abbozzi cartilaginei delle ossa, si distinguono:

- *ossificazione pericondrale* avviene alla periferia dell'abocco osseo, ad opera del pericondrio ed è il meccanismo attraverso cui si formano in parte le diafisi delle ossa lunghe;
- *ossificazione encondrale* avviene all'interno della cartilagine dell'abocco e rappresenta il meccanismo attraverso cui si formano le ossa corte, le epifisi e parte delle diafisi delle ossa lunghe.

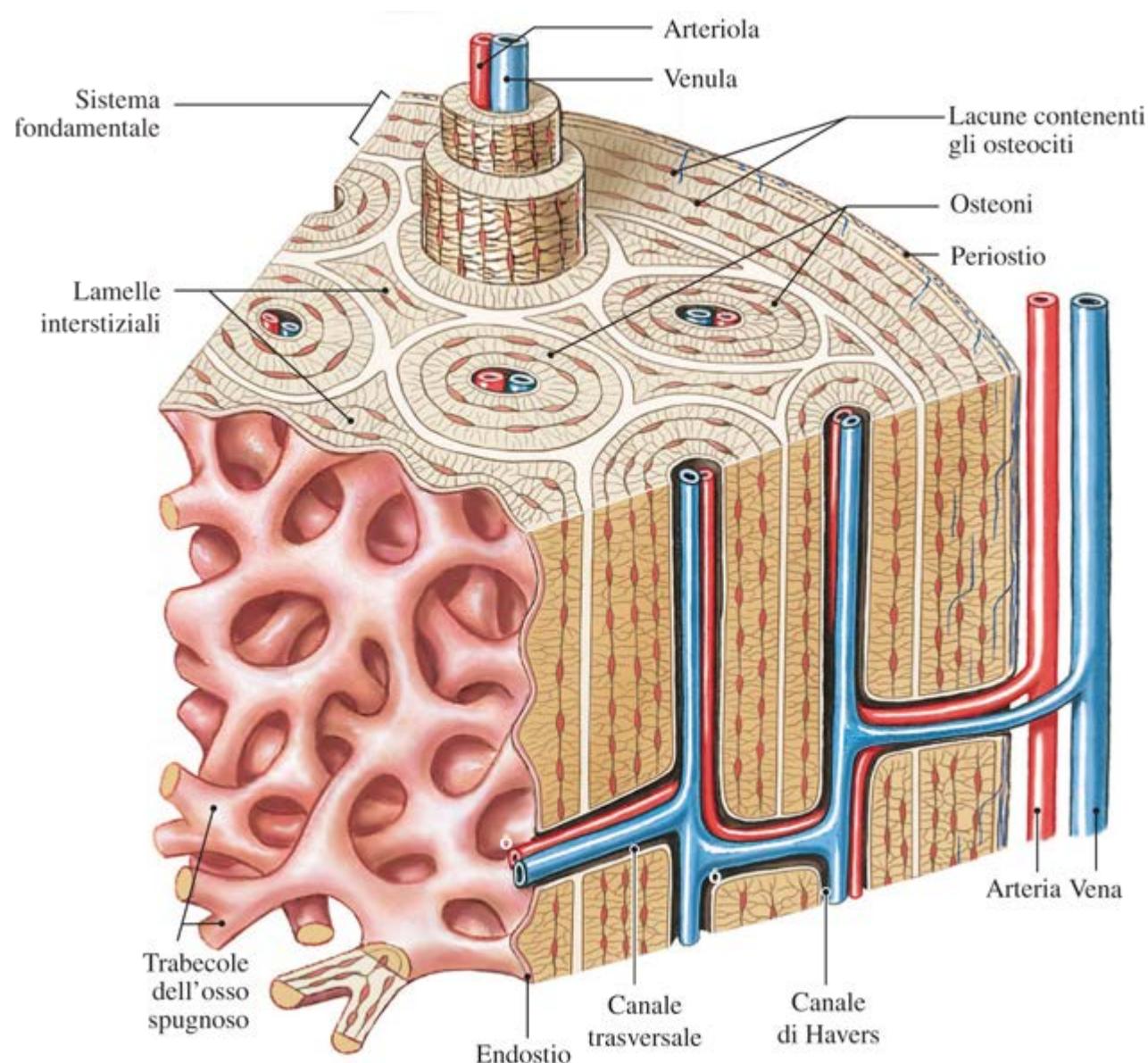


FIGURA 2.38 Struttura dell'osso compatto.

In tutti i casi, il processo avviene ad opera degli osteoblasti. I centri di ossificazione delle diverse ossa compaiono in momenti diversi, sia prima sia dopo la nascita, secondo uno schema ben preciso²². Nel caso delle ossa lunghe, l'ossificazione inizia a livello della parte media delle diafisi attraverso un processo pericondrale, seguito dalla comparsa di un nucleo di ossificazione encondrale; il processo di ossificazione si estende gradualmente verso le estremità dell'osso. L'accrescimento continua anche dopo la nascita, per tutto il periodo della crescita. Le epifisi rimangono cartilaginee fin dopo la nascita; in momenti diversi, a seconda dell'osso, compare al loro interno un centro di ossificazione encondrale che si estende in tutte le direzioni, portando alla completa sostituzione della cartilagine, tranne che in corrispondenza delle cartilagini articolari. Per tutta la durata del periodo di crescita dell'organismo (cioè fino all'inizio dell'età adulta), tra epifisi e diafisi delle ossa lunghe rimane una zona di cartilagine, detta *cartilagine di coniugazione* o *cartilagine di accrescimento* o

cartilagine metafisaria, in cui la proliferazione del tessuto cartilagineo, seguita dall'ossificazione, assicura l'allungamento dell'osso. Con il raggiungimento della maturità, cessa la proliferazione della cartilagine di coniugazione che viene ossificata, portando alla saldatura del tessuto osseo della diafisi con quello delle epifisi (*chiusura dell'epifisi*): a partire da questo momento, l'osso non può più allungarsi.

²² In effetti, la presenza, l'assenza o l'avvenuta fusione dei centri di ossificazione delle varie ossa offre uno dei metodi più precisi per definire l'età nella quale è avvenuta la morte di uno sconosciuto di cui viene ritrovato lo scheletro.

Anche dopo l'arresto della crescita, tuttavia, l'osso va incontro ad un costante processo di **rimodellamento osseo** o **rimaneggiamento osseo**, caratterizzato da processi di erosione, ad opera degli osteoclasti, e di ricostruzione, soprattutto ad opera del periostio. Diversi fattori governano il rimodellamento osseo: da un lato fattori meccanici, quali la compressione e la trazione, che guidano l'orientamento della lamelle ossee; dall'altro fattori ormonali che controllano i continui scambi di sali di calcio tra il sangue ed il tessuto osseo che ne costituisce il principale deposito. L'**ormone paratiroideo** (§ 6.2.5) provoca riassorbimento osseo stimolando l'attività osteolitica degli osteoclasti, mentre la **calcitonina** (prodotta dalla tiroide, § 6.2.3) agisce in senso opposto²³. L'**ormone della crescita** (od *ormone somatotropo*, prodotto dal lobo anteriore dell'ipofisi, § 6.2.2) stimola l'accrescimento scheletrico, sia a livello dell'accrescimento delle cartilagini metafisarie, sia a livello dell'ossificazione periostale²⁴. Inoltre, la *tiroxina* (prodotta dalla tiroide, § 6.2.3) determina la maturazione dello scheletro, mentre gli **ormoni sessuali**, sia maschili che femminili (§ 6.1.6), oltre ad accelerare la maturazione dello scheletro, stimolano la chiusura delle epifisi: è questo il motivo per cui, con il completamento della pubertà, cessa la crescita della statura.

Queste capacità di proliferazione e di rimodellamento dell'osso sono alla base anche dei processi di riparazione fisiologica delle fratture ossee (§ 6.1.1).

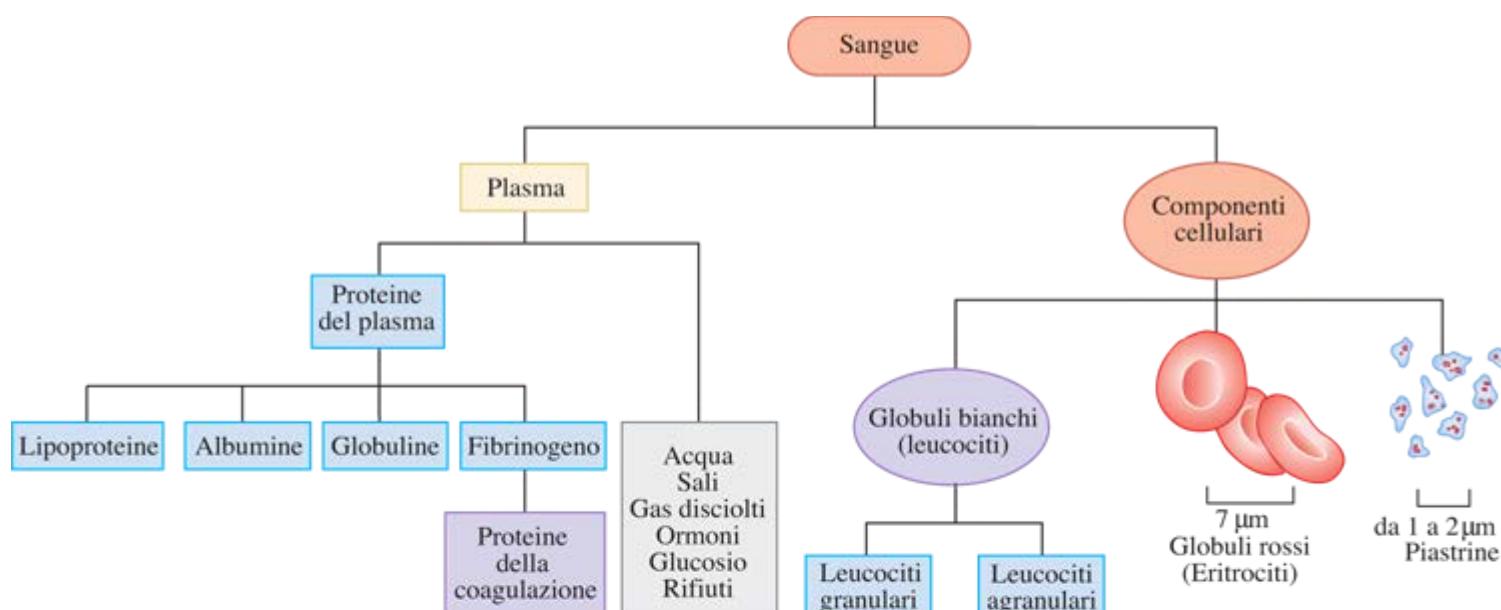
²³ Il fenomeno per cui si verifica una perdita eccessiva di sali minerali dall'osso viene chiamato **osteoporosi**. Esso è tipico della senescenza ed in particolare delle donne in menopausa. La distruzione delle trabecole ossee che consegue all'osteoporosi porta ad un indebolimento dell'osso, che può facilmente andare incontro a fratture spontanee.

²⁴ Gli individui nei quali si verifica una mancanza di ormone somatotropo presentano bassa statura (**nanismo**) e scarso sviluppo scheletrico, pur presentando proporzioni "normali" tra le varie parti del corpo (*nanismo armonico* o *nanismo ipofisario*). Gli individui in cui, già nei primi anni di vita, si verifica una eccessiva produzione di ormone della crescita presentano invece alta statura e grande sviluppo scheletrico (**gigantismo**). Se l'eccessiva produzione di ormone della crescita si verifica in un individuo adulto (nel quale l'aumento di statura non è più possibile), si osserva un ispessimento dello osso, noto come **acromegalia**.

Sangue Il sangue (Fig. 2.39) è l'unico tessuto liquido dell'organismo: in un individuo di 70 kg, il suo volume è di circa 5,6 L (l'8% del peso corporeo); esso è un tessuto connettivo, per il 55% circa costituito da una sostanza fondamentale liquida, detta **plasma**, e per il 45% dalla cosiddetta **parte corpuscolata**, formata dalle cellule del sangue e dalle piastrine, che si trovano in sospensione nel plasma.

Il sangue svolge molteplici funzioni:

- trasporta l'ossigeno dai polmoni a tutte le cellule dell'organismo;
- rimuove i rifiuti del metabolismo cellulare dai tessuti e li trasporta agli organi deputati alla loro escrezione;
- trasporta sostanze nutritizie dall'intestino e dagli organi di deposito a tutte le cellule dell'organismo;
- distribuisce a tutte le cellule gli ormoni prodotti dalle ghiandole endocrine;
- interviene nel mantenimento dell'equilibrio idrico dell'organismo;
- interviene nei meccanismi che mantengono costante il pH dell'organismo;



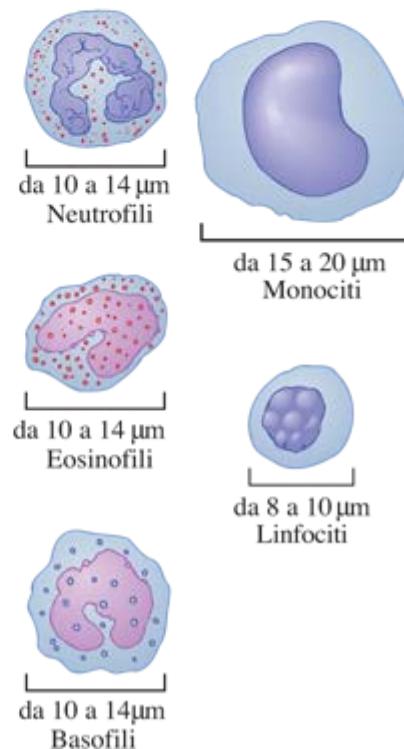


FIGURA 2.39 Composizione del sangue.

- contribuisce alla distribuzione del calore prodotto dal metabolismo cellulare all'interno dell'organismo, intervenendo perciò nei meccanismi di termoregolazione;
- contribuisce ai meccanismi di difesa dai microrganismi ed in generale ai processi immunitari.

Plasma. Il plasma è una soluzione acquosa estremamente complessa, la cui composizione può variare, a seconda delle condizioni dell'organismo, entro limiti molto ristretti, perché numerosi meccanismi (*meccanismi omeostatici*) intervengono costantemente a correggerne le variazioni (§ 6.2). Il plasma, attraverso la parete dei capillari sanguigni, scambia costantemente acqua e soluti con il liquido interstiziale (§ 6.1.5).

Nel plasma sono sciolti numerosi sali sotto forma di ioni (sodio, potassio, calcio, magnesio, cloruro, bicarbonato, fosfato, ecc.), piccoli composti organici (glucosio, amminoacidi, urea, ecc.) e proteine.

Ciascuna delle numerosissime proteine plasmatiche svolge una o più specifiche funzioni; tuttavia, esse vengono di solito classificate, in base al modo con cui si separano quando si effettua una elettroforesi del plasma, in:

- *fibrinogeno*, che, insieme ad altre proteine prodotte dal fegato ed immesse nel sangue (*fattori della coagulazione*), è coinvolto nei meccanismi di coagulazione del sangue (§ 6.1.5); quello che rimane del plasma dopo che si è verificata la coagulazione viene chiamato **siero** (esso è, sostanzialmente, il plasma privato del fibrinogeno);
- *alfa-globuline*, che comprendono diversi ormoni di natura proteica, proteine deputate al trasporto di ormoni che altrimenti sarebbero insolubili nel sangue (perché insolubili in acqua), lipoproteine ad alta densità (HDL) che trasportano i grassi ed il colesterolo tra i vari tessuti, ecc.;
- *beta-globuline*, tra le quali sono presenti altre lipoproteine deputate al trasporto di grassi e di colesterolo, proteine che trasportano vitamine liposolubili e quindi insolubili in acqua, proteine che trasportano ioni poco solubili in acqua, ecc.;
- *gamma-globuline*, che costituiscono gli anticorpi, proteine prodotte dalle cellule del sistema immunitario (§ 6.4.3) e capaci di riconoscere con grandissima specificità sostanze estranee all'organismo, di legarle e di renderle aggredibili dalle cellule deputate alla difesa dell'organismo;
- *albumina*, proteina a relativamente basso peso molecolare, che svolge il duplice ruolo di trasportare gli acidi grassi liberi mobilizzati dal tessuto adiposo (vedi sopra) e di dare un importante contributo alla pressione osmotica del sangue.

La pressione osmotica del plasma deve rimanere costante entro limiti molto ristretti, sia perché le membrane delle cellule con cui esso viene in contatto si comportano come una membrana semipermeabile (§ 2.5.3) e quindi attraverso di esse si svolgono fenomeni di osmosi (Fig. 2.12), sia perché, a livello dei capillari sanguigni, l'azione combinata della pressione idrostatica e della pressione osmotica regola gli scambi di acqua e di soluti a basso peso molecolare tra plasma e liquido interstiziale (§ 6.1.5). La pressione osmotica del plasma corrisponde a quella di una soluzione di cloruro di sodio allo 0,85%, che, per tale motivo, è detta **soluzione fisiologica**, che, presentando la stessa pressione osmotica del liquido intracellulare, è detta **isotonica**.

Tutte le proteine del sangue, insieme all'emoglobina contenuta nei globuli rossi, svolgono inoltre una importante funzione tampone, contribuendo a mantenere costante il pH del sangue, attorno al valore di 7,4.

Cellule del sangue (parte corpuscolata). La parte corpuscolata del sangue comprende:

- i *globuli rossi*
- i diversi tipi di *globuli bianchi*
- le *piastrine*

Le quantità di ciascun tipo di cellula normalmente presenti nel sangue sono indicate nella Tabella 2.2. Ciascun tipo cellulare ha una struttura particolare, che corrisponde ad una specifica funzione; inoltre il tempo che ciascun tipo cellulare trascorre nel sangue è diverso da caso a caso. Globuli rossi e piastrine rimangono nel sangue dal momento in cui vi vengono immessi fino a quando vengono distrutti; gli altri tipi cellulari possono passare dal sangue a uno o più tessuti a seconda delle necessità funzionali.

•• TABELLA 2.2 Quantità dei diversi tipi cellulari nel sangue

Tipo di cellula	Quantità	
	Maschi	Femmine
Eritrociti	4,5-6,3 milioni/mm ³	4,2-5,4 milioni/mm ³
Leucociti		4000-10000/mm ³
Piastrine		150000-400000/mm ³

Globuli rossi. I globuli rossi, o **eritrociti**, o **emazie**, sono strutture altamente specializzate per il trasporto dell'ossigeno e, in misura minore, dell'anidride carbonica. Nei Mammiferi (e quindi anche nell'uomo) essi sono privi di nucleo (non sono quindi in grado né di moltiplicarsi, né di svolgere una attiva sintesi proteica: il nucleo viene distrutto nelle fasi finali del differenziamento di queste cellule), mentre in tutti gli altri Vertebrati (es. uccelli, rettili, ecc.) sono dotati di nucleo.

Gli eritrociti dei Mammiferi hanno forma di un disco biconcavo del diametro di 6-8 µm, con uno spessore di circa 2,5 µm alla periferia e di 0,9 µm al centro della depressione. La forma biconcava permette di aumentare la superficie a parità di volume e quindi favorisce gli scambi gassosi con l'ambiente circostante, che sono al centro della funzione degli eritrociti. Complessivamente, i globuli rossi di un uomo adulto offrono una superficie di circa 3500 m². I globuli rossi possono essere considerati dei microscopici "sacchetti" contenenti una soluzione concentrata di emoglobina, proteina capace di legare in modo reversibile l'ossigeno, combinandosi con esso a livello dei polmoni e liberandolo a livello dei tessuti. Il meccanismo di trasporto dell'ossigeno e i fattori che lo influenzano sono trattati in § 6.1.5. La capacità dell'emoglobina di legare l'ossigeno è dovuta ad un particolare composto chimico contenente ferro, il gruppo eme, che si trova legato alla proteina.

Il fatto che l'emoglobina sia contenuta all'interno dei globuli rossi, anziché sciolta direttamente nel plasma (come avviene ad esempio in alcuni animali primitivi), permette che il metabolismo dei globuli rossi crei e mantenga le condizioni che preservano l'emoglobina dall'ossidazione da parte dell'ossigeno che viene trasportato, impedendo così la rapida degradazione della proteina stessa.

Sulla superficie esterna dei globuli rossi sono esposti particolari oligosaccaridi (§ 2.5.3), di cui sono stati individuati vari tipi. In base al tipo di oligosaccaride presente sulla superficie dei loro globuli rossi, i diversi individui vengono classificati come appartenenti a diversi **gruppi sanguigni** (ABO, MN, ecc.): vedi § 4.7.3.

I globuli rossi sono dotati di una notevole plasticità, per cui possono facilmente deformarsi quando, per esempio, giungono in un capillare il cui diametro è inferiore al loro.

La vita media dei globuli rossi nel sangue è di circa 120 giorni: ogni giorno vengono sostituiti in media da 200 a 250 miliardi di eritrociti. Gli eritrociti "invecchiati" vengono fagocitati (§ 2.5.3) dai macrofagi soprattutto della milza e del fegato. All'interno di queste cellule, il gruppo eme viene separato dalla proteina (globina) e parzialmente demolito, dando origine ad un gruppo di composti colorati, detti **pigmenti biliari**, che vengono escreti con la bile²⁵.

²⁵ In diverse condizioni patologiche, può verificarsi una intensa demolizione di globuli rossi, che porta come conseguenza un'eccessiva produzione di pigmenti biliari. Se questi non riescono ad essere eliminati attraverso la bile con sufficiente rapidità, si accumulano nel sangue e nei tessuti, conferendo loro una colorazione giallastra, nota come **ittero** (o itterizia). L'ittero può anche verificarsi in seguito all'ostruzione dei canalicoli che portano la bile all'intestino (§ 6.1.5).

I nuovi globuli rossi vengono continuamente prodotti in seguito alla proliferazione e al differenziamento di cellule progenitrici (**cellule staminali eritropoietiche**), contenute nel midollo osseo delle vertebre, delle costole, dello sterno, delle creste iliache, delle ossa della teca cranica, delle ossa lunghe. Nel corso del differenziamento, all'interno delle cellule destinate a diventare eritrociti (chiamate *eritroblasti*) vengono sintetizzate grandi quantità di emoglobina e contemporaneamente vengono distrutti sia il nucleo, sia i mitocondri e gli altri organelli cellulari. Poco prima che il differenziamento sia pienamente completato, i globuli rossi immaturi, chiamati *reticolociti*, lasciano il midollo osseo e vengono immessi nel circolo sanguigno, dove rappresentano l'1% circa dei globuli rossi. La produzione di eritrociti è stimolata da un ormone, l'**eritropoietina**, immessa nel sangue dai reni quando l'apporto di ossigeno è insufficiente²⁶ (§ 6.1.6).

²⁶ Il gene per l'eritropoietina umana è stato clonato e la proteina ricombinante può essere prodotta in grandi quantità in modo relativamente facile (§ 4.8). Essa è una delle sostanze più comunemente utilizzate nel *doping* degli atleti, soprattutto di quelli impegnati in prestazioni prolungate (es. ciclisti). In seguito alla sua azione, aumenta la produzione di globuli rossi e quindi la quantità di ossigeno che può essere trasportato ai tessuti

Una situazione patologica caratterizzata da una diminuzione della quantità di emoglobina e di globuli rossi nel sangue è detta **anemia**. Essa può essere determinata da svariate cause:

- perdita di sangue per emorragie interne o esterne;
- diminuzione della produzione di emoglobina e di globuli rossi per carenza di ferro o di vitamine necessarie per la sintesi del gruppo eme (vitamina B₁₂, acido folico);
- aumentata velocità di distruzione dei globuli rossi (anemie emolitiche), spesso dovute a mutazioni che colpiscono i geni che codificano l'emoglobina (come ad esempio nell'anemia *falciforme*²⁷, § 4.7.2) o uno degli enzimi necessari al metabolismo dei globuli rossi (come ad esempio nel *favismo*).

²⁷ In questo caso, la mutazione causa la sostituzione di un aminoacido nella molecola dell'emoglobina, per cui questa, quando non è combinata con l'ossigeno (quando cioè si trova sotto forma di desossiemoglobina), tende a precipitare, formando degli aggregati che fanno assumere ai globuli rossi una forma a falce. Ciò, oltre a far diminuire la plasticità dei globuli rossi, ostacolando così la circolazione a livello dei capillari, causa un precoce "invecchiamento" delle emazie, che vengono distrutte più rapidamente del normale e non riescono ad essere sostituite con altrettanta velocità.

Globuli bianchi. I globuli bianchi o **leucociti** del sangue circolante comprendono diversi tipi di cellule, ciascuno dei quali svolge un diverso ruolo nell'economia dell'organismo. La distribuzione percentuale di ciascun tipo cellulare osservata nel sangue periferico costituisce la cosiddetta **formula leucocitaria** (Tabella 2.3).

• TABELLA 2.3 Formula leucocitaria normale

Tipo di globulo bianco	% del totale
Granulociti neutrofili	50-70%
Granulociti eosinofili	1-4%
Granulociti basofili	fino a 1%
Linfociti	20-40%
Monociti	2-8%

I **granulociti** sono cellule dotate di nucleo, capaci di movimenti ameboidi. Contengono nel loro citoplasma granulazioni che vengono distinte in base al tipo di sostanza colorante con cui vengono evidenziate nei preparati per l'osservazione microscopica: coloranti neutri nel caso dei granulociti neutrofili, eosina (colorante acido) nel caso dei granulociti eosinofili, coloranti basici nel caso dei granulociti basofili.



La principale funzione dei granulociti *neutrofili* è la *fagocitosi* di corpi estranei e soprattutto di batteri, che vengono inglobati e distrutti dagli enzimi contenuti nei loro lisosomi. Essi vengono attratti verso i batteri da fenomeni di *chemiotassi*. Grazie ai loro movimenti ameboidi, essi possono uscire dai capillari sanguigni insinuandosi tra le cellule che ne costituiscono la parete (fenomeno indicato con il nome di *diapedesi*) e raggiungere tutti i tessuti. Il **pus** (materiale giallastro che si accumula nei tessuti infetti) è essenzialmente costituito da granulociti morti. In media, i granulociti neutrofili trascorrono 10-12 ore nel torrente circolatorio e sopravvivono al massimo 3-4 giorni nei tessuti.

I granulociti *eosinofili* hanno come principale funzione quella della distruzione dei complessi antigene-anticorpo e intervengono nelle *reazioni allergiche* (§ 6.4.4).

I granulociti *basofili* intervengono nelle reazioni immunologiche medicate dalle immunoglobuline di classe IgE. Le loro granulazioni contengono *istamina*, sostanza che causa vasodilatazione e viene rilasciata nelle reazioni allergiche, ed *eparina*, sostanza ad azione anticoagulante.

Tra i globuli bianchi, i **monociti** sono quelli di dimensioni maggiori (diametro 20 mm); sono capaci di movimenti ameboidi e di svolgere una attiva fagocitosi; si trovano sia nel sangue circolante, dove permangono per circa 24 ore, sia nei tessuti, dove si trasformano in macrofagi (vedi sopra), le “cellule spazzino” dell’organismo.

I **linfociti** sono cellule relativamente piccole (diametro 8-10 mm), nelle quali il nucleo occupa gran parte del volume cellulare. Essi si trovano sia nel sangue circolante, sia negli organi linfoidi (timo, linfonodi, milza, tonsille, ecc.). Intervengono nei meccanismi di risposta immunitaria. In base al tipo di molecole esposte alla loro superficie ed alla funzione svolta, si distinguono due tipi di linfociti: (1) linfociti B, deputati alla produzione di anticorpi (immunoglobuline) (§ 6.4.3); (2) linfociti T, coinvolti nei meccanismi di risposta immunitaria cellulo-mediata (§ 6.4.3).

Le **piastrine** sono frammenti di citoplasma, privi di nucleo, di forma grosso modo discoidale e del diametro di 1-3 mm, che si riscontrano solo nel sangue dei Mammiferi (nel resto dei Vertebrati si osservano invece vere e proprie cellule dotate di nucleo, dette *trombociti*, che svolgono la stessa funzione). Le piastrine derivano dalla frammentazione del citoplasma di grosse cellule polinucleate presenti nel midollo osseo, dette *megacariociti*. Sopravvivono nel sangue per circa 9 giorni e vengono distrutte per fagocitosi dai macrofagi della milza, del fegato, del midollo osseo e dei polmoni. Esse svolgono un ruolo di grandissima importanza nella coagulazione del sangue (§ 6.1.5).

Le cellule del sangue hanno vita breve: vengono continuamente distrutte e sostituite con nuove cellule. Il processo attraverso cui esse si formano è detto **emopoiesi**. Esso si svolge in organi diversi nel periodo embrionale, nel periodo fetale e nell’adulto. L’emopoiesi inizia nella seconda settimana dalla fecondazione al di fuori dell’embrione, nella parete del sacco vitellino (§ 6.5.3) e si estende successivamente al mesenchima del corpo dell’embrione, dando origine agli *eritrociti primitivi*. A partire dalla fine del secondo mese di vita intrauterina, l’emopoiesi avviene nel fegato. Intorno al quinto mese l’emopoiesi epatica inizia a diminuire per cessare completamente attorno alla prima settimana di vita neonatale. A partire dal quinto mese di vita intrauterina, d’altra parte, inizia l’emopoiesi a livello del **midollo osseo**, che permane per il resto della vita (*emopoiesi definitiva*). Durante la vita embrionale e fetale, cellule progenitrici (**cellule staminali**²⁸ emopoietiche) migrano negli *organi linfoidi* primari (rappresentati soprattutto dal **timo**, dal quale avranno origine i linfociti T). I globuli rossi prodotti durante la vita embrionale e fetale contengono un tipo di emoglobina diverso da quella dell’adulto (rispettivamente *emoglobina embrionale* ed *emoglobina fetale*), caratterizzate da una affinità per l’ossigeno maggiore di quella dell’adulto (§ 6.1.5). Ciò è reso necessario dal fatto che il rifornimento di ossigeno per il feto avviene a livello della placenta, dove l’ossigeno deve passare dall’emoglobina materna (emoglobina dell’adulto) a quella dei globuli rossi del feto, che, in un certo senso, glielo “strappano” grazie alla maggior affinità per l’ossigeno dell’emoglobina in essi contenuta²⁹.

²⁸ Le cellule staminali sono cellule indifferenziate capaci di moltiplicarsi e di differenziarsi, dando origine a tipi di cellule diversi.

²⁹ Al momento della nascita, questa necessità viene a mancare: i globuli rossi contenenti emoglobina fetale vengono rapidamente distrutti e sostituiti da emazie contenenti emoglobina dell’adulto. La rapida distruzione dei globuli rossi fetal causa la formazione di una grossa quantità di pigmenti biliari, che non riescono ad essere smaltiti con altrettanta velocità. Di qui deriva la comparsa di un ittero poche ore dopo la nascita, detto *ittero neonatale* o *ittero fisiologico del neonato*.

Nel midollo osseo dell’adulto sono presenti cellule a diversi stadi di maturazione, che daranno origine sia ai globuli rossi, sia ai granulociti, sia alle piastrine, indicate nel loro insieme con il termine di *elementi mieloidi*.

Le cellule che danno origine ai linfociti e i linfociti stessi costituiscono gli *elementi linfoidi*.

La proliferazione e il differenziamento sia degli elementi mieloidi che di quelli linfoidi sono rigorosamente controllati. Quando, per motivi diversi, alcuni di questi meccanismi di controllo vengono a mancare, si verifica una proliferazione incontrollata di elementi mieloidi o linfoidi, che dà origine ad una **leucemia** (*leucemia mieloide* o *leucemia linfoidica*, a seconda dei casi).

2.8.3 • Tessuto muscolare

Il **tessuto muscolare** è il tessuto deputato ad assicurare il movimento sia del corpo nel suo insieme, sia delle sue parti: le sue caratteristiche fondamentali sono la *contrattilità* e l'*eccitabilità*. Nei vertebrati, il muscolo scheletrico è il tessuto più abbondante

dell'organismo. Le cellule che lo costituiscono (chiamate **fibrocellule muscolari** o **fibre muscolari**) hanno forma allungata (possono raggiungere alcuni centimetri di lunghezza) e, in seguito alla contrazione, si accorciano, ritornando alla lunghezza iniziale al momento del rilassamento.

Dal punto di vista strutturale, si distinguono due tipi di tessuto muscolare:

- **tessuto muscolare striato**, caratterizzato da una striatura trasversale (Fig. 2.40);
- **tessuto muscolare liscio**, privo di tale striatura.

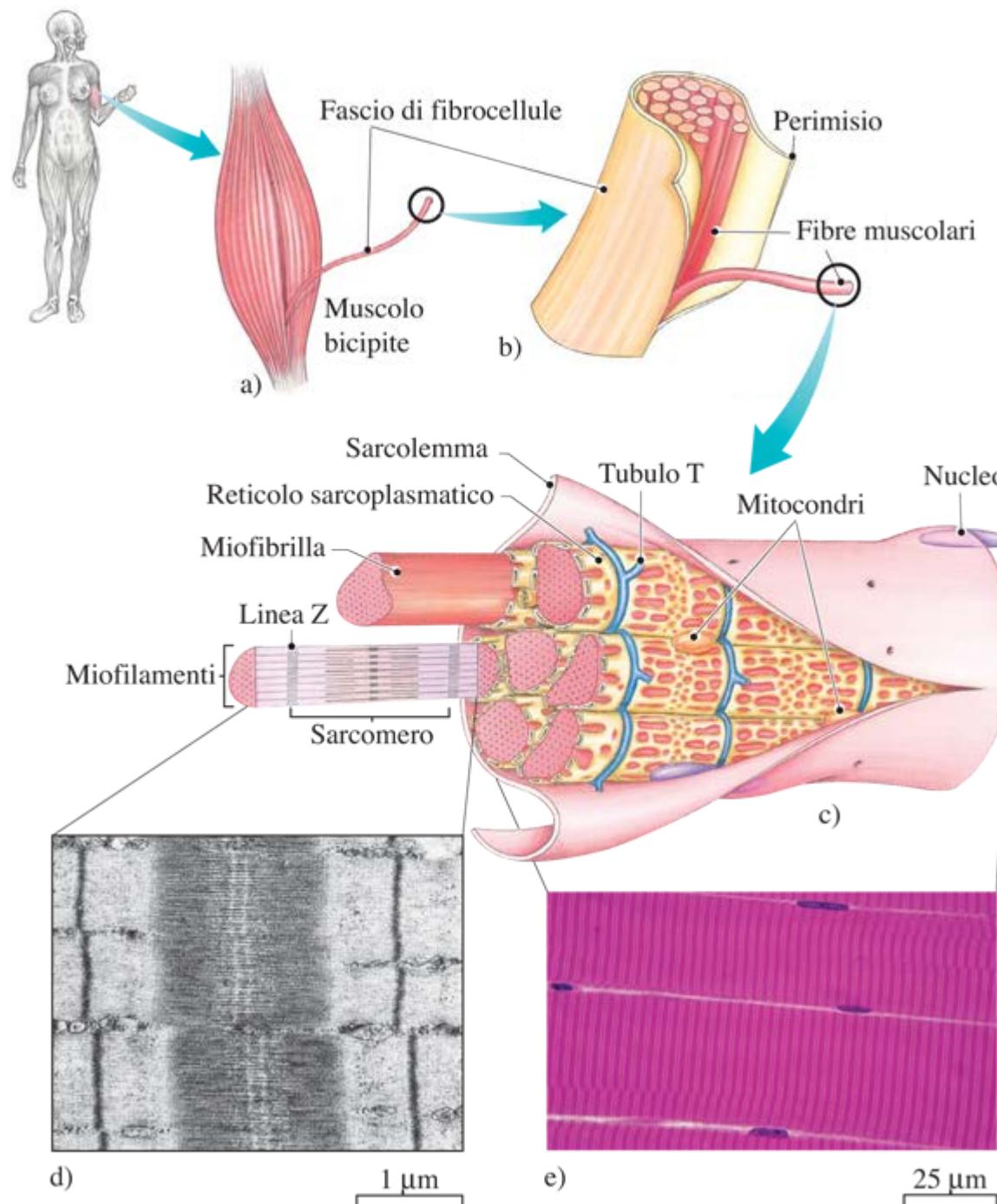


FIGURA 2.40 Struttura del muscolo striato. (a) Un muscolo [ad esempio il bicipite del braccio] è formato da fasci di fibrocellule (o fibre muscolari). (b) Ciascun fascio di fibre è rivestito da una guaina di tessuto connettivo (perimisio). (c) Ogni fibrocellula (o fibra) ha una struttura molto complessa: la maggior parte della cellula è occupata da miofibrille, disposte nel senso della lunghezza, e formate, ciascuna, da due tipi di miofilamenti (spessi e sottili), disposti in maniera da generare la striatura caratteristica di questo tipo di cellule. (d) Microfotografia al microscopio elettronico a trasmissione di un sarcomero. (e) Microfotografia al microscopio ottico di alcune fibrocellule striate.

Dal punto di vista funzionale, invece, si distinguono:

- **tessuto muscolare volontario**, la cui contrazione avviene sotto il controllo della volontà: si tratta sempre di tessuto striato;
- **tessuto muscolare involontario**, la cui contrazione avviene invece in modo indipendente dalla volontà: è rappresentato dal tessuto muscolare liscio e dal tessuto muscolare striato delle pareti del cuore.

Tessuto muscolare striato scheletrico

Il **tessuto muscolare striato** è il tessuto altamente differenziato che costituisce i **muscoli scheletrici**. Le pareti del cuore sono costituite anch'esse da tessuto muscolare striato, che però, per le sue caratteristiche funzionali, viene considerato a parte.



Struttura delle fibrocellule striate Ogni fibrocellula muscolare striata presenta molti nuclei (in quanto deriva dalla fusione di parecchie cellule progenitrici, dette *mioblasti*); la sua membrana plasmatica è chiamata *sarcolemma* e presenta numerose estensioni

all'interno della cellula che costituiscono i *tubuli T* (in quanto disposti trasversalmente rispetto all'asse maggiore della cellula); il suo citoplasma è chiamato *sarcoplasma*; il reticolo endoplasmatico, reticolo *sarcoplasmatico*.

L'interno della cellula è quasi completamente occupato da strutture filamentose, disposte nel senso della lunghezza della cellula, chiamate **miofibrille** (Fig. 2.40c). Ciascuna miofibrilla è formata da un fascio ordinato di sottilissimi filamenti, visibili al microscopio elettronico, chiamati **miofilamenti** o semplicemente **filamenti**, dei quali sono presenti due tipi:



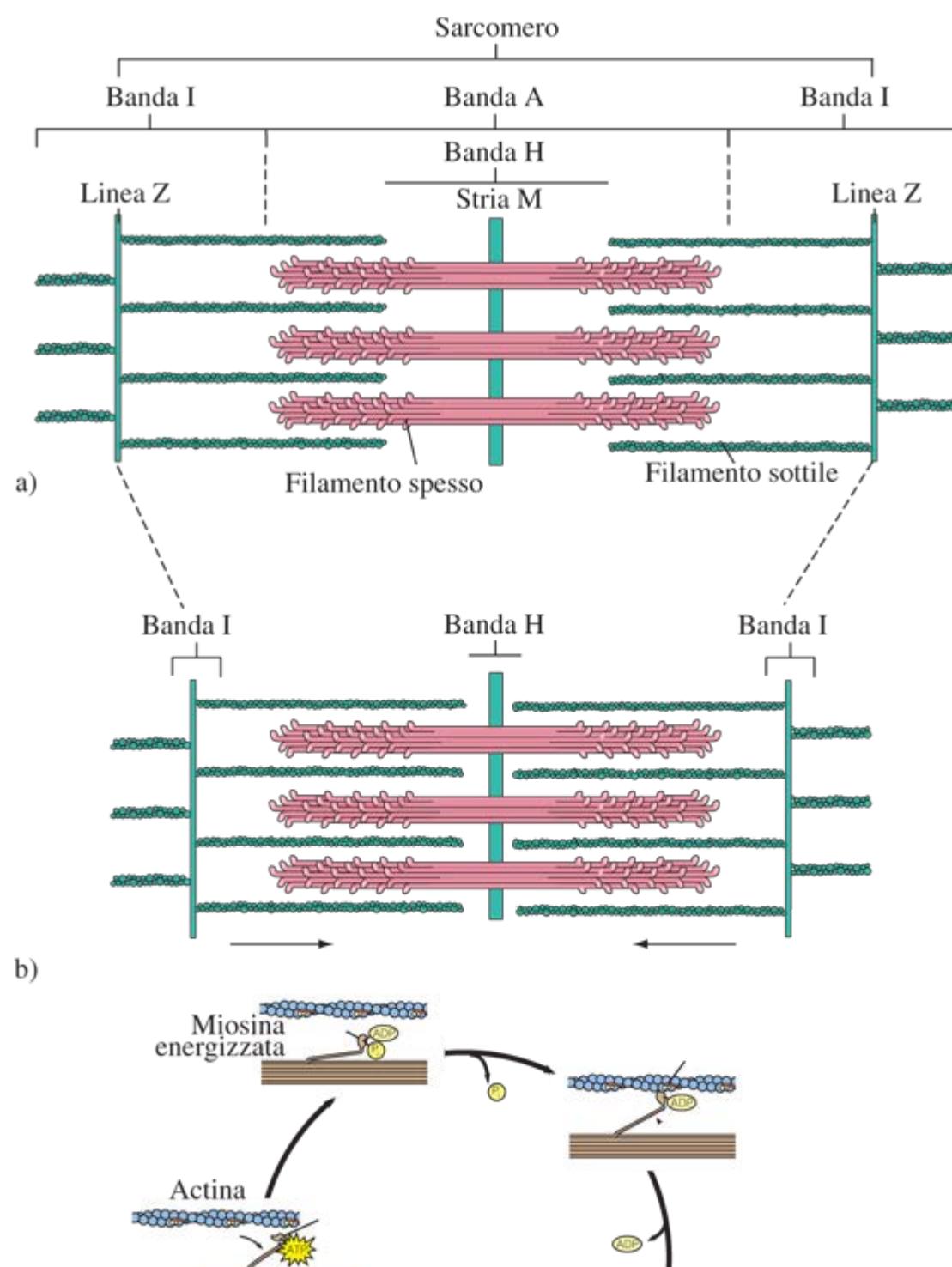
- **filamenti spessi**, costituiti da fasci di una particolare proteina, la **miosina** (*filamenti di miosina*);
- **filamenti sottili**, costituiti soprattutto dalla proteina **actina** (*filamenti di actina*), ma nei quali sono presenti anche altre proteine, in particolare la **tropomiosina** e la **troponina**, che svolgono un importante ruolo nella regolazione della contrazione.

I filamenti di actina e miosina sono organizzati in unità ripetute, dette **sarcomeri**, che generano la tipica striatura trasversale delle miofibrille e delle cellule muscolari striate e che costituiscono l'unità elementare della contrazione: una miofibrilla è costituita da centinaia di sarcomeri disposti uno di seguito all'altro. Le estremità di ciascun sarcomero sono costituite dalle cosiddette *linee Z* (o *dischi Z*), perpendicolari alla direzione della fibra e formate da un intreccio di filamenti proteici ai quali sono connessi i singoli filamenti di actina, che si protendono verso l'interno di due sarcomeri adiacenti (Fig. 2.41).



I filamenti spessi sono intercalati ai filamenti sottili, sono in registro fra di loro e occupano la parte centrale del sarcomero. A seconda di quali filamenti sono presenti in ciascuna sezione trasversale del sarcomero, si distinguono al suo interno diverse *bande*, la cui larghezza varia a seconda dello stato di rilassamento o di contrazione del sarcomero. Partendo dalla linea Z, si osservano (Fig. 2.41):

- *bande I*, adiacenti alla linea Z, nelle quali sono presenti solo filamenti sottili (di actina);
- *banda A*, nella quale sono presenti i filamenti spessi; essa occupa la parte centrale del sarcomero; nelle porzioni esterne di questa banda i filamenti spessi e quelli sottili sono sovrapposti;



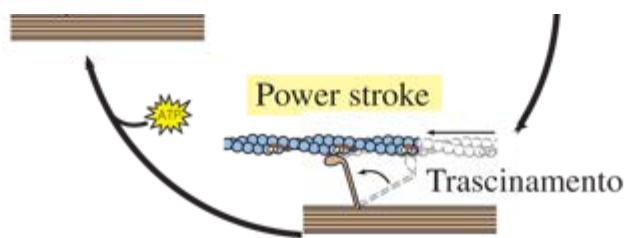


FIGURA 2.41 Rappresentazione schematica della struttura del sarcomero e del meccanismo della contrazione muscolare. (a) Sarcomero rilassato. (b) Sarcomero contratto: le linee Z si sono avvicinate per scorrimento dei filamenti sottili rispetto ai filamenti spessi. Di conseguenza, la banda I e la banda H si sono ristrette, mentre la banda A (corrispondente all'intera lunghezza dei filamenti spessi) è rimasta inalterata. Le frecce tratteggiate in basso indicano il movimento dei filamenti sottili rispetto a quelli spessi. (c) Meccanismo della contrazione: la testa energizzata della miosina “aggancia” l'actina liberando fosfato inorganico e ADP e va incontro ad un brusco cambiamento di conformazione in direzione del centro del sarcomero, trascinando il filamento di actina. La combinazione della testa con una molecola di ATP determina il distacco dall'actina e il ritorno della testa alla posizione iniziale; l'idrolisi dell'ATP ad ADP e fosfato inorganico, che rimangono legati alla miosina, ne determina l'energizzazione.

- **banda H:** appare come una zona più chiara situata nella parte centrale della banda A; è costituita da soli filamenti spessi (miosina);
- **stria M:** è una striatura trasversale posta al centro della banda H e del sarcomero e formata da proteine che tengono in posizione i filamenti spessi.

Dai filamenti spessi sporgono, regolarmente distribuite lungo la lunghezza del filamento, delle minuscole protuberanze che si spingono verso i filamenti sottili, fino a toccarli: esse sono dette *ponti trasversali* e sono costituite dalle “teste” delle molecole di miosina. Questi ponti svolgono un ruolo fondamentale nel meccanismo della contrazione.



Meccanismo della contrazione. I filamenti di actina e di miosina costituiscono un *sistema contrattile*. La contrazione del sarcomero (e, quando molti sarcomeri si contraggono, dell'intero muscolo) avviene per scorrimento dei filamenti sottili sui filamenti spessi in direzione del centro del sarcomero: entrambi i tipi di filamento mantengono inalterata la loro lunghezza, ma la lunghezza del sarcomero nel suo insieme diminuisce (Fig. 2.41). Lo slittamento dei filamenti è assicurato dal movimento dei ponti trasversali (quindi delle “teste” della miosina) che agiscono come microscopici remi forzando sul filamento sottile.

Una singola molecola di miosina può essere immaginata come una microscopica mazza da golf, la cui “testa” può piegarsi verso il manico. Il filamento spesso risulta dall'insieme di molte molecole di miosina raccolte a fascio in modo sfasato, con le “teste” che sporgono dal filamento in punti diversi.

Il movimento della testa della miosina avviene quando si verificano due condizioni:

- che sia presente ATP (§ 3.1), il quale legandosi alla “testa”, viene idrolizzato formando ADP (adenosindifosfato) e fosfato inorganico e liberando energia, che viene trasmessa alla molecola di miosina, la quale risulta così “caricata” (come una molla compressa o “energizzata”);
- che particolari siti (siti attivi) sulle molecole di actina che costituiscono i filamenti sottili siano accessibili alle “teste” della miosina.

Se ciò si verifica, le “teste” della miosina “agganciano” l'actina, liberano l'ADP e il fosfato inorganico e si piegano con forza di circa 45° verso la porzione centrale del filamento spesso, trascinando il filamento sottile verso il centro del sarcomero. A questo punto una nuova molecola di ATP si lega alla “testa” della miosina e con ciò causa il distacco della “testa” dall'actina e il suo ritorno alla posizione iniziale. La “testa” idrolizza di nuovo l'ATP e riacquista la capacità di agganciarsi al filamento di actina in un punto diverso del filamento; se questo accade, la “testa” si flette trascinando ulteriormente il filamento sottile e così via. Finché è disponibile ATP e i siti attivi dell'actina sono accessibili, lo scorrimento dei filamenti gli uni rispetto agli altri continua. Quando i siti attivi dell'actina vengono mascherati dalla tropomiosina (vedi sotto), la contrazione si arresta e, poiché le “teste” della miosina sono staccate dall'actina, il muscolo si rilassa³⁰.

³⁰ Se viene a mancare ATP, le “teste” della miosina rimangono agganciate all'actina e quindi i filamenti non possono più muoversi gli uni rispetto agli altri: il muscolo rimane irrigidito. È quanto succede poco dopo la morte, quando, essendo venuti a cessare i processi che rigenerano ATP nelle cellule, questo si esaurisce: i muscoli vanno incontro al cosiddetto *rigor mortis* (rigidità cadaverica).

Regolazione della contrazione muscolare Nel muscolo a riposo, nel quale l'ATP è abbondante, le “teste” della miosina si trovano “caricate” e combinate con ADP e fosfato inorganico, ma non interagiscono con l'actina, perché i siti attivi di quest'ultima sono “mascherati” dalla *tropomiosina*, proteina regolatrice che fa parte del filamento sottile. La tropomiosina è mantenuta in questa posizione da una seconda proteina regolatrice, la *troponina*, che fa da ponte tra la tropomiosina e il filamento di actina, legandosi ad entrambi.

Affinché avvenga la contrazione, occorre che la tropomiosina si sposti rispetto al filamento sottile, “smascherandone” i siti attivi. Ciò è causato da un cambiamento di conformazione della troponina, che si verifica quando questa proteina si lega agli ioni calcio. Nel citoplasma del muscolo a riposo, però, la concentrazione degli ioni calcio è bassa, perché essi si trovano “sequestrati” all'interno delle cisterne del

reticolo endoplasmatico (reticolo sarcoplasmatico), che avvolge “a rete” le miofibrille (Fig. 2.4oc) e quindi la troponina mantiene la tropomiosina nella posizione che impedisce la contrazione.

È consigliabile tornare a rileggere il seguito di questo paragrafo dopo aver studiato quello sul potenziale d’azione (§ 2.8.4).



Il segnale che fa scattare il meccanismo della contrazione è un impulso nervoso. Questo giunge al muscolo attraverso le **fibre nervose motrici**, che originano dalle cellule nervose (neuroni, § 2.8.4) motrici (**motoneuroni**) situate nel midollo spinale e che formano i nervi motori. Arrivando al muscolo, la fibra motrice di ciascun neurone si ramifica andando a connettersi con un centinaio e più di fibrocellule muscolari. Il motoneurone e le fibrocellule da esso innervate costituiscono una **unità motoria**: quando il motoneurone invia un impulso nervoso, tutte le fibrocellule dell’unità motoria si contraggono simultaneamente.

Il punto in cui la fibra nervosa giunge a contatto con la fibrocellula è un particolare tipo di *sinapsi* (§ 2.8.4) chiamato **giunzione neuromuscolare o placca motrice**. In questa zona, la terminazione nervosa presenta un rigonfiamento (*bottone sinaptico*), la cui membrana è strettamente ravvicinata alla membrana della fibrocellula delimitando un sottile spazio, chiamato *fessura sinaptica*. Quando arriva un impulso nervoso, la terminazione nervosa riversa nella fessura sinaptica una sostanza chimica (un **neurotrasmettore**), che, nel caso delle giunzioni neuromuscolari, è rappresentata dall’*acetilcolina*. La membrana della fibrocellula, nella zona che forma la giunzione neuromuscolare, contiene moltissime molecole di una particolare proteina, il **recettore dell’acetilcolina**, un canale ionico che, combinandosi con l’acetilcolina, permette il passaggio di ioni sodio attraverso la membrana cellulare, causando una variazione nel *potenziale di membrana (depolarizzazione)* della miofibrilla, generando un **potenziale d’azione** (§ 2.8.4).



La depolarizzazione si estende rapidamente a tutta la membrana cellulare ed alle sue invaginazioni che formano i *tubuli T* (vedi sopra). Attraverso di essi, la depolarizzazione arriva alla membrana del reticolo sarcoplasmatico e causa l’apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti in essa presenti. Lo ione diffonde quindi fuori dalle cisterne del reticolo e raggiunge la troponina, facendole cambiare conformazione e causando così lo spostamento della tropomiosina, che rende i siti dell’actina accessibili alle “teste” della miosina, che si trovano già “cariche” e pronte a contrarsi. Inizia così la contrazione.

Quando cessa l’impulso nervoso, cessa la liberazione dell’acetilcolina nella fessura sinaptica³¹. Qui, un enzima, l’acetilcolinesterasi, la distrugge rapidamente, liberando i recettori e permettendo il ripristino dell’impermeabilità della membrana agli ioni, per cui si rigenera il potenziale di membrana e di conseguenza si chiudono i canali del calcio nella membrana del reticolo sarcoplasmatico. In quest’ultima membrana è presente anche una proteina capace di “pompare” ioni calcio contro un gradiente di concentrazione utilizzando l’energia derivata dall’idrolisi dell’ATP. Questa “pompa” (chiamata anche Ca^{2+} ATPasi) rimuove rapidamente gli ioni calcio dal citoplasma, sequestrandoli di nuovo all’interno del reticolo sarcoplasmatico. In seguito all’abbassamento della loro concentrazione, gli ioni calcio si staccano dalla troponina, che riporta così la tropomiosina nella posizione che impedisce l’interazione tra miosina e actina. La contrazione si arresta.

³¹ Diverse tossine, veleni e farmaci possono interferire con il funzionamento delle giunzioni neuromuscolari, impedendo l’arrivo dello stimolo nervoso al muscolo e causando quindi una paralisi. Ad esempio la tossina botulinica blocca il rilascio dell’acetilcolina nella fessura sinaptica; il curaro, utilizzato dagli indigeni dell’Amazzonia sulle loro frecce, contiene tossine (d-tubocurarina) che si legano ai recettori dell’acetilcolina al posto di quest’ultima, ma, a differenza del composto fisiologico, non causano l’apertura dei canali ionici: l’acetilcolina è liberata nella fessura sinaptica, ma non può agire perché i suoi recettori sono occupati dalla tossina. Si dice che la tossina del curaro è un inibitore competitivo dell’acetilcolina, perché entrambi i composti competono tra di loro per legarsi al recettore, ma solo l’acetilcolina fa aprire i canali ionici e dà inizio al processo della contrazione. Sia la tossina botulinica, sia la tubocurarina causano una paralisi flaccida, in cui cioè il muscolo si rilassa completamente, perdendo anche il tono muscolare (vedi sotto).

Riassumendo, quindi, l’ATP svolge molteplici ruoli nel funzionamento del muscolo:

- fornisce alla miosina l’energia per far slittare i filamenti sottili rispetto ai filamenti spessi;
- legandosi alla testa della miosina, ne consente il distacco dall’actina (permesso quindi il rilassamento del muscolo);
- fornisce alla pompa sodio/potassio l’energia per ripristinare il potenziale di riposo sia nella membrana del bottone sinaptico, sia in quella della fibrocellula;

- fornisce alla pompa del calcio situata nel reticolo sarcoplasmatico l'energia per pompare gli ioni calcio nelle cisterne del reticolo facendone calare la concentrazione nel sarcoplasma e causando di conseguenza la modificazione di conformazione della troponina e l'arresto della contrazione.



La modulazione da parte del sistema nervoso del numero di unità motorie attivate durante la contrazione permette di regolare l'intensità della contrazione: di solito non tutte le unità motorie di un muscolo vengono attivate simultaneamente, ma durante la contrazione del muscolo esse vengono attivate "a rotazione", consentendo quindi alle fibrocellule il "recupero" e la risintesi di ATP.

Anche durante il riposo, alcune unità motorie di ciascun muscolo, a turno, sono sempre attivate, mantenendo il muscolo in quel leggero stato di contrazione che costituisce il **tono muscolare**. La presenza del tono muscolare è indispensabile al mantenimento della funzione del muscolo: quando il nervo motore viene interrotto o quando i motoneuroni del midollo vengono danneggiati, il muscolo diventa floscio (paralisi flaccida) ed alla fine si atrofizza³².

³² È quanto succede in seguito a traumi o a malattie, ad esempio la poliomielite.

Tessuto muscolare liscio

Le cellule che costituiscono il tessuto muscolare liscio sono prive della striatura trasversale caratteristica del muscolo striato, ma contengono lo stesso sistema contrattile, con la differenza che i filamenti spessi e sottili non sono disposti con lo stesso ordine. Il tessuto muscolare liscio costituisce la tonaca muscolare dalla parete degli organi cavi dell'apparato digerente, urinario, genitale, è presente nella parete dei vasi sanguigni (in particolare delle arterie e delle arteriole) e dei dotti escretori di alcune ghiandole, nella pelle (dove forma i muscoli erettori dei peli), nel tessuto sottocutaneo dell'areola mammaria e dello scroto, nell'occhio (dove forma i muscoli sfintere e dilatatore della pupilla).

Le fibrocellule sono raccolte in fasci, che possono essere isolati (come nei muscoli erettori dei peli) oppure raggruppati in lame in cui sono tutti orientati nella stessa direzione. Nei fasci le fibrocellule sono agganciate le une alle altre da strutture simili ai desmosomi e presentano numerose **gap junctions** (§ 2.6.4) che mettono in comunicazione elettrica le diverse fibrocellule, permettendo loro di agire come un'unica unità funzionale.

La contrazione delle fibrocellule muscolari lisce può essere indotta da stimoli nervosi (esse sono innervate da fibre del sistema nervoso autonomo), da stimoli ormonali, o essere generata da modificazioni a carico delle fibrocellule stesse (es. stiramento).

La contrazione può avere caratteristiche diverse:

- *contrazione ritmica*, caratterizzata da impulsi periodici: ne è un importante esempio la contrazione peristaltica (alla base dei movimenti peristaltici del tubo digerente § 6.1.3)
- *contrazione tonica*, caratterizzata da uno stato di contrazione parziale che si protrae per un tempo molto prolungato.

Tessuto muscolare cardiaco

Il tessuto muscolare cardiaco, che costituisce la parete del cuore (§ 6.1.5), è un tessuto muscolare striato che ha la caratteristica non solo di contrarsi indipendentemente dalla volontà, ma anche in *modo autonomo*, indipendentemente da stimoli nervosi, generando cioè al proprio interno l'impulso alla contrazione. I nervi che giungono al cuore, rappresentati da fibre del sistema nervoso autonomo parasimpatico (nervo vago) e ortosimpatico, hanno solo la funzione di accelerare o di rallentare i ritmici stimoli alla contrazione che il tessuto cardiaco genera al proprio interno.

Le fibrocellule, di forma cilindrica e con un solo nucleo, alle estremità sono biforcate e ciascuna di esse si connette con quattro altre fibrocellule attraverso particolari giunzioni, dette *dischi intercalari*. Le fibrocellule sono inoltre collegate da *gap junctions* (§ 2.6.4), che, permettendo il passaggio di ioni e piccole molecole direttamente da una cellula all'altra, consentono anche il rapido passaggio dell'eccitamento alla contrazione da una cellula all'altra.

2.8.4 • Tessuto nervoso

Il **tessuto nervoso** è costituito da cellule (chiamate **neuroni**) specializzate nella generazione e nella conduzione di particolari segnali (*segnali nervosi*), costituiti da impulsi elettrici (**potenziali d'azione**), e nella liberazione di particolari composti chimici, chiamati **neurotrasmettitori**. Esso svolge una funzione assolutamente fondamentale nell'integrazione tra le funzioni e le attività dei diversi organi e apparati dell'organismo e nella risposta dell'organismo alle variazioni dell'ambiente che lo circonda. I neuroni sono funzionalmente

collegati fra di loro e con le cellule degli organi da essi controllati attraverso particolari connessioni, chiamate **sinapsi**, attraverso le quali i segnali nervosi passano da una cellula all'altra. Oltre ai neuroni, del tessuto nervoso fanno parte anche altri tipi cellule, le **cellule della glia** (o **cellule gliali**), con funzioni di supporto e di nutrizione per i neuroni.

Struttura dei neuroni

I neuroni hanno una struttura caratteristica (Fig. 2.42). Sono costituiti da:

- **corpo cellulare**, contenente il nucleo e gran parte degli organuli cellulari; è la sede dei processi fondamentali della cellula ed è anche deputato alla ricezione di segnali;
- **dendriti**, prolungamenti citoplasmatici ramificati, deputati alla ricezione di stimoli e alla loro trasmissione verso il corpo cellulare;
- **assone** o **cilindrassse**, singolo lungo o lunghissimo prolungamento citoplasmatico (fino ad oltre 1 m di lunghezza) deputato alla trasmissione degli impulsi nervosi dal corpo cellulare verso altri neuroni o verso le cellule degli organi effettori; origina in corrispondenza del cosiddetto cono di emergenza; può presentare ramificazioni collaterali (*assoni collaterali*); alla sua estremità si sfrangia in un certo numero di *ramificazioni terminali*, ciascuna delle quali termina con una sinapsi.

La maggior parte degli assoni è avvolta da un rivestimento, chiamato **guaina mielinica**, formato da particolari cellule gliali, le *cellule di Schwann*, che si avvolgono ripetutamente attorno all'assone (Fig. 2.42). Questi assoni costituiscono le cosiddette **fibre mieliniche** (gli assoni privi di guaina mielinica costituiscono invece le **fibre amieliniche**). La guaina mielinica non è continua, ma è formata da segmenti (*segmenti internodali*) di lunghezza compresa tra 200 e 1000 µm, ciascuno corrispondente ad una cellula di Schwann avvolta attorno all'assone. I segmenti sono separati da brevi zone in cui l'assone è scoperto e che costituiscono i **nodi di Ranvier**.

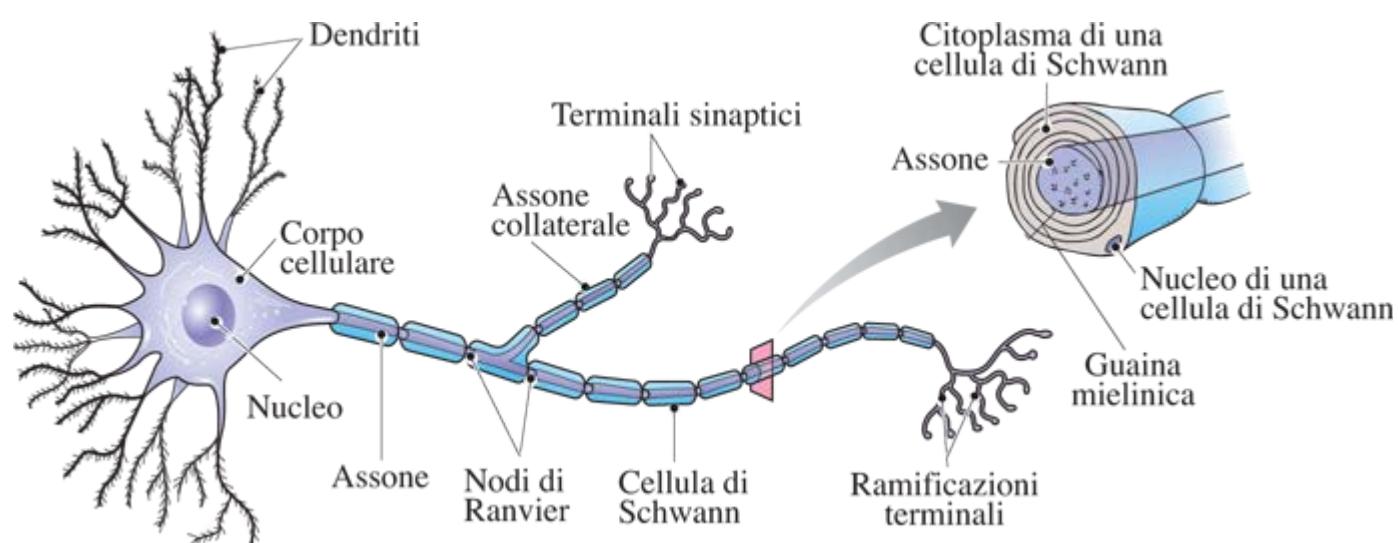


FIGURA 2.42 Struttura di un neurone. Dal corpo cellulare hanno origine molti dendriti ed un singolo assone.

Potenziale d'azione

Insieme alle fibrocellule muscolari e ad alcune cellule epiteliali sensoriali, i neuroni sono cellule dotate della proprietà dell'**eccitabilità**. In condizioni di riposo, attraverso la membrana plasmatica dei neuroni, come di qualsiasi altra cellula, esiste una differenza di potenziale elettrico, chiamata **potenziale di membrana** o **potenziale di riposo**, per cui la membrana risulta *polarizzata*. La presenza di questo potenziale è dovuta da un lato alla differenza di concentrazione di specifici ioni (soprattutto sodio, Na^+ , potassio, K^+) all'interno e all'esterno della cellula e dall'altro alla permeabilità selettiva della membrana plasmatica a questi ioni, legata alla presenza di **canali ionici** altamente specifici e di "pompe" capaci di trasportare tali ioni attraverso la membrana, contro il loro gradiente di concentrazione, utilizzando energia (derivata dall'idrolisi dell'ATP). All'equilibrio, la concentrazione degli ioni potassio è maggiore all'interno della cellula, mentre quella degli ioni sodio è maggiore all'esterno: questa differenza è dovuta al costante funzionamento della **pompa sodio-potassio** che espelle dalla cellula il sodio e vi introduce il potassio, contro i rispettivi gradienti di concentrazione. Nelle membrane plasmatiche, però sono anche presenti **canali ionici passivi**, i quali permettono la diffusione di specifici ioni attraverso la membrana per diffusione passiva, cioè secondo il loro gradiente di concentrazione. I più abbondanti canali ionici passivi sono quelli del potassio, per cui la membrana risulta più permeabile al potassio che non al sodio. Gli ioni potassio sono pompato all'interno della cellula ma, seguendo il loro gradiente di concentrazione, sfuggono in parte fuori dalla cellula attraverso questi canali e fanno aumentare la quantità delle cariche positive all'esterno (mentre gli ioni carichi negativamente rappresentati soprattutto da proteine, essendo la membrana impermeabile, rimangono all'interno della cellula). Risulta così una differenza di cariche elettriche attraverso la membrana (negative all'interno, positive all'esterno), che

costituisce appunto il potenziale di membrana. Il potenziale di riposo si aggira attorno a -70 mV. Quando esso diventa meno negativo, la membrana va incontro a **depolarizzazione**; quando diventa più negativo, la membrana va incontro a **iperpolarizzazione**.

Nella membrana dei neuroni (e delle altre cellule eccitabili) sono inoltre presenti dei **canali ionici voltaggio-dipendenti**, caratterizzati dal fatto di potersi aprire o chiudere, permettendo o impedendo il passaggio di specifici ioni (sodio, potassio, calcio) attraverso la membrana, solo quando il potenziale di membrana raggiunge determinati valori. A valori corrispondenti al potenziale di riposo, i canali voltaggio-dipendenti per il sodio e per il potassio sono chiusi. Tuttavia, se il potenziale assume valori meno negativi, attorno a -55 mV (valore chiamato *livello soglia*), questi canali si aprono, permettendo la massiccia entrata di ioni sodio all'interno della cellula e il passaggio di ioni potassio verso l'esterno: il potenziale di membrana aumenta bruscamente, raggiungendo valori positivi (circa +35 mV): questa rapida modificazione del potenziale di membrana costituisce il **potenziale d'azione** (Fig. 2.43). Esso ha la durata di un millisecondo o meno, dopodiché i canali del sodio si chiudono, permettendo l'inizio della *ripolarizzazione* della membrana, determinata dall'azione combinata della pompa sodio-potassio (che espelle gli ioni sodio e pompa all'interno gli ioni potassio) e di canali per il potassio (sia voltaggio dipendenti, sia passivi, che permettono la parziale fuoriuscita degli ioni potassio). Molto rapidamente il potenziale di membrana ritorna a valori negativi e, per un brevissimo periodo, scende addirittura al di sotto del potenziale di riposo: si verifica cioè una breve iperpolarizzazione, che, finché dura, rende impossibile l'instaurarsi di un nuovo potenziale d'azione (*periodo di refrattarietà*). Ciò fa sì che la propagazione del potenziale d'azione avvenga solo verso zone di membrana non ancora interessate dal fenomeno, cioè in una sola direzione. In base a quanto sopra indicato, lo scatenarsi di un potenziale d'azione è una *risposta di tutto o nulla*: stimoli insufficienti a portare il potenziale di membrana al di sopra del valore soglia non causano alcuna risposta, stimoli superiori al valore soglia, qualunque sia la loro intensità, danno luogo sempre e solo ad un potenziale d'azione, la cui intensità è una caratteristica costante di un dato neurone.

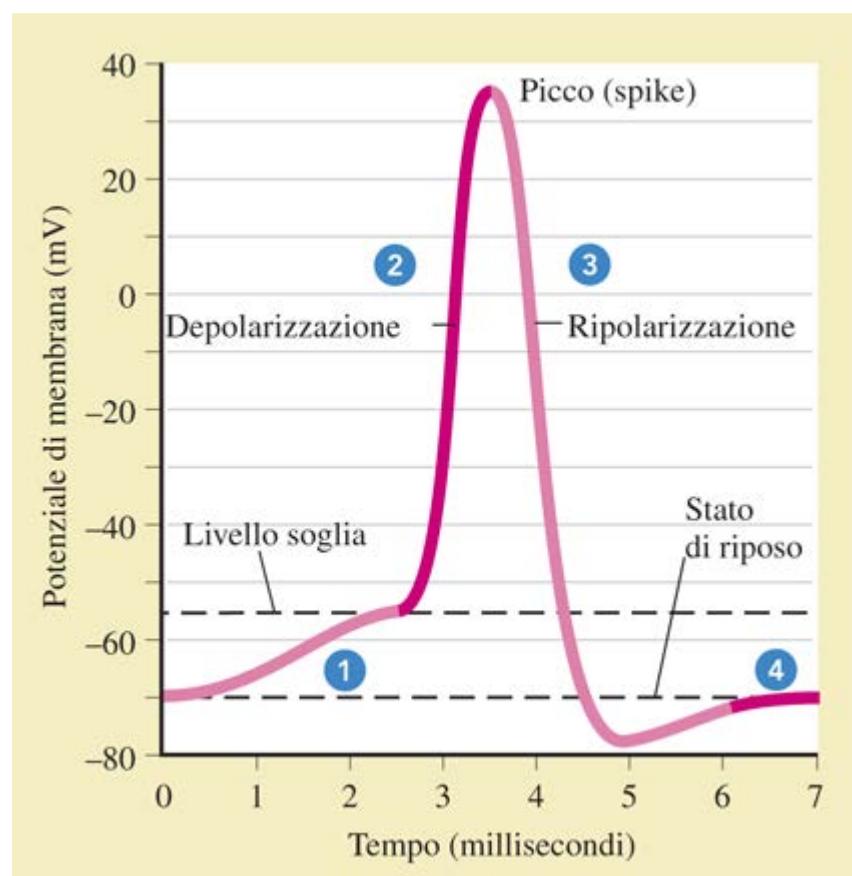


FIGURA 2.43 Il potenziale d'azione. (1) Potenziale di riposo: i canali per il sodio e per il potassio voltaggio-dipendenti sono chiusi. (2) Il potenziale sale al di sopra del livello soglia [depolarizzazione]: i canali voltaggio-dipendenti per il sodio si aprono; gli ioni sodio entrano nella cellula e l'interno della membrana diventa positivo rispetto all'esterno. (3) Ripolarizzazione: i canali voltaggio-dipendenti per il sodio si chiudono e quelli per il potassio si aprono; la fuoriuscita del potassio ripristina la carica negativa all'interno della membrana rispetto all'esterno. (4) Ritorno al potenziale di riposo: i canali del sodio e del potassio voltaggio-dipendenti sono chiusi; i canali passivi per il potassio e la pompa sodio-potassio mantengono il voltaggio ai valori di equilibrio.



Le alterazioni del potenziale di membrana che caratterizzano il potenziale d'azione interessano ad ogni istante una porzione limitata della membrana, ma si diffondono velocemente alle zone limitrofe, perché gli ioni sodio (carichi positivamente) penetrati nella zona dove il potenziale d'azione ha avuto origine, vengono attratti verso le zone limitrofe della membrana dove il potenziale è ancora negativo e lo fanno aumentare, avvicinandolo al valore soglia e causando l'apertura dei canali per il sodio. Il potenziale d'azione è quindi un'onda di depolarizzazione, un segnale elettrico, che viaggia lungo la membrana. Nel caso degli assoni, questo permette di trasmettere velocemente il segnale per tutta la lunghezza della fibra nervosa. La velocità di questo tipo di trasmissione, detta *trasmissione continua*, varia da 1 a 10 m al secondo ed è tanto maggiore quanto maggiore è il diametro della fibra nervosa.



Nel caso delle fibre mieliniche, la trasmissione del potenziale avviene in modo leggermente diverso, a causa della presenza del manico di mielina che, per la sua natura lipidica, è un isolante elettrico. La membrana degli assoni mielinizzati è esposta al liquido extracellulare solo in corrispondenza dei nodi di Ranvier e solo in questa zona sono concentrati i canali voltaggio-dipendenti. Il passaggio di ioni attraverso la membrana che caratterizza la generazione del potenziale d'azione avviene quindi solo in corrispondenza dei nodi di Ranvier. L'attività ionica a livello di un nodo crea, per diffusione degli ioni, le condizioni perché avvenga la depolarizzazione a livello del nodo successivo. Il potenziale d'azione "salta" quindi da un nodo di Ranvier all'altro: si verifica una **conduzione saltatoria**, che è circa 50 volte più veloce di quella continua.

Sinapsi



Il passaggio di segnali da una cellula nervosa ad un'altra (o da una cellula nervosa ad una cellula effettrice, ad esempio una fibrocellula muscolare, § 2.8.3) avviene attraverso particolari strutture, dette **sinapsi**. Le sinapsi sono situate all'estremità delle ramificazioni degli assoni e si presentano come un piccolo rigonfiamento (*bottone sinaptico*) in cui la membrana dell'assone si dispone parallelamente e molto vicino alla membrana della cellula che deve ricevere il segnale. Tra le due membrane si crea una fessura di circa 20 nm (*fessura sinaptica*). A livello di ciascuna sinapsi il passaggio dei segnali è, nella massima parte dei casi, *unidirezionale*: va sempre in una sola direzione. Il neurone che manda il segnale è detto *neurone pre-sinaptico*, quello che lo riceve, *neurone post-sinaptico*. Questa distinzione si riferisce ovviamente a ciascuna sinapsi: un neurone post-sinaptico rispetto ad una sinapsi può essere pre-sinaptico rispetto ad un'altra.

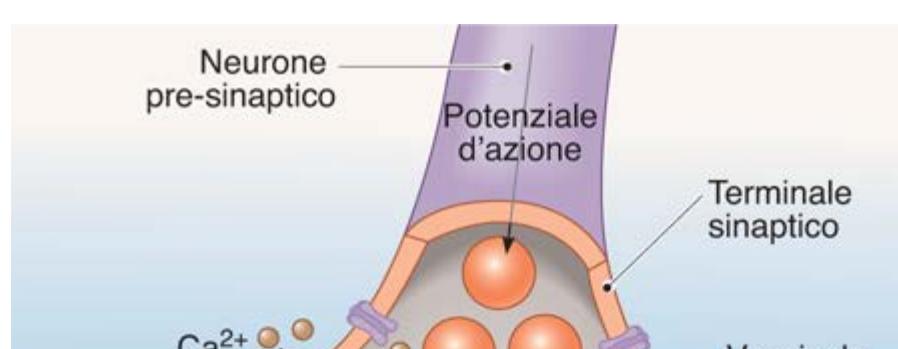
Poiché il potenziale d'azione è un segnale elettrico che interessa esclusivamente la membrana, e non può quindi attraversare la fessura sinaptica, per superare l'ostacolo il segnale elettrico viene trasformato in un segnale chimico, rappresentato dalla liberazione, a livello della fessura sinaptica, di particolari composti chimici, chiamati **neurotrasmettori**, i quali diffondono rapidamente attraverso la fessura raggiungendo la membrana della cellula post-sinaptica (Fig. 2.44). A riposo, i neurotrasmettitori sono contenuti in piccole vescicole, delimitate da una membrana (*vescicole sinaptiche*), all'interno del bottone sinaptico. L'arrivo del potenziale d'azione causa l'apertura di canali ionici voltaggio-dipendenti per il calcio presenti nella membrana: questo ione penetra nel bottone e causa la fusione della membrana delle vescicole con la membrana plasmatica, per cui il loro contenuto viene riversato all'esterno.



Nella membrana del neurone post-sinaptico sono presenti dei **recettori** per i neurotrasmettitori costituiti, in molti casi, da proteine che formano canali ionici. Questi, a riposo, sono chiusi, ma, in presenza del neurotrasmettore che si lega specificamente alla proteina, si aprono, permettendo il passaggio di specifici ioni attraverso la membrana (si tratta di **canali ionici attivati da ligando**). A seconda del tipo di ioni che il canale lascia passare, nel neurone post-sinaptico possono verificarsi:

- una depolarizzazione della membrana che, se sufficientemente intensa, può generare un potenziale d'azione (in questo caso si parla di *stimolo eccitatorio* e la sinapsi è detta *eccitatoria*),
- una iperplorizzazione della membrana (il potenziale di membrana diventa più negativo, allontanandosi dal valore soglia al sopra del quale si genera il potenziale d'azione), che rende la cellula più difficilmente eccitabile (in questo caso si parla di *stimolo inibitorio* e la sinapsi è detta *inibitoria*)³³.

³³ Diversi veleni e diversi farmaci agiscono sui recettori per i neurotrasmettitori, modificando di conseguenza la risposta dell'organismo agli stimoli nervosi. Ad esempio i farmaci β -bloccanti, utilizzati nella cura dell'ipertensione arteriosa, inibiscono il funzionamento dei recettori β -adrenergici, così chiamati perché il relativo neurotrasmettore è rappresentato dalla noradrenalina, il cui effetto risulta quindi diminuito. I farmaci simpaticomimetici, invece, sono utilizzati per potenziare o sostituire la risposta ai neurotrasmettitori utilizzati dai neuroni del sistema simpatico (ad esempio adrenalina e noradrenalina).



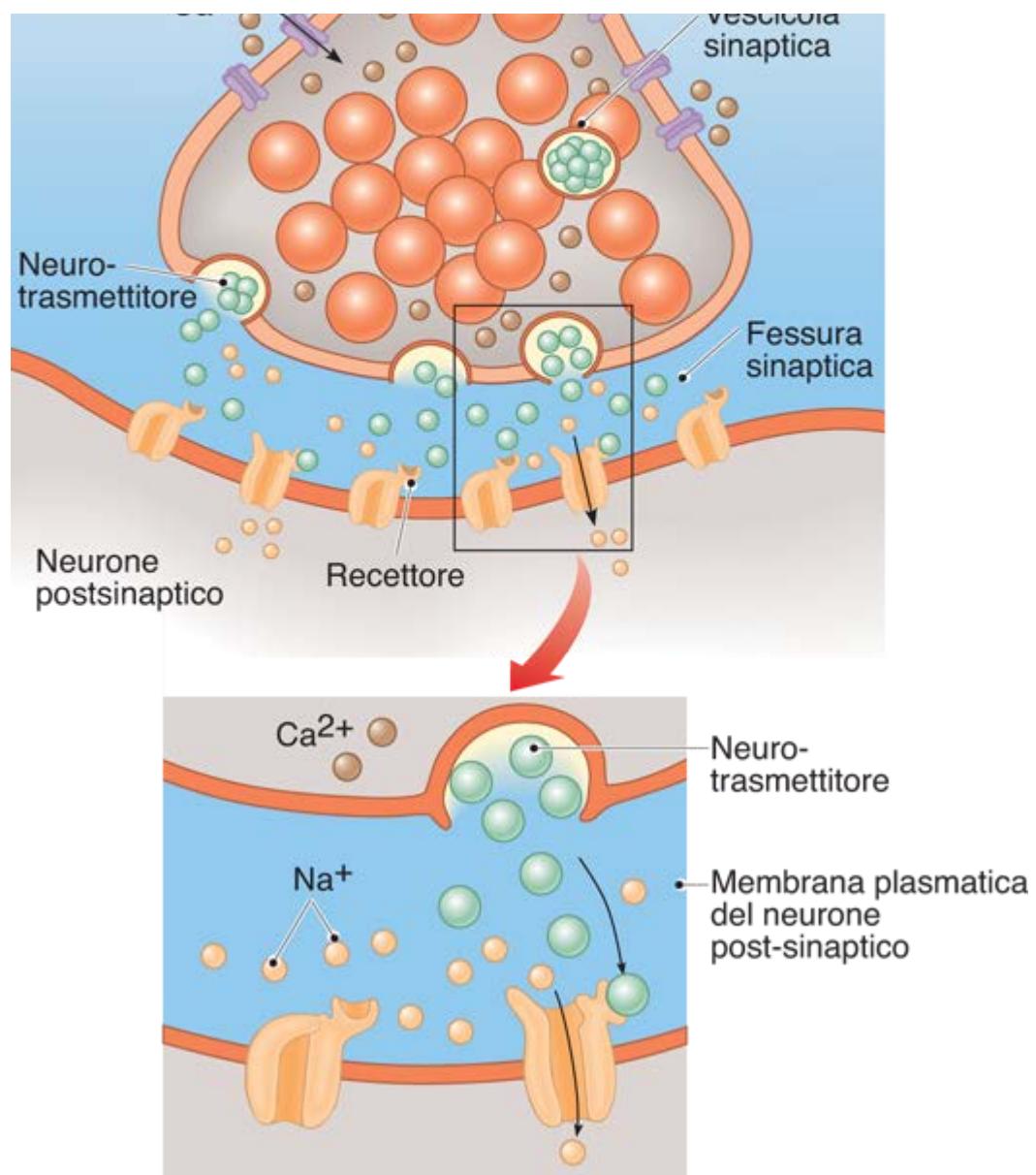


FIGURA 2.44 Struttura e funzionamento di una sinapsi.

I neurotrasmettitori hanno natura chimica diversa; i principali sono l'*acetilcolina* (i neuroni pre-sinaptici che la utilizzano sono detti *neuroni colinergici*), le *ammine biogene* (*noradrenalina* utilizzata dai *neuroni adrenergici*, *serotonin*, *dopamina*), diversi amminoacidi (*glutammato*, *glicina*, *acido gamma-ammino-butirrico* o *GABA*), peptidi (*encefalina*, *beta-endorfina*, che si legano ai recettori per gli oppioidi bloccando la trasmissione degli stimoli dolorifici), l'*ossido di azoto*.

La rimozione dei neurotrasmettitori dalla fessura sinaptica deve avvenire rapidamente. A seconda dei casi, ciò si realizza per azione di particolari enzimi che distruggono il neurotrasmettore (ad esempio, l'acetilcolina è distrutta dalla *colinesterasi*, presente a livello sia delle giunzioni neuromuscolari, sia delle sinapsi colinergiche) oppure perché nella membrana pre-sinaptica sono presenti proteine capaci di legare il neurotrasmettore e di “ripomparlo”, con consumo di energia, all'interno del bottone sinaptico. Quest'ultimo fenomeno è indicato con il termine inglese di *reuptake*.

Integrazione dei segnali nervosi



Generalmente le variazioni del potenziale di membrana indotte nella cellula post-sinaptica da una singola sinapsi sono molto piccole. Se il flusso di ioni conseguente all'interazione del neurotrasmettore con i suoi recettori causa una depolarizzazione della membrana post-sinaptica, avvicinandone il potenziale al valore soglia, si parla di *potenziale post-sinaptico eccitatorio*; se invece i recettori attivati causano un flusso di ioni che determina una iperpolarizzazione della membrana post-sinaptica, per cui il potenziale diventa più negativo, si parla di *potenziale post-sinaptico inibitorio*.



Il corpo e i dendriti di ciascun neurone sono rivestiti da migliaia di sinapsi provenienti da altri neuroni (pre-sinaptici): parte di queste sinapsi ha effetto eccitatorio, parte inibitorio; ogni neurone è quindi “bombardato” a ogni istante da migliaia di stimoli che ne regolano il funzionamento. Come accennato, di solito ciascuno dei potenziali generati da queste sinapsi è insufficiente a generare un potenziale d'azione nel neurone post-sinaptico, ma i diversi potenziali post-sinaptici, annullandosi o sommandosi a vicenda, modulano il potenziale della membrana del neurone post-sinaptico, il quale, a seconda del tipo e della quantità di stimoli che riceve ad ogni istante, potrà generare un potenziale d'azione, oppure no.

Il potenziale d'azione, quando generato, raggiunge tutte le sinapsi (fino a diverse migliaia) che il suo assone forma con altri neuroni o con cellule effettrici, causando la liberazione di neurotrasmettitori ed inducendo nelle cellule post-sinaptiche potenziali post-sinaptici eccitatori o inibitori a seconda del tipo di neurotrasmettore rilasciato e del tipo di recettore posseduto dalle cellule post-sinaptiche.

Di solito, per poter generare un potenziale d'azione, un neurone deve ricevere un numero sufficientemente elevato di stimoli eccitatori e un numero sufficientemente piccolo di stimoli inibitori. Ogni neurone, quindi, attraverso questi meccanismi, è in grado di integrare numerosissimi stimoli.

Glia

La **glia** (talora indicata con il termine di **neuroglia**) è formata da cellule il cui compito non è la recezione e la conduzione di stimoli, ma il sostegno, la protezione e la nutrizione dei neuroni.

Si distinguono tre tipi di cellule gliali presenti nel tessuto nervoso:

- *microglia*, formata da piccole cellule capaci di fagocitosi (§ 2.5.3), deputate alla rimozione di resti cellulari; queste cellule migrano nel tessuto nervoso attraverso la parete dei vasi sanguigni ed hanno origine nel midollo osseo;
- *astrociti*, di forma stellata, riforniscono i neuroni di glucosio e contribuiscono a regolare la composizione del liquido interstiziale del tessuto nervoso; contribuiscono anche alla costituzione della barriera *emato-encefalica* (§ 6.1.7);
- *oligodendrociti*, che circondano i neuroni del sistema nervoso centrale formandone la guaina mielinica, con una funzione analoga a quella delle cellule di Schwann nei confronti degli assoni.

CAPITOLO 3 Bioenergetica

Per mantenere la propria struttura, per crescere e per moltiplicarsi, gli esseri viventi hanno costantemente bisogno di prelevare dall'ambiente materia (per formare le molecole degli specifici composti che costituiscono ciascun organismo) ed energia (per compiere i diversi tipi di lavoro, chimico, osmotico, meccanico, ecc.). Delle diverse forme di energia disponibili nell'ambiente e capaci di compiere lavoro nelle condizioni che caratterizzano la materia vivente (temperatura e pressione costanti), gli esseri viventi, a seconda del tipo di organismo, ne possono utilizzare solo due:

- **energia luminosa** (limitatamente a radiazioni di determinate lunghezze d'onda) da parte degli *organismi fototrofi*;
- **energia chimica** (contenuta in composti chimici: nella massima parte dei casi, composti organici) da parte degli *organismi chemiotrofi*.

Il calore non può essere utilizzato come fonte di energia da parte degli esseri viventi, perché essi "funzionano" a temperatura costante.

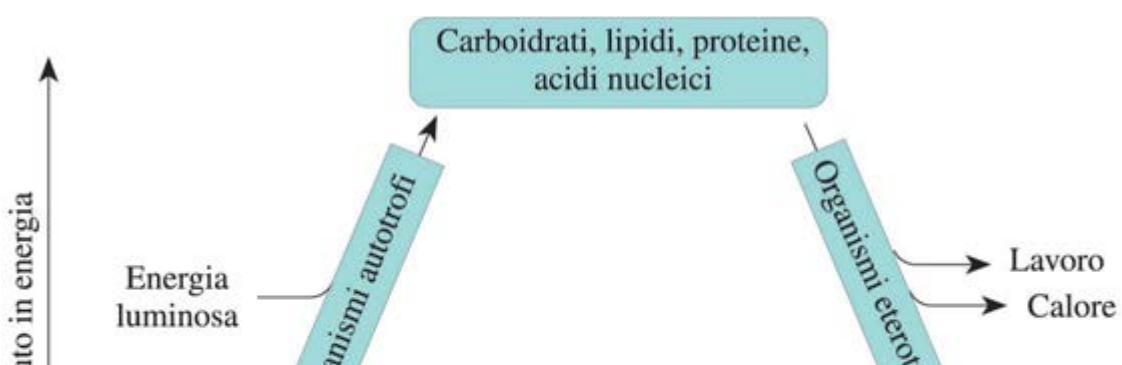
Nei processi fisici e chimici – ad esclusione di quelli coinvolti nelle trasformazioni atomiche (radioattività, fusione nucleare, ecc.) – l'energia non può essere né creata, né distrutta, ma solo trasformata. In ciascun organismo essa viene:

- in parte immagazzinata all'interno dell'organismo stesso sotto forma di composti chimici;
- in parte dispersa nell'ambiente sotto forma di calore;
- in parte restituita all'ambiente sotto forma di lavoro (chimico, meccanico, ecc.) svolto dall'organismo stesso.

Si può quindi dire che la materia vivente nel suo insieme e ciascun organismo singolarmente sono costantemente attraversati da un *flusso di energia* che consente loro di compiere i diversi tipi di *lavoro* (*chimico*, di sintesi di composti organici; *osmotico*, attraverso le membrane cellulari (concentrazione o espulsione di diversi composti dalle cellule contro i rispettivi gradienti di concentrazione); *meccanico*, con i diversi movimenti; *elettrico*, nel caso di alcuni organismi) necessari alla sopravvivenza, all'accrescimento e alla moltiplicazione. Quando questo flusso si arresta, si verifica la morte. In particolare, nel mondo inorganico, gli elementi chimici che formano le molecole biologiche (soprattutto il carbonio) si trovano in forma ossidata, che è la forma più stabile, in quanto a minor contenuto di energia: nel caso del carbonio, esso si trova quasi esclusivamente sotto forma di anidride carbonica o di suoi derivati (carbonati)¹. Nei composti biologici, invece essi si trovano allo stato ridotto, a contenuto energetico maggiore. Da un lato, quindi la sintesi dei composti organici richiede energia (per ridurre il carbonio), dall'altro, però, i composti organici, una volta sintetizzati, possono rappresentare una fonte di energia qualora vengano ossidati.

¹ Altri composti del carbonio presenti in natura, come il carbon fossile o gli idrocarburi (petrolio, metano), in cui il carbonio è relativamente ridotto, sono in realtà di derivazione biologica.

La massima parte dell'energia necessaria alla riduzione del carbonio (e quindi alla sintesi di nuovi composti organici) deriva dall'energia luminosa: nell'economia della materia vivente il compito di sintetizzare nuovi composti organici a partire da materiale inorganico è infatti svolto per la massima parte da organismi fototrofi (che, per il fatto di esser capaci di produrre nuovi composti organici rientrano nella categoria degli **organismi autotrofi**: piante verdi, cianobatteri). I composti organici così ottenuti rappresentano la fonte di energia per la maggior parte degli organismi chemiotrofi, che li ossidano, restituendo all'ambiente il carbonio sotto forma anidride carbonica e di altro materiale inorganico (Fig. 3.1). Questi organismi, per il fatto di dover utilizzare composti organici elaborati da altri organismi, sono detti **organismi eterotrofi**. Rientrano in questa categoria gli animali, i funghi, molti batteri e i tessuti delle piante che non svolgono la fotosintesi.



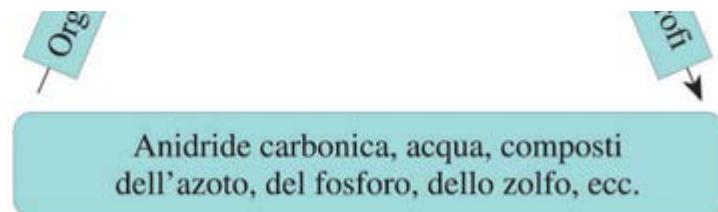


FIGURA 3.1 Ciclo della materia e flusso di energia nella materia vivente. Mentre la materia, trasformata dagli organismi autotrofi in composti organici poi ossidati e ritrasformati in composti inorganici dagli eterotrofi, può essere riutilizzata per sintesi organiche, dando quindi origine ad un “ciclo” della materia, l’energia entrata negli organismi autotrofi come energia luminosa, trasformata in energia chimica dei composti organici ed utilizzata per compiere lavoro o dispersa come calore, non è più riutilizzabile da parte degli organismi.

3.1 • La valuta energetica delle cellule: ATP

Qualunque sia la forma con cui l'energia è prelevata dall'ambiente, essa viene trasformata, all'interno di ciascun organismo, nell'energia chimica contenuta in un particolare tipo di composto: l'**adenosintrifosfato**, in sigla **ATP**, (o, più raramente, in composti ad esso simili, i **nucleosidi trifosfati**). L'ATP viene poi utilizzato per fornire energia a tutti i processi che ne richiedono. Esso costituisce quindi la forma con cui l'energia all'interno delle cellule viene scambiata tra i processi che la forniscono e quelli che la utilizzano. In altre parole, gli organismi sono "macchine che funzionano a energia chimica", sfruttando cioè l'energia resa disponibile da certe reazioni chimiche e utilizzandola per far avvenire altre reazioni (lavoro chimico) o per svolgere altri tipi di lavoro (meccanico, osmotico, ecc.).

Va ricordato che nelle condizioni che caratterizzano la materia vivente (pressione di una atmosfera, temperatura al di sotto dei 40°C², pH vicino alla neutralità, assenza di scariche elettriche) praticamente nessuna reazione chimica avverrebbe con una velocità apprezzabile, se non esistessero degli straordinari catalizzatori, gli **enzimi**, ciascuno capace di accelerare migliaia o milioni di volte una determinata reazione chimica. Gli enzimi sono proteine (§ 1.4). In ciascun organismo possono avvenire solo quelle reazioni chimiche per le quali l'organismo è in grado di produrre lo specifico enzima, quindi il cui gene sia presente nel genoma dell'organismo stesso.

² Fanno eccezione i batteri termofili, che sono in grado di vivere e di moltiplicarsi anche a temperature molto elevate, vicine ai 100 °C.

L'ATP (Fig. 3.2) è formato da una molecola di adenina legata tramite un legame covalente ad una molecola di *ribosio* (formando *adenosina*); il ribosio, a sua volta, è legato a tre molecole di acido fosforico (di cui la prima si lega al ribosio sotto forma di estere) legate fra di loro sotto forma di anidridi (cioè con legami anidridici).

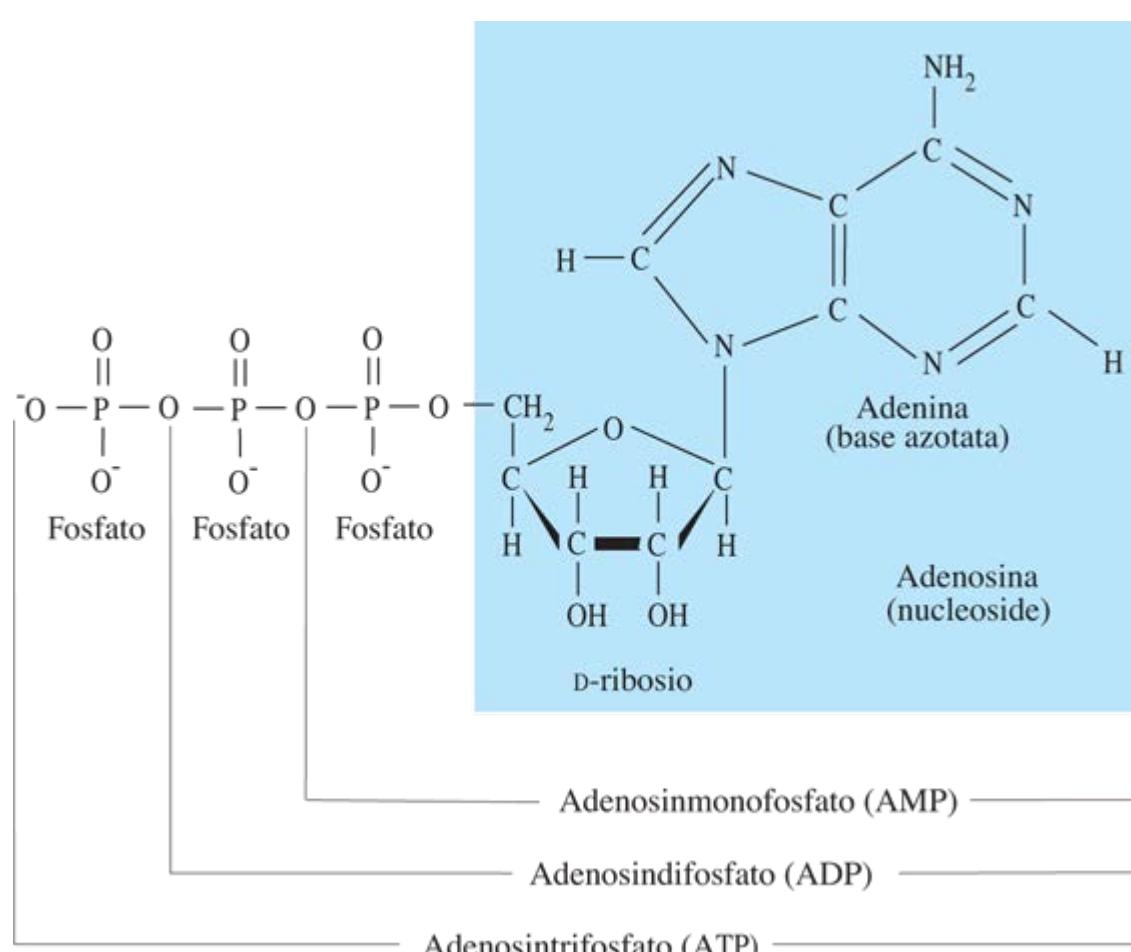


FIGURA 3.2 Struttura dell'ATP.

Quando l'ATP viene utilizzato per fornire energia, viene idrolizzato il legame tra l'ultimo e il penultimo fosfato, con formazione di **adenosindifosfato (ADP)** e **fosfato inorganico**, e liberazione di una quantità di energia pari a 30,5 kJ (7,5 kcal) per mole di ATP idrolizzata:



Alternativamente, l'idrolisi può avvenire a carico del legame anidridico tra il secondo e il primo fosfato, con formazione di **adenosinmonofosfato (AMP)** e **pirofosfato**, liberando la stessa quantità di energia:



D'altra parte, per sintetizzare ATP a partire da ADP e fosfato inorganico, occorrono 30,5 kJ (7,5 kcal), che, in ultima analisi devono provenire, a seconda dell'organismo preso in considerazione, o dall'energia luminosa o da reazioni chimiche che rendano disponibile l'energia contenuta nei composti prelevati dall'ambiente. Il ruolo dell'ATP nel trasporto dell'energia dalle reazioni chimiche che liberano energia ai processi che la utilizzano è schematizzato nella Fig. 3.3. I processi che liberano energia sono indicati come **processi esoergonici**, quelli che per avvenire richiedono energia sono detti **processi endoergonici**.

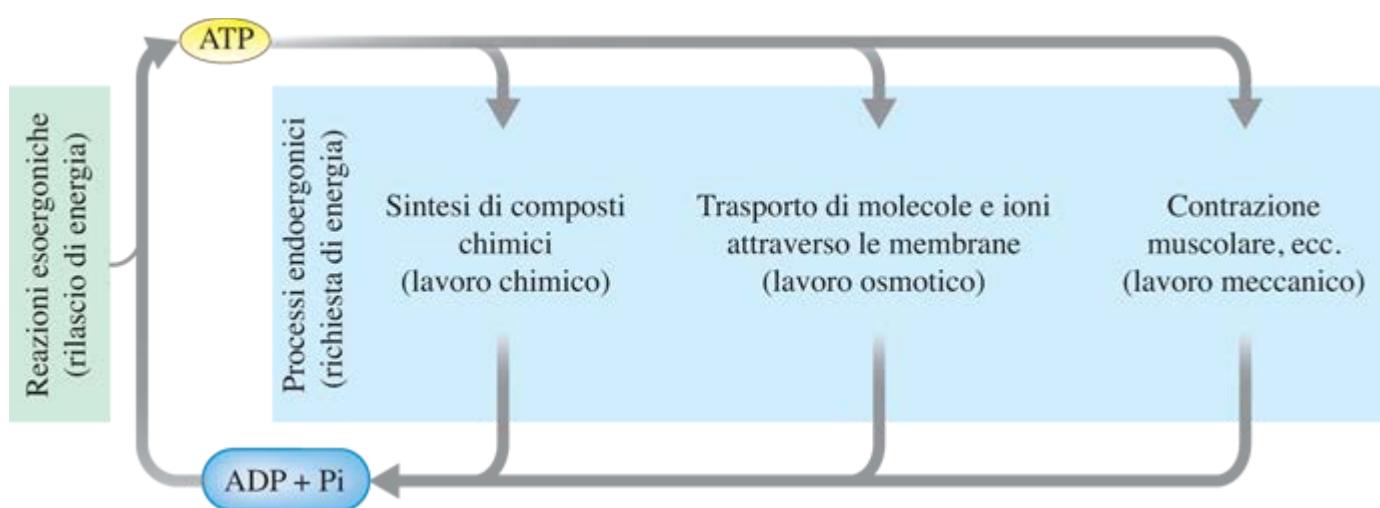


FIGURA 3.3 Ruolo dell'ATP nel trasferimento dell'energia dalle reazioni che liberano energia (esoergoniche) ai processi che la utilizzano (endoergonici).

La quantità di 30,5 kJ (7,5 kcal) rappresenta il "pacchetto" minimo indivisibile con cui l'energia viene scambiata tra processi esoergonici e processi endoergonici. Se l'energia necessaria a far avvenire un certo processo è inferiore a 30,5 kJ, la parte non utilizzata viene dispersa sotto forma di calore: il calore è una forma di energia "degradata", che gli organismi viventi non possono utilizzare. Se un processo richiede più di 30,5 kJ, gli enzimi coinvolti utilizzano due o più molecole di ATP.

D'altra parte, in tutte le cellule, l'ATP può essere sintetizzato, a partire da ADP e fosfato inorganico, solo nel corso di reazioni che liberino almeno 30,5 kJ. Il processo di sintesi di ATP viene indicato con il termine di *fosforilazione*; a seconda delle modalità con cui si verifica, se ne distinguono due tipi: la *fosforilazione a livello del substrato* e la *fosforilazione ossidativa* (§ 3.4.1 e 3.4.3). In tutti gli organismi, sia fototrofi, sia chemiotrofi, le reazioni che rendono disponibile l'energia necessaria alla risintesi dell'ATP sono rappresentate da reazioni di ossido-riduzione, che quindi hanno un'enorme importanza nell'economia degli esseri viventi.

In tutti gli organismi, i sistemi enzimatici deputati alla sintesi di ATP utilizzano come substrato di partenza l'ADP. L'AMP eventualmente formato può venir trasformato in ADP a spese dell'ATP, grazie ad un enzima che catalizza la reazione:



3.2 • Le ossido-riduzioni biologiche e i coenzimi delle ossido-riduzioni: NAD e FAD

Le **reazioni di ossido-riduzione** sono reazioni nelle quali elettroni vengono sottratti ad un composto (che va incontro a una **ossidazione**) e trasferiti ad un altro (che va incontro a una **riduzione**): poiché gli elettroni devono necessariamente legarsi ad un atomo, le reazioni di ossidazione sono sempre accoppiate a riduzione e viceversa. La maggior parte delle reazioni di ossido-riduzione che si svolgono nella materia vivente riguardano composti organici: in questo tipo di composti, molto spesso queste reazioni consistono nel distacco o nell'aggiunta di coppie di atomi di idrogeno (in realtà due elettroni e due protoni, H^+) da o ad atomi di carbonio. Da questo punto di vista, una ossidazione consiste in una **deidrogenazione** e per tale motivo molti degli enzimi che catalizzano reazioni di ossido-riduzione (che quindi appartengono alla classe delle *ossido-reduttasi*) vengono chiamati **deidrogenasi**.

Le catene polipeptidiche che costituiscono le ossido-reduttasi, da sole, non sono in grado di far avvenire le reazioni di ossido-riduzione. Per svolgere questo ruolo, le catene polipeptidiche devono combinarsi con particolari composti chimici che posseggono le caratteristiche necessarie per strappare elettroni ad atomi di carbonio e per trasferirli, a seconda dei casi, ad altri atomi di carbonio oppure ad atomi di natura diversa. Questi particolari composti chimici sono detti **coenzimi delle ossido-riduzioni**: i principali di essi sono il *nicotinammide-adenin-dinucleotide*, in sigla **NAD** (e il *nicotinammide-adenin-dinucleotide fosfato*, **NADP**, ad esso strettamente correlato), e il *flavin-adenin-dinucleotide*, in sigla **FAD**. La catena polipeptidica che costituisce ciascuna delle ossido-reduttasi (che sono svariate centinaia), grazie alla sua struttura tridimensionale, da un lato, a seconda dell'enzima, è in grado di legarsi con il NAD o con il FAD, dall'altro è capace di riconoscere, di legare a sé e di far reagire con il coenzima gli specifici composti chimici che devono andare incontro alla particolare reazione di ossido-riduzione catalizzata da ciascun particolare enzima.

Dal punto di vista chimico, NAD e FAD sono nucleotidi (Figg. 3.4 e 3.5) in cui l'adenosinmonofosfato (AMP) è legato tramite il fosfato ad un secondo nucleotide, la cui base azotata è, nel caso del NAD, la *nicotinammide*, derivata dalla vitamina³ PP (*pellagra preventing*), e, nel caso del FAD, una flavina, la vitamina B₂ o *riboflavina*.

³ Le **vitamine** sono composti organici che l'organismo umano non è in grado di sintetizzare e che quindi devono essere introdotti con la dieta. Esse sono indispensabili perché, nella massima parte dei casi, sono o vengono trasformate in coenzimi (i coenzimi sono quei composti di natura non amminoacidica che, combinati con determinate proteine, conferiscono loro la capacità di catalizzare una determinata reazione chimica; a seconda del tipo di reazione si distinguono coenzimi delle ossido-riduzioni, coenzimi delle transamminazioni, ecc.). Il fabbisogno giornaliero di vitamine è relativamente ridotto rispetto a quello di altri nutrienti, perché i coenzimi fanno parte degli enzimi, cioè di catalizzatori che, pur partecipando a reazioni chimiche, ricompaiono inalterati alla fine della reazione stessa e quindi possono essere riutilizzati numerosissime volte.

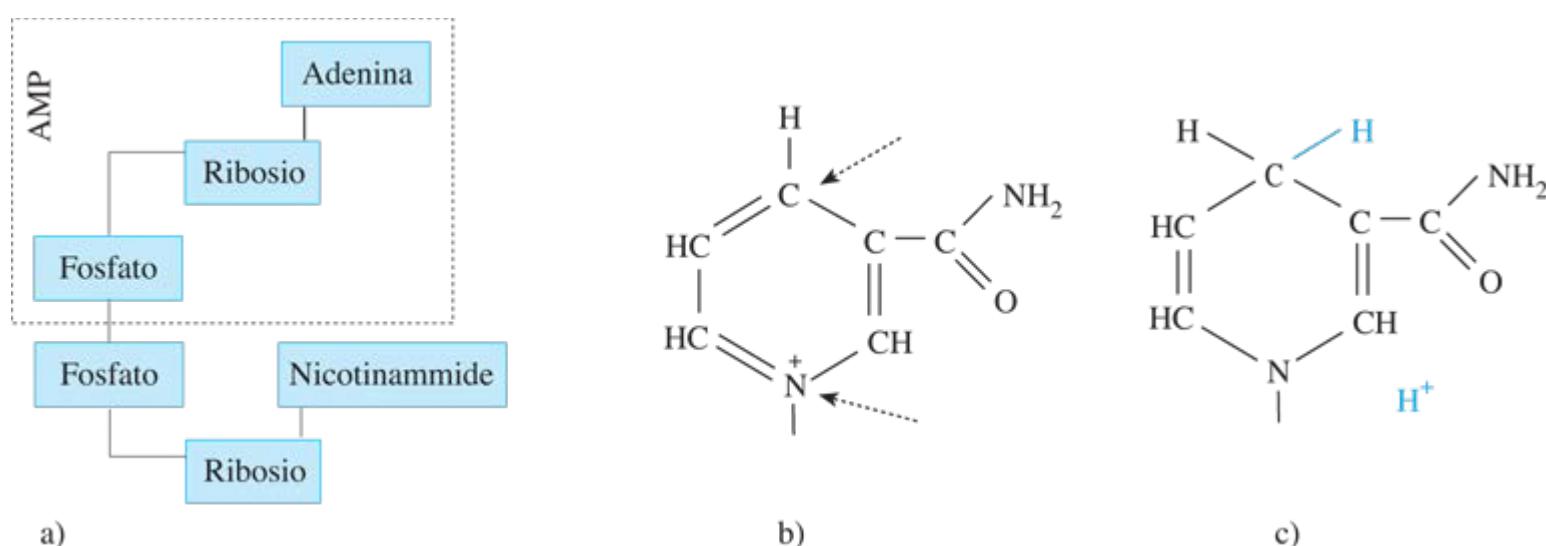
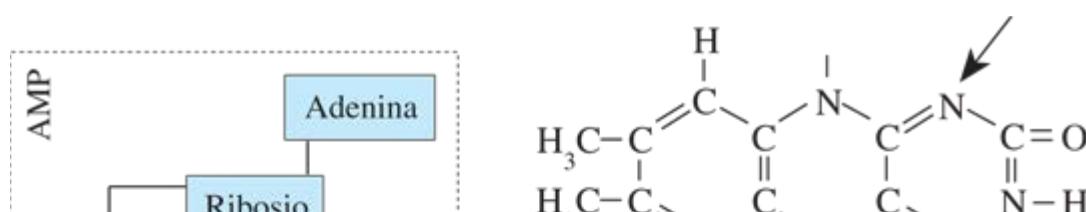


FIGURA 3.4 Il NAD. (a) Struttura della molecola. (b) Forma ossidata della nicotinammide: le due frecce tratteggiate indicano le posizioni in cui entrano i due elettroni sottratti ai composti ossidati. (c) Forma ridotta della nicotinammide.



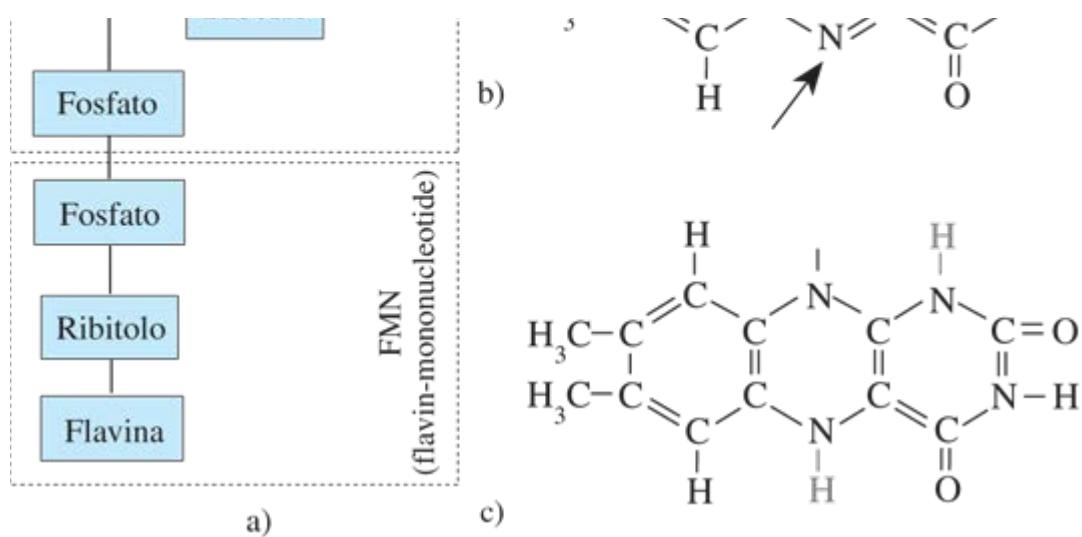
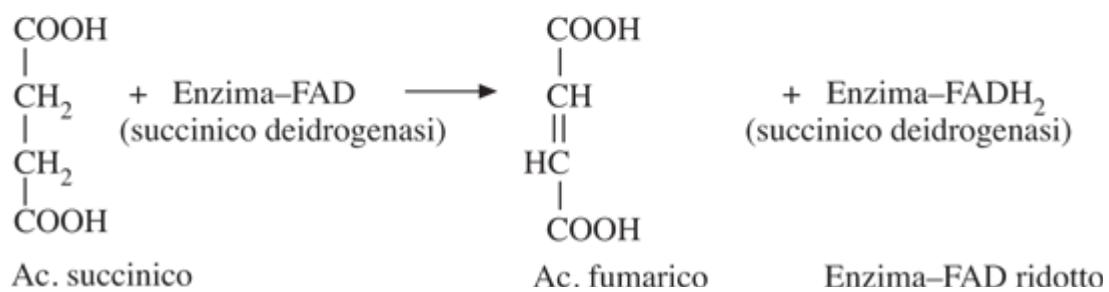
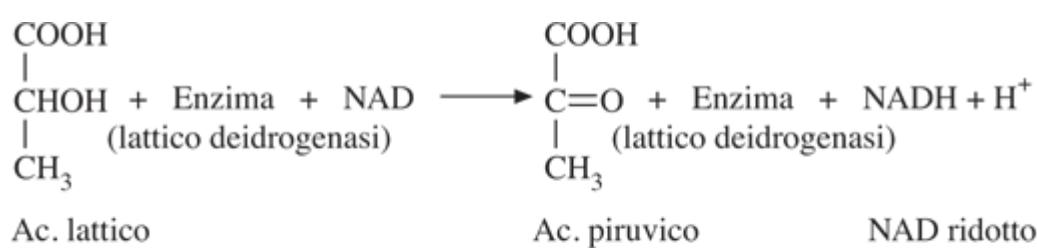
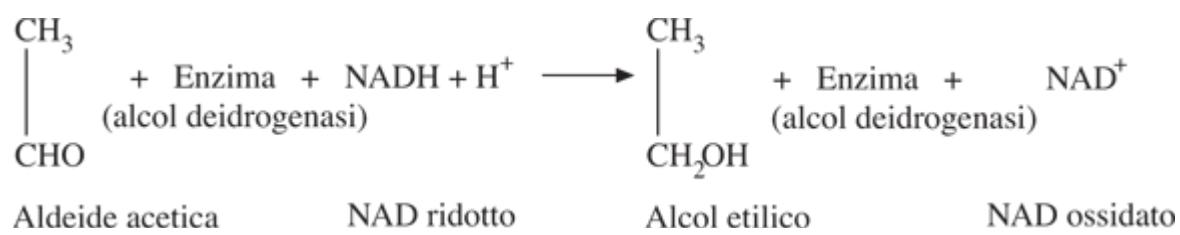


FIGURA 3.5 Il FAD. (a) Struttura della molecola. (b) Forma ossidata della flavina: le due frecce indicano le posizioni in cui entrano i due elettroni e i due protoni sottratti ai composti ossidati. (c) Forma ridotta della flavina.

Nelle cellule, il NAD e il FAD possono essere utilizzati per ossidare composti organici, sottraendo loro due elettroni e due protoni (due atomi di idrogeno): in questo caso si ottengono i coenzimi ridotti ($\text{NADH} + \text{H}^+$ e FADH_2). Ad esempio:



Il potenziale di ossidoriduzione (potenziale redox)⁴ della coppia $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ è sufficientemente vicino a quelli degli atomi di carbonio dei composti organici perché il $\text{NADH}+\text{H}^+$ possa essere anche utilizzato per ridurre composti organici, inserendo nella loro molecola due elettroni e due protoni e rigenerando il coenzima ossidato:



⁴ Le forme ossidate e ridotte di un atomo o di un composto costituiscono una coppia redox. La tendenza delle coppie redox ad acquistare o cedere elettroni è misurata dal potenziale di ossidoriduzione (o potenziale redox). Questo viene misurato prendendo come punto di riferimento la coppia redox $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$ al cui potenziale di ossidoriduzione viene dato un valore di 0. Alle coppie che hanno una tendenza ad acquistare elettroni (cioè a ridursi) minore di quella della coppia di riferimento viene dato un valore di potenziale redox negativo, mentre a quelle che hanno una maggior tendenza ad acquistare elettroni (che sono quindi ossidanti più forti) viene dato un valore di potenziale redox positivo.

Nel caso della coppia FAD/FADH_2 , invece, la riossidazione del FADH_2 richiede l'intervento di ossidanti più forti.

Quando si trovano combinati con questi coenzimi, gli elettroni si trovano ad un livello energetico elevato: questo spiega perché i coenzimi ridotti possono essere utilizzati per ridurre il carbonio e giustifica il fatto che essi siano considerati, da un certo punto di vista, uno strumento a disposizione delle cellule per trasferire energia dai composti che vengono ossidati a quelli che vengono ridotti.

La quantità di coenzimi disponibili nelle cellule è limitata, quindi la quantità di composti che possono essere ossidati generando coenzimi ridotti è limitata dalla disponibilità di coenzimi. Per consentire il proseguimento delle reazioni di ossidazione, occorre che i coenzimi vengano riossidati: a seconda del tipo di reazione attraverso cui avviene la riossidazione, in molti casi le cellule riescono ad utilizzare una parte dell'energia ancora presente negli elettroni ad essi legati.

3.3 • Fotosintesi

Gli organismi fototrofi posseggono il corredo di enzimi che consente loro di trasformare l'energia luminosa in energia chimica e di utilizzarla per ridurre l'anidride carbonica, trasformandala dapprima in carboidrati (glucosio) e poi in tutti gli altri composti che costituiscono la materia vivente. Questo processo di utilizzazione dell'energia e della materia prende il nome di **fotosintesi**.

Nella sua forma più evoluta, la fotosintesi si svolge nei **cloroplasti** (§ 2.4.4 e 2.6.1), organelli presenti nelle cellule delle alghe verdi e dei tessuti verdi delle piante. Nello spessore delle membrane presenti all'interno dei cloroplasti, sono presenti diversi **pigmenti**, sostanze che appaiono colorate perché sono in grado di assorbire la luce di certe lunghezze d'onda, mentre lasciano passare quelle di altre⁵. Tra i pigmenti presenti il più importante è la **clorofilla**, che assorbe radiazioni blu e rosse e quindi appare colorata in verde.

⁵ Il colore presentato da queste sostanze è la somma delle radiazioni lasciate passare (o riflesse) che quindi arrivano a colpire il nostro occhio.

Nel processo della fotosintesi si possono distinguere due fasi (Fig. 3.6):

- *fase luminosa* (o *luce-dipendente*), che si verifica esclusivamente in presenza di luce e consiste in una serie di ossido-riduzioni, innescate dall'energia luminosa, che portano all'ossidazione dell'ossigeno dell'acqua, che viene liberato sotto forma di ossigeno molecolare, e all'accumulo di ATP e di un coenzima ridotto, il NADPH+H⁺;
- *fase oscura* (o *luce-indipendente*), che può verificarsi anche al buio (purché siano presenti quantità sufficienti di ATP e di NADPH+H⁺) e nella quale l'ATP e il coenzima ridotto sono utilizzati per ridurre l'anidride carbonica, trasformandola in glucosio.

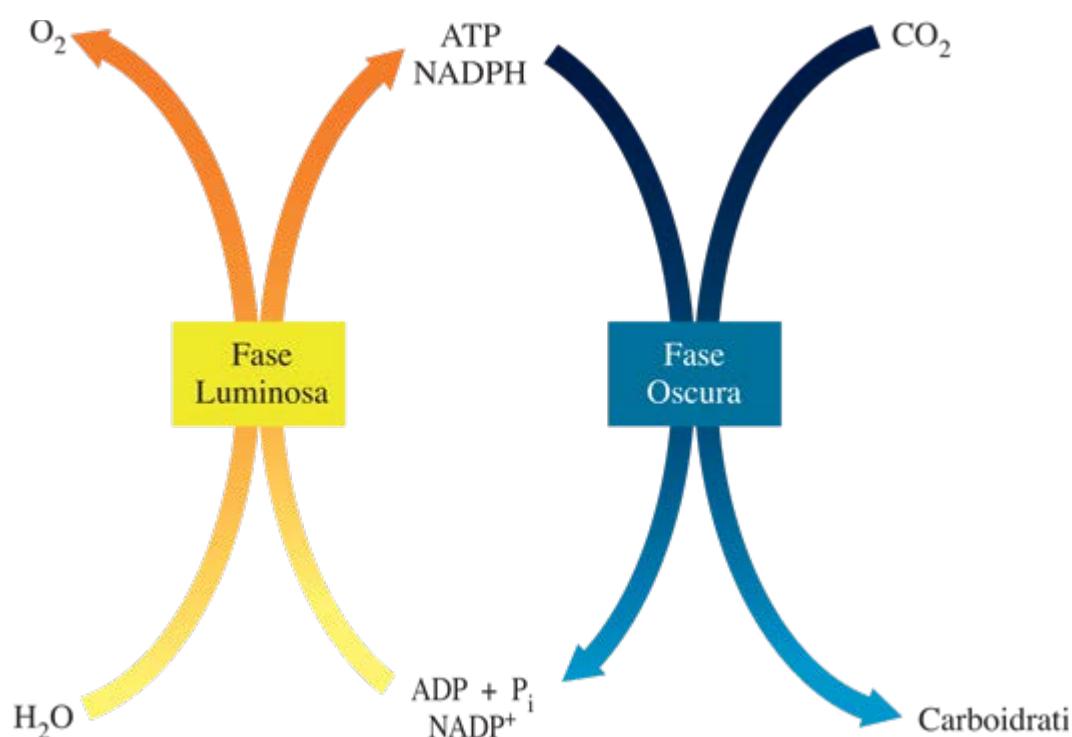


FIGURA 3.6 Rapporto tra fase luminosa e fase oscura della fotosintesi.

3.3.1 • Le reazioni della fase luminosa

La clorofilla e gli altri pigmenti, nelle membrane all'interno dei cloroplasti, si trovano associati con proteine a formare grossi complessi multimolecolari di due tipi:

- i **fotosistemi** (I e II) direttamente coinvolti nell'assorbimento della luce e nella sua conversione in energia chimica, formati da 50-100 molecole di clorofilla e da 10-20 molecole di proteine; una o due delle molecole di clorofilla presenti costituiscono il *centro di reazione fotochimica*, a livello del quale si verifica l'evento fondamentale delle reazioni della fase luminosa: l'eccitazione della clorofilla; il fotosistema II contiene inoltre il sistema enzimatico che scinde l'acqua, utilizzandola come fonte di elettroni;
- i **complessi di captazione dell'energia**, deputati a raccogliere l'energia luminosa e a convogliarla sui fotosistemi.

È consigliabile tornare a rileggere questo paragrafo dopo aver studiato quello sulla respirazione cellulare (§ 3.4.2).

Un quanto di luce, quando colpisce la clorofilla di un centro di reazione fotochimica del fotosistema I (Fig. 3.7), indicato con la sigla P700, cede la propria energia ad una coppia di elettroni di questa clorofilla, che diviene “eccitata” in quanto contiene questi elettroni divenuti “ad alta energia”. La clorofilla eccitata cede immediatamente questi elettroni ad un “accettore primario”: l’energia luminosa causa quindi una ossido-riduzione, in cui la clorofilla del fotosistema I si ossida (perde elettroni) e l’accettore primario si riduce (acquista elettroni). Nel passaggio all’accettore primario, gli elettroni conservano l’energia che avevano acquistato dalla luce. Gli elettroni, ora combinati con l’accettore primario, si trovano ad un livello energetico più elevato di quello in cui si troverebbero se fossero legati al NADP, per cui il loro passaggio a questo coenzima è un processo spontaneo, “in discesa”: essi infatti entrano in una catena di trasferimento di elettroni, costituita da diverse proteine enzimatiche che fanno parte delle membrane interne dei cloroplasti. Esse “si passano” gli elettroni attraverso una serie di reazioni ossido-riduzione spontanee (in cui un enzima, ridotto, cede gli elettroni al successivo membro della catena che a sua volta si riduce, mentre il primo si riossida), che si concludono con la riduzione del NADP, che dà origine a $\text{NADPH} + \text{H}^+$ prelevando due H^+ dalla soluzione circostante.

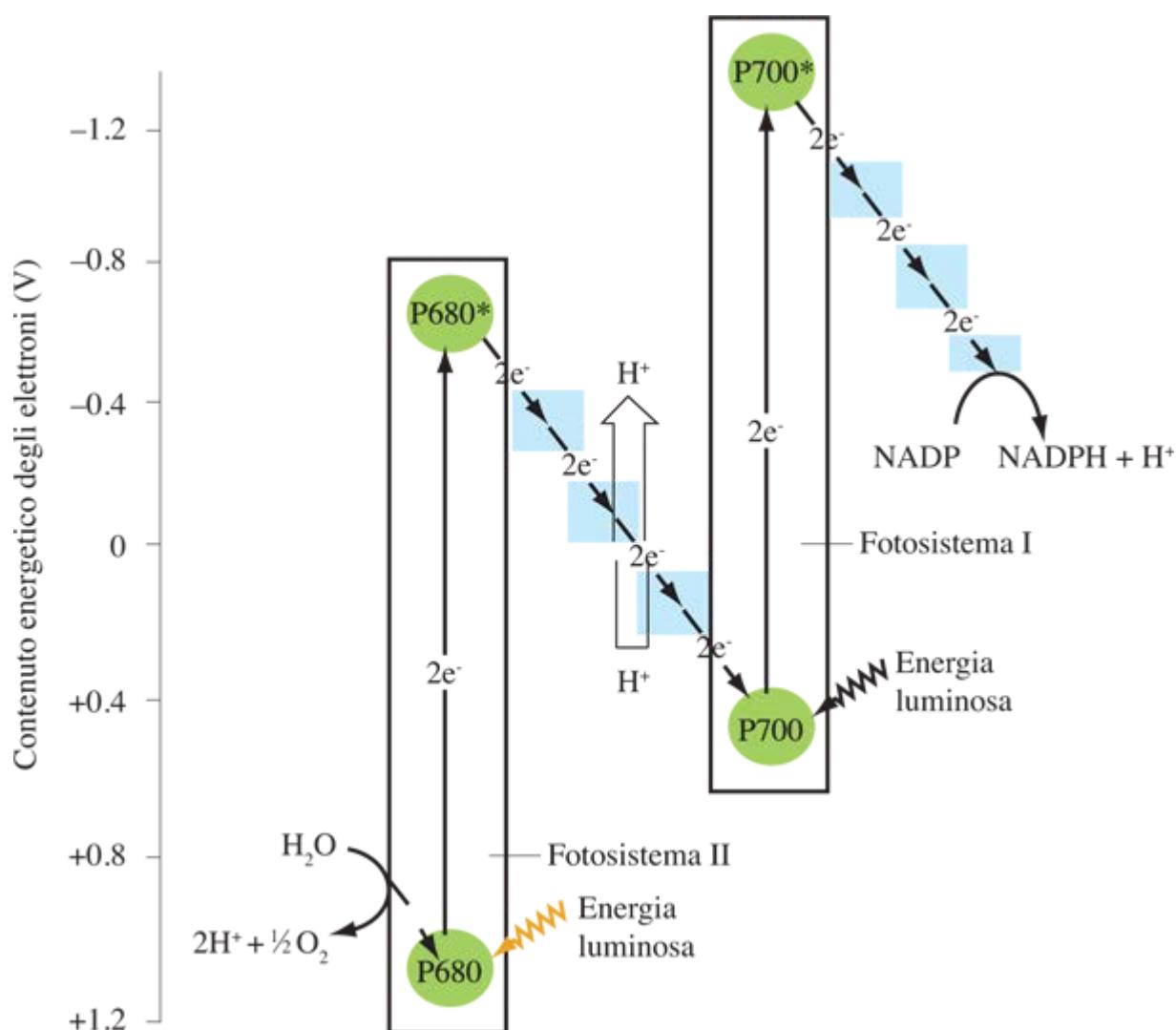


FIGURA 3.7 Flusso degli elettroni durante la fase luminosa della fotosintesi. I quadrati rappresentano i componenti delle catene di trasporto degli elettroni, che vanno incontro a reciproche ossidoriduzioni. Gli asterischi accanto alle sigle P700 e P680 ne indicano lo stato eccitato. La freccia indica il pompaggio di protoni attraverso la membrana del tilacoide, che crea un gradiente di pH attraverso la membrana stessa. Questo gradiente è poi sfruttato per sintetizzare l’ATP.

La clorofilla del fotosistema I deve recuperare gli elettroni perduti, per poter essere di nuovo eccitabile. A questo provvede il fotosistema II: la clorofilla del suo centro di reazione fotochimica (indicato con la sigla P680) viene eccitata in modo analogo a quello descritto per il fotosistema I e cede gli elettroni ad un accettore primario diverso da quello del fotosistema I. Il livello energetico a cui vengono a trovarsi ora gli elettroni è più alto di quello del P700 del fotosistema I, per cui essi possono essere trasferiti ad esso “in discesa” attraverso una catena di trasportatori (sempre inseriti nelle membrane interne dei cloroplasti) che vanno incontro a cicliche ossido-riduzioni.

La catena di trasportatori di elettroni dal P680 eccitato al P700 funziona in modo del tutto paragonabile alla catena respiratoria dei mitocondri (§ 3.4.2); l’energia liberata dagli elettroni, man mano che “scendono” di livello energetico avvicinandosi al P700 nel corso delle ossido-riduzioni dei componenti della catena, viene utilizzata per pompare protoni (H^+) attraverso la membrana interna dei cloroplasti: si viene così a creare, attraverso questa membrana, un gradiente di concentrazione di protoni (quindi un gradiente di pH). Questo gradiente, a sua volta, viene utilizzato da un enzima della membrana noto come ATP sintetasi o ATPasi CF_0CF_1 (molto simile all’analogo enzima della membrana interna dei mitocondri; § 3.4.2) come fonte di energia per sintetizzare ATP a partire da ADP e fosfato inorganico, attraverso un meccanismo di fosforilazione ossidativa.

A questo punto, è la clorofilla del fotosistema II (P680) che deve recuperare la coppia di elettroni persi nella reazione fotochimica. Ciò si realizza grazie ad un sistema enzimatico che fa parte del fotosistema II e che è capace di *ossidare l'ossigeno* dell'acqua nella reazione (fotolisi dell'acqua):



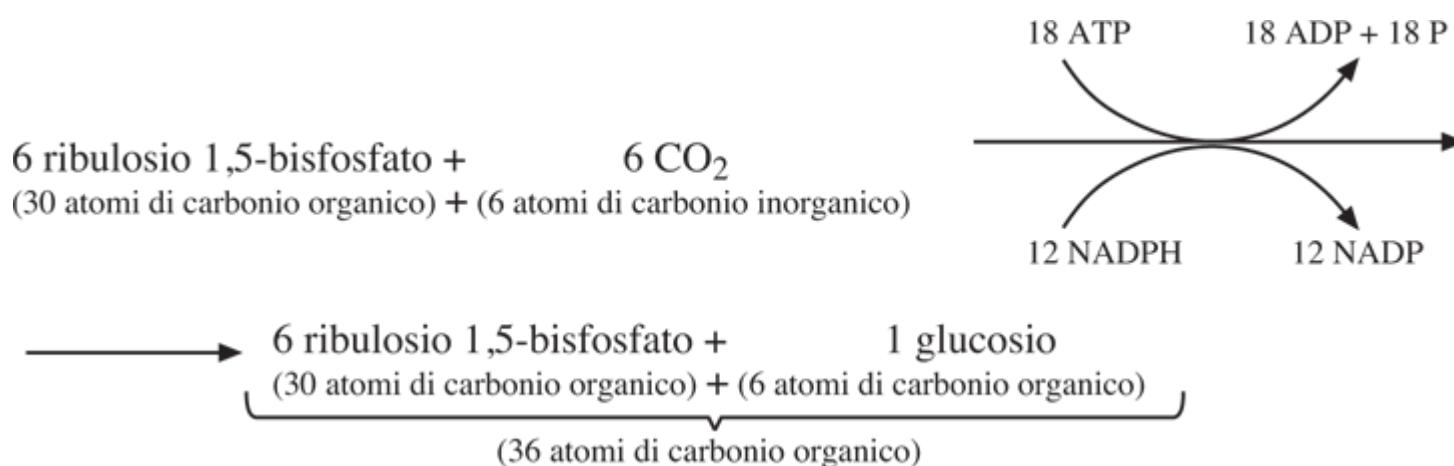
Gli elettroni liberati vengono direttamente trasferiti al P680, che può così venire nuovamente eccitato, mentre si libera ossigeno molecolare (O_2).

Riassumendo, quindi, nella fase luminosa della fotosintesi, gli elettroni vengono “sollevati” da un livello energetico molto basso (quello a cui si trovano quando sono combinati con l'ossigeno dell'acqua) fino a un livello molto più alto (quello a cui si trovano nel NADPH) grazie alle ossido-riduzioni causate dall'energia luminosa. Durante il trasferimento dall'ossigeno al NADPH, una parte dell'energia viene utilizzata per sintetizzare ATP. Sia nel caso della riduzione del NADP, sia in quello della sintesi di ATP, l'energia luminosa è stata trasformata in energia chimica contenuta in composti utilizzabili dai sistemi enzimatici delle cellule.

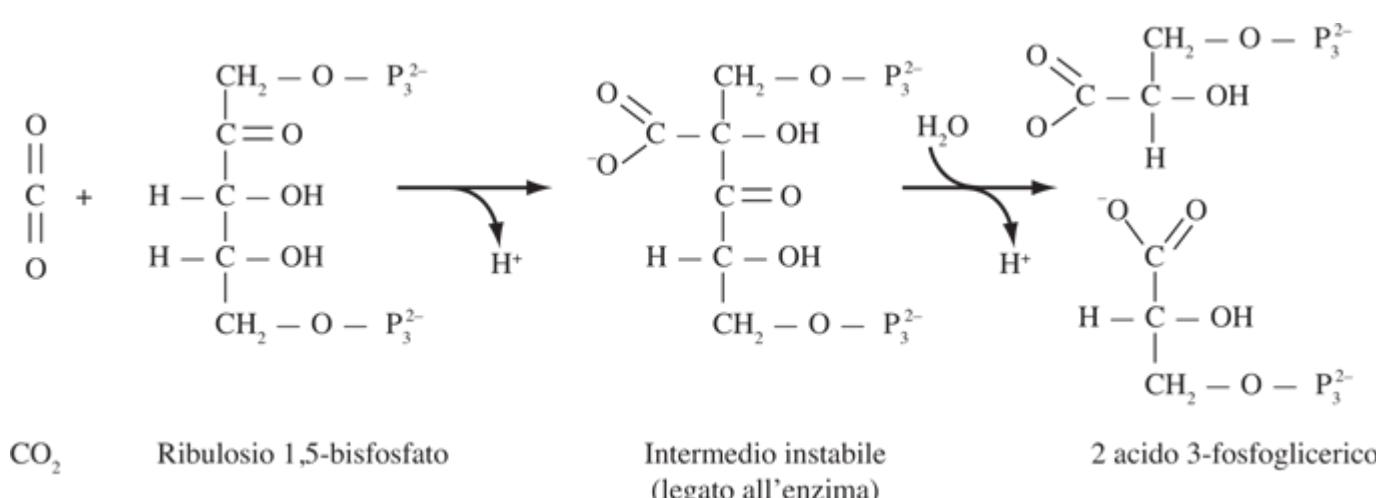
Va sottolineato che le reazioni della fase luminosa portano alla liberazione di ossigeno molecolare (O_2), che viene immesso nell'atmosfera. L'elevato contenuto di ossigeno dell'atmosfera terrestre di oggi è dovuto esclusivamente alla fotosintesi clorofilliana: è infatti solo dopo la comparsa degli organismi fototrofi sulla terra che ha avuto inizio l'accumulo di ossigeno nell'atmosfera.

3.3.2 • Le reazioni della fase oscura

L'utilizzazione dell'ATP e del NADPH per ridurre l'anidride carbonica e dar origine a glucosio (dal quale possono poi essere ottenuti tutti gli altri composti biologici) avviene attraverso una complessa serie ciclica di reazioni enzimatiche, nota come *ciclo di Calvin* (o di *Calvin-Benson*), grazie alla quale, partendo da 6 molecole di uno zucchero a 5 atomi di carbonio (combinato con due molecole di acido fosforico: ribulosio 1,5-bisfosfato) e da 6 molecole di anidride carbonica, si ottengono una molecola di glucosio e 6 molecole di ribulosio 1,5-bisfosfato, il composto di partenza, con il consumo di 18 molecole di ATP (che formano altrettante molecole di ADP e di fosfato inorganico) e l'ossidazione di 12 molecole di NADPH (con formazione di NADP):



L'enzima-chiave di questo processo è il primo della serie: esso catalizza la “fissazione” dell'anidride carbonica sulla molecola di uno zucchero fosforilato a 5 atomi di carbonio, il ribulosio 1,5-bisfosfato, ed è chiamato *ribulosio 1,5-bisfosfato carbossilasi*, in sigla “rubisco”. In seguito alla reazione, si forma un acido carbossilico con una catena di 6 atomi di carbonio ramificata, instabile, che si scinde immediatamente in due molecole di 3-fosfoglicerato:



Così, da 6 molecole di ribulosio 1,5-bisfosfato e 6 molecole di CO_2 , si ottengono 12 molecole di acido 3-fosfoglicerico (composto a 3 atomi di carbonio), che rappresenta il primo composto intermedio del ciclo di Calvin (Fig. 3.8).

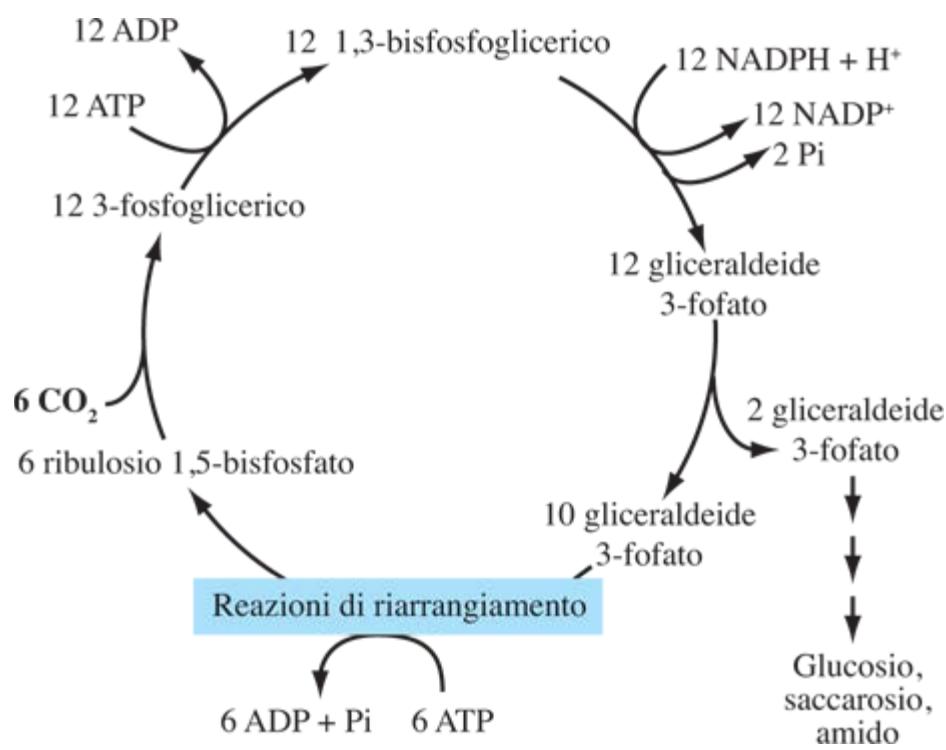


FIGURA 3.8 Rappresentazione schematica del ciclo di Calvin.

L'acido 3-fosfoglicerico viene dapprima fosforilato a spese dell'ATP formando acido 1,3 -bisfosfoglicerico; questo è poi ridotto a spese del NADPH e defosforilato, trasformandosi in gliceraldeide 3-fosfato. Delle 12 molecole di questo composto, così formatesi, due ($2 \times 3 = 6$ atomi di carbonio) sono utilizzate per sintetizzare una molecola di glucosio, mentre le rimanenti 10 ($10 \times 3 = 30$ atomi di carbonio) vanno incontro a una complessa serie di reazioni, che riarrangiando gli atomi di carbonio ed utilizzando ATP, portano al ripristino delle 6 molecole di ribulosio 1,5-bisfosfato di partenza. Nonostante l'importantissimo ruolo svolto nell'economia degli esseri viventi, la rubisco è in complesso un enzima poco efficiente, perché ha un'affinità relativamente bassa per la CO_2 e può utilizzare ossigeno (O_2) al posto della CO_2 , legandolo al ribulosio 1,5-bisfosfato, che viene così ossidato anziché carbossilato e che si scinde in un composto a 3 atomi di carbonio (l'acido 3-fosfoglicerico) e in uno a 2 atomi di carbonio, che non può essere utilizzato nel ciclo di Calvin (oltre ad essere tossico per le cellule). Tenuto conto che la concentrazione della CO_2 nei cloroplasti è bassa (essa deve diffondere dall'aria dentro le foglie attraverso gli stomi, piccolissime aperture nel rivestimento impermeabile delle foglie), mentre quella dell'ossigeno è relativamente alta, in quanto esso si forma abbondantemente durante la fase luminosa della fotosintesi, si calcola che si verifichi un fenomeno di ossigenazione ogni 2 o 3 eventi di carbossilazione, con un conseguente grave abbassamento dell'efficienza della fotosintesi. Questo fenomeno si aggrava nei periodi di forte insolazione (quindi alta produzione di O_2) e di alta temperatura, quando gli stomi si chiudono in modo da evitare la perdita di vapor acqueo, ma impedendo così la penetrazione della CO_2 .

Nel corso dell'evoluzione sono emersi diversi meccanismi per ovviare, almeno in parte, a questo inconveniente. Il più diffuso (ma anche il meno efficiente) è costituito da una complessa serie di reazioni, catalizzate da enzimi che si trovano in parte nei cloroplasti, in parte nei perossisomi e in parte nei mitocondri, attraverso le quali circa il 75% degli atomi di carbonio, altrimenti persi, viene riconvertito a 3-fosfoglicerato, con consumo di ossigeno e di ATP, mentre il rimanente 25% viene perso sotto forma di CO_2 . Poiché tale processo utilizza ossigeno e produce CO_2 in presenza di luce, viene indicato con il nome di **fotorespirazione**. Nelle piante che utilizzano questo sistema (e sono la maggioranza), il primo composto nel quale si ritrova la CO_2 proveniente dall'atmosfera è un composto a 3 atomi di carbonio (il 3-fosfoglicerato). Per questo motivo vengono dette *piante C₃*.

Altre piante aggirano il problema in modo diverso: le loro foglie hanno struttura tale per cui la rubisco si trova solo in cellule nelle quali viene creata un'elevata concentrazione di CO_2 . Nelle foglie di queste piante il ciclo di Calvin è infatti preceduto da un'altra serie di reazioni cicliche (il ciclo di Hatch-Slack) che si svolge nelle cellule più direttamente accessibili alla CO_2 atmosferica. In tali cellule essa viene inizialmente fissata su di un composto a 3 atomi di carbonio, dando origine ad un composto a 4 atomi. Lo scheletro carbonioso così formato, dopo alcune trasformazioni, viene trasferito nelle cellule più interne della foglia dove viene decarbossilato, liberando CO_2 e rigenerando lo scheletro a 3 atomi di carbonio che, opportunamente modificato a spese di ATP, torna nelle cellule esterne per ricaricarsi di CO_2 . In questo modo, la CO_2 viene in un certo senso "pompata" nelle cellule più interne nelle quali avviene la fotosintesi, per cui la sua concentrazione può addirittura raggiungere valori di 10 volte superiori a quelli dell'atmosfera. In queste cellule si può così svolgere con grande efficienza il ciclo di Calvin sopra descritto. Poiché nel caso di queste piante il primo prodotto in cui si ritrova il carbonio della CO_2 è un composto a 4 atomi di carbonio (anche se poi ne viene distaccata per entrare definitivamente in un composto a 3 carboni), esse sono dette *piante C₄*. Con forte

insolazione e temperature superiori a 30°C, l'efficienza delle piante C₄ è circa il doppio di quelle C₃. Alcune tra le piante C₄ hanno una grandissima rilevanza economica, ad esempio il mais e la canna da zucchero.

3.4 • L'utilizzazione della materia e dell'energia da parte degli organismi eterotrofi

La massima parte degli organismi eterotrofi, di cui fa parte anche l'uomo, e i tessuti non fotosintetici delle piante, utilizzano composti organici complessi come fonte simultanea di materia e di energia. *Carboidrati, lipidi e proteine* forniscono sia gli scheletri carboniosi per la sintesi delle molecole proprie di ciascun organismo, sia l'energia per produrre l'ATP necessario per compiere i diversi tipi di lavoro svolti dalle cellule. L'utilizzazione di questi composti, sia per trarne energia, sia per sintetizzare i composti specifici dell'organismo, avviene tramite numerosissime reazioni chimiche, ciascuna catalizzata da uno specifico enzima, che, nel loro insieme, costituiscono il **metabolismo** di ciascun organismo.

Quando penetrano in un organismo, le molecole complesse devono anzitutto essere scisse (idrolizzate) nei loro diversi componenti (monomeri)⁶:

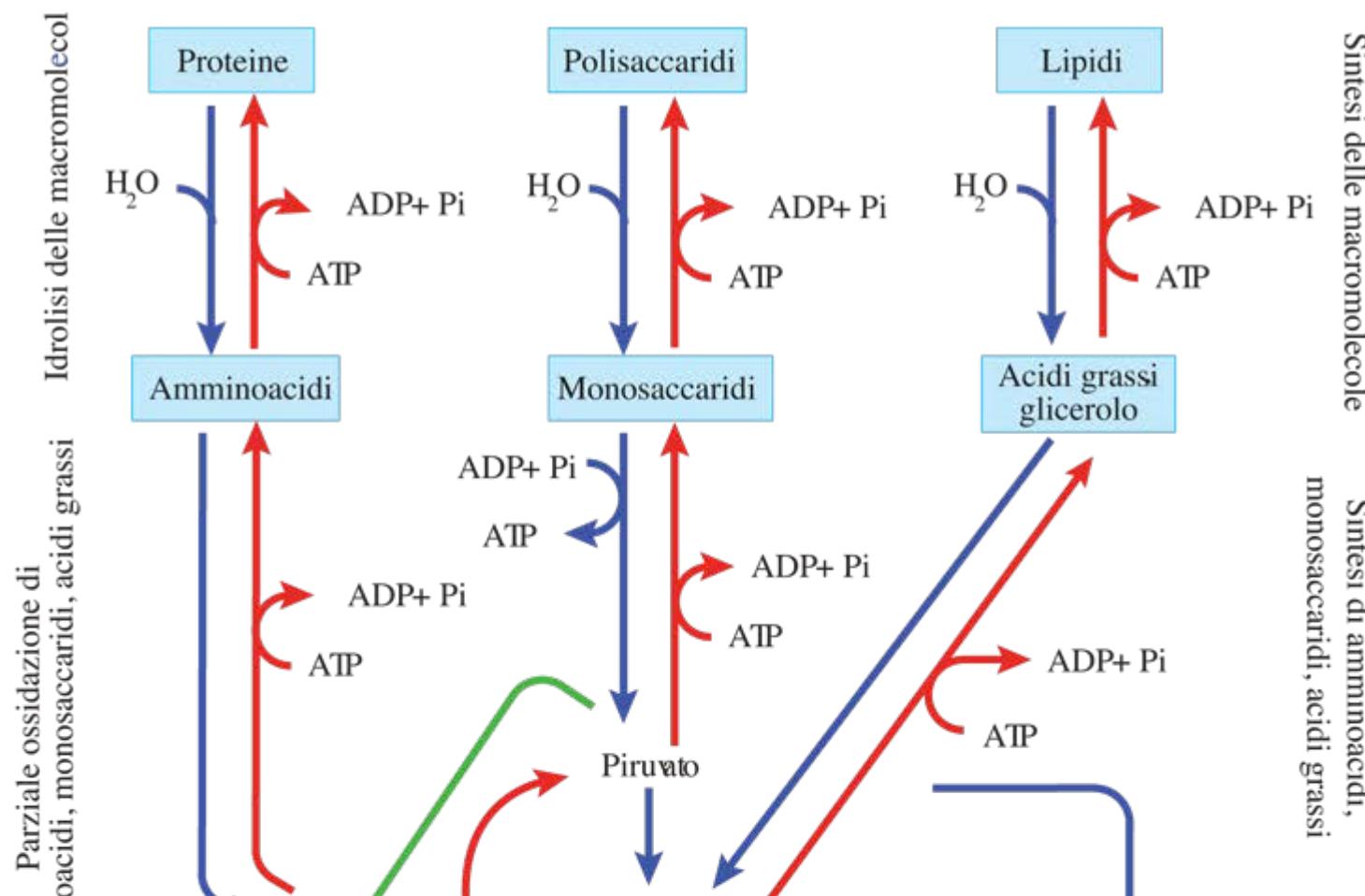
⁶ Molti carboidrati (i polisaccaridi), le proteine e gli acidi nucleici sono dei *polimeri*, cioè delle molecole di grosse dimensioni (*macromolecole*) formati dal concatenamento di unità più semplici, dette *monomeri*. I monomeri che costituiscono i polisaccaridi sono monosaccaridi, quelli che costituiscono le proteine sono alfa-amminoacidi, quelli che costituiscono gli acidi nucleici, nucleotidi.

- gli oligo- e polisaccaridi sono scissi in monosaccaridi;
- i lipidi sono scissi in acidi grassi e glicerolo;
- le proteine sono scisse in amminoacidi.

Nell'uomo queste idrolisi si svolgono nell'apparato digerente, durante la digestione degli alimenti (§ 6.1.3).

Nelle cellule i vari monomeri, così ottenuti, possono andare incontro a tre diversi destini (Fig. 3.9):

- *venir utilizzati*, senza ulteriori modifiche, per *sintetizzare le macromolecole* (polisaccaridi, lipidi e proteine) specifiche di ciascuna cellula, necessarie alla struttura o al funzionamento della cellula stessa (si tratta di processi che richiedono energia, ottenuta dall'idrolisi dell'ATP);
- *venir immagazzinati* (direttamente nel caso di carboidrati o di acidi grassi, previa trasformazione in carboidrati o in acidi grassi nel caso degli amminoacidi) sotto forma di molecole di deposito da utilizzare in momenti successivi (polisaccaridi e lipidi di deposito);
- *venir ossidati*, attraverso specifiche reazioni, liberando energia che viene in buona parte intrappolata sotto forma di ATP; nel corso di questi processi di demolizione, si possono formare composti intermedi, i quali, anziché venir ulteriormente demoliti, possono fungere da punto di partenza per la sintesi di nuove specifiche molecole necessarie all'organismo.



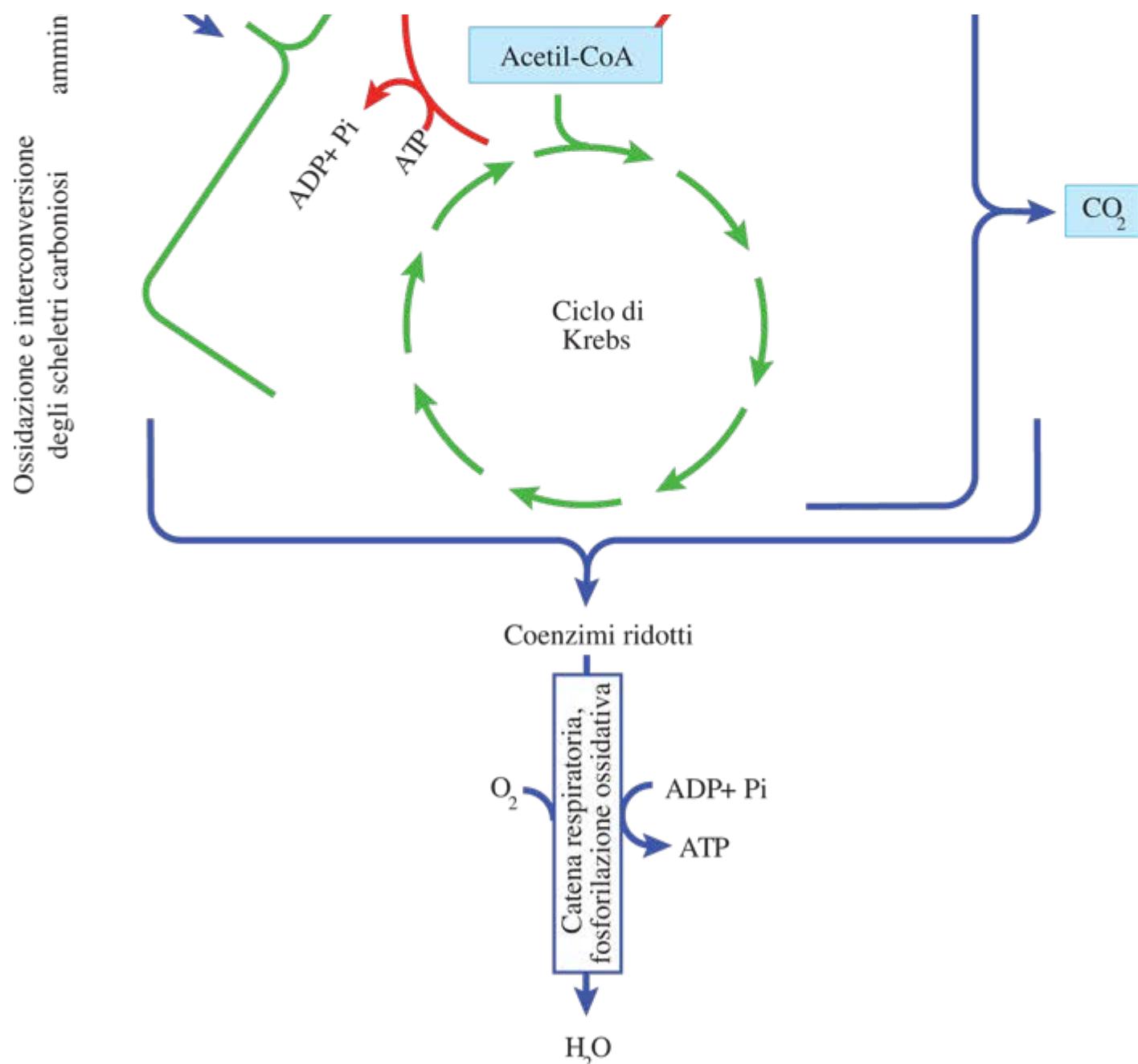


FIGURA 3.9 L'organizzazione del metabolismo nelle cellule eterotrofe in presenza di ossigeno.

L'insieme delle reazioni che portano all'ossidazione dei diversi composti e alla formazione di ATP, nel loro insieme, costituiscono il **catabolismo** delle diverse sostanze. Gli elettroni sottratti ai composti organici ossidati vengono “parcheggiati” sui coenzimi delle ossido-riduzioni (NAD e FAD), i quali, come sopra indicato, devono però venir riossidati cedendo elettroni ad altri composti, che si riducono. I diversi organismi e, all'interno di uno stesso organismo (uomo compreso), i diversi tessuti possono seguire strategie metaboliche diverse nella scelta del composto che funga da *accettore finale degli elettroni* inizialmente “parcheggiati” sui coenzimi delle ossido-riduzioni. Qualunque sia la strategia adottata, i composti formatisi in seguito alla riduzione degli accettori finali di elettroni vengono rilasciati nell'ambiente.

In base al tipo di accettore finale degli elettroni, si distinguono due principali tipi di metabolismo:

- le **fermentazioni**, in cui l'accettore finale è rappresentato da un altro *composto organico*, che si riduce e viene immesso nell'ambiente: in base al tipo di composto ridotto immesso nell'ambiente, si distinguono vari tipi di fermentazioni (es. fermentazione alcoolica, fermentazione lattica, ecc.); in questi processi si verifica spesso la liberazione di anidride carbonica, da cui il nome (dal Latino *fervere* = ribollire) dato a questo tipo di metabolismo;
- la **respirazione cellulare**, in cui l'accettore finale è, nella grandissima parte dei casi, rappresentato dall'ossigeno, che si riduce formando acqua.

I diversi organismi posseggono e utilizzano in varia misura questi due tipi di metabolismo: alcuni organismi svolgono solo fermentazioni e possono quindi vivere in assenza di ossigeno: essi sono detti **organismi anaerobi**. Altri utilizzano esclusivamente la respirazione e devono quindi disporre di ossigeno per la loro sopravvivenza: sono detti **organismi aerobi**. Altri, infine, posseggono i corredi di enzimi necessari sia alla respirazione sia ad una fermentazione e, a seconda delle condizioni, possono utilizzare sia l'una che l'altra: essi sono detti **organismi aerobi facoltativi**.

L'uomo è un organismo aerobio, ma alcuni suoi tessuti, ad esempio il muscolo, possono, per brevi periodi, funzionare in condizioni di anaerobiosi (assenza di ossigeno), utilizzando un particolare tipo di fermentazione, la fermentazione lattica (§ 3.4.1)⁷.

⁷ Paradossalmente, i globuli rossi del sangue, che sono le cellule deputate al trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti, essendo privi di mitocondri, utilizzano un metabolismo esclusivamente anaerobio.

3.4.1 • Le fermentazioni e la glicolisi

L'utilizzazione di un composto organico come accettore finale degli elettroni derivati dalle ossidazioni da cui le cellule traggono l'energia loro necessaria, viene indicata con termine generico di **fermentazione**. Si tratta di un tipo di metabolismo particolarmente diffuso nei microrganismi (sia batteri che lieviti), che trova larghissime applicazioni industriali, dalla produzione di latticini a quella delle bevande alcoliche, ecc.

Le fermentazioni possono interessare sia carboidrati, sia amminoacidi, sia composti di natura diversa, ma gli esempi più noti sono rappresentati dalle fermentazioni degli zuccheri, in particolare del glucosio.

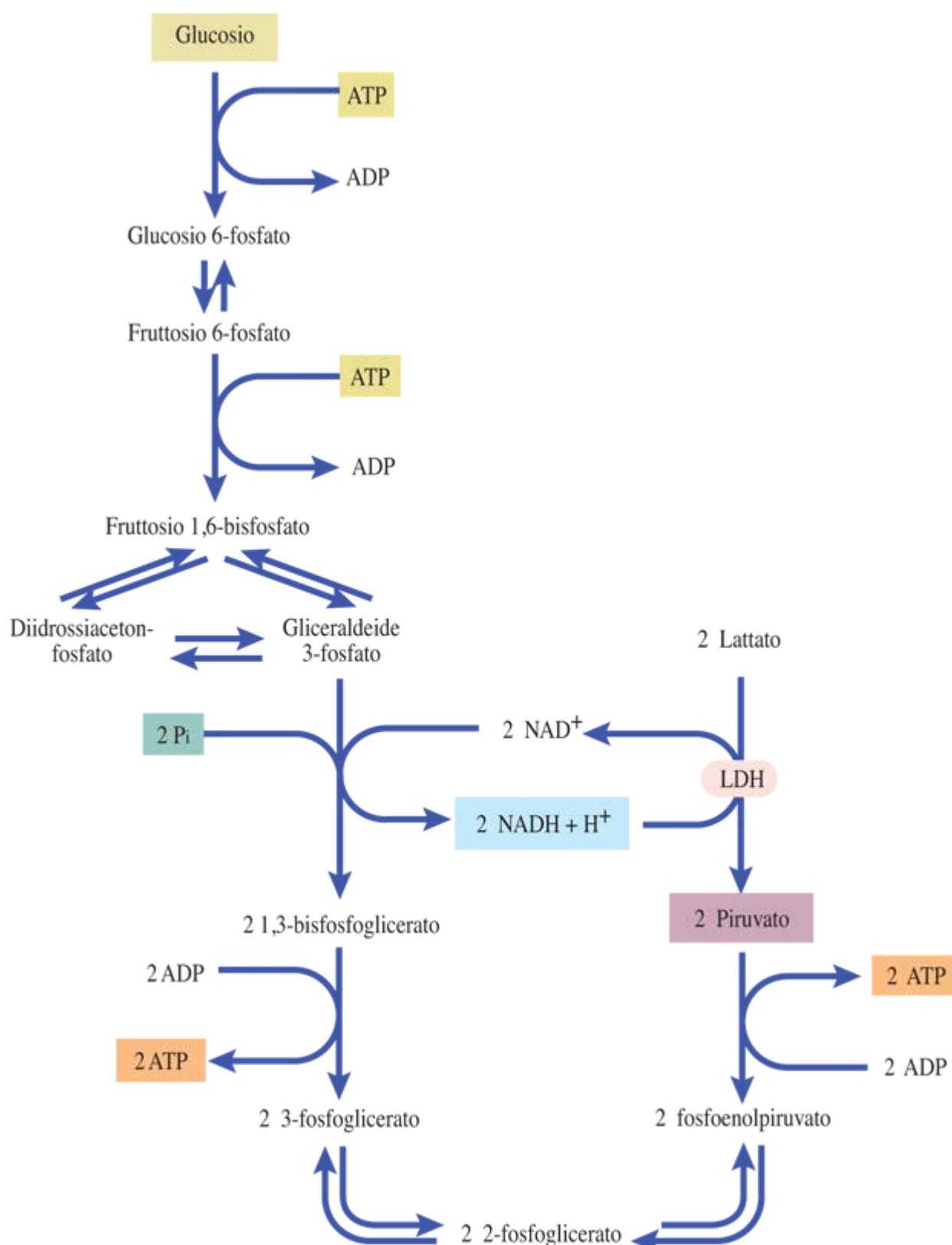


FIGURA 3.10 Rappresentazione schematica della parziale demolizione del glucosio nel corso della glicolisi e della riossidazione del NADH+H⁺ da parte dell'acido piruvico nella fermentazione lattica. I nomi dei composti acidi sono indicati con il nome del corrispondente anione, perché a pH fisiologico questi acidi si trovano tutti dissociati. LDH = lattato deidrogenasi

Nella gran parte dei viventi, questo monosaccaride viene parzialmente demolito ed ossidato attraverso una serie di reazioni enzimatiche (via metabolica), indicate con il nome di **glicolisi**. Gli altri monosaccaridi, per essere utilizzati, devono preventivamente essere trasformati in glucosio o in suoi derivati. Nel corso della glicolisi (Fig. 3.10), il glucosio, inizialmente trasformato in glucosio 6-fosfato a spese dell'ATP, viene trasformato in fruttosio 6-fosfato, che reagendo con una seconda molecola di ATP, dà origine a fruttosio 1,6-bisfosfato. In questa fase del processo vengono quindi consumate due molecole di ATP. Il fruttosio 1,6-bisfosfato è scisso in due composti a 3 atomi di carbonio, entrambi fosforilati, che vanno incontro ad una serie di ossidazioni e di riarrangiamenti dei legami che uniscono i vari atomi fra di loro.

Queste reazioni, da un lato, consentono la sintesi di 4 molecole di ATP (attraverso il meccanismo della fosforilazione a livello del substrato, v. sotto) e dall'altro portano alla formazione di due molecole di NADH+H⁺ per ogni molecola di glucosio utilizzata.

I prodotti della via metabolica, a questo stadio, sono rappresentati da due molecole di acido piruvico e da due di NADH+H⁺, con la produzione netta di due molecole di ATP (4 formate nella seconda parte della via meno 2 utilizzate all'inizio).

In assenza di un accettore di elettroni che rigeneri il NAD, la glicolisi si arresterebbe rapidamente. In diversi organismi o tessuti, la riossidazione del NADH+H⁺ avviene attraverso reazioni diverse, che utilizzano accettori diversi, ciascuno dei quali caratterizza un diverso tipo di fermentazione del glucosio: nella **fermentazione lattica**, l'accettore di elettroni è l'acido piruvico stesso, che ad opera dell'enzima *lattato deidrogenasi* (in sigla LDH) viene ridotto ad acido lattico, riossidando il NADH+H⁺ (Fig. 3.10). In altri casi, il meccanismo è un po' più complesso: nella **fermentazione alcolica**, ad esempio, il piruvato viene dapprima decarbossilato ad aldeide acetica, con liberazione di anidride carbonica, e l'aldeide acetica viene ridotta a spese del NADH+H⁺ ad alcol etilico. È importante osservare che, in entrambi i casi, è il prodotto stesso della demolizione parziale del glucosio che funge da accettore finale degli elettroni e che si accumula nelle cellule e nei liquidi biologici sotto forma di acido lattico o di alcol etilico. La fermentazione lattica si verifica anche in alcuni tessuti dell'organismo umano: sempre nei globuli rossi, occasionalmente, ad esempio, nel tessuto muscolare scheletrico, durante sforzi intensi e di breve durata.

Nelle fermentazioni, il solo meccanismo di sintesi di ATP è rappresentato dalla *fosforilazione a livello del substrato*. Questo processo si verifica quando, nel corso del catabolismo, si forma un composto (substrato) in grado di andare incontro ad una singola reazione che libera almeno i 30,5 kJ necessari per fosforilare l'ADP. Spesso (ma non necessariamente) i substrati sono essi stessi fosforilati e sono in grado di trasferire il proprio fosfato all'ADP. Questa situazione, ad esempio, si verifica due volte nel corso della glicolisi (Fig. 3.10): a livello dell'acido 1,3-bisfosfoglicerico e a livello del fosfoenolpiruvato, nei quali il fosfato è legato al resto della molecola da un legame il cui contenuto in energia è uguale o superiore a quello che lega il terzo fosfato dell'ATP al secondo: il fosfato può essere quindi direttamente trasferito all'ADP.

Le fermentazioni consentono agli organismi e alle cellule che le utilizzano di estrarre solo una piccola parte dell'energia potenzialmente contenuta nei composti ossidati: la fermentazione lattica, ad esempio, consente la sintesi netta di 2 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio utilizzata. L'acido lattico prodotto ha ancora un elevato contenuto in energia, che i meccanismi della fermentazione non sono gradi di rendere disponibile.

3.4.2 • La respirazione cellulare

Nel corso dell'evoluzione, nella materia vivente si è perfezionato un meccanismo diverso per la riossidazione dei coenzimi ridotti, che si ritrova in numerosi organismi e che consente di sfruttare – cosa che non avviene nelle fermentazioni – la notevole quantità di energia ancora associata agli elettroni legati ai coenzimi ridotti. In questo caso, l'accettore finale degli elettroni è rappresentato dall'ossigeno molecolare (O₂), che, ricevendo quattro elettroni e quattro protoni, dà origine a due molecole d'acqua. Passando dai coenzimi ridotti all'ossigeno, gli elettroni liberano 52,6 kcal per coppia di elettroni: quasi il 50% di questa energia viene intrappolata sotto forma di ATP, mentre il resto viene disperso sotto forma di calore.

Il processo di trasferimento degli elettroni dai coenzimi ridotti all'ossigeno prende il nome di **respirazione cellulare** e avviene grazie alla presenza nello spessore della membrana interna dei mitocondri (§ 2.5 e 2.6) di vari enzimi (raggruppati in complessi formati da diverse proteine, indicati come complessi I, II, III e IV) e di molecole trasportatrici di elettroni relativamente piccole e mobili all'interno della membrana, che, nel loro insieme, costituiscono la cosiddetta **catena respiratoria**.

La respirazione cellulare non va confusa con la ventilazione polmonare – comunemente indicata con il termine di respirazione: la ventilazione polmonare assicura il ricambio dell'aria all'interno dei polmoni; la respirazione cellulare consiste invece nel trasporto degli elettroni all'ossigeno.

Va sottolineato che i complessi enzimatici della catena respiratoria, pur essendo liberi di muoversi (si potrebbe dire di "navigare") nel piano della membrana mitocondriale, mantengono sempre lo stesso orientamento rispetto al piano della membrana stessa (come le navi, non possono "capovolgersi"): questa caratteristica è di fondamentale importanza per la loro funzione di "pompe" di protoni (v. sotto).

Nelle cellule gli elettroni non passano direttamente dai coenzimi all'ossigeno liberando in blocco le circa 53 kcal: questo grosso "salto" energetico⁸ è suddiviso in una serie di "salti" più piccoli che fanno sì che l'energia liberata sia più facilmente intrappolabile. Ciò viene realizzato attraverso una serie di reazioni di ossido-riduzione che si verificano a carico dei componenti della catena respiratoria, i quali si

“passano” gli elettroni (ricevendoli e cedendoli, quindi riducendosi e ossidandosi, ciclicamente) in una successione definita dal loro potenziale redox e li portano gradualmente a livelli sempre più vicini a quello dell’ossigeno, al quale infine vengono ceduti (Figg. 3.11 e 3.12) con formazione di acqua, che rappresenta quindi il prodotto finale delle ossidazioni biologiche.

⁸ Il passaggio diretto degli elettroni dai composti organici all’ossigeno è quello che avviene quando ad esempio il legno brucia: in questo caso, l’intera quantità di energia liberata è dispersa tutta sotto forma di calore.

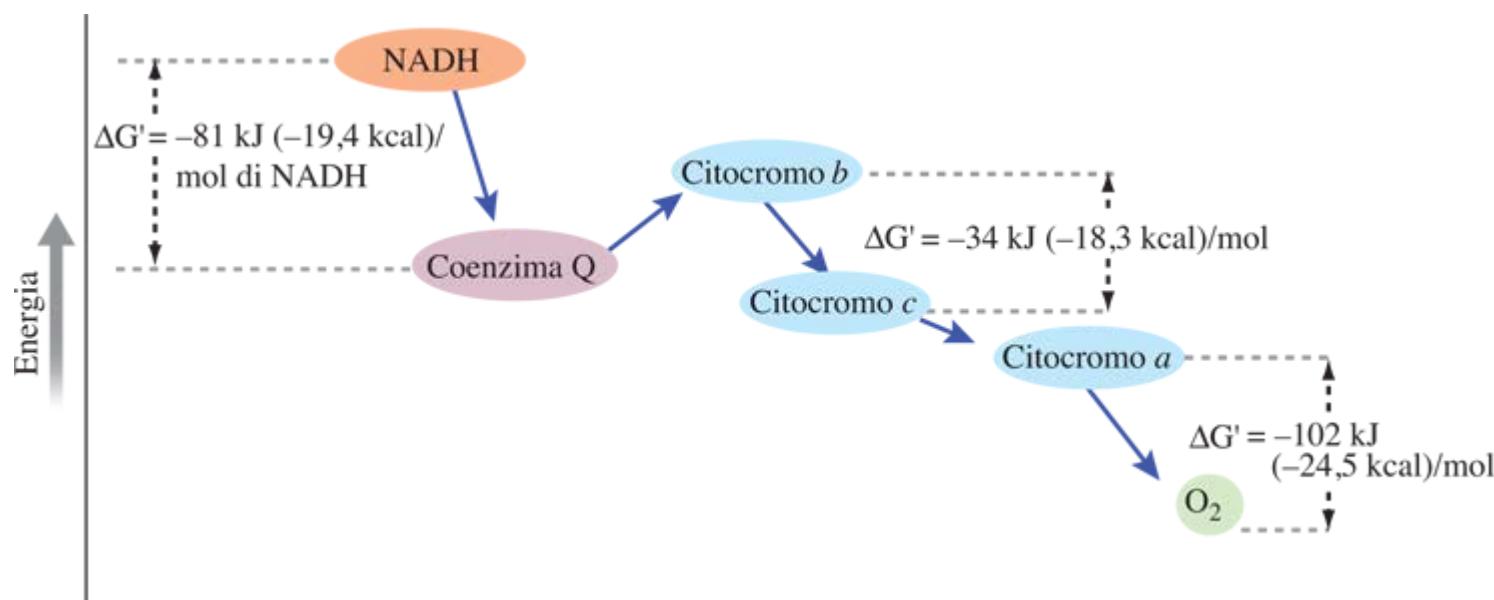


FIGURA 3.11 Livello energetico degli elettroni durante il trasporto lungo la catena respiratoria. Sono indicati i $\Delta G'$ dei “salti” energetici in corrispondenza dei quali avviene il trasporto di protoni attraverso la membrana mitocondriale interna.

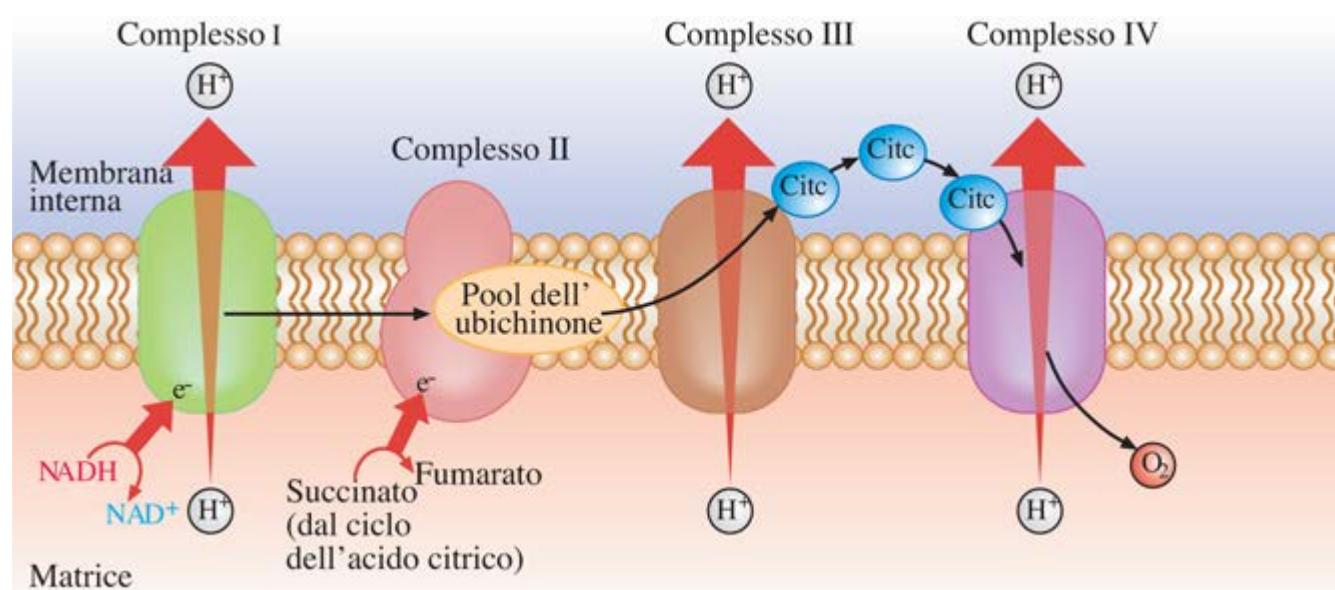
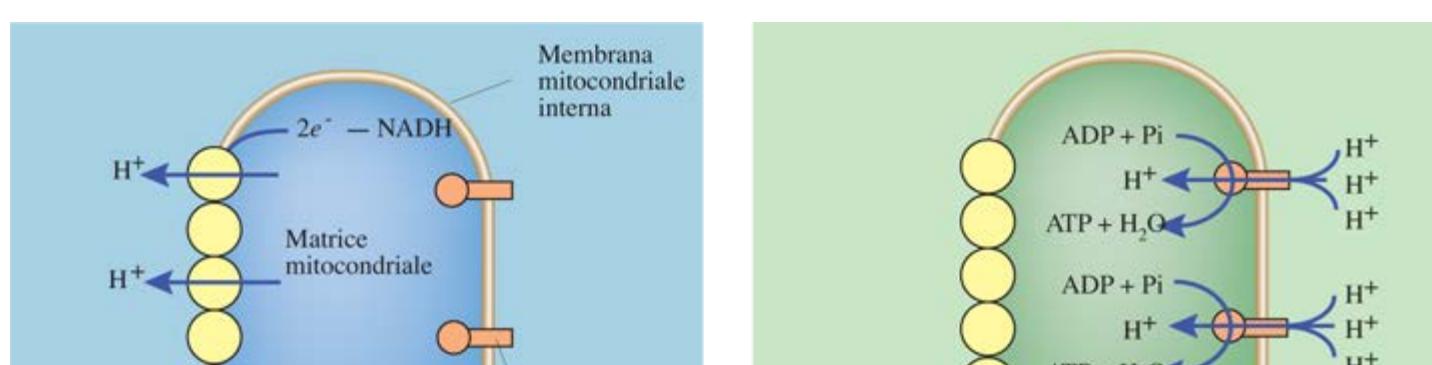


FIGURA 3.12 Flusso degli elettroni lungo la catena respiratoria

Nel corso del passaggio degli elettroni lungo la catena respiratoria, l’energia man mano liberata dalle ossido-riduzioni viene utilizzata da alcuni componenti della catena per “pompare” protoni fuori dal mitocondrio. Poiché la membrana mitocondriale interna è impermeabile ai protoni, e quindi questi non possono rientrare nel mitocondrio, il passaggio degli elettroni lungo la catena respiratoria crea una differenza nella concentrazione dei protoni tra la matrice mitocondriale (dove la concentrazione diminuisce, quindi il pH diviene basico) e l’esterno del mitocondrio (dove la concentrazione aumenta, quindi il pH diviene acido): si crea un gradiente di concentrazione di protoni (di pH) attraverso la membrana mitocondriale interna (Fig. 3.13a). Questo gradiente rappresenta una forma di energia potenziale (energia elettrochimica), che può essere utilizzata per compiere lavoro. L’energia chimica contenuta nei coenzimi ridotti è così trasformata in energia elettrochimica. Il principale lavoro svolto grazie a questa forma di energia è la sintesi di ATP attraverso il processo della fosforilazione ossidativa.



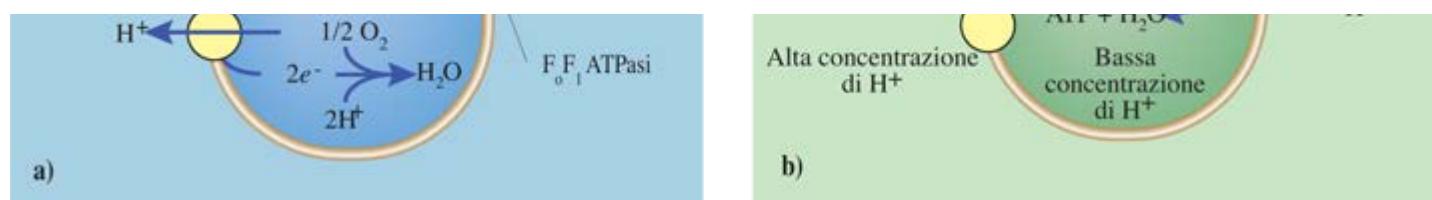


FIGURA 3.13 Generazione del gradiente di pH attraverso la membrana mitocondriale interna ad opera del trasporto di elettroni lungo la catena respiratoria (a) ed utilizzazione del gradiente per la sintesi di ATP ad opera della F_0F_1 ATPasi (b).

3.4.3 • La fosforilazione ossidativa

La sintesi di ATP accoppiata al trasporto degli elettroni lungo la catena respiratoria durante la respirazione cellulare prende il nome di **fosforilazione ossidativa**. Il processo avviene a livello della membrana mitocondriale interna, dove è inserita una proteina (costituita da diverse catene polipeptidiche), la ATP sintetasi, indicata con la sigla F_0F_1 ATPasi: questa proteina è una “pompa” che trasporterebbe protoni dall’interno all’esterno del mitocondrio utilizzando l’energia derivata dall’idrolisi dell’ATP (se funzionasse come tale, sarebbe una ATPasi, cioè un enzima che idrolizza l’ATP ed avrebbe lo stesso effetto dei complessi della catena respiratoria che espellono i protoni dal mitocondrio). Tuttavia a causa dell’elevato gradiente di concentrazione di protoni generato dal trasporto degli elettroni, la F_0F_1 ATPasi è costretta a funzionare “alla rovescia”: i protoni, sotto la spinta del loro gradiente, rientrano nel mitocondrio attraverso di essa e, così facendo, forniscono energia per la sintesi di ATP a partire da ADP e fosfato inorganico (Fig. 3.13b). La sintesi di ATP può continuare finché persiste il gradiente di pH, cioè finché si verifica il trasporto di elettroni. Se questo cessa, cessa anche la sintesi di ATP.

L’efficienza della fosforilazione ossidativa è notevole: durante la riossidazione del $NADH + H^+$ il gradiente di pH generato permette la sintesi di 3 molecole di ATP; durante la riossidazione del $FADH_2$, i cui elettroni si inseriscono “più a valle” nella catena (Fig. 3.12), le molecole di ATP prodotte sono due.

I due processi della respirazione cellulare e della fosforilazione ossidativa sono strettamente “ingranati” fra di loro: si dice che sono strettamente *accoppiati*. Infatti:

- se cessa il trasporto di elettroni, cessa la sintesi di ATP;
- se la fosforilazione ossidativa non può procedere per mancanza di ADP (in quanto è già stato tutto trasformato in ATP), il trasporto di elettroni (quindi la respirazione cellulare) si arresta.

Quest’ultimo fenomeno prende il nome di **controllo respiratorio** e ha un importante significato biologico: la carenza di ADP indica che la cellula ha già “fatto il pieno” di energia e che quindi sarebbe uno spreco riossidare i coenzimi ridotti. In queste condizioni, essi si accumulano nella forma ridotta e, di conseguenza, anche le reazioni di ossido-riduzione che li producono si arrestano, con un conseguente risparmio di composti ossidabili.

L’accoppiamento fra trasporto degli elettroni e fosforilazione ossidativa può essere diminuito o annullato ad opera di diversi composti, detti *disaccoppianti*: sotto la loro azione, la respirazione procede molto velocemente, senza che avvenga la sintesi di ATP. L’energia liberata dal trasporto degli elettroni viene dispersa sotto forma di calore. Gli **ormoni tiroidei** (§ 6.2.3 e 6.2.4) sono dei disaccoppianti fisiologici: la produzione di calore generata dal disaccoppiamento è importante ai fini del mantenimento della temperatura corporea.

3.4.4 • Ruolo dei mitocondri nelle ossidazioni cellulari

Nelle cellule eucariotiche, i mitocondri non sono solo la sede della respirazione cellulare e della fosforilazione ossidativa ad essa collegata: nella matrice mitocondriale sono contenuti gli enzimi responsabili dei principali processi di ossidazione dei diversi composti, che generano la maggior parte dei coenzimi ridotti riossidati poi dalla catena respiratoria.

I più importanti processi ossidativi che avvengono nella matrice sono (Fig. 3.14):

- la *beta-ossidazione degli acidi grassi* derivati dall’idrolisi dei trigliceridi: ossidando parzialmente la catena carboniosa di questi acidi, il processo li frammenta in unità formate da due atomi di carbonio (acetili), legate ad un particolare coenzima, il coenzima A, producendo acetil-coenzima A (acetil-CoA) e coenzimi ridotti;
- l’*ossidazione dell’acido piruvico* (derivato dalla parziale demolizione del glucosio nel corso della glicolisi), ad opera dell’enzima piruvato deidrogenasi, porta alla formazione di acetil-CoA e di $NADH + H^+$;

- l'ossidazione dell'acetil-coenzima A attraverso il ciclo di Krebs (o ciclo degli acidi tricarbossilici): durante questa serie ciclica di reazioni l'acetile è completamente ossidato con formazione di due molecole di anidride carbonica e la generazione di 3 molecole di NADH+H⁺, una di FADH₂ ed una di ATP (attraverso una reazione di fosforilazione a livello del substrato).

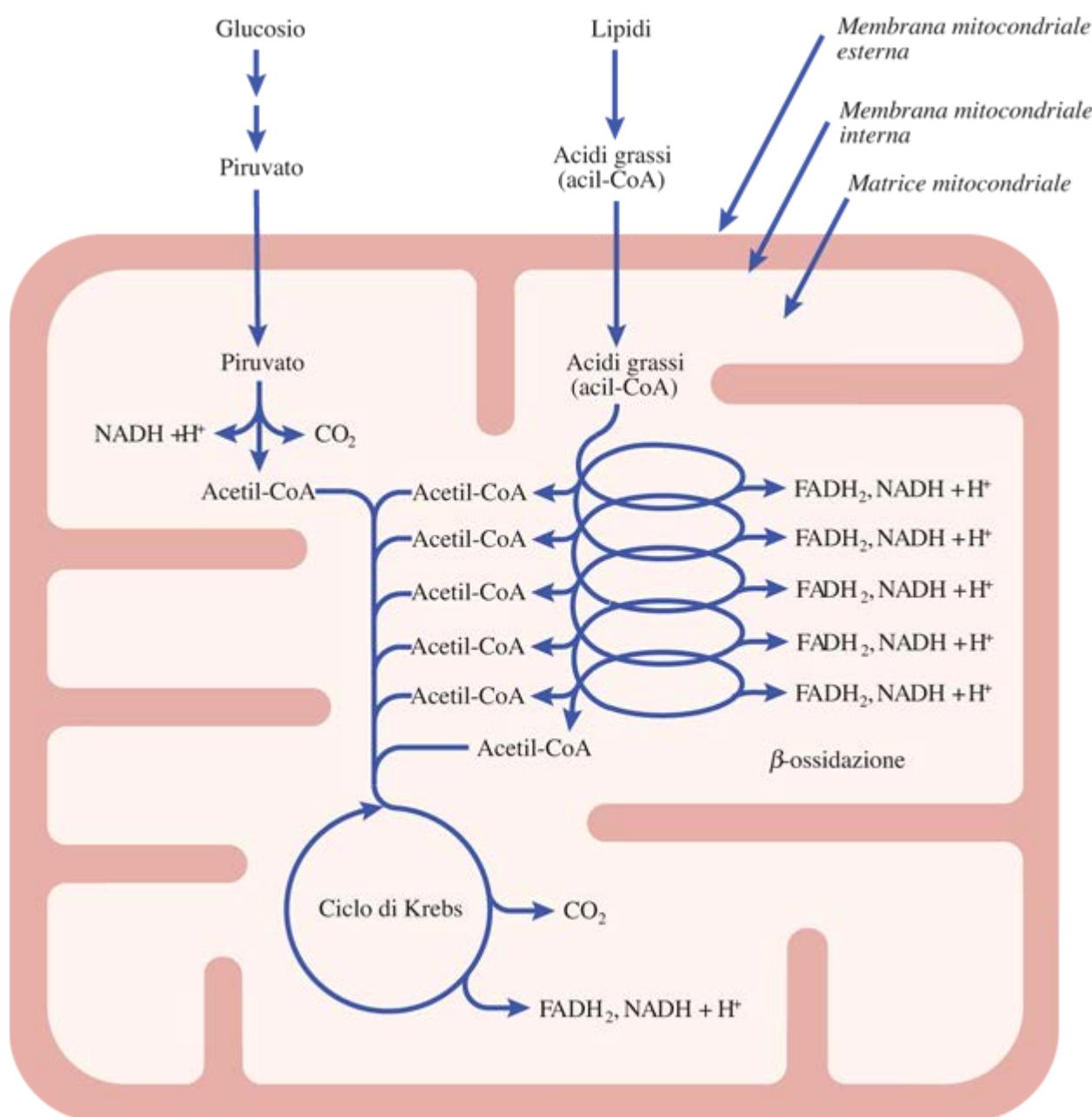


FIGURA 3.14 Generazione di coenzimi ridotti all'interno dei mitocondri.

Attraverso questi processi, all'interno del mitocondrio si genera una grande quantità di coenzimi ridotti, che, grazie al fatto di essere prodotti nell'ambiente circoscritto della matrice mitocondriale, sono immediatamente disponibili per la riossidazione da parte della catena respiratoria, assicurando la massima efficienza a tutto il sistema di produzione dell'energia all'interno della cellula.

Nella matrice mitocondriale non hanno luogo solo le vie metaboliche di ossidazione degli acidi grassi, del piruvato e dell'acetil-coenzima A. Vi avvengono anche le reazioni iniziali della sintesi del glucosio a partire da piruvato (*gluconeogenesi*) e della *sintesi degli acidi grassi* a partire da acetil-coenzima A e alcune tappe del *ciclo dell'urea* (via metabolica che porta alla sintesi dell'urea, che è il prodotto attraverso il quale l'organismo umano elimina l'eccesso di gruppi amminici introdotti con la dieta sotto forma di proteine).

Nel loro insieme, quindi, i mitocondri svolgono un ruolo centrale nel metabolismo delle cellule.

CAPITOLO 4 Riproduzione ed ereditarietà

4.1 • Cicli vitali

I **cicli vitali** degli organismi non sono tutti uguali tra loro. Alcuni cicli vitali esemplificativi sono riportati nella Fig. 4.1, dove si può notare che negli organismi a riproduzione sessuata la meiosi si attua in momenti diversi di ciascun ciclo vitale.

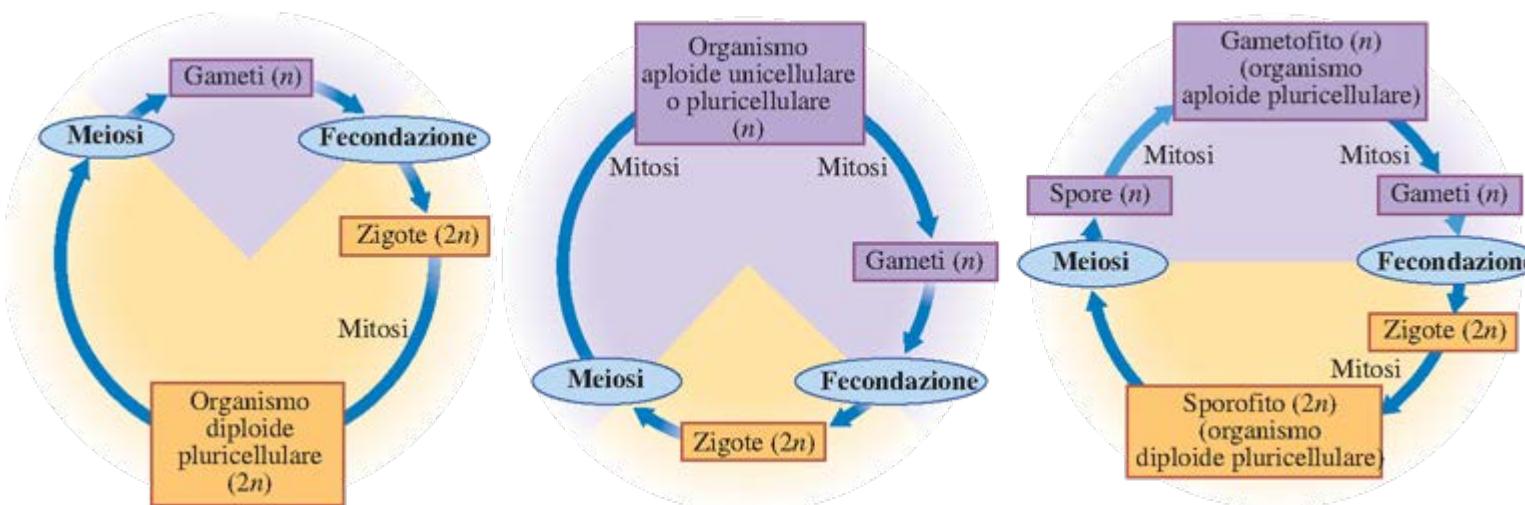


FIGURA 4.1 Cicli vitali rappresentativi. (a) Negli animali, l'individuo per la maggior parte del suo ciclo vitale è diploide ($2n$); le sue cellule somatiche (diploidi) si dividono per mitosi. La fase aploide (n) è molto ridotta, perché è limitata ai gameti prodotti durante la gametogenesi con la meiosi. Dalla fusione dei gameti, si forma il nuovo individuo diploide. (b) Molti eucarioti semplici, unicellulari o pluricellulari (ad es., alcuni funghi e alghe) rimangono aploidi (n) per la maggior parte della loro vita (le loro cellule si dividono per mitosi). Due gameti aploidi, prodotti per mitosi, si fondono per produrre uno zigote diploide ($2n$) che va incontro a meiosi per ripristinare lo stato aploide. (c) Il ciclo vitale delle piante e di alcune alghe presenta un'**alternanza di generazioni**, per cui esse trascorrono parte del loro ciclo vitale in uno stato diploide pluricellulare ($2n$), detto **sporofito**, e parte in uno stato aploide pluricellulare (n), detto **gametofito**. Uno sporofito forma spore aploidi tramite meiosi. Queste si dividono per mitosi e formano i gametofiti aploidi, che producono i gameti per mitosi. I gameti femminili e maschili si fondono per formare un nuovo sporofito pluricellulare diploide. Nelle piante superiori, comprese le piante a fiori (angiosperme), lo sporofito diploide, che comprende le radici, lo stelo e le foglie, è la forma dominante; i gametofiti sono piccoli.

4.2 • Riproduzione asessuata e sessuata

La sopravvivenza di ciascuna specie è basata sulla capacità degli individui di riprodursi. Vi sono due forme principali di riproduzione: asessuata e sessuata.

Nella **riproduzione asessuata** (*agamica* o *vegetativa*) un singolo genitore, di solito attraverso un processo di *scissione* (o schizogonia), *gemmazione* o *frammentazione*, dà origine a due o più individui in assenza di fecondazione (Fig. 4.2). I nuovi organismi si originano quindi per mitosi dall'individuo parentale, cosicché, se si esclude l'insorgenza di mutazioni spontanee, essi sono identici al genitore. Ne consegue che questo tipo di riproduzione è vantaggioso in caso di stabilità ambientale. Esempi di animali che si riproducono asessualmente sono i *poriferi* (le comuni spugne), gli *cnidari* (piccoli organismi marini a forma di polipo), gli *echinodermi* (stelle di mare), i *platelminti* (vermi piatti). Nelle piante, ad esempio in quelle a fiore, la riproduzione asessuata può coinvolgere fusti modificati (*rizomi*, *tuberi*, *bulbi*, *cormi*, *stoloni*), radici (produzione di *polloni*) o foglie (produzione di *pianticine* lungo i margini delle foglie). La **partenogenesi** (cellula uovo non fecondata da cui si sviluppa un nuovo individuo, in genere aploide) è un'altra forma di riproduzione asessuata. È comune tra gli insetti (soprattutto api e vespe), anche se è presente tra alcune specie di Vertebrati (ad es. pesci e rettili).

Al contrario, nella **riproduzione sessuata** il nuovo individuo deriva dall'unione del gamete maschile (*spermatozoo*) con quello femminile (*cellula uovo*) (Fig. 4.3). La riproduzione sessuata porta ad un *aumento della variabilità genetica* (§ 2.7.2), cioè a un rimescolamento (ricombinazione) genico, e quindi le specie viventi che effettuano una riproduzione sessuata hanno più possibilità di adattarsi ai cambiamenti ambientali.

La riproduzione sessuata implica due processi:

1. la **meiosi**, che determina il passaggio dalla condizione di **diploidia** (numero di cromosomi $2n$) a quella di **aploidia** (numero di cromosomi n) (Fig. 4.4);
2. la **fecondazione** dei gameti maschile e femminile, che ripristina la condizione di diploidia nello zigote. Dallo zigote si sviluppa il nuovo individuo per successive divisioni (mitosi) delle cellule somatiche.

Relativamente alla diploidia, occorre ricordare che ogni cromosoma è presente in coppia: i due cromosomi di ciascuna coppia (*ricordarsi che sono uno di origine materna e uno di origine paterna*) sono detti **cromosomi omologhi**. L'organismo *diploide* si rappresenta con $2n$ (dove n indica il numero di cromosomi allo stato aploide; nell'uomo, $2n = 46$) (Fig. 4.4). Le cellule riproductive o gameti, dalla cui unione si origina l'individuo della generazione successiva, sono *aploidi*, con un numero di cromosomi pari a n (nell'uomo, $n = 23$). I gameti si formano nelle **gonadi**. Negli animali, le gonadi maschili sono i **testicoli**, quelle femminili le **ovaie**. Nelle piante, le gonadi maschili sono gli *stami*, quelle femminili gli *ovari*.

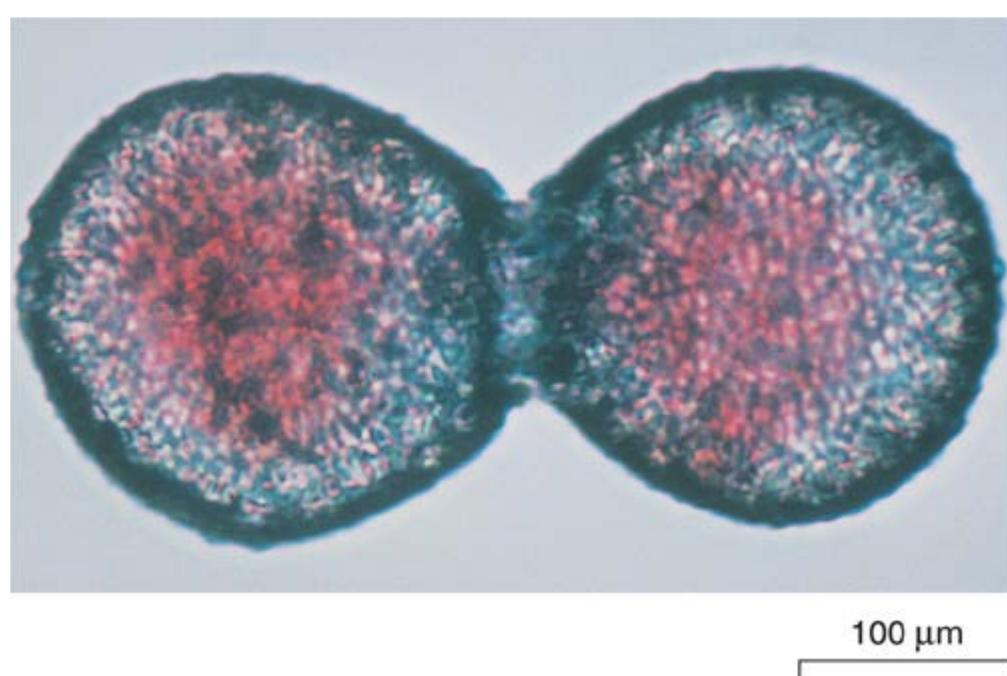


FIGURA 4.2 Riproduzione asessuata. Questa ameba unicellulare si riproduce per mitosi, dividendosi in due parti che vanno a formare due nuove amebe, identiche al genitore.

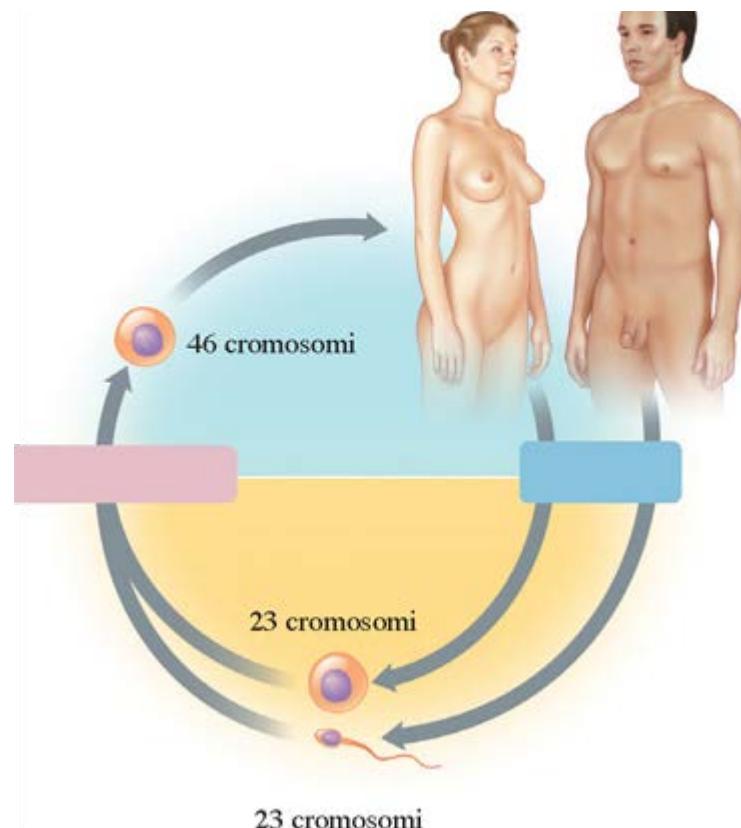


FIGURA 4.3 Riproduzione sessuata. Alternanza tra una fase diploide (cellule somatiche $2n$) e una fase aploide (gameti n).

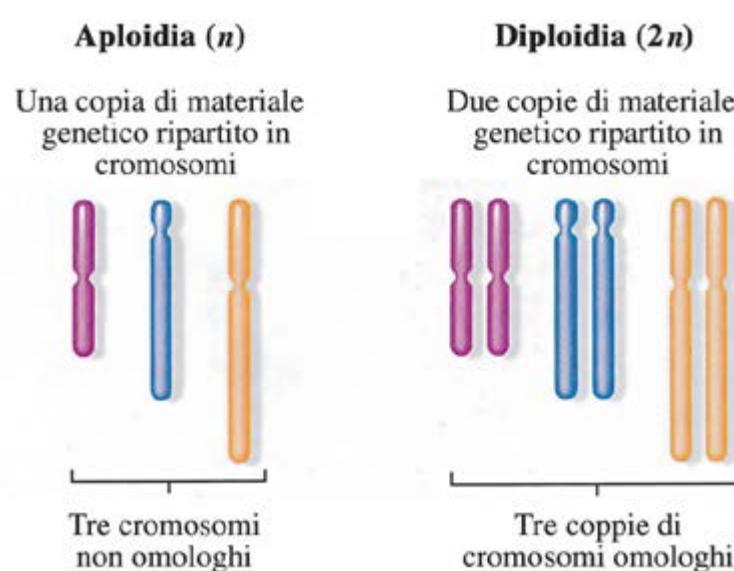


FIGURA 4.4 Aploidia e diploidia. La condizione di aploidia è presente nei gameti (cellule uovo e spermatozoi), quella di diploidia è caratteristica delle cellule somatiche della maggior parte degli organismi.

4.2.1 • Conseguenze genetiche della meiosi

Gli eventi principali della meiosi da un punto di vista genetico sono (Fig. 4.5, § 2.7.2):

- **appaiamento dei cromosomi omologhi** (*che non si verifica in mitosi!*) alla profase I (profase della I divisione meiotica) con formazione di strutture dette *tetradi* o *bivalenti*. In questa fase può avvenire il **crossing-over** (scambio reciproco di parti tra due cromosomi omologhi appaiati) (§ 4.3.7);
- **separazione dei cromosomi omologhi** (si dice che i cromosomi omologhi si disgiungono¹ oppure si separano o segregano, donde i termini separazione o **segregazione dei cromosomi omologhi**) alla anafase I. Ciò determina l'**assortimento indipendente** di ciascun cromosoma (§ 4.3.2) con formazione di due cellule figlie della I divisione meiotica, che contengono un cromosoma (duplicato nei due cromatidi) di ciascuna coppia cromosomica. L'assortimento dei cromosomi è assolutamente casuale (Fig. 4.6);

¹ Donde il termine **non-disgiunzione** per indicare gli errori di separazione dei cromosomi alla meiosi. **Attenzione:** tenere presente che la non-disgiunzione dei cromosomi può avvenire alla I o alla II divisione meiotica!

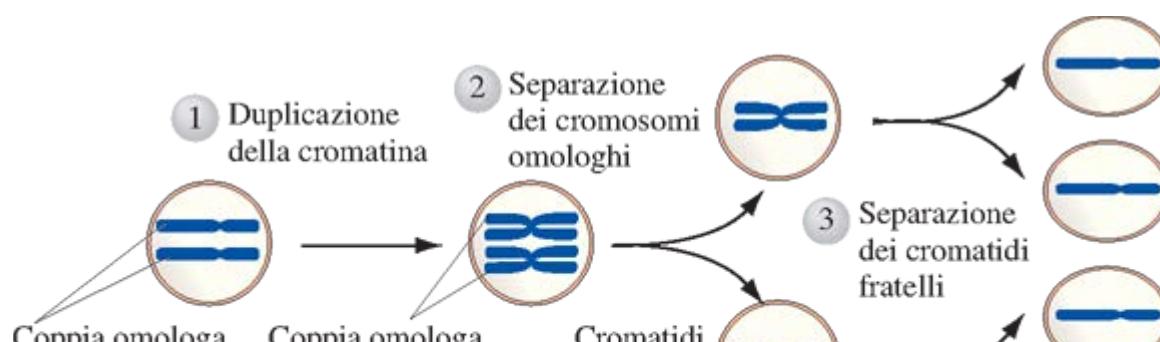




FIGURA 4.5 Principali eventi genetici della meiosi. Essi sono: (1) la duplicazione del DNA che avviene una volta sola, prima che inizi la meiosi; (2) la separazione dei cromosomi omologhi alla meiosi I; (3) la separazione dei cromatidi fratelli alla meiosi II. Notare l'appaiamento dei cromosomi omologhi alla meiosi I con possibilità di scambio di parti tra essi (crossing-over).

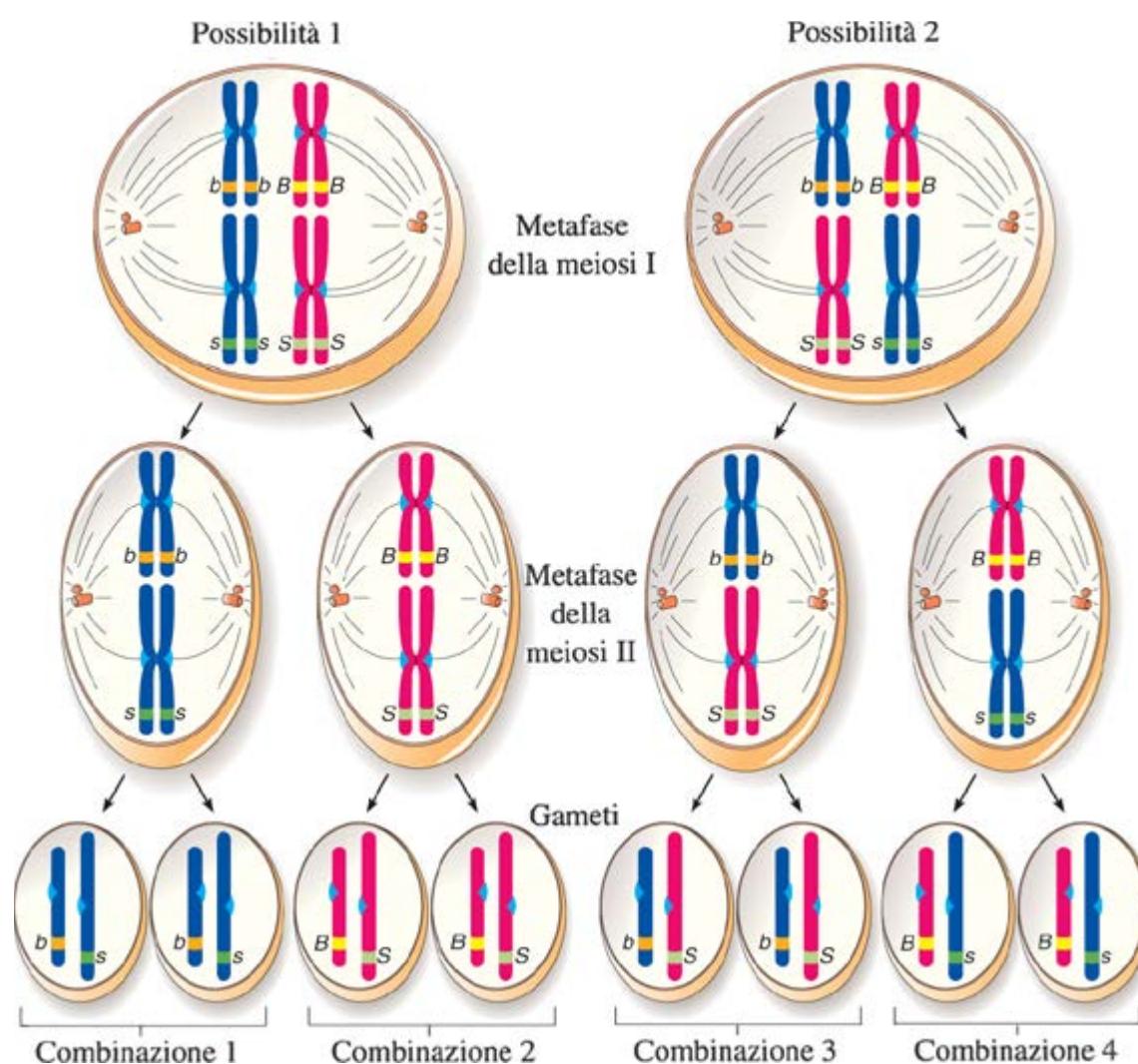


FIGURA 4.6 Assortimento indipendente dei cromosomi alla meiosi. In meiosi, l'assortimento di ciascun paio di cromosomi omologhi e l'assortimento dei cromatidi di ciascun cromosoma sono casuali. Ne consegue che una cellula (come quella riportata in figura) con 2 paia di cromosomi omologhi, uno che porta il gene B (con i due alleli B e b), l'altro che porta il gene S (con i due alleli S e s) produce 4 tipi di gameti: BS, bs, Bs e bS, ciascuno con probabilità 1/4 (25%). I 4 possibili tipi di gameti sono pertanto prodotti in rapporto 1:1:1:1.



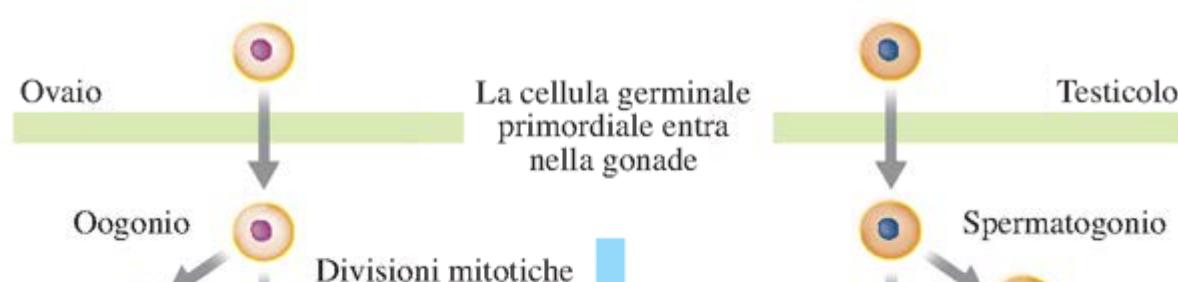
▪ **assortimento dei cromatidi** alla anafase II (la II divisione meiotica è simile ad una mitosi, con l'unica differenza che non è preceduta da duplicazione di DNA). Ciò comporta la *separazione longitudinale dei centromeri* e la migrazione dei cromatidi fratelli di ciascun cromosoma ad un polo della cellula. Anche l'assortimento dei cromatidi è assolutamente casuale (Fig. 4.6).



Il risultato finale della meiosi è la produzione, a partire da una cellula diploide, di 4 cellule aploidi (i *gameti*), con *dimezzamento* del numero di cromosomi (nell'uomo, si passa da 46 cromosomi delle cellule diploidi a 23 cromosomi nei gameti).

4.2.2 • Gametogenesi

La **gametogenesi** è il processo che porta alla formazione dei gameti. Nel maschio si chiama **spermatogenesi** e nella femmina **oogenesi**.



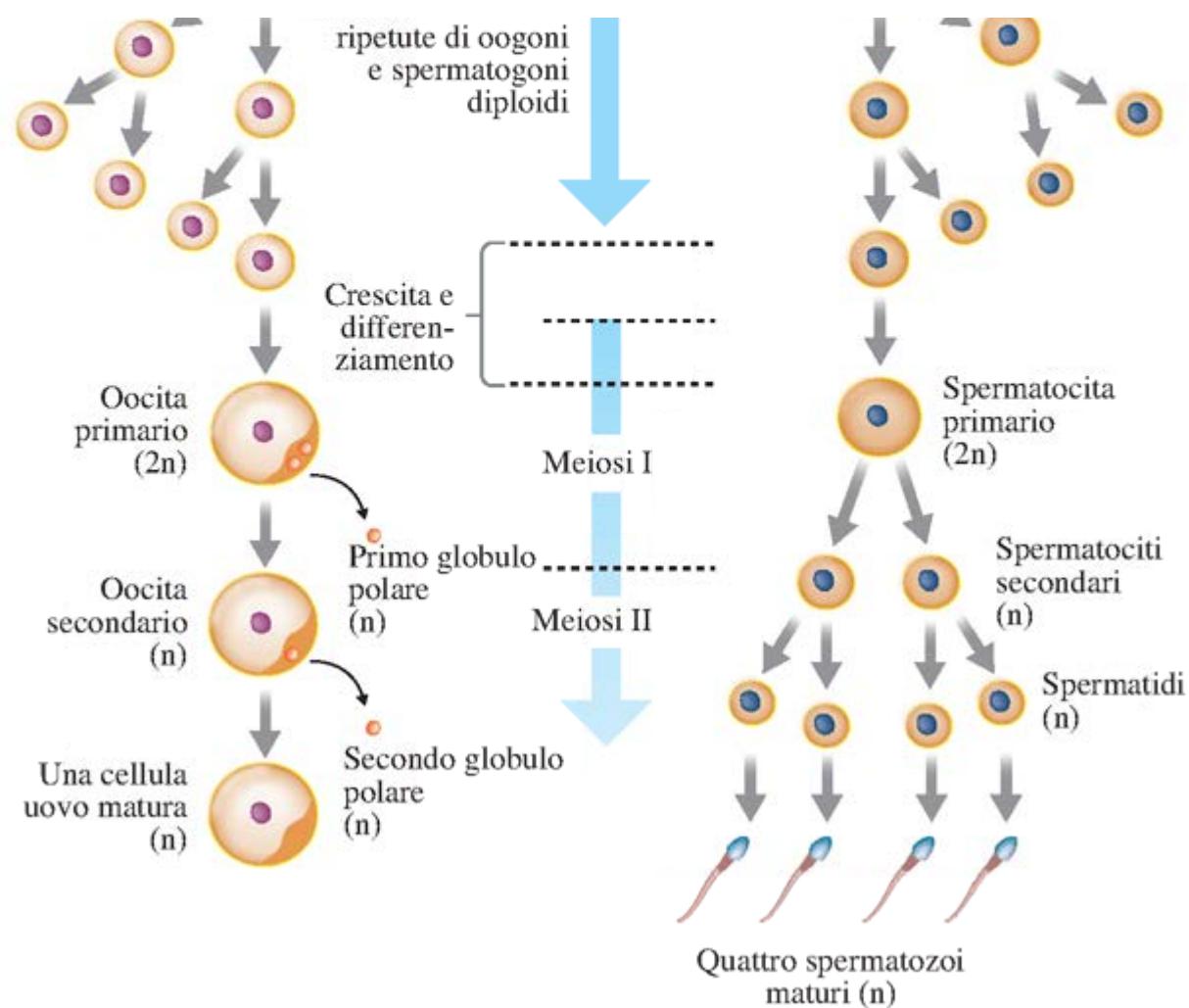


FIGURA 4.7 Spermatogenesi e oogenesi in cellule animali.

Negli animali maschi, gli spermatozoi sono prodotti dai **testicoli**. I testicoli contengono le cellule germinali progenitrici (*spermatogoni*) che si trasformano in *spermatociti primari*, che effettuano la meiosi. Il risultato della I divisione meiotica sono gli *spermatociti secondari*, i quali vanno incontro alla II divisione meiotica, formando gli *spermatidi* aploidi, che successivamente si differenziano in *spermatozoi* (Fig. 4.7).

Negli animali femmine, le **ovaie** contengono le cellule germinali progenitrici (*oogoni*) che maturano in *oociti primari*. Nei mammiferi, gli oociti primari iniziano la meiosi durante lo sviluppo embrionale. La meiosi si blocca però alla profase I della meiosi. A partire dalla pubertà, un oocita al mese riprende il processo di divisione meiotica. Al termine della meiosi I, si originano due cellule: un **oocita secondario** e un **globulo polare** che effettuano la meiosi II, producendo rispettivamente una cellula (l'ootide) che matura in una **cellula uovo** e cellule più piccole (i globuli polari) che degenerano. Nella femmina, quindi, da una singola cellula diploide si produce un solo gamete maturo (la cellula uovo) (Fig. 4.7).

4.2.3 • Fecondazione

La **fecondazione** è un processo in cui i gameti maschile e femminile si fondono per formare lo **zigote**, che rappresenta la prima cellula del nuovo individuo. Nella **fecondazione esterna**, i gameti vengono rilasciati contemporaneamente dai due partners direttamente in acqua. Nella **fecondazione interna**, il maschio introduce gli spermatozoi all'interno del corpo della femmina. La fecondazione interna ha sostituito, in molti animali, quella esterna. Ciò ha avuto come conseguenza una diminuzione del numero di uova prodotte.

Un vantaggio della fecondazione interna è che essa facilita la riproduzione in ambiente terrestre. Nell'ermafroditismo, un singolo individuo produce sia cellule uovo che spermatozoi.

Sono state messe a punto varie tecniche di fecondazione artificiale. In campo zootecnico, la fecondazione artificiale è utile perché consente una trasmissione rapida e sicura del patrimonio genetico ritenuto migliore.

I **gemelli monozigotici** sono geneticamente identici e derivano dalla divisione di una singola cellula uovo fecondata. I **gemelli dizigotici** sono simili quanto due fratelli e derivano dalla fecondazione di due cellule uovo con due diversi spermatozoi. Essi possono avere lo stesso sesso oppure sesso diverso.

4.3 • Genetica mendeliana

4.3.1 • Terminologia genetica

Ogni cromosoma può essere immaginato come una successione lineare di geni o loci (singolare, locus) (§ 4.4.1). Un **gene** è il determinante di una caratteristica di un organismo; in genere, codifica per la sintesi di una proteina o di un RNA (ribosomale o transfer, § 4.5.4). Un **locus** è il sito specifico su un cromosoma in cui è localizzato un gene (Fig. 4.8). Ogni coppia di cromosomi omologhi contiene la stessa successione di geni, ma non necessariamente la stessa successione di alleli (Fig. 4.8). Infatti, uno stesso gene può esistere in forme alternative, dette **alleli**. Ad esempio, il gene che controlla il colore del pelo può esistere in due forme alternative (alleli), uno che determina pelo nero, l'altro pelo marrone. Quindi, se su un cromosoma in un dato locus è presente l'allele che determina pelo nero, sul cromosoma omologo nel locus corrispondente sarà presente lo stesso gene (gene per il colore del pelo), ma l'allele può essere diverso. Ad esempio, può esservi l'allele che determina pelo marrone.

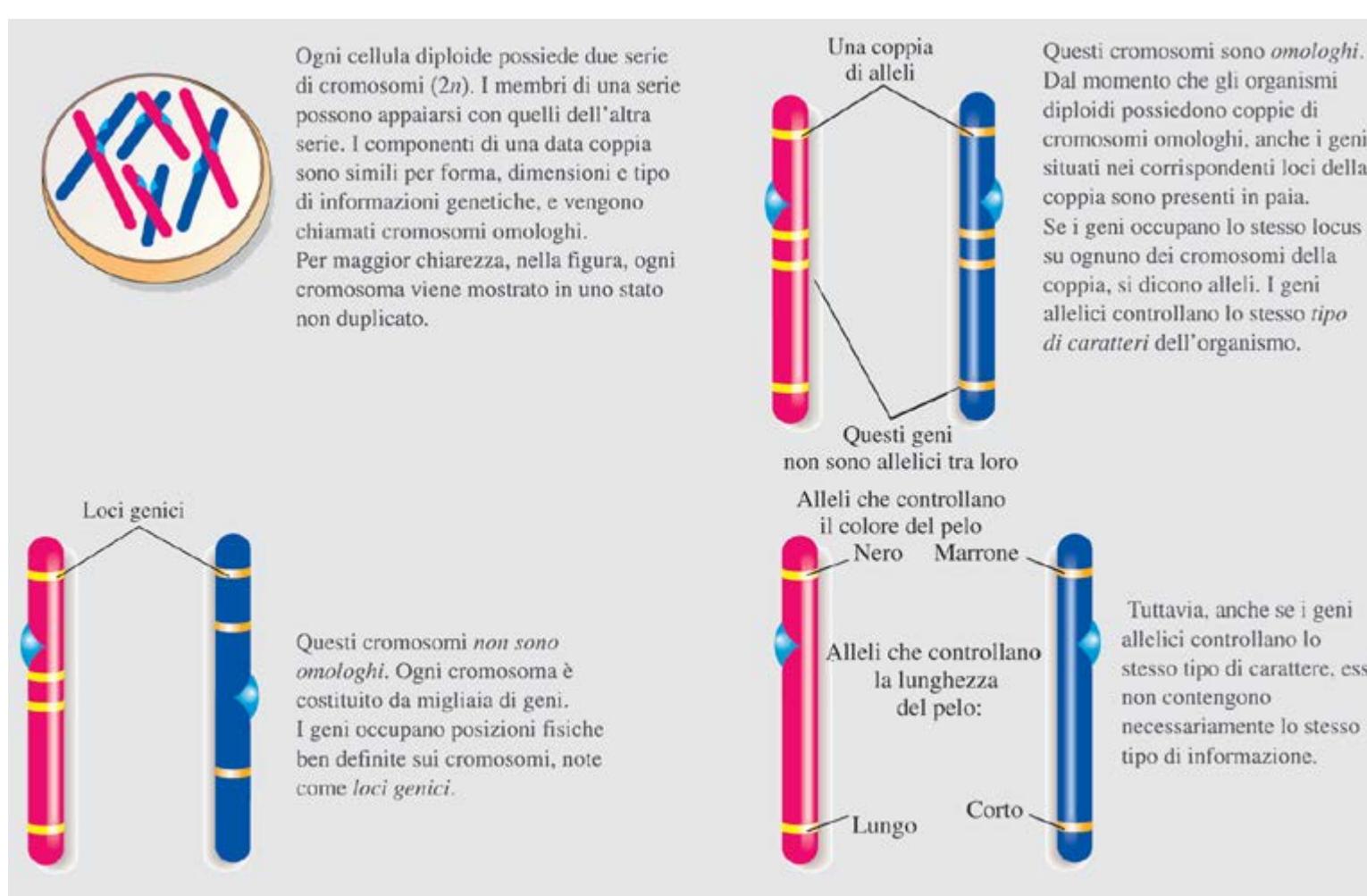


FIGURA 4.8 Cromosomi omologhi, loci, geni e alleli.

Gli alleli di un gene si formano uno dall'altro per mutazione; essi possono pertanto differire anche per un singolo nucleotide. Se i due alleli di uno stesso gene sono uguali, l'individuo è **omozigote** (ad es. ha genotipo *AA* oppure *aa*). Se i due alleli sono diversi, l'individuo è **eterozigote** (ad es. il genotipo è *Aa*). In genetica il termine *ibrido* è sinonimo di eterozigote. Un *monoibrido* è un individuo eterozigote per un singolo gene; un *diibrido* per due geni, etc. Un individuo omozigote per un singolo gene produce un solo tipo di gamete relativamente a quel locus (*A* oppure *a*). Un individuo eterozigote per un singolo gene produce due tipi di gameti (*A* e *a*) in ugual quantità, cioè in rapporto $1/2$ (50%) ciascuno.

Il **genotipo** è la costituzione genetica di un organismo. Il **fenotipo** è la manifestazione visibile o in qualche modo evidenziabile di un carattere genetico². Il fenotipo è determinato dal genotipo, dall'azione di altri geni e dei loro prodotti e dalla sua interazione con l'ambiente (Fig. 4.9). Ad esempio, la diversa colorazione del pelo dei gatti siamesi nelle regioni del corpo più esposte al raffreddamento (come zampe, orecchie) è dovuta all'influenza dell'ambiente (temperatura più bassa).

² Fenotipo è non solo, ad es., il colore dei capelli o degli occhi (caratteristica visibile), ma anche il tipo di gruppo sanguigno (caratteristica non visibile, ma evidenziabile).

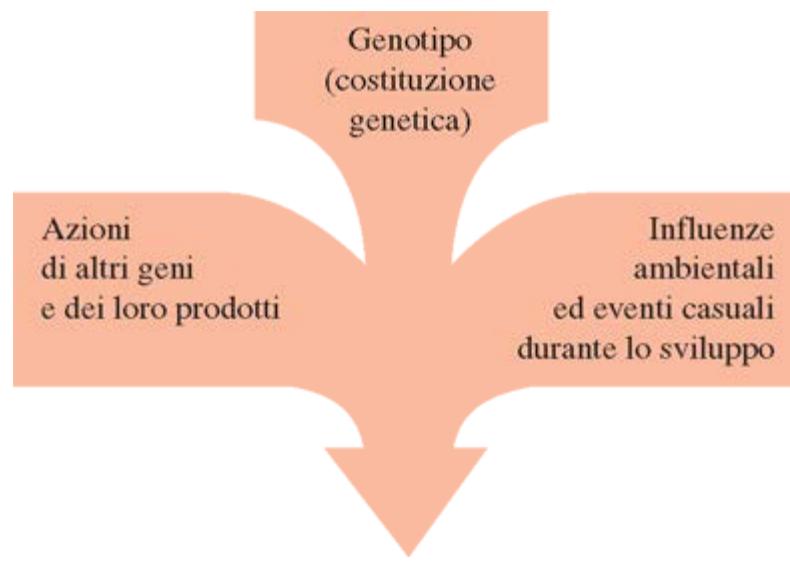


FIGURA 4.9 Fenotipo, genotipo e ambiente. Il fenotipo è la risultante dell'interazione tra tre fattori: il genotipo, l'azione di altri geni e dei loro prodotti (ad es. gli ormoni) e l'ambiente (ad es. l'alimentazione).

In genetica, l'accoppiamento tra due individui è detto **incrocio** ed è rappresentato con il simbolo \times .

4.3.2 • Leggi di Mendel

Gregorio Mendel, a metà dell'Ottocento, scoprì le leggi che governano la trasmissione ereditaria dei **caratteri monofattoriali** (controllati da un singolo gene, detti anche *caratteri mendeliani semplici*). Le leggi di Mendel, che trovano una base fisica nel processo meiotico, sono le seguenti:



- I legge di Mendel o legge dell'uniformità della prima generazione ibrida:** l'incrocio tra individui della generazione parentale (o *generazione P*), ciascuno omozigote per due alleli diversi di uno stesso gene (ad es. $BB \times bb$) e che quindi differisce dall'altro genitore per una caratteristica (ad es. pelo nero o marrone), dà una progenie (detta **generazione F₁** o *prima generazione filiale*) costituita da individui tutti identici tra loro (tutti eterozigoti; ad es. Bb) (Fig. 4.10). Ciascun genitore della generazione parentale è una **linea pura**, cioè è omozigote per quel carattere (ad es. BB). Una linea pura è, infatti, un insieme di individui, il cui incrocio (ad es. $BB \times BB$) dà origine ad individui sempre con lo stesso carattere dei genitori.

La base fisica dell'uniformità degli individui della F_1 è costituita dal fatto che i due genitori BB e bb , essendo omozigoti, producono uno solo gameti B e l'altro solo gameti b . Ne consegue che gli individui della F_1 sono tutti eterozigoti Bb , quindi tutti uguali tra loro;

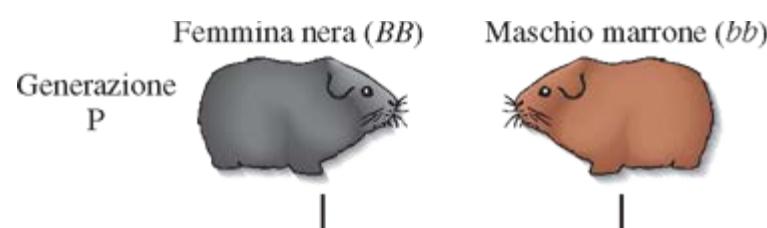


- II legge di Mendel o legge della segregazione:** l'incrocio tra individui eterozigoti ($Bb \times Bb$) dà una progenie (detta **seconda generazione filiale** o *generazione F₂*), in cui compaiono genotipi diversi in rapporti genotipici definiti e costanti: $1/4 BB$, $1/2 Bb$ e $1/4 bb$ (Fig. 4.10).

La base fisica della II legge di Mendel risiede nel fatto che nell'individuo eterozigote Bb i due alleli (B e b) si separano (segregano) l'uno dall'altro durante la formazione dei gameti. Ogni individuo della F_1 quindi, essendo eterozigote, produce $1/2$ gameti B e $1/2 b$. Ne consegue che in F_2 nasceranno, ad esempio, figli BB con frequenza $1/4$ ($1/2 \times 1/2$).



- III legge di Mendel o legge dell'assortimento indipendente:** nell'incrocio tra individui che differiscono per due caratteri controllati ciascuno da coppie alleliche localizzate su cromosomi diversi (ad es. $BbSs \times BbSs$), le due coppie di alleli si assortiscono indipendentemente. Si formano quindi da ogni genitore gameti BS , Bs , bS e bs , ciascuno con frequenza $1/4$ (25%). Si ottiene quindi una progenie con fenotipi BS , Bs , bS e bs in rapporto di 9:3:3:1 (Fig. 4.11). La base fisica della III legge di Mendel è il fatto che l'assortimento (segregazione) di una coppia di cromosomi omologhi è casuale e indipendente dalla segregazione di un'altra coppia di cromosomi omologhi (§ 4.2.1).



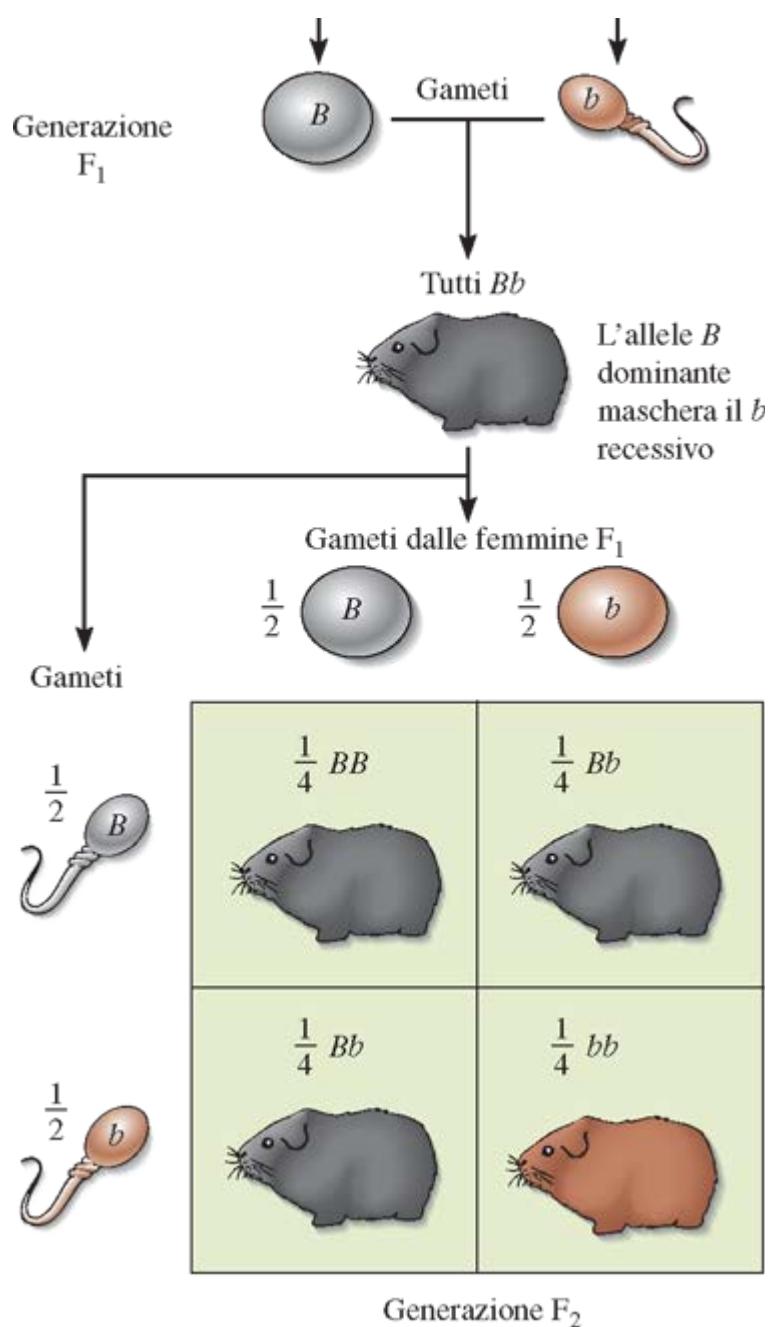
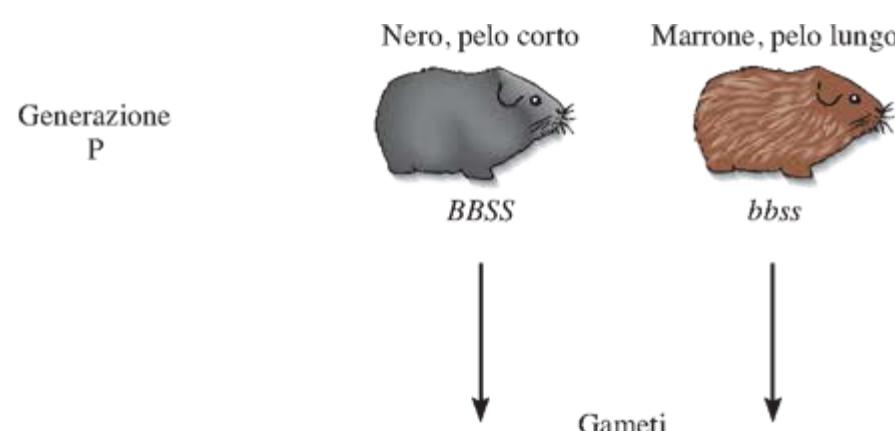


FIGURA 4.10 Prima e seconda legge di Mendel.

4.3.3 • Interazione tra alleli (dominanza completa, incompleta, codominanza)

Dato che di uno stesso gene possono esistere due o più alleli e che in un individuo possono essere presenti solo due alleli diversi di uno stesso gene, il fenotipo risultante dipenderà dalla interazione tra i due alleli. Le interazioni tra alleli possono essere di:

- **dominanza completa**, quando un allele, detto **allele dominante**, maschera completamente l'espressione dell'altro allele, detto **allele recessivo**. Ne deriva che il fenotipo dell'individuo omozigote dominante (AA) è *indistinguibile* da quello dell'eterozigote (Aa). Ad esempio, gli individui della F₁, in caso di dominanza completa, hanno lo stesso fenotipo di uno dei due genitori, cioè fra i due caratteri che si incontrano, uno solo prevale. In caso di dominanza completa, nella II legge di Mendel si ottengono **rapporti di segregazione fenotipica** (fenotipi A e a) di 3:1 (in F₂ $\frac{3}{4}$ dei fenotipi è A e $\frac{1}{4}$ è a);
- **dominanza incompleta o dominanza intermedia**, quando il fenotipo dell'individuo eterozigote (Aa) è intermedio tra quello dei due omozigoti (AA e aa). Un esempio è il colore del fiore Bella di notte (Fig. 4.12). In caso di dominanza intermedia, i rapporti di segregazione fenotipica in F₂ non sono di 3:1, ma di 1:2:1 ($\frac{1}{4}$ dei fenotipi è uguale a quello di un parentale, $\frac{1}{2}$ a quello degli individui della F₁ e $\frac{1}{4}$ all'altro parentale).
- **codominanza**, quando in un eterozigote (Aa) entrambi gli alleli si manifestano fenotipicamente, cioè vengono espressi entrambi. Un esempio si ha nel caso degli alleli I^A e I^B del gruppo sanguigno ABO (§ 4.7.5).



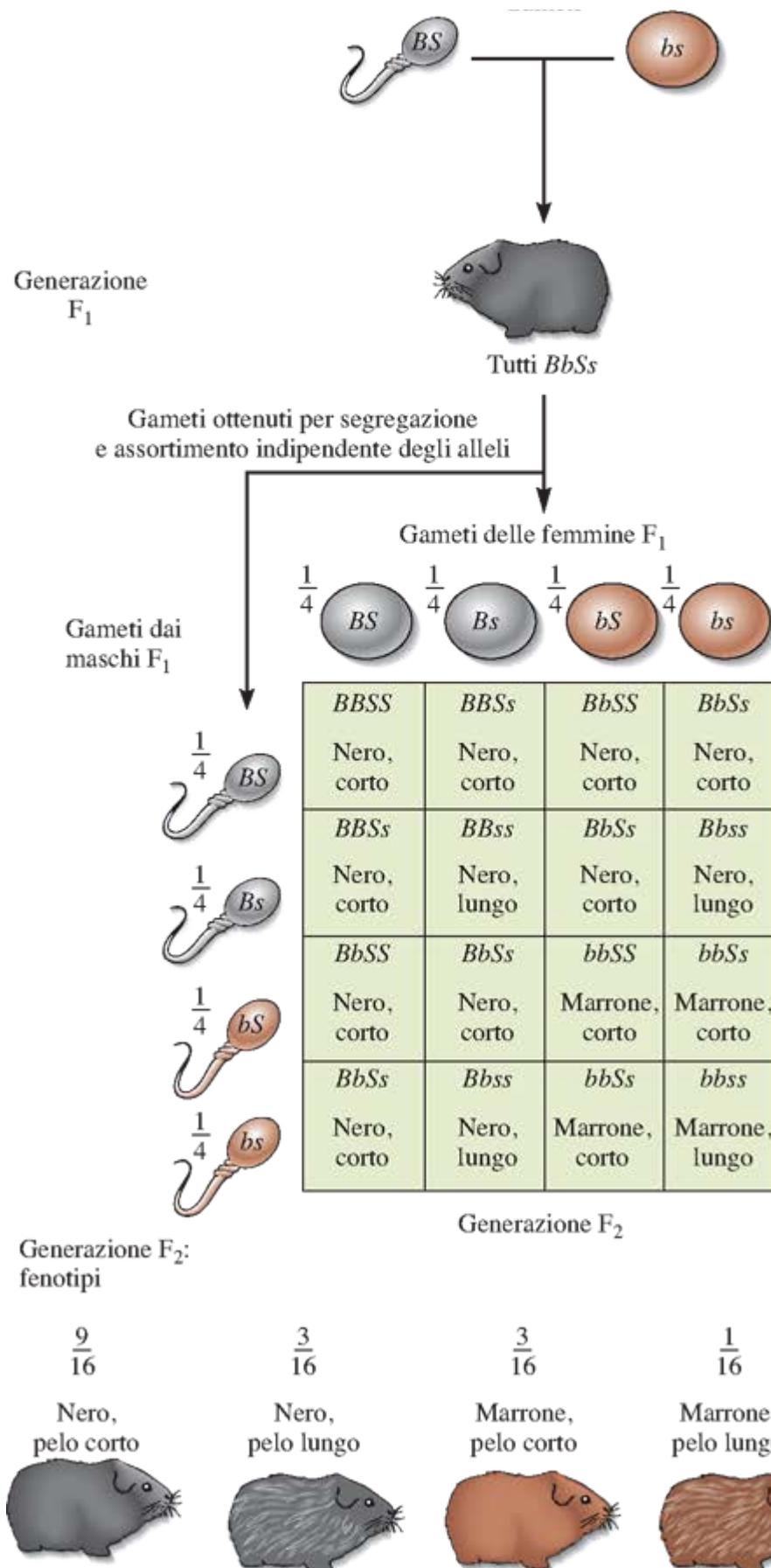
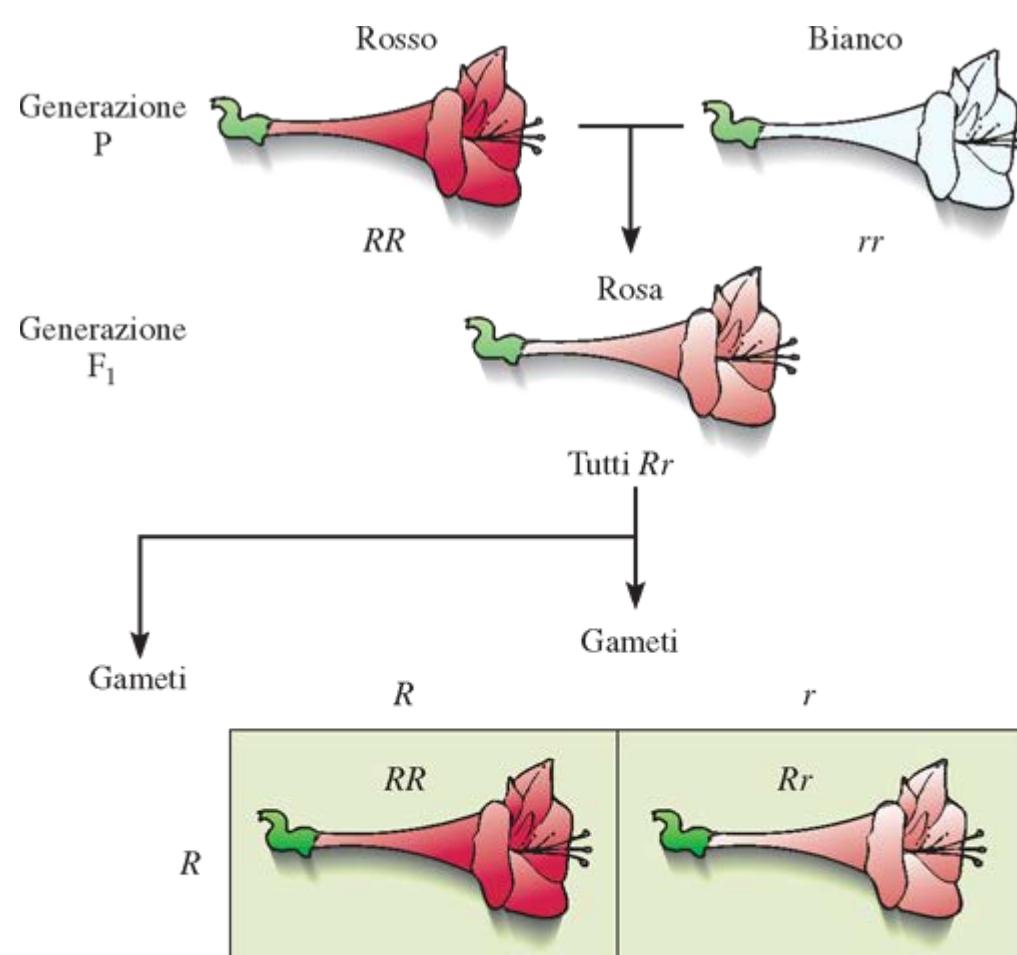


FIGURA 4.11 Terza legge di Mendel.



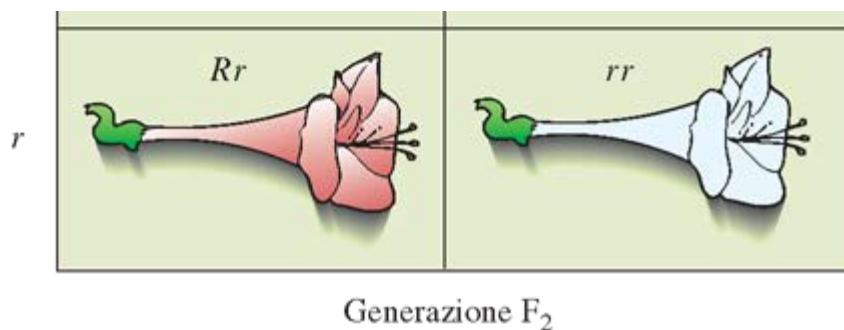


FIGURA 4.12 Dominanza intermedia. In caso di dominanza intermedia (detta anche incompleta), l'individuo eterozigote ha un fenotipo intermedio tra quello dei due parentali. In questo esempio, i fiori della generazione parentale sono rossi (individuo RR) o bianchi (individuo rr); gli individui eterozigoti (Rr) hanno fiori rosa.

4.3.4 • Reincrocio



A volte, può essere necessario determinare il genotipo di un individuo. Tuttavia, non sempre il genotipo è deducibile dal fenotipo. Si consideri, infatti, un individuo con fenotipo B (si supponga che esistano due alleli di questo gene e che tra i due alleli esista una relazione di dominanza completa, ovvero *B* domini l'espressione di *b*). Il fenotipo A di questo individuo può quindi essere dovuto a due genotipi: *BB* oppure *Bb*.



Per determinare il genotipo di un individuo, in tutte le specie, tranne che nell'uomo (dove per ovvi motivi etici non si possono fare incroci programmati), si ricorre ad un incrocio, detto reincrocio (*test-cross*), che consiste nell'incrocio tra l'individuo di cui si vuole determinare il genotipo e un individuo omozigote recessivo (*bb*) (Fig. 4.13). Dalle frequenze fenotipiche della progenie è possibile risalire al genotipo dell'individuo che si sta analizzando.

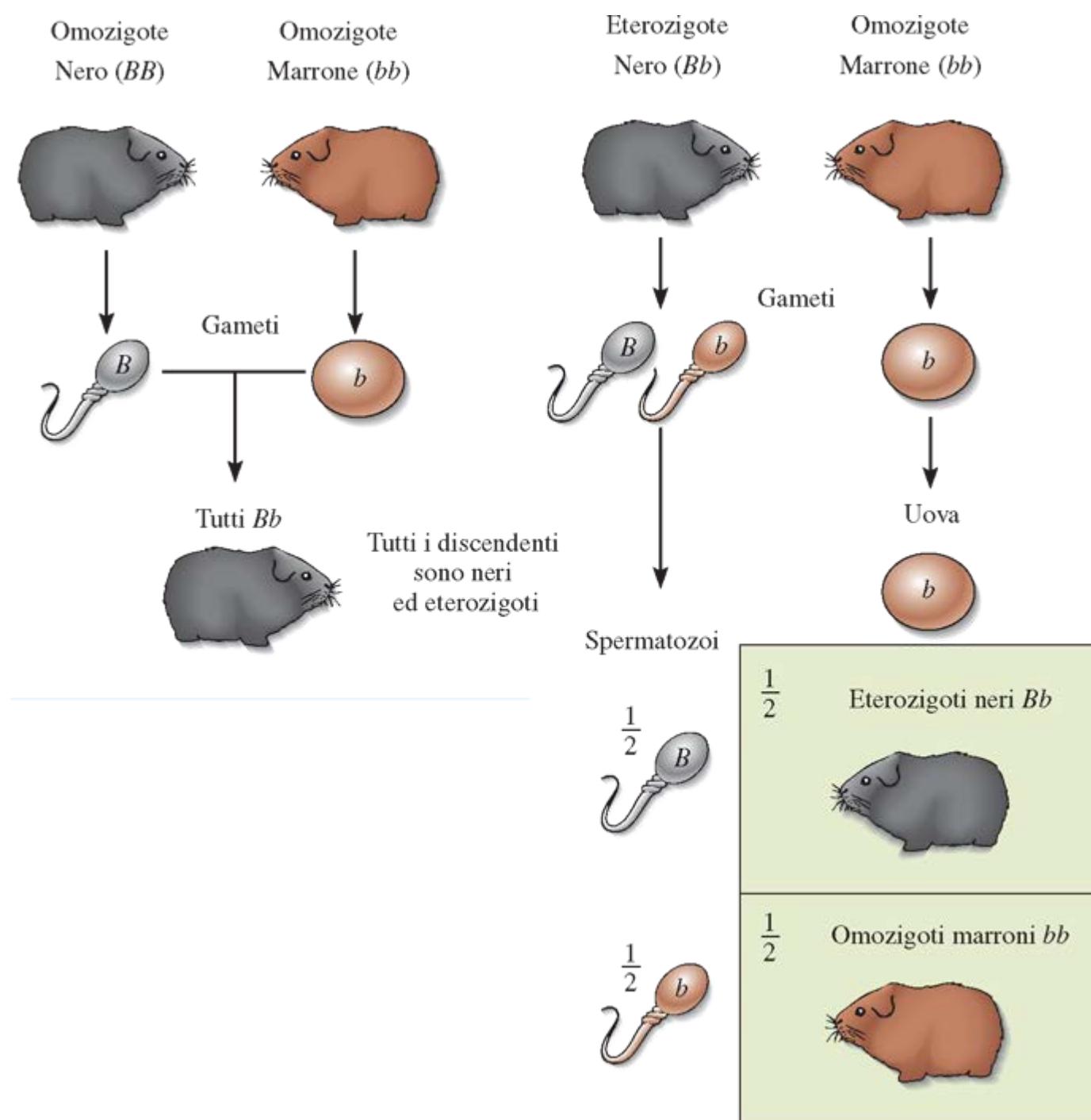


FIGURA 4.13 Il reincrocio. Questo tipo di incrocio, che consiste nell'incrocio tra l'individuo da analizzare e un individuo omozigote recessivo, consente di determinare il genotipo di un individuo. Infatti, in caso di dominanza completa tra due alleli, l'individuo a fenotipo B (pelo nero) potrà avere due genotipi possibili: *BB* (a sinistra) oppure *Bb* (a destra). Se è *BB*, dall'incrocio con l'omozigote recessivo (*bb*) nascerà progenie tutta a pelo nero (B). Se invece è *Bb*, dall'incrocio con l'omozigote recessivo (*bb*) nascerà progenie metà a pelo nero (B) e metà a pelo marrone (b). Dal risultato del reincrocio, si può quindi risalire al genotipo dell'individuo.

4.3.5 • Alleli multipli

Quando esistono più di due alleli di un gene, si parla di **alleli multipli**.

Ogni individuo diploide può possedere solo due alleli di un determinato gene!

Un esempio di allelismo multiplo nell'uomo è il gruppo sanguigno ABo (§ 4.7.5).

4.3.6 • Geni associati e geni indipendenti

Consideriamo due geni A e B. Questi due geni possono essere localizzati su cromosomi diversi oppure essere localizzati sullo stesso cromosoma. Nel primo caso, si parla di **geni indipendenti**, nel secondo di **geni associati** o *geni concatenati* o *geni linked*. Questo fenomeno prende il nome di **associazione** o *concatenazione* o **linkage**. A loro volta, due geni associati possono essere associati in *cis* oppure in *trans* (Fig. 4.14).

Se due geni sono indipendenti, essi segregano in meiosi in modo indipendente e quindi per essi vale la III legge di Mendel. Se invece due geni sono associati, essi non si assortiscono in modo indipendente e quindi non si verificano le previsioni della III legge di Mendel.

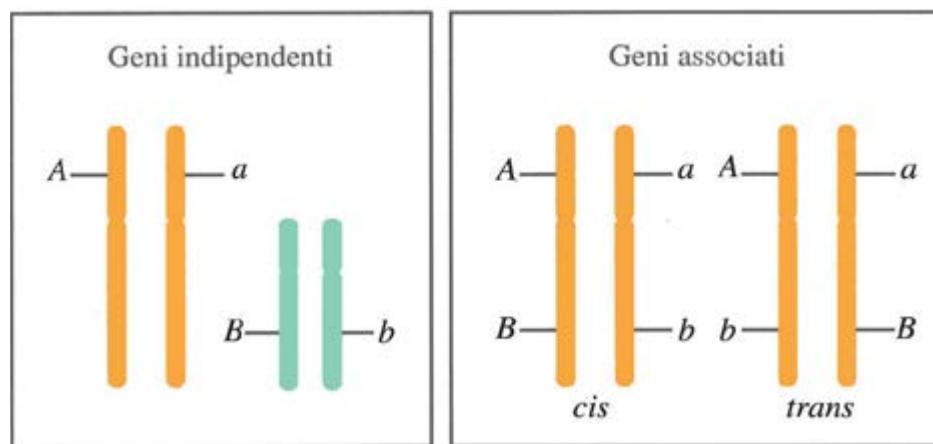


FIGURA 4.14 Geni indipendenti e geni associati. Se i geni A e B sono indipendenti, essi sono localizzati su cromosomi diversi (a sinistra). Se sono associati, si trovano sullo stesso cromosoma (a destra). Due geni possono essere associati in *cis* (sullo stesso cromosoma si trovano gli alleli dominanti dei due geni e sul cromosoma omologo i due alleli recessivi) oppure in *trans* (su un cromosoma si trova l'allele recessivo di un gene e l'allele dominante dell'altro gene).

4.3.7 • Crossing-over e ricombinazione

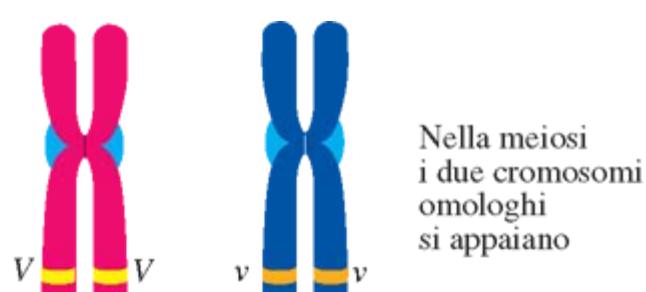


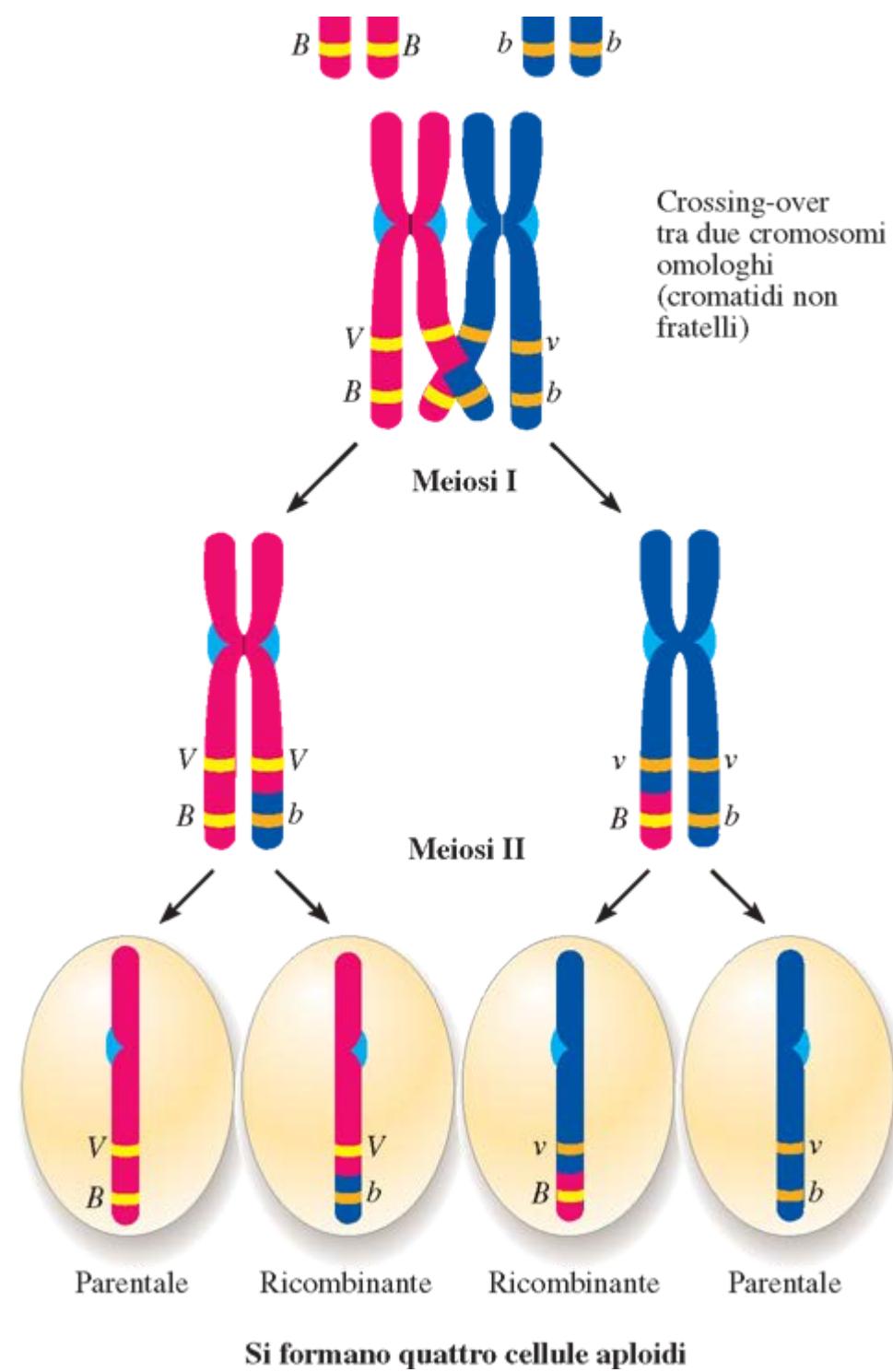
Se due geni sono associati, essi possono andare incontro a **crossing-over**, che consiste in uno scambio fisico reciproco di parti tra due cromosomi omologhi appaiati che avviene alla profase della meiosi I (Fig. 4.15). Nell'esempio, i geni V e B sono associati in *cis* (gli alleli dominanti V e B sono sullo stesso cromosoma e gli alleli recessivi v e b sul cromosoma omologo). Se avviene crossing-over, si formano *nuove combinazioni di alleli*. Questo processo si chiama **ricombinazione**. Nel nostro esempio, le nuove combinazioni di alleli sono Vb su un cromosoma e vB sull'altro cromosoma. L'assetto originale degli alleli viene detto *parentale* e il nuovo assetto, conseguenza del crossing-over, si chiama *ricombinante*. Il crossing-over svolge un ruolo importante nell'evoluzione, perché porta alla formazione di nuove combinazioni di alleli e quindi favorisce il riassortimento del patrimonio genetico.

Due geni associati possono mostrare **associazione completa**, quando tra di essi non si osserva crossing-over, oppure **associazione parziale**, quando tra i due geni si verifica crossing-over.

L'associazione dei geni si studia con il **reincrocio a due punti**³, che consiste nell'incrocio tra l'individuo eterozigote per i due geni, di cui si vuole studiare l'associazione, con l'individuo omozigote recessivo (l'incrocio è $BbVv \times bbvv$). Analizzando la proporzione di fenotipi nella progenie, si può stabilire se due geni sono associati o indipendenti (Fig. 4.16).

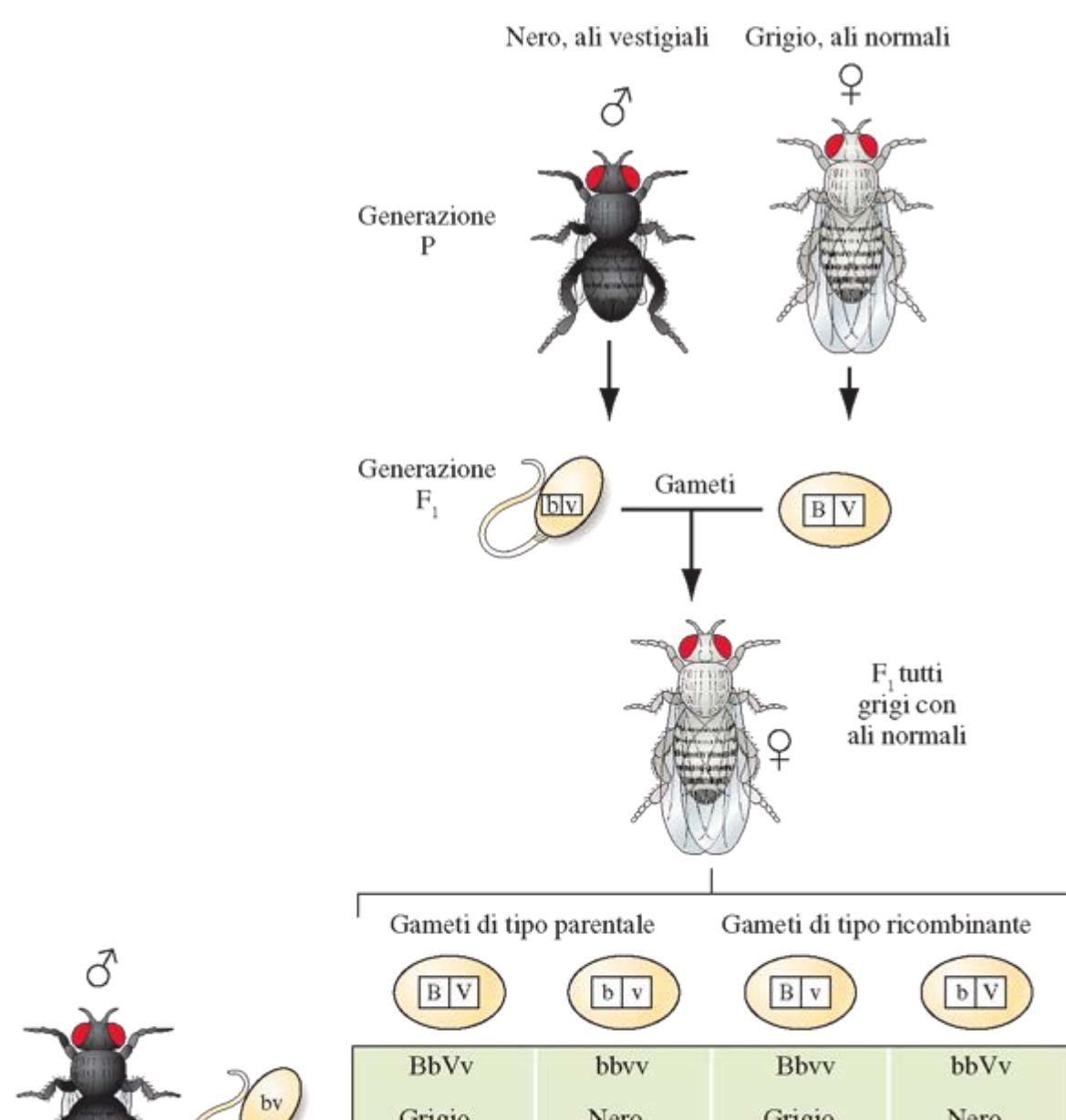
³ Cosiddetto perché si prendono in esame due "punti", ovvero due geni.





Si formano quattro cellule aploidi

FIGURA 4.15 Il crossing-over. Il crossing-over è uno scambio di parti tra cromosomi omologhi e avviene in meiosi, quando i cromosomi omologhi, dopo essere stati duplicati, sono appaiati e formano le tetradi. Come conseguenza dello scambio di parti tra essi, si formano nuove combinazioni di alleli. Confronta la disposizione parentale (VB e vb) degli alleli con quella ricombinante (Vb e vB).



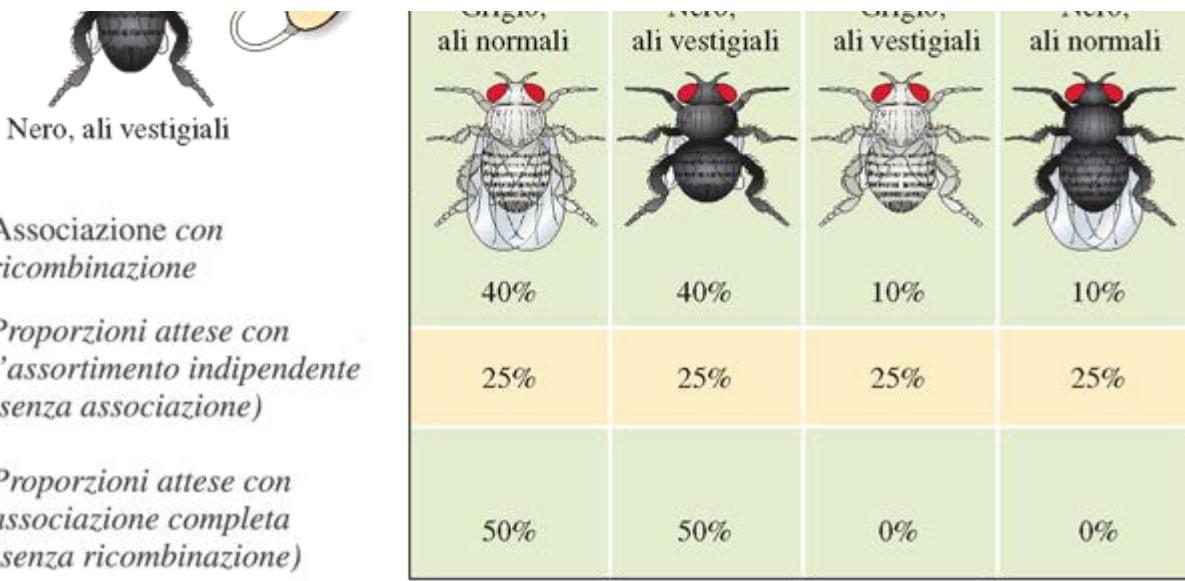


FIGURA 4.16 Uso del reincrocio a due punti per studiare se due geni sono associati o indipendenti. In quest'esempio, sono stati incrociati nella generazione P due moscerini omozigoti per i geni B e V (l'incrocio è $bbvv \times BBVV$). La progenie della F_1 è tutta $BbVv$. Questi individui della F_1 , in caso di indipendenza dei geni, produrranno 4 tipi di gameti (BV , bv , Bv e bV) in proporzione 25% ciascuno (ripassare la segregazione indipendente dei cromosomi in meiosi, § 4.3.2). Se invece i due geni sono associati e avviene crossing-over, si formano 4 tipi di gameti in proporzioni diverse da quelle attese con l'assortimento indipendente. Infine, se i due geni sono associati e non avviene crossing-over (in questo caso non si formano ricombinanti e la loro frequenza è pertanto pari allo 0%), si formano 2 tipi di gameti. In base all'analisi delle proporzioni di fenotipi nella progenie, si può quindi stabilire se due geni sono associati o indipendenti.

4.4 • Genetica classica

4.4.1 • Teoria cromosomica dell'ereditarietà

La **teoria cromosomica dell'ereditarietà** stabilisce che i *geni sono localizzati sui cromosomi*. Quindi la trasmissione dei geni da una cellula somatica ad un'altra oppure da una generazione all'altra è dovuta alla trasmissione dei cromosomi. Da qui, l'importanza di studiare i cromosomi e il loro comportamento durante la *mitosi* e la *meiosi* (§ 2.7.2 e 4.3.2).

4.4.2 • Cromosomi sessuali



Le cellule maschili e femminili differiscono per i **cromosomi sessuali** o *cromosomi del sesso* o **eterosomi** (cosiddetti perché hanno forma diversa). Nell'uomo e in molte altre specie (*ma non in tutte!*)⁴, le femmine hanno due cromosomi X (costituzione di cromosomi del sesso XX), mentre i maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y (costituzione di cromosomi del sesso XY). Gli altri cromosomi sono detti **autosomi** o **cromosomi autosomici**.

I cromosomi X e Y sono una strana coppia di omologhi: il cromosoma Y è molto più piccolo dell'X, contiene pochissimi geni in confronto a quelli presenti sul cromosoma X. Si ritiene che i cromosomi sessuali umani in origine formassero una coppia di autosomi omologhi di uguale lunghezza. Nel corso dell'evoluzione, uno dei due cromosomi è degenerato a seguito di una serie di mutazioni, perdendo molti geni e dando origine all'attuale cromosoma Y. Una prova che i cromosomi X e Y fossero un tempo autosomi omologhi è data dal fatto che le estremità dei due cromosomi (definite PAR, *Pseudo Autosomal Region*) si appaiano durante la meiosi e può avvenire ricombinazione.

4.4.3 • Determinazione del sesso



Esistono svariati meccanismi di **determinazione del sesso**. Una prima distinzione è tra i meccanismi a **determinazione genotipica del sesso** (il sesso dipende dal genotipo dello zigote) e i meccanismi a **determinazione ambientale del sesso** (il sesso è determinato da condizioni ambientali interne o esterne, come, ad esempio, la temperatura).

A sua volta, la determinazione genotipica del sesso può essere suddivisa in *determinazione del sesso dovuto a un equilibrio tra cromosomi X-autosomi* (in questo ultimo caso, osservato nel moscerino della frutta e nei nematodi, il sesso è determinato dal rapporto tra il numero di cromosomi X e il numero di autosomi) e *determinazione del sesso dovuta al cromosoma Y* (osservata nei mammiferi, uomo compreso), in cui gli individui con il cromosoma Y sono geneticamente maschi e individui privi di cromosoma Y sono geneticamente femmine (Fig. 4.17). In questo caso, quindi, il sesso del nascituro è determinato dal padre: se lo spermatozoo contiene un cromosoma X, nascerà una femmina; se lo spermatozoo contiene un cromosoma Y, nascerà un maschio.

⁴ Questa non è una regola generale. Ad esempio, negli uccelli il maschio è XX e la femmina è XY.

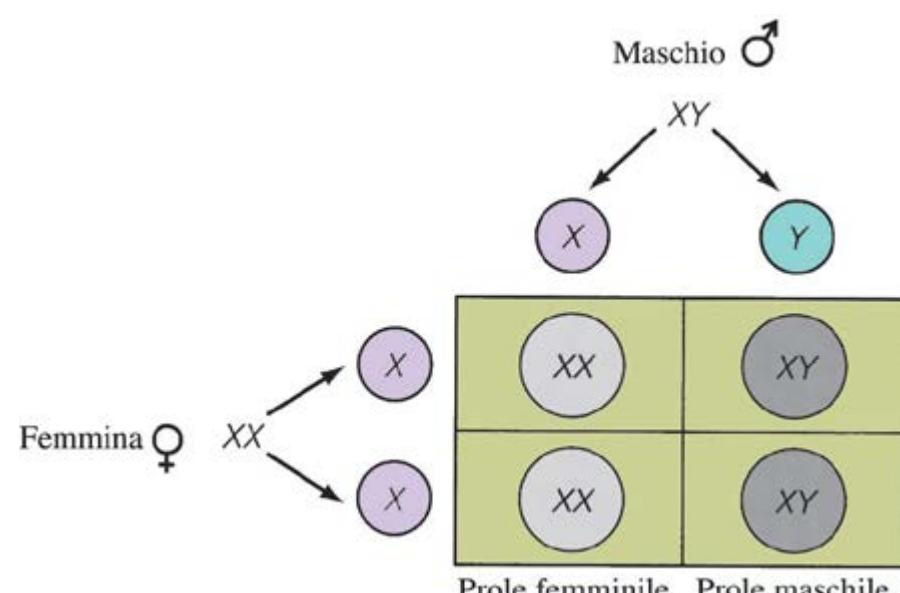


FIGURA 4.17 Determinazione cromosomica del sesso. Nelle specie, uomo compreso, in cui il maschio è XY e la femmina è XX, il sesso del nuovo individuo è determinato dallo spermatozoo. Infatti, se una cellula uovo è fecondata da uno spermatozoo che porta il cromosoma X, nascerà un individuo femmina (XX); se è fecondata da uno spermatozoo che porta il cromosoma Y, nascerà un individuo maschio (XY).

Il padre non solo determina il sesso del nascituro, ma anche trasmette il cromosoma Y solo ai figli maschi!

Quindi, la probabilità che nasca una femmina è $1/2$ e $1/2$ è anche la probabilità che nasca un maschio.

La probabilità di ogni singolo evento è indipendente dalla probabilità dell'evento totale!

Ad esempio, la probabilità che nasca un maschio dopo 2 femmine è sempre $1/2$, come pure $1/2$ è la probabilità che nasca un maschio dopo 6 femmine.

Nei mammiferi, la presenza del cromosoma Y, o per meglio dire di geni sul cromosoma Y, determina lo sviluppo della gonade primitiva indifferenziata (verso la sesta settimana di gestazione) in testicolo. È quindi partita da parte degli scienziati la caccia al o ai fattori responsabili della determinazione del testicolo (chiamato **TDF**, *testis determining factor*). Recentemente nell'uomo è stato identificato sul braccio corto del cromosoma Y il gene **SRY** (*sex-determining region on the Y*).

4.4.4 • Eredità legata al sesso



L'**eredità legata al sesso** è dovuta a geni localizzati sui cromosomi del sesso (per la maggior parte sul cromosoma X) ed è suddivisibile in ereditarietà legata all'X (dominante o recessiva) ed ereditarietà legata all'Y.

L'**eredità legata all'X** è dovuta ai *geni localizzati sul cromosoma X*, detti anche *geni X-linked*. Dal momento che una femmina è XX e un maschio è XY , una femmina per un gene localizzato sul cromosoma X potrà presentare tre genotipi: omozigote dominante (X^AX^A), omozigote recessivo (X^aX^a) ed eterozigote (X^AX^a). Un maschio, invece, possiede un solo cromosoma X (si dice che è **emizigote**) e quindi potrà avere solo due genotipi: X^AY oppure X^aY .

Ciò determina due conseguenze:

1. il maschio, essendo emizigote, manifesterà fenotipicamente l'unico allele presente sul suo cromosoma X, indipendentemente dal fatto che questo allele sia dominante o recessivo;
2. un carattere legato al sesso si manifesterà con frequenza molto maggiore nei maschi che nelle femmine⁵.

⁵ Se f è la frequenza dei maschi affetti, espressa come frequenza relativa di individui nella popolazione, la frequenza di femmine affette sarà f^2 .



Un albero genealogico di un carattere che mostra un'**eredità recessiva legata al cromosoma X** è riportato nella Fig. 4.18 (per i criteri con cui si costruisce un pedigree, § 4.7.1).

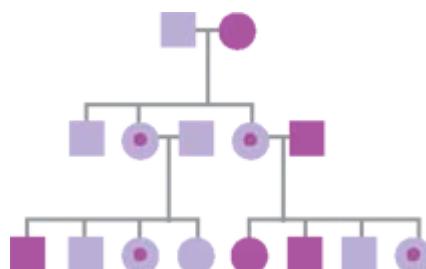


FIGURA 4.18 Albero genealogico di un carattere recessivo legato al cromosoma X.

I criteri per riconoscere questo tipo di eredità sono:

- l'incidenza del carattere più elevata nei maschi che nelle femmine;
- la trasmissione della malattia dal nonno ai nipoti maschi attraverso le figlie femmine (si tratta di una **trasmissione diagonica**⁶ o trasmissione a zig-zag). Le femmine sono in genere *portatrici*, cioè eterozigote e non manifestano la malattia, anche se possono trasmetterla ai figli maschi. Affinché una femmina manifesti la malattia, essa deve essere omozigote per l'allele mutato (X^aX^a), cioè deve aver ricevuto un allele mutato da ciascuno dei due genitori;

- l'assenza di trasmissione padre-figlio maschio.

⁶ Dal greco, “attraverso la femmina”.

Esempi di questo tipo di carattere ereditario nell'uomo sono **emofilia**, **daltonismo** (cecità ai colori) e **distrofia muscolare di Duchenne**. Nel moscerino della frutta *Drosophila melanogaster* il colore degli occhi è un carattere legato al sesso (l'allele per il carattere occhio bianco è recessivo su occhio rosso).

Un albero genealogico di un carattere che mostra un'**eredità dominante legata al cromosoma X** è riportato nella Fig. 4.19.

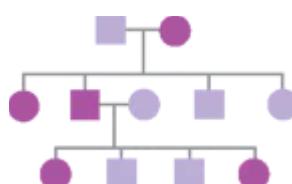


FIGURA 4.19 Albero genealogico di un carattere dominante legato al cromosoma X.

I criteri per riconoscere questo tipo di eredità sono:

- la manifestazione del carattere con ugual frequenza nei maschi e nelle femmine;
- la trasmissione della malattia da un maschio affetto a tutte le figlie femmine (che quindi saranno affette) e a nessun figlio maschio (*ricordarsi che i figli maschi ricevono dalla madre il cromosoma X e dal padre il cromosoma Y!*). Ne consegue che un maschio affetto con un gene mutato sul cromosoma X non potrà trasmettere la malattia ai figli maschi;
- la trasmissione della malattia da una donna affetta sia ai figli maschi che alle figlie femmine con ugual probabilità;
- l'assenza di trasmissione padre-figlio maschio.

I **caratteri legati al cromosoma Y** sono trasmessi di padre in figlio (Fig. 4.20).

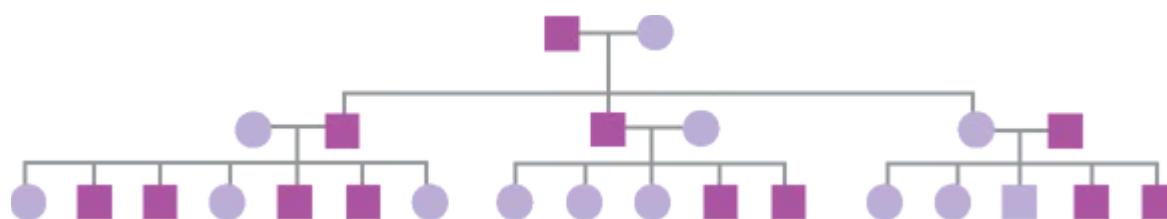


FIGURA 4.20 Albero genealogico di un carattere legato al cromosoma Y.

Si tratta quindi di una **trasmissione oloandrica**⁷. Nonostante siano quindi molto facili da riconoscere, non vi sono segnalazioni attendibili di questi caratteri, a parte il già citato gene *SRY*.

⁷ Dal greco, “solo nei maschi”.

4.4.5 • Mappe cromosomiche

I singoli cromosomi di una cellula differiscono tra loro per forma e dimensione. La posizione del **centromero** (restringimento del cromosoma importante per il corretto comportamento dei cromosomi durante la divisione cellulare) determina la **forma del cromosoma** (Fig. 4.21).

Il cromosoma può essere *metacentrico* (centromero circa al centro del cromosoma; i due bracci del **cromosoma**, cioè le due parti in cui è diviso longitudinalmente il cromosoma, sono circa della stessa lunghezza), *sub-metacentrico* (un braccio del cromosoma è più lungo dell'altro), *acrocentrico* (un braccio molto lungo e uno molto corto su cui si osserva un “rigonfiamento” detto **satellite**) o *telocentrico* (centromero situato ad una estremità). **Attenzione:** nella specie umana, non vi sono cromosomi telocentrici! Cromosomi con la stessa forma possono avere dimensioni diverse: vi sono, ad esempio, i cromosomi grandi e piccoli acrocentrici.

L'insieme di tutti i cromosomi metafasici di una cellula ovvero il numero e la morfologia dei cromosomi costituisce il **cariotipo** o **mappa cromosomica**. La branca della genetica che studia il cariotipo è la citogenetica. I cromosomi sono osservabili, effettuando delle analisi cromosomiche, durante la mitosi, in particolare durante la *metafase* della mitosi, perché si trovano nello stato di maggiore condensazione⁸.

⁸ Occorre ricordare che, durante il ciclo cellulare, vi sono **cicli di condensazione e decondensazione della cromatina**. Durante l'interfase, essa è decondensata (e quindi i cromosomi non sono osservabili nella loro morfologia), mentre durante la mitosi, la cromatina si spiralizza (si condensa), rendendo in tal modo osservabili i cromosomi (§ 4.5.7).

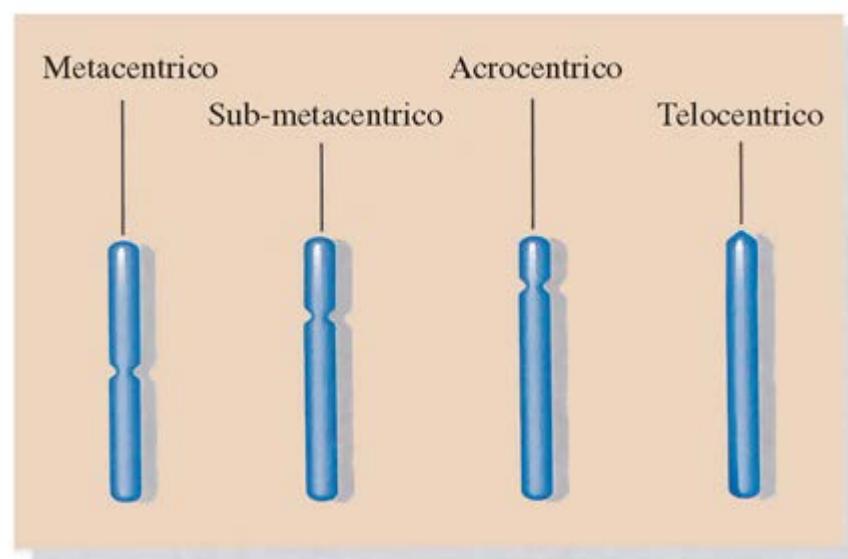


FIGURA 4.21 Morfologia dei cromosomi eucariotici: in base alla posizione del centromero, i cromosomi possono essere classificati come metacentrici, sub-metacentrici, acrocentrici e telocentrici. Nell'uomo, non vi sono cromosomi telocentrici.

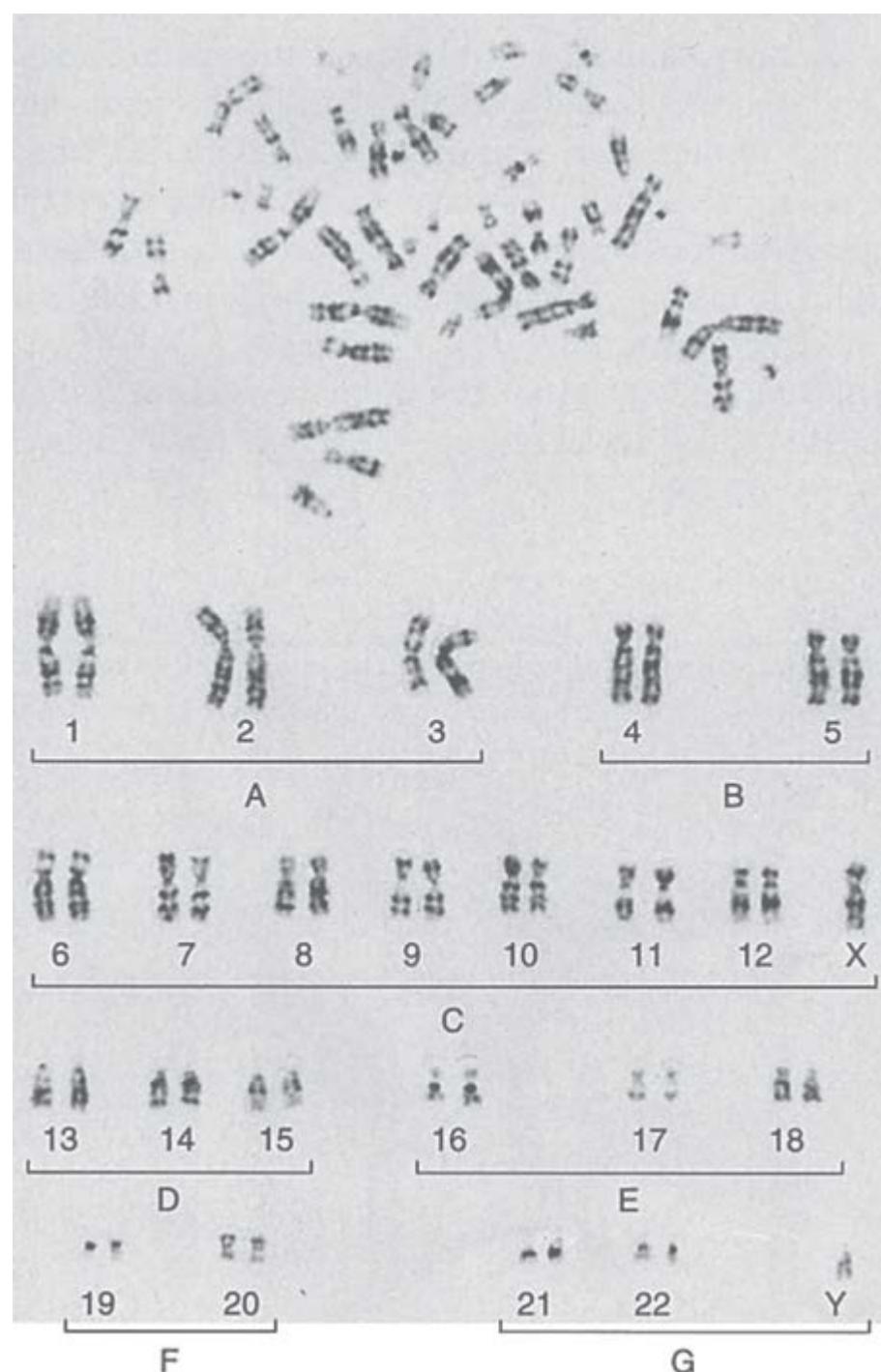


FIGURA 4.22 Cariotipo di una cellula umana maschile normale. Nella parte alta della figura, è riportata la fotografia di una piastra metafasica, osservata al microscopio ottico. Nella parte bassa della figura, è riportata la ricostruzione del cariotipo, con i cromosomi omologhi appaiati. Attualmente, questa operazione viene effettuata con un analizzatore di immagini computerizzato; fino a qualche anno fa, la ricostruzione del cariotipo richiedeva molto lavoro, perché i singoli cromosomi venivano ritagliati dalla fotografia (come quella in alto nella figura) e incollati su un cartoncino. Notare come i cromosomi possono avere la stessa forma, ma dimensioni diverse (confronta i cromosomi grandi acrocentrici del gruppo D con i cromosomi piccoli acrocentrici del gruppo G). Notare, inoltre, il bandeggio caratteristico di ciascun cromosoma e la differenza di forma e di dimensione tra il cromosoma X e il cromosoma Y.

Ricordarsi che i cromosomi si osservano con il microscopio ottico! Nella Figura 4.22 è riportato il cariotipo di una cellula umana maschile normale. Si osservano 46 cromosomi: 2 copie per ciascuno dei 22 *autosomi* e 1 paio di *cromosomi sessuali* (X e Y). Per

convenzione, i cromosomi sono disposti in ordine decrescente secondo la dimensione e la posizione del centromero ed i cromosomi sono divisi in gruppi (dalla A alla G) e numerati in ordine progressivo. I cromosomi sono stati colorati secondo una **tecnica di colorazione dei cromosomi**, chiamata **bandeggio**: particolari trattamenti (ad es, calore debole o enzimi proteolitici⁹) e successiva colorazione dei cromosomi determinano la formazione di bande chiare e scure lungo ciascun cromosoma. Il pattern di bandeggio è caratteristico per ciascun cromosoma e riproducibile. Questo consente di distinguere tra loro i cromosomi e quindi di studiare *anomalie di numero o di struttura dei cromosomi (mutazioni genomiche e mutazioni cromosomiche)*.

⁹ Gli **enzimi proteolitici** sono gli enzimi che digeriscono le proteine.

Con l'analisi del cariotipo non si possono osservare le mutazioni geniche!

Per effettuare un'**analisi cromosomica**, bisogna prelevare dall'organismo cellule somatiche che siano in grado di dividersi e quindi di andare incontro a mitosi. Tutte le cellule somatiche si prestano, *tranne* i globuli rossi, perché non hanno nucleo! In genere, vista la facilità del prelievo, i preparati cromosomici vengono allestiti da cellule del sangue¹⁰. Le cellule, dopo essere state stimolate *in vitro* a crescere e a dividersi, vengono trattate con una sostanza che si chiama *colchicina*, che le blocca in metafase della mitosi. Successivamente, le cellule vengono poste in una *soluzione ipotonica* (§ 2.5.3) che le fa rigonfiare, in modo che i cromosomi possano essere facilmente osservabili. Le cellule vengono quindi fissate, poste su un vetrino, colorate (bandeggio G o Q¹¹), analizzate al microscopio ottico e infine fotografate per la ricostruzione del cariotipo.

¹⁰ Sono i linfociti T del sangue, sui quali viene eseguita l'analisi.

¹¹ Si ottiene il bandeggio G oppure il bandeggio Q, a seconda che i cromosomi siano stati colorati con il colorante Giemsa oppure con il colorante fluorescente Quinacrina.

4.5 • Genetica molecolare

4.5.1 • Dogma centrale della biologia

Il DNA è il materiale genetico delle cellule e quindi degli organismi. Uno dei primi esperimenti in tal senso fu condotto nel 1928 dal medico inglese F. Griffith, che stava lavorando su *Streptococcus pneumoniae* (chiamato anche pneumococco), un batterio che causa la polmonite. Griffith utilizzò due ceppi di questo batterio: uno, il ceppo liscio (S, da *smooth*, cosiddetto perché produce colonie dall'aspetto liscio) che è altamente *virulento* (infettivo); l'altro, il ceppo rugoso (R, da *rough*, cosiddetto perché produce colonie dall'aspetto rugoso) che è *avirulento* (non patogeno). Lo schema dell'esperimento di Griffith è illustrato nella Figura 4.23. La conclusione è che le cellule S uccise al calore avevano trasformato le cellule R, rendendole virulente. Si trattava perciò di identificare il “fattore o principio trasformante”, cioè il materiale sconosciuto capace di passare da una cellula all'altra e di far acquisire caratteristiche nuove alle cellule che lo ricevevano. In altri termini, si trattava di identificare la natura chimica del materiale ereditario.

Ciò fu effettuato nel 1944 da un gruppo di ricerca, composto da Avery, MacLeod e MacCarty, i quali frazionarono gli estratti cellulari dei batteri S uccisi al calore nelle componenti macromolecolari (lipidi, proteine, polisaccaridi e acidi nucleici) e saggiarono singolarmente ciascun componente per verificare se conteneva il principio trasformante. Gli acidi nucleici (non separati in DNA e RNA) risultarono gli unici in grado di trasformare le cellule R in S. La contropresa e l'identificazione del principio trasformante come DNA si ebbero trattando la miscela di acidi nucleici con *nucleasi* (enzimi che degradano gli acidi nucleici). In particolare, i ricercatori usaroni DNAsi (che degrada il DNA, ma non l'RNA) e RNAsi (che degrada l'RNA, ma non il DNA). Trattando con DNAsi, l'attività trasformante veniva persa, mentre trattando con RNAsi l'attività trasformante risultava ancora presente. Questi risultati indicarono che il DNA era il materiale genetico.

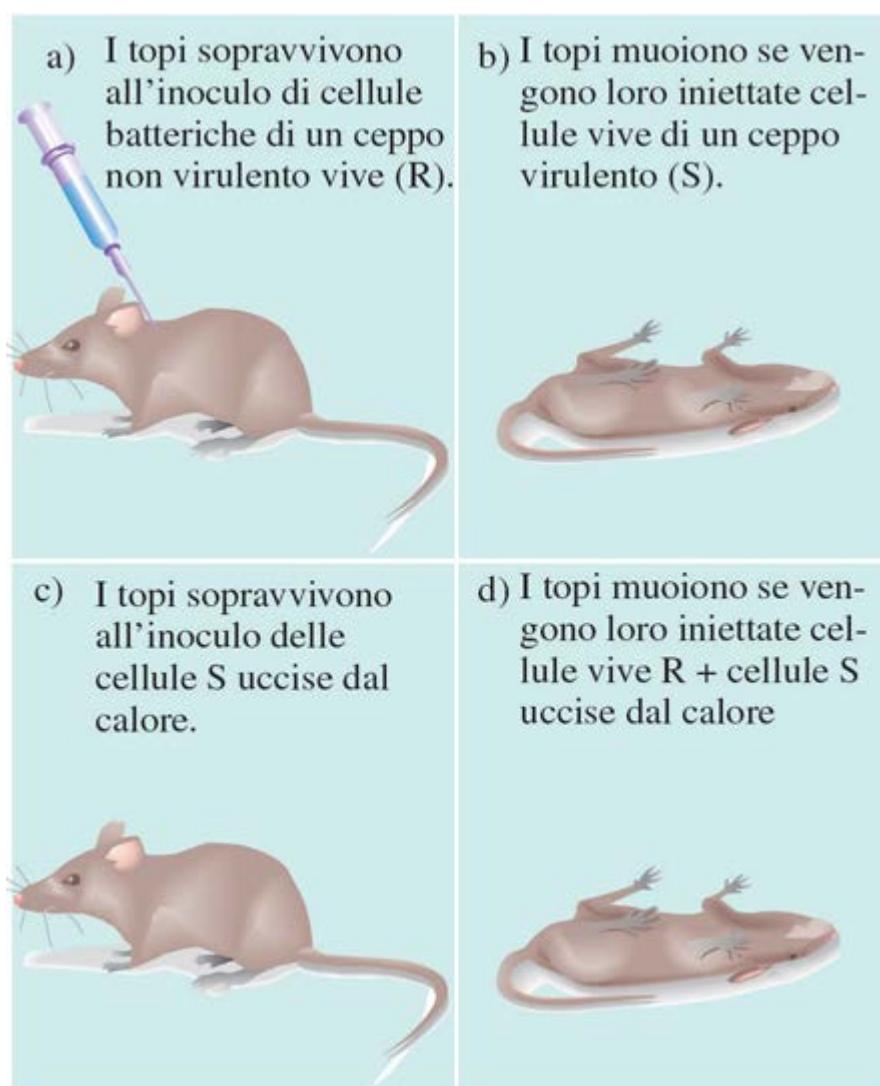


FIGURA 4.23 L'esperimento di trasformazione di Griffith. (a) Topi inoculati con batteri del ceppo R non sviluppano la polmonite. (b) Topi inoculati con batteri del ceppo S sviluppano la polmonite e muoiono. (c) Quando le cellule S sono uccise dal calore prima dell'inoculo nei topi, questi ultimi non sviluppano la polmonite. (d) Quando i topi sono inoculati con una miscela di cellule S uccise dal calore e cellule R vive sviluppano la polmonite e muoiono.

Il dogma centrale della biologia afferma il principio della direzionalità del flusso dell'informazione genetica dal DNA all'RNA e alle proteine (Fig. 4.24). Il DNA, oltre a trasferire l'informazione genetica ad altre molecole di DNA tramite il processo di *replicazione*, agisce come stampo per la sintesi di RNA (processo detto *trascrizione*, § 4.5.9), che, in molti casi, dirige la sintesi di una proteina (processo noto come *traduzione*, § 4.5.13).

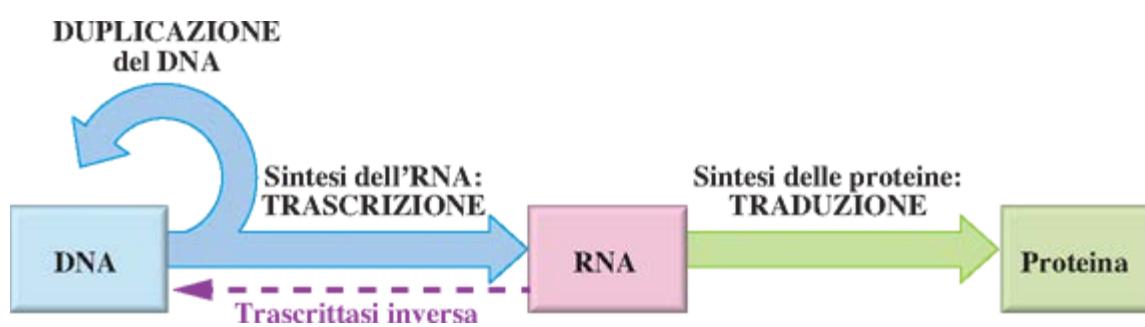


FIGURA 4.24 Il dogma centrale della biologia.

Tale dogma è stato parzialmente rivisto, in quanto è stato scoperto che la prima parte del flusso dell'informazione genetica può essere invertita (ossia dall'RNA al DNA) dall'attività dell'enzima *trascrittasi inversa*, enzima presente nei retrovirus (virus tumorali a RNA). Ciò tuttavia non inficia la validità generale del dogma centrale della biologia, ossia il fatto che l'informazione genetica passa dal DNA alle proteine e non viceversa (ossia l'informazione genetica non passa dalle proteine al DNA!).

L'enzima trascrittasi inversa trova importanti applicazioni in ingegneria genetica (§ 4.8.1).

4.5.2 • DNA

Analogamente alle proteine, anche il **DNA** e l'**RNA** sono *polimeri*, cioè sono costituiti dalla condensazione di molti monomeri, che nel caso degli acidi nucleici sono i **nucleotidi**. I nucleotidi sono uniti tra loro in modo covalente mediante un *legame fosfodiesterico* a formare un filamento polinucleotidico (Fig. 4.25). **Notare** la polarità $5' \rightarrow 3'$ del filamento polinucleotidico!

Il DNA è costituito da due filamenti avvolti a formare una *doppia elica* (Fig. 4.26). I due filamenti sono *antiparalleli* (cioè hanno polarità opposta): un filamento ha direzione $5' \rightarrow 3'$ e l'altro $3' \rightarrow 5'$.

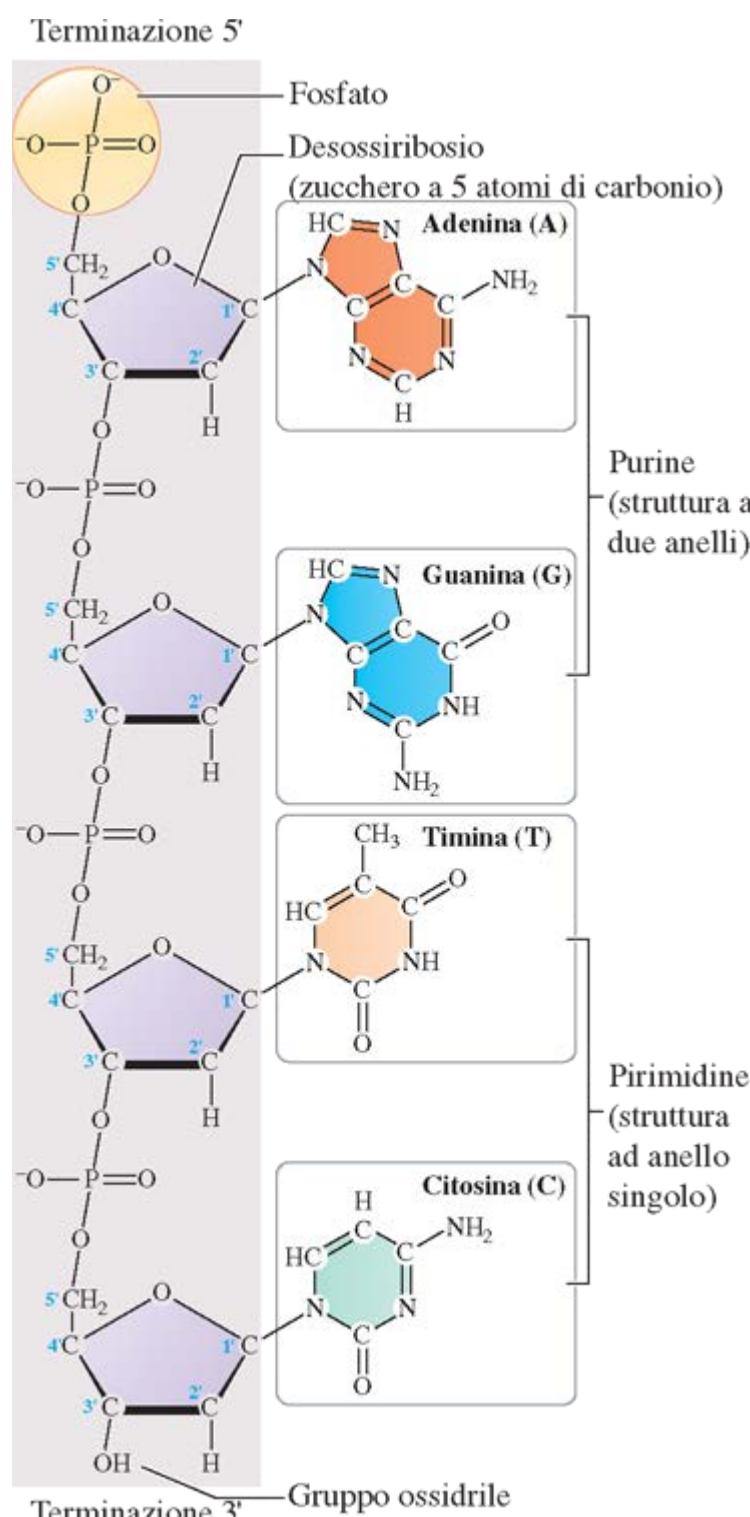


FIGURA 4.25 Un singolo filamento Cemielica) di DNA. Notare il legame fosfodiesterico che unisce nucleotidi adiacenti e la polarità del filamento di DNA, con l'estremità 5' (in alto) e 3' (in basso).

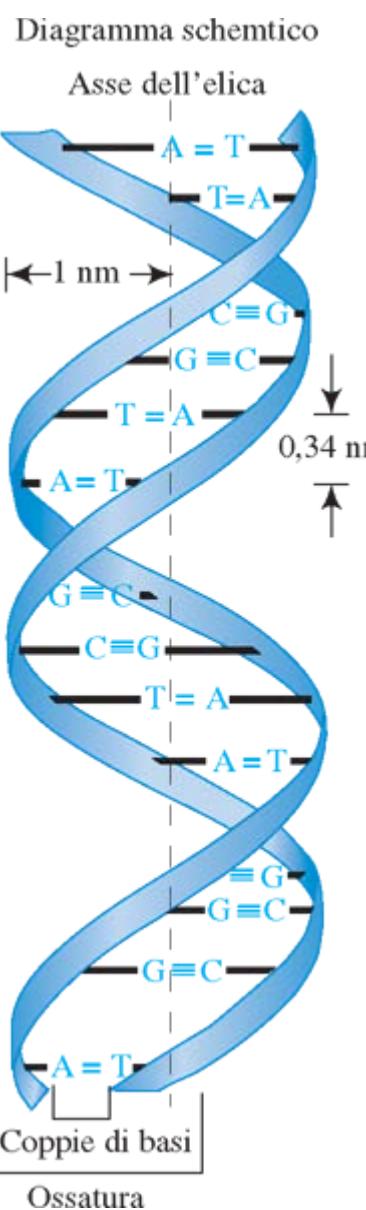
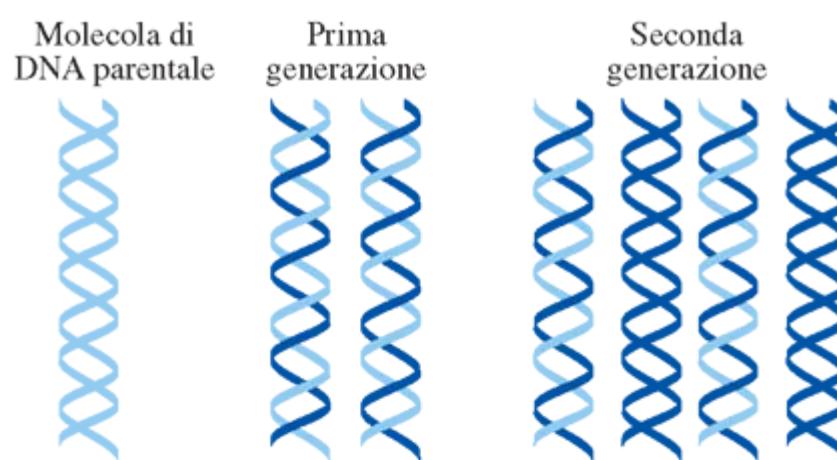
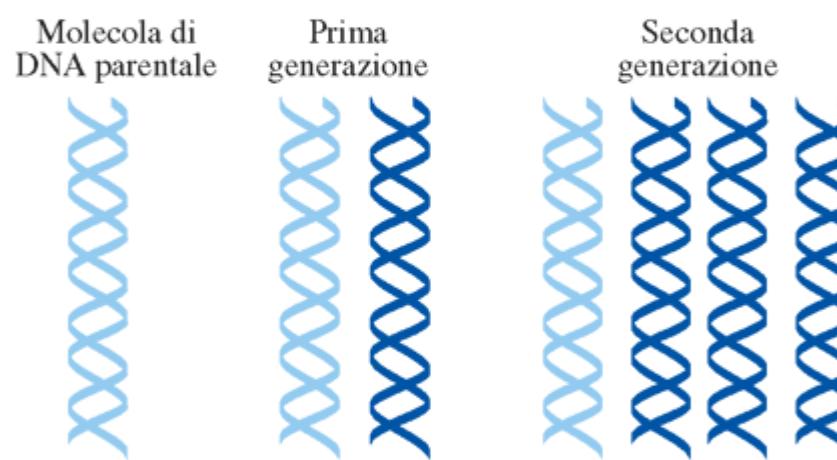


FIGURA 4.26 La struttura a doppia elica del DNA.

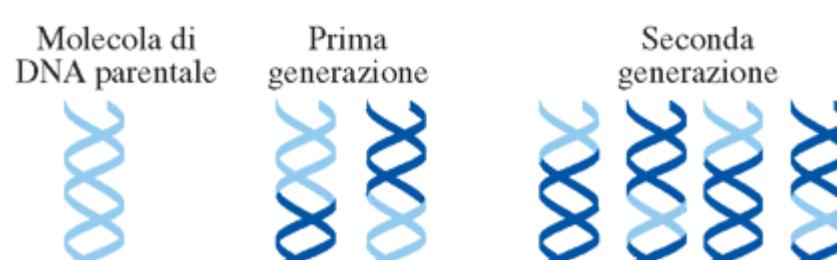
(a) Ipotesi 1: Replicazione semiconservativa



(b) Ipotesi 2: Replicazione conservativa



(c) Ipotesi 3: Replicazione dispersiva



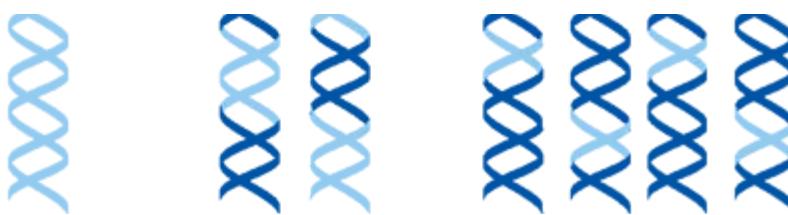


FIGURA 4.27 I tre modelli proposti per la replicazione del DNA. I filamenti della molecola di DNA parentale (DNA originario) sono in colore scuro, quelli neosintetizzati sono più chiari.

La quantità di A è uguale alla quantità di T e così pure la quantità di G è uguale alla quantità di C. In altre parole:

$$A = T \text{ e } G = C \text{ e } A/T = G/C = 1.$$

$$\text{Quindi } (A + G)/(C + T) = 1.$$

A e T sono basi complementari, come pure G e C. Pertanto, se si conosce la quantità di una base, è possibile calcolare la quantità delle altre basi. Ad esempio, se A = 20%, anche T sarà uguale a 20% e insieme A + T costituiranno il 40% delle basi (20% + 20%). G + C devono perciò essere il 60% (100% - 40%) e G costituirà il 30% (60:2) e anche C sarà il 30%.

I due filamenti sono tenuti insieme da legami a idrogeno tra le basi complementari; in particolare, due legami a idrogeno tra adenina (A) e timina (T) e tre tra citosina (C) e guanina (G). Essendo i due filamenti complementari, ne consegue che, nota la sequenza di basi su un filamento, è automaticamente nota la sequenza di basi sull'altro filamento.

4.5.3 • Duplicazione del DNA



La **duplicazione** (detta anche **replicazione**) del DNA è il processo che porta alla formazione di nuove molecole di DNA. Ciascuno dei due filamenti di DNA funge da stampo per la sintesi del filamento complementare, rispettando le regole di appaiamento delle basi (A con T e C con G). Tuttavia, in teoria, la duplicazione del DNA può avvenire secondo *tre modelli di replicazione* (Fig. 4.27). Secondo il modello di **replicazione semiconservativa**, le due molecole "figlie", prodotte a partire dalla molecola di DNA originario (detta anche molecola "madre" o parentale), sarebbero costituite ciascuna da un filamento vecchio (DNA originario) e un filamento di nuova sintesi (Fig. 4.27a). Secondo il modello di **replicazione conservativa**, le due molecole "figlie" sarebbero costituite una da entrambi i filamenti parentali e l'altra da entrambi i filamenti di nuova sintesi (Fig. 4.27b). Secondo il modello di **replicazione dispersiva**, le due molecole "figlie" sarebbero costituite entrambe da una successione di frammenti di DNA vecchio e nuovo (Fig. 4.27c).

L'esperimento di Meselson e Stahl (1958) ha dimostrato che la replicazione è di tipo semiconservativo (Fig. 4.28).

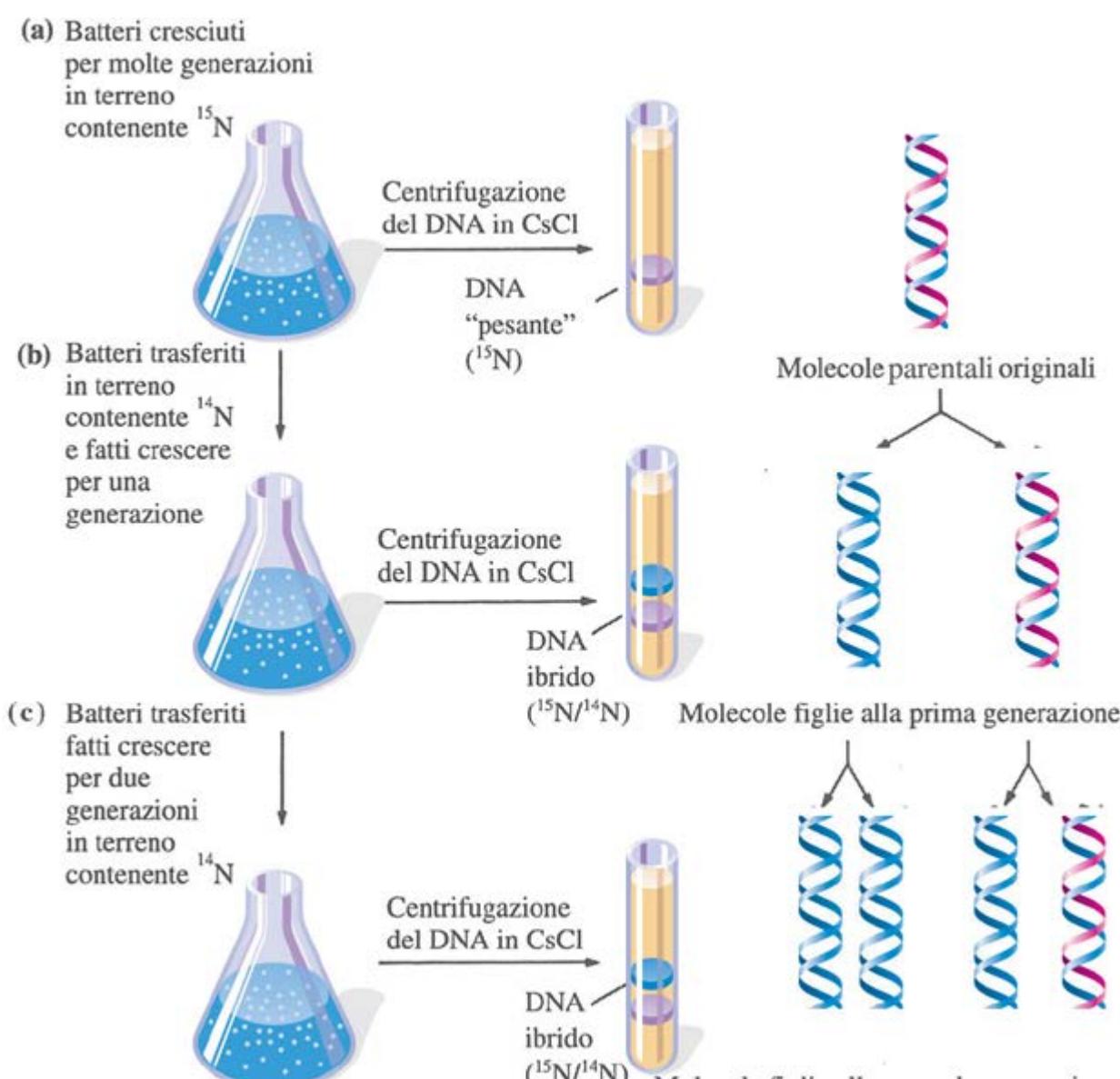


FIGURA 4.28 Esperimento di Meselson e Stahl. Questo esperimento dimostra che il DNA si replica in modo semiconservativo. (a) I batteri furono fatti crescere per molte generazioni in un terreno di coltura contenente ^{15}N (azoto pesante). In questo modo, il DNA incorpora in entrambi i filamenti ^{15}N e alla centrifugazione in CsCl (cloruro di cesio) esso risulta "pesante". (b) I batteri, il cui DNA era stato "marcato" con ^{15}N , furono quindi trasferiti in un terreno contenente ^{14}N (azoto leggero). ^{14}N e ^{15}N sono due isotopi dell'azoto; ^{14}N è l'isotopo normale ("leggero") e ^{15}N è l'isotopo a densità maggiore ("pesante", ma non radioattivo!). Dopo la crescita dei batteri per una generazione in un terreno con ^{14}N , il DNA fu estratto e centrifugato in CsCl. Queste molecole di DNA (ovvero, le cosiddette molecole "figlie" della prima generazione) risultarono avere una densità intermedia tra quella delle molecole pesanti contenente solo ^{15}N e quella delle molecole leggere contenente solo ^{14}N . Il DNA era pertanto "ibrido" ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$). Questo risultato escludeva l'ipotesi conservativa della replicazione del DNA (vedi Fig. 4.27b) ed era compatibile con le ipotesi semiconservativa o dispersiva della replicazione del DNA. (c) Dopo la crescita dei batteri per due generazioni in un terreno con ^{14}N , il DNA fu nuovamente estratto e centrifugato in CsCl. Si osservarono due bande di DNA: una corrispondente al DNA leggero ($^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$) e l'altra al DNA ibrido ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$). Questo risultato escludeva l'ipotesi dispersiva della replicazione del DNA (in questo caso, era attesa una sola banda di DNA a densità intermedia) e confermava invece l'ipotesi semiconservativa.



A livello molecolare, la replicazione del DNA è un processo complesso, dove intervengono molti enzimi (Fig. 4.29). La sintesi di DNA è catalizzata dall'enzima **DNA polimerasi** che presenta due caratteristiche: (1) aggiunge nucleotidi in direzione $5' \rightarrow 3'$ e (2) non può iniziare la sintesi di DNA *ex novo*, ma richiede un'estremità $3' \text{ OH}$ di un nucleotide già esistente per poter aggiungere il nucleotide successivo. La cellula sintetizza pertanto, tramite un enzima detto **primasi**, un *primer a RNA* (un primer è un corto frammento a singolo filamento, detto anche *innesco*, che fornisce l'estremità $3' \text{ OH}$ necessaria alla DNA polimerasi). Poiché la DNA polimerasi allunga il filamento in direzione $5' \rightarrow 3'$, ne consegue che un filamento di nuova sintesi (detto **filamento guida** o *filamento leading*) è sintetizzato in modo continuo (cioè senza interruzioni) nella direzione di avanzamento della **forca di replicazione**, mentre l'altro filamento di nuova sintesi (**filamento in ritardo** o *filamento lagging*) è sintetizzato in modo discontinuo (cioè a frammenti) in direzione opposta alla direzione di avanzamento della forca replicativa. Questi frammenti si chiamano **frammenti di Okazaki** (dal nome dello scopritore). La sintesi di ogni frammento di Okazaki inizia quindi con un primer a RNA. I primer a RNA vengono successivamente rimossi, gli spazi lasciati vuoti riempiti con nuovo DNA ed i frammenti vengono saldati dalla **DNA ligasi**.

Altre proteine coinvolte nella replicazione del DNA comprendono le **topoisomerasi** (che impediscono la formazione di grovigli), la **DNA elicasi** (che srotola la doppia elica consentendo la separazione dei due filamenti di DNA, in quanto rompe i legami idrogeno tra le basi azotate), le **proteine SSBP** (da *single strand binding proteins*) (che si legano al DNA a singolo filamento e lo mantengono disteso per essere copiato). Nel corso della replicazione, entra in funzione anche un meccanismo di **correzione di bozze**, basato sulla capacità della DNA polimerasi di rimuovere e sostituire i nucleotidi introdotti con appaiamenti errati.

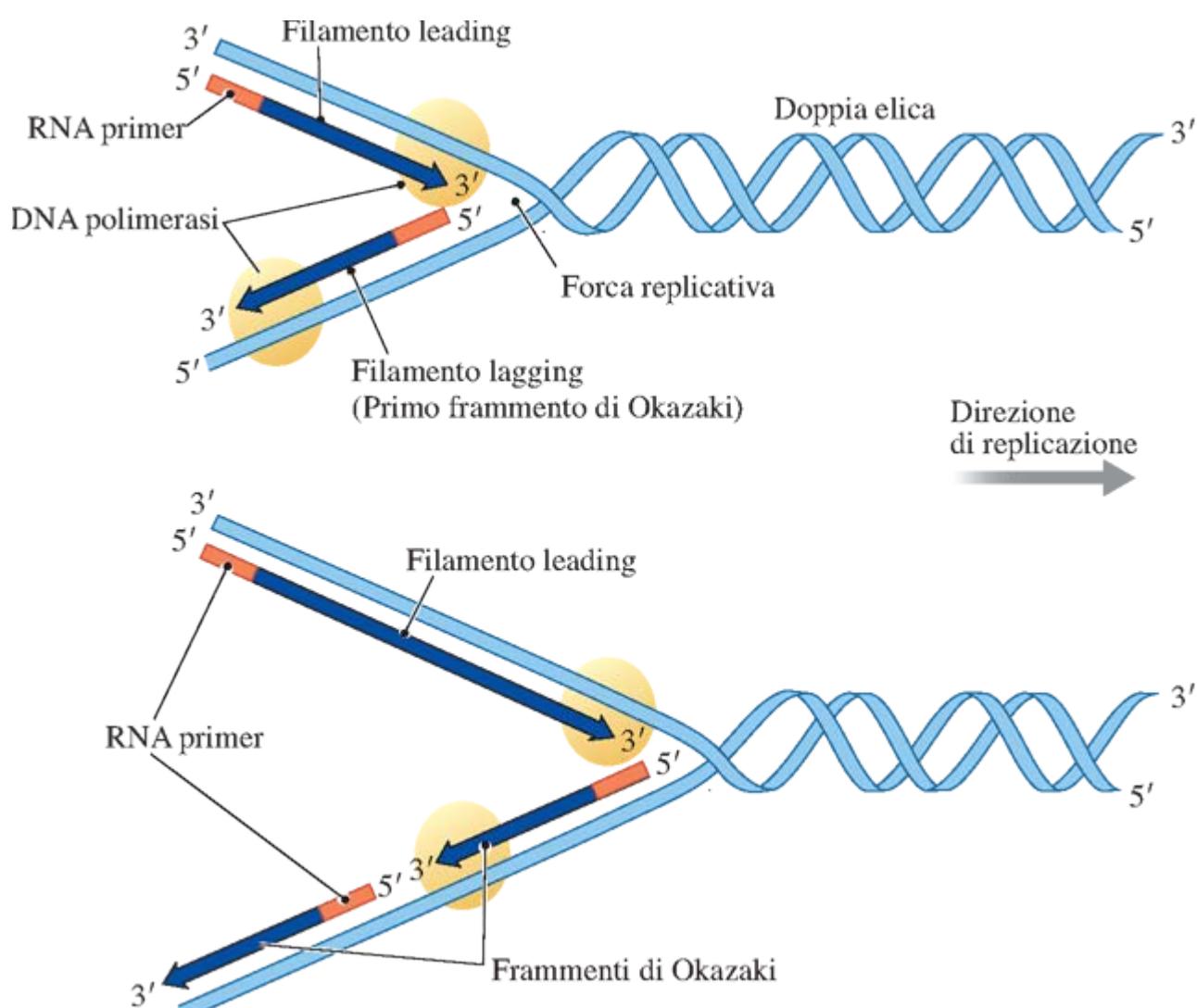


FIGURA 4.29 La replicazione del DNA a livello molecolare.

Tempo

Origin delle unità di replicazione

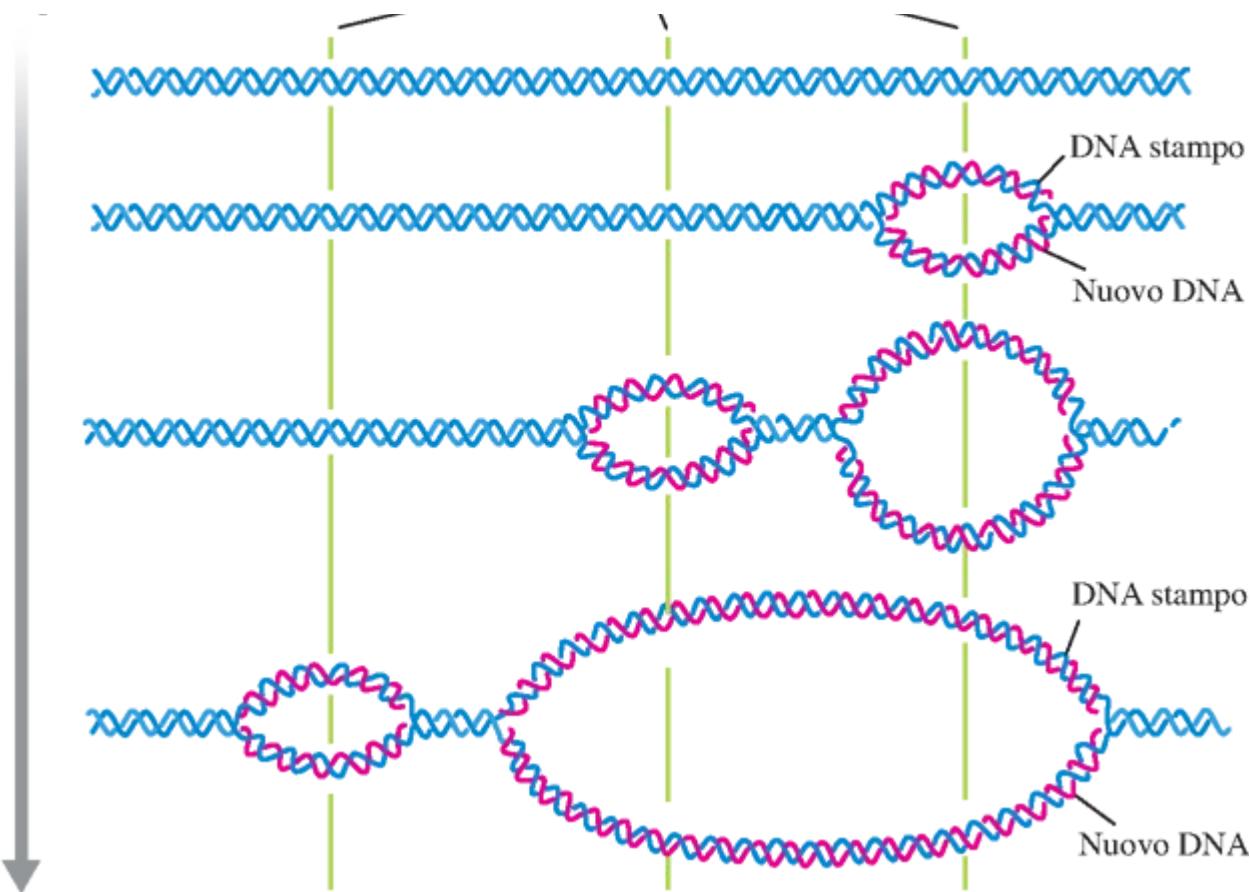


FIGURA 4.30 I repliconi. Ogni cromosoma eucariotico è costituito da numerose unità di replicazione o repliconi. Notare le bolle di replicazione.

Nei batteri, la replicazione del DNA inizia in un unico punto (detto **origine della replicazione**) e da lì avanza in entrambe le direzioni (si dice che la replicazione è *bidirezionale*). Negli eucarioti, invece, la replicazione inizia in corrispondenza di numerosi punti, che costituiscono delle unità di replicazione (dette **repliconi**), in ciascuno dei quali la replicazione procede in modo bidirezionale formando le cosiddette bolle di replicazione (Fig. 4.30). L'esistenza di origini multiple della replicazione negli eucarioti, ossia di più punti in cui la sintesi di DNA può avvenire contemporaneamente, è un meccanismo per replicare la grande quantità di DNA di una cellula eucariotica in un piccolo intervallo di tempo.

Negli eucarioti, la replicazione del DNA avviene durante la fase S del ciclo cellulare (§ 2.7.1)!

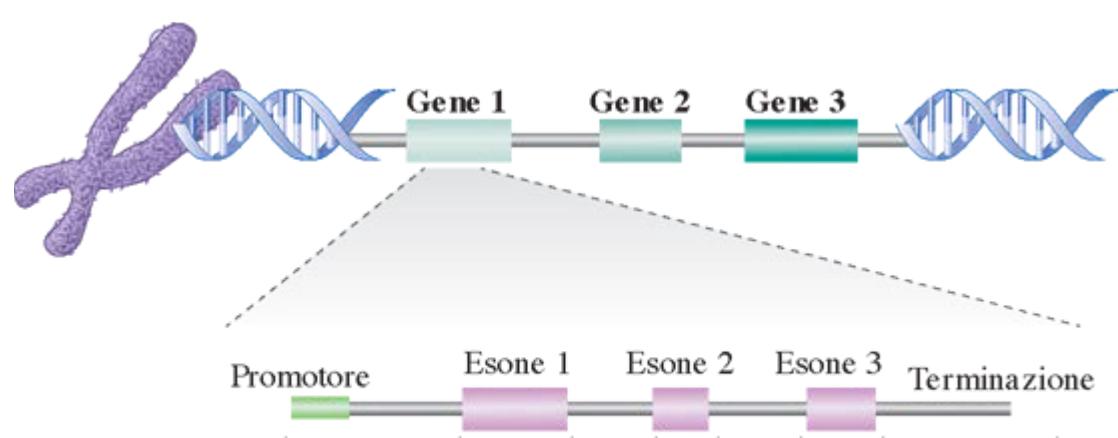
Le estremità del cromosoma eucariotico, note come **telomeri**, si accorciano un po'ad ogni divisione cellulare, perché la DNA polimerasi è incapace di completare la replicazione quando raggiunge l'estremità del DNA sul filamento ritardato (Fig. 4.29). I telomeri possono essere allungati da uno speciale enzima, detto **telomerasi**¹², presente tipicamente nelle cellule che si dividono un numero illimitato di volte, inclusi gli organismi unicellulari e le cellule tumorali. È stato suggerito che la progressiva perdita di DNA telomerico possa contribuire al fenomeno dell'**invecchiamento cellulare** (i telomeri si accorciano sempre più, finché la cellula muore).

¹² La telomerasi è una combinazione di proteine e RNA.

4.5.4 • DNA e geni

Un **gene** può essere definito come una sequenza di nucleotidi che porta l'informazione necessaria per produrre una specifica proteina o un RNA. Nella maggior parte dei casi, un gene eucariotico è costituito da una successione di tratti codificanti amminoacidi (**esoni**) e tratti non codificanti (**introni**) (Fig. 4.31). Nei geni batterici, invece, gli introni non sono presenti.

Altri elementi importanti per la funzionalità di un gene sono il promotore e il terminatore, che segnano rispettivamente l'inizio e il termine di un gene (Fig. 4.31).



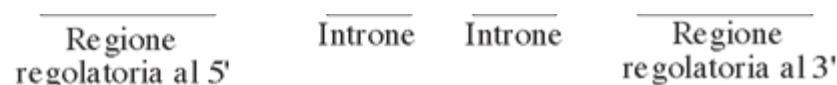


FIGURA 4.31 Struttura di un gene eucariotico. Notare le varie parti del gene: esoni, introni, promotore e terminatore.

4.5.5 • Ipotesi un gene-un enzima

Beadle e Tatum nel 1941 fecero esperimenti con la muffa del pane *Neurospora*, per verificare se fossero i geni a controllare la sintesi degli enzimi. Essi formularono l'ipotesi che un particolare gene è responsabile della sintesi di un determinato enzima (**ipotesi un gene-un enzima**). Questo loro contributo ricevette il premio Nobel nel 1958. Questa ipotesi fu in seguito modificata in un “*gene-una proteina*”, perché non tutte le proteine sono enzimi. Inoltre, poiché le proteine possono essere costituite da più di una subunità (ossia da più catene polipeptidiche), questa ipotesi venne modificata in “*un gene-una catena polipeptidica*”.

4.5.6 • Il DNA dei procarioti

I batteri contengono un unico **cromosoma**, costituito da una molecola di DNA circolare (§ 2.4.1). Diversamente dai cromosomi eucariotici, il DNA batterico ha poche proteine associate. Nel citoplasma di una cellula batterica possono essere presenti anche i **plasmidi**, piccole molecole di DNA circolari, che sono in grado di replicarsi indipendentemente dal DNA del cromosoma batterico e che spesso portano geni che conferiscono resistenza agli antibiotici. I plasmidi sono usati in ingegneria genetica quali *vettori* (§ 4.8.1).

4.5.7 • Il cromosoma degli eucarioti

Nelle cellule eucariotiche, le molecole di DNA sono molto lunghe (ad es., il DNA contenuto nel nucleo di una cellula somatica umana è lungo circa 2 metri!) e devono quindi essere impaccate in strutture altamente organizzate, per poter essere contenute in uno spazio piccolo.

I cromosomi eucariotici presentano *diversi livelli di organizzazione* (Fig. 4.32). La doppia elica di DNA si associa a proteine basiche, dette **istoni**, per formare i **nucleosomi**. Si ottiene in tal modo la tipica struttura a *collana di perle*. I nucleosomi, che sono il primo livello di questo *processo di spiralizzazione del DNA*, si impaccano progressivamente e conseguentemente il DNA si accorcia. Le spirali di DNA si ripiegano a formare anse e le anse, a loro volta, si spiralizzano ulteriormente a formare il *cromosoma*. Le anse sono tenute insieme da un'impalcatura di proteine non istoniche dette “**scaffold**” proteico. Oltre agli istoni, al DNA sono associate anche proteine non-istoniche (proteine diverse dagli istoni).

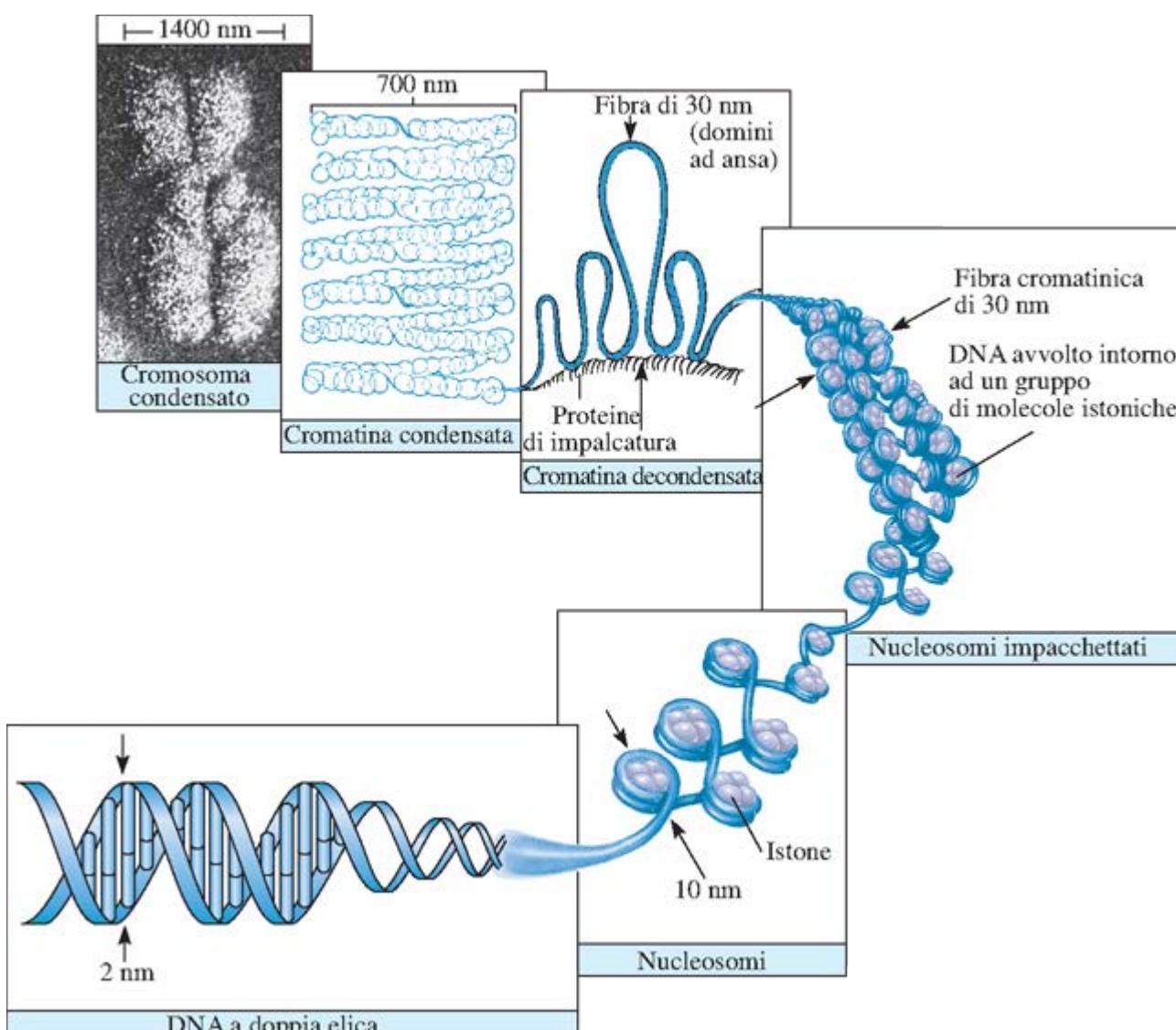


FIGURA 4.32 Livelli di organizzazione di un cromosoma eucariotico. Notare i nucleosomi, costituiti dalla molecola di DNA che si avvolge intorno a un “rocchetto” di istoni (proteine basiche).

Si definisce **cromatina** il complesso del DNA e delle proteine ad esso associate che costituiscono il **cromosoma**. La chromatina va incontro a *cicli di condensazione e decondensazione della chromatina* (§ 4.4.5). Durante la divisione cellulare è visibile sotto forma di strutture, dette *cromosomi*. La chromatina è suddivisibile in **eucromatina** (chromatina che manifesta l'alternanza di condensazione e decondensazione durante il ciclo cellulare e che è trascritta attivamente e che quindi contiene geni che vengono espressi) ed **eterocromatina** (chromatina che rimane generalmente condensata durante tutto il ciclo cellulare e che è trascrizionalmente inattiva). L'eterocromatina, a sua volta, viene suddivisa in *eterocromatina costitutiva* (chromatina che è sempre eterocromatica in tutte le cellule e in ogni momento: un esempio è la chromatina dei *centromeri*) ed *eterocromatina facoltativa* (chromatina che non sempre è eterocromatica, ma che varia nei diversi stadi dello sviluppo: un esempio è il **corpo di Barr**, che rappresenta uno dei due cromosomi X inattivato nelle cellule somatiche delle femmine di mammifero; § 4.4.4).

Sorprendentemente, solo una piccola frazione (circa il 2%) del DNA eucariotico codifica proteine. Il rimanente 98% del DNA sembra essere in eccesso e la sua funzione non è ancora nota. Esso è costituito da un gran numero di *sequenze ripetute*.

4.5.8 • RNA

L'RNA costituisce l'altro acido nucleico. Vi sono tre differenze strutturali tra RNA e DNA, illustrate nella Fig. 4.33.

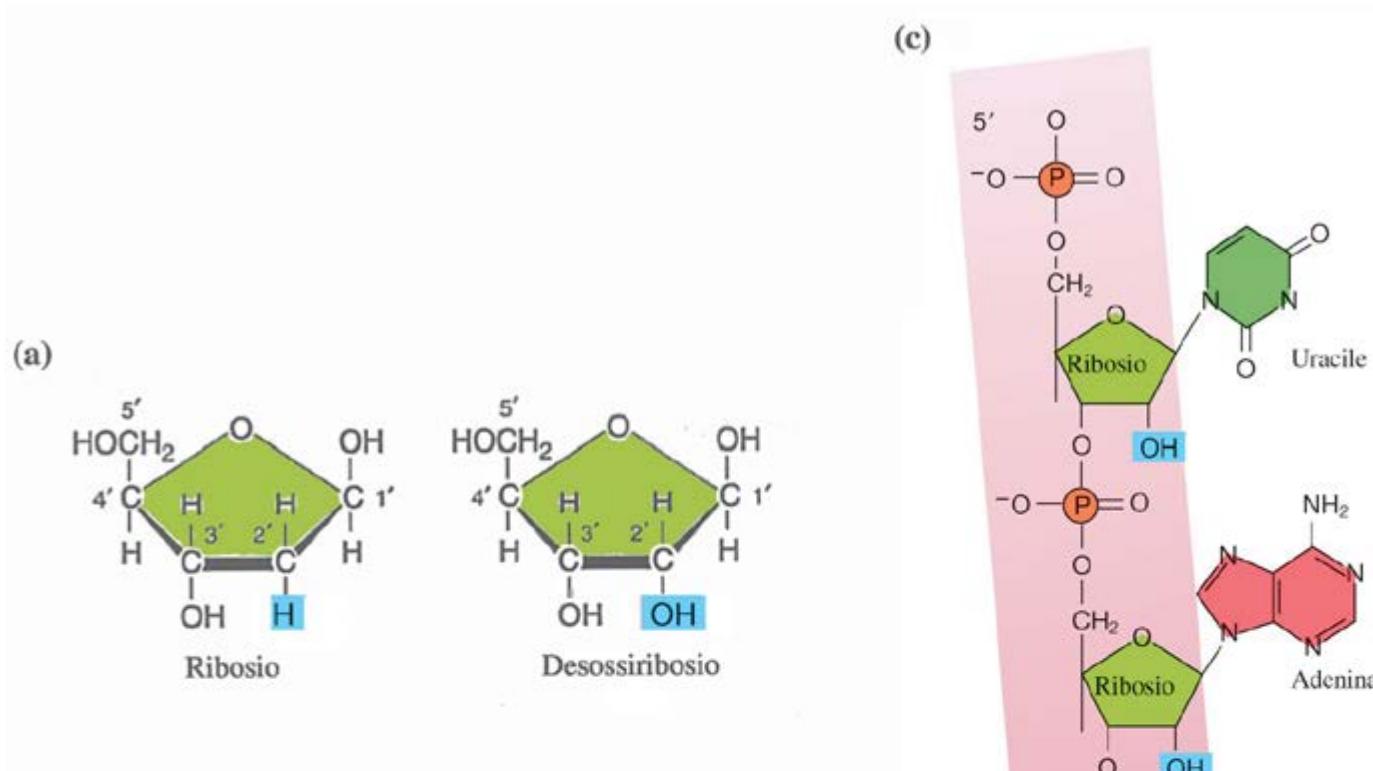
4.5.9 • Trascrizione

La **trascrizione** è il processo di *sintesi di RNA* (rRNA, tRNA o mRNA). Le molecole di RNA prodotte sono complementari al filamento di DNA che funge da stampo (Fig. 4.34). La trascrizione è effettuata dall'enzima **RNA polimerasi**¹³, che copia in direzione 5' → 3' il filamento di DNA stampo secondo le consuete regole di appaiamento delle basi (*tenere presente che la base A del DNA si appaia con la base U nell'RNA*). Sia nei procarioti che negli eucarioti, la **RNA polimerasi** si lega inizialmente al **promotore**¹⁴ di un gene (§ 4.5.4 e Fig. 4.31), che l'enzima riconosce come inizio del gene e che determina quale dei due filamenti di DNA sarà trascritto e il punto da cui inizia la trascrizione. La trascrizione vera e propria inizia dopo il promotore (il promotore non viene trascritto); l'enzima RNA polimerasi "apre" la doppia elica di DNA e catalizza la sintesi di RNA, legando tra loro i nucleotidi dell'RNA e formando quindi una *catena a singolo filamento di RNA*. Nella trascrizione, a differenza della replicazione, viene copiato uno solo dei due filamenti di DNA. Quando ha copiato tutto il gene, l'enzima trova una particolare sequenza di basi, detta **terminatore**¹⁵, che segnala la fine del gene. Si ha quindi il distacco della RNA polimerasi dal gene e dalla molecola di RNA neosintetizzata e i due filamenti di DNA si riappaiano.

¹³ Nei procarioti, un'unica RNA polimerasi sintetizza tutti i tipi di RNA. Negli eucarioti, invece, esistono tre RNA polimerasi: la RNA polimerasi I, II e III, che sintetizzano, rispettivamente l'rRNA, l'mRNA e il tRNA.

¹⁴ Sono stati identificati i segnali che funzionano da inizio della trascrizione. Si tratta di sequenze nucleotidiche evolutivamente conservate nei promotori di geni diversi, tra cui il **TATA box** (cosiddetto perché ricco in T ed A) trovato nei promotori dei geni sia procariotici che eucariotici. Nel riconoscimento dell'inizio di un gene intervengono anche proteine, dette fattori di trascrizione (TF, transcription factors).

¹⁵ La terminazione della trascrizione è segnalata non solo da specifiche sequenze di basi (terminatori), ma in questo processo intervengono anche fattori proteici, detti fattori di terminazione.



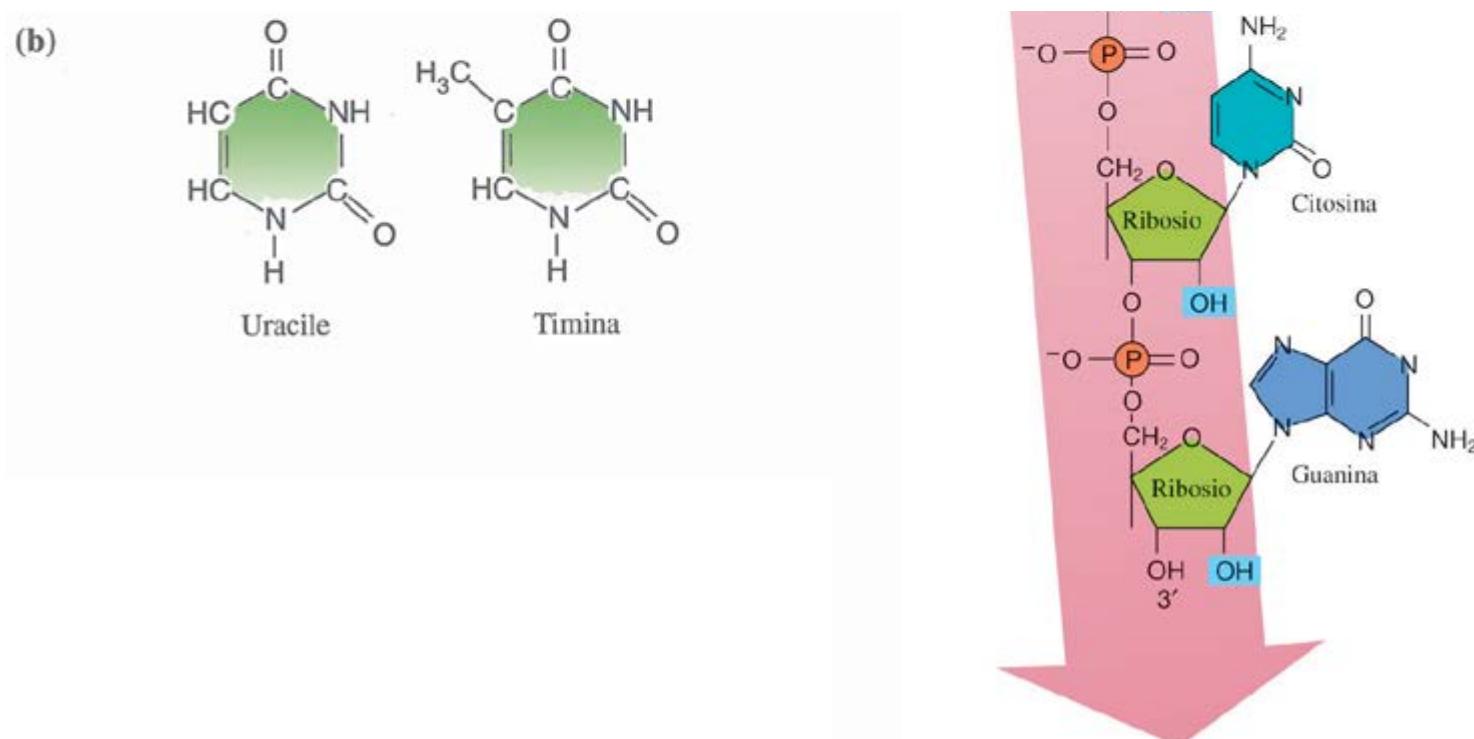


FIGURA 4.33 Differenze strutturali tra RNA e DNA. (a) Lo zucchero dell'RNA è il ribosio, mentre quello del DNA è il desossiribosio. (b) L'uracile dell'RNA sostituisce la timina del DNA. (c) L'RNA è a singolo filamento, mentre il DNA è a doppio filamento.

Per ottenere un elevato livello di trascrizione, possono essere necessari anche elementi di DNA situati distanti dal promotore del gene, detti **enhancer** (intensificatori). Esistono anche sequenze nucleotidiche che reprimono la trascrizione, dette **silencer**.

In una cellula, vengono sintetizzati tanti tipi di mRNA, quante sono le proteine da produrre.

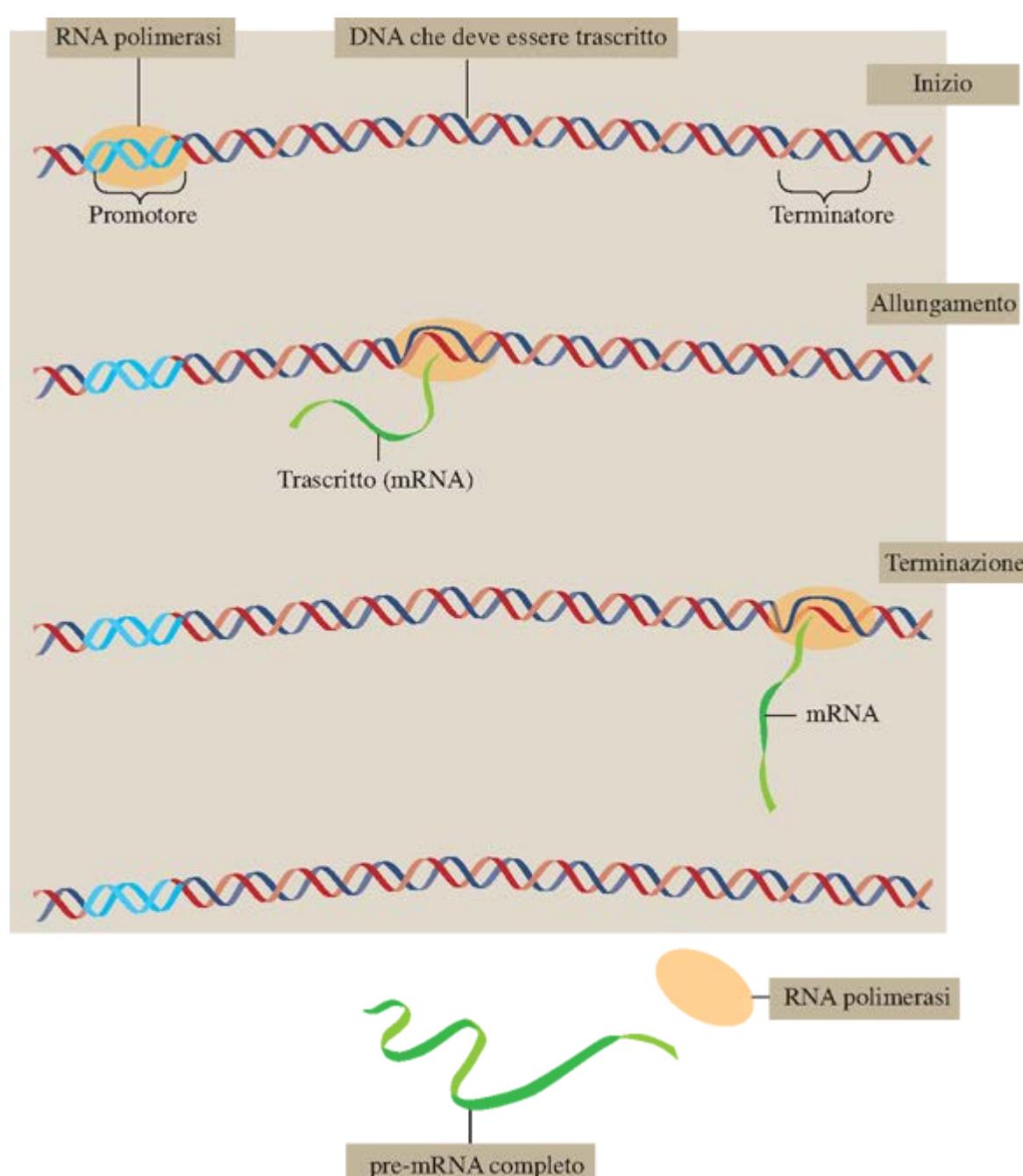


FIGURA 4.34 Il processo della trascrizione.

4.5.10 • Maturazione dell'RNA



Nei procarioti, l'mRNA neosintetizzato viene subito tradotto in proteina. In altri termini, i processi di trascrizione e di traduzione del messaggio sono accoppiati spazialmente e temporalmente. Negli eucarioti, invece, trascrizione e traduzione sono separate sia nello spazio sia nel tempo. La sintesi di RNA avviene nel nucleo e la sintesi delle proteine nel citoplasma. Inoltre, l'mRNA viene modificato prima di lasciare il nucleo. Questo processo di **maturazione dell'mRNA** eucariotico consiste nell'aggiunta di un *cappuccio* (fenomeno del *capping*)¹⁶ e di una "coda"¹⁷, rispettivamente al 5' e al 3' dell'mRNA e nella rimozione degli introni (processo noto come **splicing** o taglio degli introni e ricucitura degli esoni) (Fig. 4.35). Il taglio degli introni deve essere molto preciso. Lo splicing è effettuato dallo **spliceosoma**, un complesso costituito da proteine e **piccoli RNA nucleari**¹⁸, che si trova nel nucleo. L'mRNA prima del processo di maturazione, ovvero l'mRNA eucariotico appena trascritto, è detto *pre-mRNA*; dopo le modificazioni è noto come **mRNA maturo**.

¹⁶ Il cappuccio è costituito da un nucleotide guanosina modificato.

¹⁷ La "coda" è costituita da una serie di nucleotidi che portano come base la A, aggiunti all'estremità 3' dell'mRNA da parte di un enzima detto poliA polimerasi. Questa coda si chiama pertanto anche *coda di poliA*.

¹⁸ Questi piccoli RNA sono noti come **snRNA** (*small nuclear RNA*).

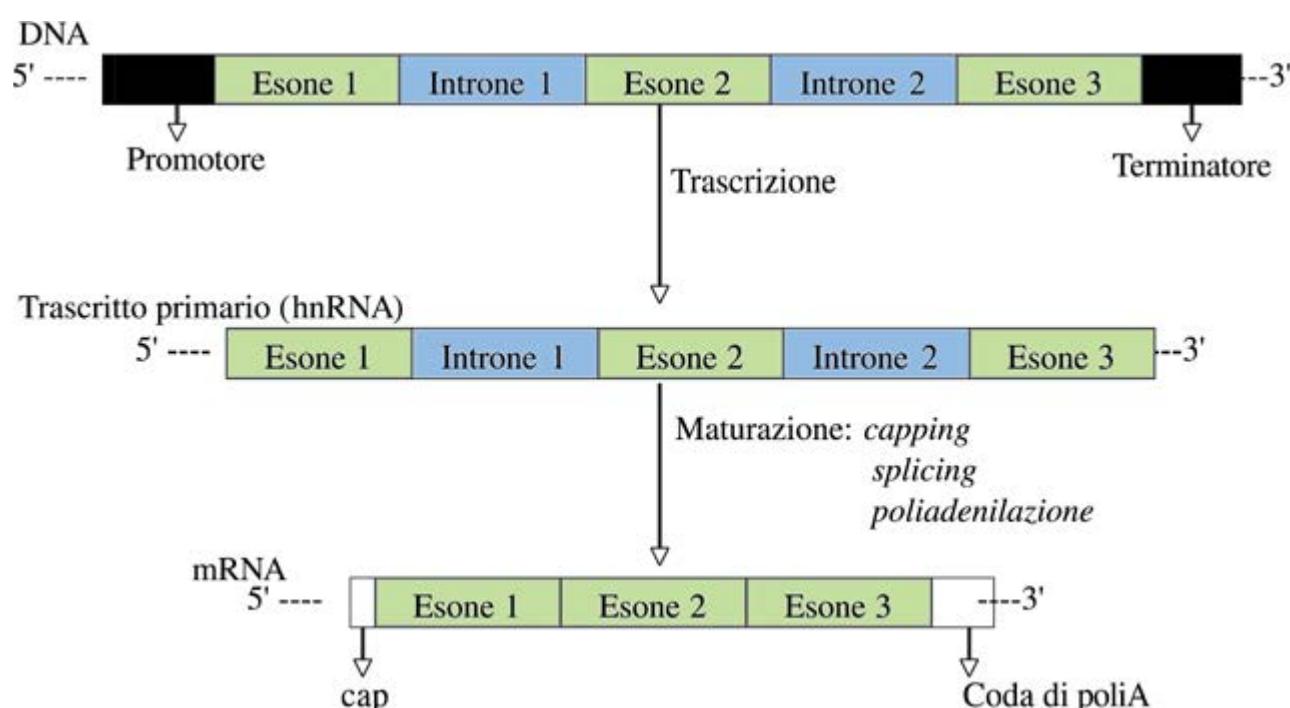


FIGURA 4.35 Il processo di maturazione dell'mRNA negli eucarioti.

4.5.11 • Ribosomi

Nei **ribosomi** viene effettuata la sintesi delle proteine. I procarioti hanno ribosomi più piccoli (70S) di quelli eucariotici (80S) (per il significato dell'unità di misura Svedberg, § 2.4.1). A sua volta, ciascun ribosoma è costituito da una **subunità maggiore** e una **subunità minore del ribosoma**: 50S e 30 S nei procarioti, 60S e 40S negli eucarioti¹⁹ (Fig. 4.36). Ogni subunità è formata da rRNA e molte proteine, dette **proteine ribosomali**.

¹⁹ Come si può notare, l'**unità Svedberg** (§ 2.4.1) non gode della proprietà additiva.

4.5.12 • tRNA

La traduzione di qualsiasi lingua richiede un interprete che sappia riconoscere le parole di una lingua e trasformarle in quelle dell'altra. Anche nel *messaggio genetico*, si passa da una lingua a 4 lettere (A, T, C, G) nel DNA a una lingua scritta sotto forma di 20 amminoacidi nelle proteine. La traduzione del messaggio genetico richiede quindi un *interprete molecolare*, che è il **tRNA**. La funzione di un tRNA è quindi quella di abbinare una specifica parola a tre lettere (**codone**) degli acidi nucleici con una parola a una lettera (**amminoacido**) delle proteine. Quindi, la funzione dei tRNA è quella di trasportare gli amminoacidi ai ribosomi durante la sintesi proteica.

I tRNA sono molecole di RNA piuttosto corte (lunghe meno di un centinaio di nucleotidi), che vengono raffigurate con una *forma a trifoglio* (Fig. 4.37). Pur essendo una molecola di RNA e quindi a singolo filamento, la struttura a trifoglio del tRNA si origina dall'appaiamento *intramolecolare* tra basi complementari all'interno della stessa molecola (e non tra due filamenti separati, come nel caso del DNA, dove avviene un appaiamento *intermolecolare!*). Due sono le zone importanti in una molecola di tRNA, la zona dell'**anticodone**, una speciale tripletta di basi complementare a un *codone* sull'mRNA, e la zona dell'amminoacido all'estremità 3' cui viene legato l'amminoacido.

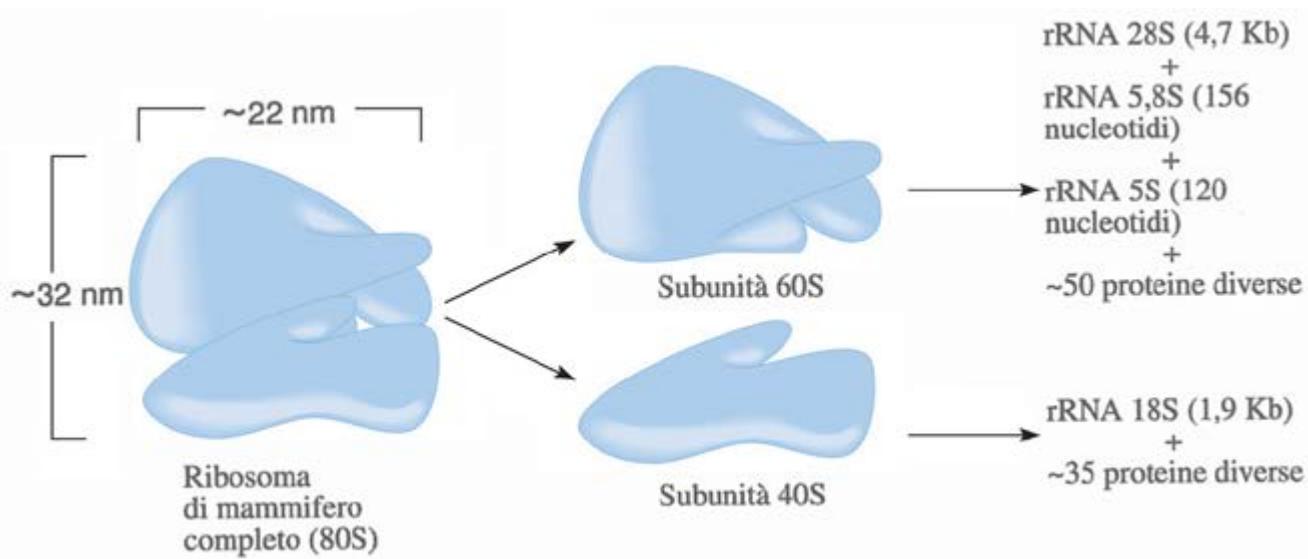


FIGURA 4.36 Struttura e composizione di un ribosoma eucariotico. Ciascuna delle due subunità del ribosoma è costituita da rRNA e numerose proteine.

Ogni tRNA trasporta una specifico amminoacido. La *reazione di legame dell'amminoacido al tRNA* è estremamente specifica e un enzima, detto **amminoacil-tRNA sintetasi**, riconosce sia un tRNA che il suo relativo amminoacido e con dispendio di ATP lega con un legame covalente il gruppo COOH dell'amminoacido al tRNA. Esiste un'intera famiglia di questi enzimi, almeno uno per ogni amminoacido.

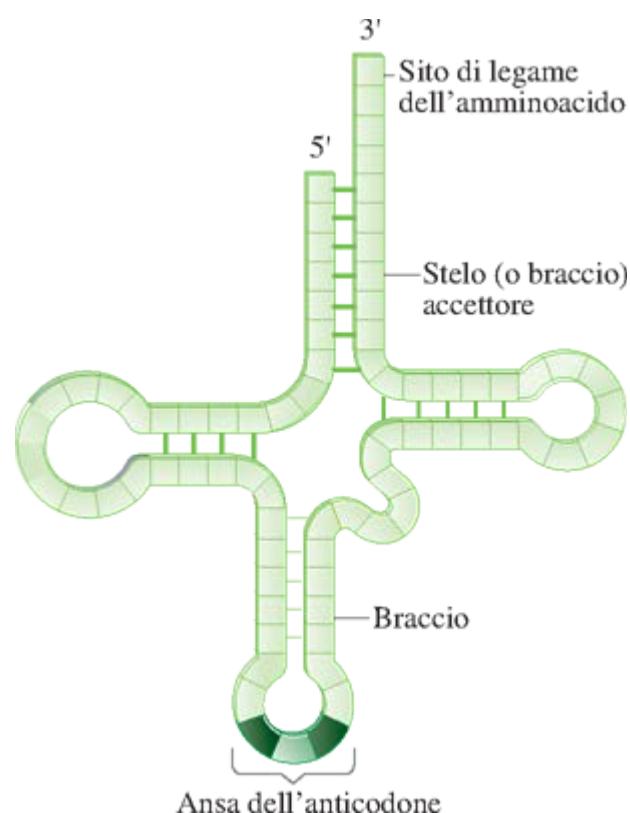


FIGURA 4.37 Struttura di un tRNA. Notare la zona dell'anticodone e il sito di attacco dell'amminoacido.

4.5.13 • Sintesi proteica (traduzione)

Il processo di **sintesi proteica** è noto anche come *traduzione* del messaggio genetico. L'informazione genetica scritta sotto forma di successione di nucleotidi viene infatti tradotta in una successione di amminoacidi nelle proteine. Esso consta di tre fasi: (1) inizio, (2) allungamento e (3) termine.

(1) Nella fase di inizio della traduzione, si ha la formazione di un complesso (detto *complesso di inizio*) tra l'mRNA, la subunità ribosomale minore e una molecola di tRNA portante il primo amminoacido, la metionina (Fig. 4.38)²⁰. Questo primo tRNA si appaia con il proprio anticodone al codone AUG dell'mRNA, che è il *codone di inizio della sintesi proteica*. Al complesso di inizio si lega la subunità ribosomale maggiore, dove sono presenti due siti: il sito P (sito del peptide) e il sito A (sito dell'amminoacido). Il primo tRNA, che porta legata la metionina, si posiziona in corrispondenza del sito P. (2) Nella fase di allungamento della traduzione, che è un processo ciclico, gli amminoacidi vengono aggiunti uno alla volta alla catena polipeptidica in crescita. Vi è dapprima il *riconoscimento del codone* dell'mRNA, che si trova nel sito A, da parte dell'anti-codone del secondo tRNA (ad es, il tRNA che porta l'amminoacido prolina). Pertanto è il legame tra codone e anticodone che consente il corretto allineamento degli amminoacidi nella catena polipeptidica. Al riconoscimento del codone sull'mRNA segue la *formazione del legame peptidico* tra Met e Pro. In particolare, viene rotto il legame tra Met e il proprio tRNA (in modo da liberare il gruppo carbossilico) e si forma un legame peptidico tra il gruppo carbossilico della Met e il gruppo amminico della Pro. Per anni si è ritenuto che questa reazione fosse catalizzata da una proteina ribosomale. Si è invece scoperto nel 1992 che il catalizzatore della

formazione del legame peptidico (attività peptidiltransferasica) è un rRNA. Questo RNA con attività catalitica, che un tempo si riteneva fosse svolta solo dalle proteine, è stato chiamato **ribozima** (*enzima a RNA*). Ultima tappa della fase di allungamento è la cosiddetta *traslocazione*. Il primo tRNA (cui era legata la Met) ormai è privo dell'amminoacido e dal momento che ha assolto il proprio compito si stacca dal sito P del ribosoma. Il tRNA cui è legato il dipeptide Met-Pro va incontro al processo di traslocazione (trasferimento) dal sito A al sito P. Nel sito A si viene quindi a trovare il terzo codone dell'mRNA e quindi il ciclo può ricominciare.

²⁰ In tutte le fasi della sintesi proteica intervengono anche fattori proteici, detti *fattori di inizio, di allungamento e di termine*, che svolgono un ruolo chiave in queste fasi.

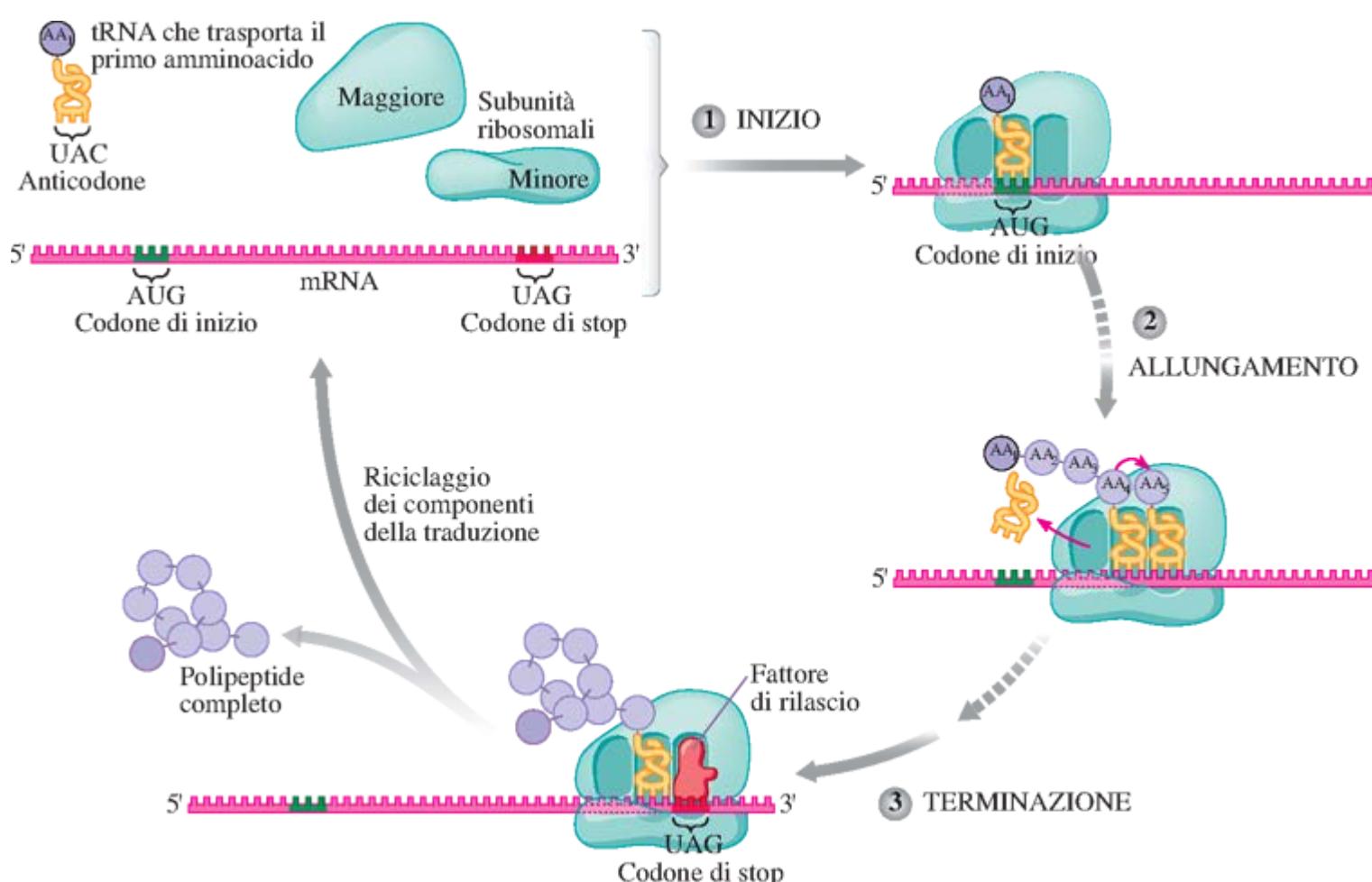


FIGURA 4.38 Una visione generale della traduzione. La traduzione si svolge in tre stadi: ① Durante l'inizio, i componenti del meccanismo di traduzione formano un complesso insieme ad una molecola di mRNA. Il tRNA che trasporta il primo aminoacido (AA₁) si lega al codone d'inizio. ② Durante l'allungamento, gli aminoacidi sono convogliati dai corrispondenti tRNA all'mRNA e vengono aggiunti uno ad uno alla catena polipeptidica in allungamento. ③ Durante la terminazione, un codone di stop nell'mRNA viene riconosciuto da un fattore proteico di rilascio, e i componenti del meccanismo di traduzione si dissociano, rilasciando il polipeptide completamente sintetizzato.

L'mRNA viene tradotto in direzione 5' → 3' e la catena polipeptidica si allunga dall'estremità amminica (N-terminale) all'estremità carbossilica (C-terminale)!

Quindi, il primo aminoacido di una proteina presenta sempre il gruppo NH₂ non impegnato nel legame peptidico.

(3) Nella fase di termine della traduzione, si ha il distacco della catena polipeptidica completata (Fig. 4.38). Questa fase si verifica quando il ribosoma incontra uno dei tre **codoni di stop** (detti anche *codoni di termine*, perché segnalano il termine della traduzione), che non specificano alcun aminoacido. Oltre al rilascio della catena polipeptidica, si separano anche l'mRNA e il ribosoma (nelle due subunità ribosomali minore e maggiore).

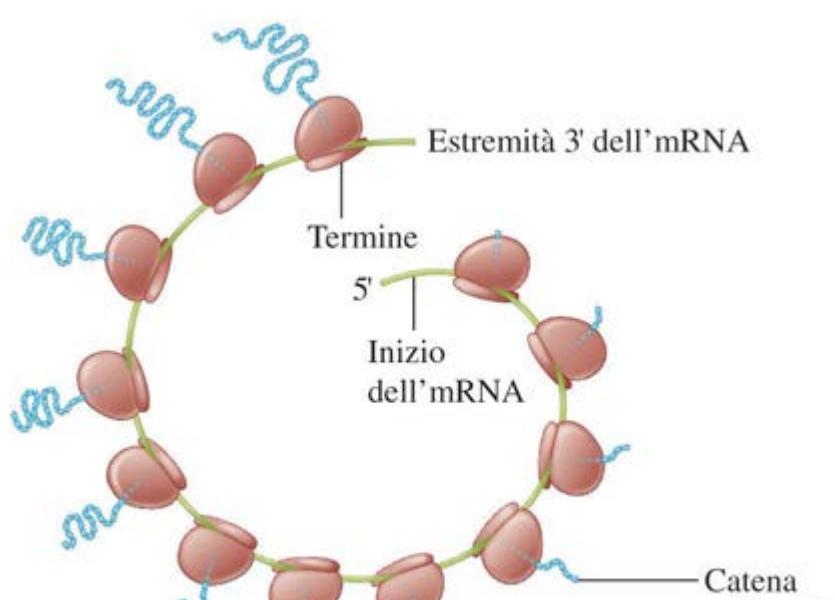




FIGURA 4.39 Un polysoma. Un polysoma è costituito da diversi ribosomi che traducono uno stesso mRNA. Man mano che i ribosomi si spostano verso la fine (estremità 3') dell'mRNA, la lunghezza della catena polipeptidica aumenta.

Non confondere i segnali di inizio e termine della trascrizione con i segnali di inizio e termine della traduzione! Sono segnali diversi!

Uno stesso mRNA è letto simultaneamente da più ribosomi. Un gruppo di ribosomi attaccati ad una singola molecola di mRNA è definito **poliribosoma** o **polisoma** (Fig. 4.39).

4.5.14 • Modificazioni post-traduzionali, folding e degradazione delle proteine

Talvolta, le proteine neosintetizzate non sono immediatamente pronte per svolgere la propria funzione, ma devono subire una serie di **modificazioni post-traduzionali** per diventare funzionali. Tra queste rientrano le *modificazioni chimiche* consistenti in aggiunta o rimozione di gruppi chimici quali ad es. fosforilazione o defosforilazione (aggiunta o rimozione di gruppi fosfato) o l'*aggiunta di catene di zuccheri o lipidi* (a formare glico- o lipo-proteine). Un altro tipo di modifica post-traduzionale consiste nella *rimozione di intere sequenze aminoacidiche*. Ad es., l'ormone *insulina* (ormone che regola la concentrazione ematica del glucosio, 6.2.7) è sintetizzato come un'unica catena polipeptidica che funge da precursore e che si trova in uno stato inattivo. La rimozione di un segmento centrale di tale catena porta alla formazione di due catene polipeptidiche più brevi che si legano reciprocamente mediante ponti disolfuro, generando la forma attiva dell'insulina.

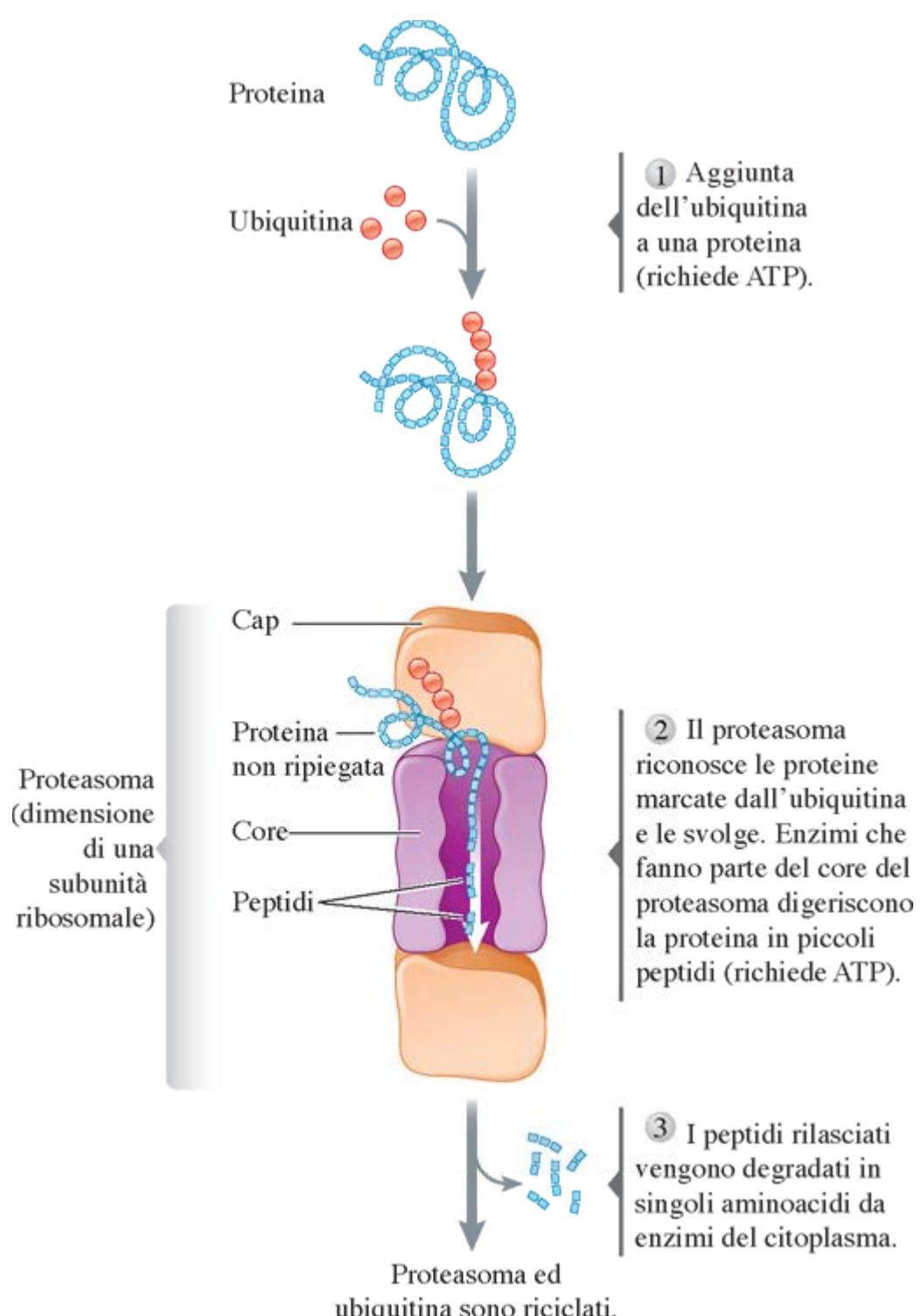


FIGURA 4.40 Degradazione delle proteine dipendente dall'ubiquitina.

I polipeptidi, dopo la sintesi, assumono una conformazione tridimensionale (*folding*), dettata dalla loro sequenza amminoacidica. Un problema cruciale è come sia possibile che una proteina assuma senza errori la propria corretta conformazione tridimensionale tra le numerosissime possibilità di ripiegamento della catena polipeptidica che esistono. Sono state scoperte proteine, chiamate **chaperon molecolari** o *chaperonine* (dal termine francese che significa “accompagnatore”), in grado di legarsi alle proteine neosintetizzate, aiutandole ad assumere la propria conformazione tridimensionale corretta.

La degradazione delle proteine intracellulari è effettuata da complesse “macchine demolitrici”, chiamate **proteasomi**. I proteasomi sono complesse strutture macromolecolari, formate da molte proteine diverse. Ad opera dei proteasomi vengono demolite proteine “anormali”, ad es., con un *folding* errato (ossia mal-ripiegate), o proteine “normali”, che hanno tuttavia esaurito la loro funzione biologica. Ogni proteina possiede, infatti, una propria longevità caratteristica: giorni o settimane, come nel caso dell'emoglobina oppure solo pochi minuti, come nel caso delle proteine regolatorie che danno inizio alla replicazione del DNA o alla divisione cellulare. Le proteine che devono essere degradate dai proteasomi vengono “marcate” dalla cellula in modo da evitare la degradazione di proteine che non devono essere demolite. Le proteine da degradare vengono riconosciute da un enzima che attacca covalentemente una serie di piccole molecole di una proteina, detta **ubiquitina** (cosiddetta perché ubiquitaria, ossia presente in tutti gli eucarioti). Solo in seguito a questa “marcatura”, le proteine possono essere riconosciute dal proteasoma ed essere digerite in piccoli peptidi all'interno del proteasoma stesso (Fig. 4.40). I peptidi vengono poi rilasciati e degradati nel citoplasma a singoli amminoacidi, che vengono successivamente riciclati dalla cellula per la sintesi di nuove proteine. La scoperta della degradazione delle proteine mediata dall'ubiquitina ricevette il premio Nobel nel 2004.

Un problema estremamente importante e non ancora del tutto chiarito riguarda il meccanismo di regolazione della stabilità di una proteina, ossia il modo in cui la cellula controlla la durata della vita delle proteine.

4.5.15 • Codice genetico

Il **codice genetico** è un *insieme di regole* che collega la sequenza di basi nel DNA alla successione di amminoacidi nelle proteine. La *decifrazione del codice genetico* è stata una delle maggiori scoperte della biologia del XX secolo (Fig. 4.41).

Seconda base del codone						
				Prima base del codone	Terza base del codone	LEGENDA
U	C	A	G			
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U	Ala = alanina
	UUC	UCC	UAC	UGC	C	Arg = arginina
	UUA	UCA	UAA	UGA	A	Asn = asparagina
	UUG	UCG	UAG	UGG Trp	G	Asp = acido aspartico
C	CUU	CCU	CAU His	CGU	U	Cys = cisteina
	CUC	CCC	CAC	CGC	C	Gln = glutammina
	CUA	CCA	CAA Gln	CGA	A	Glu = acido glutammico
	CUG	CCG	CAG	CGG	G	Gly = glicina
A	AUU	ACU	AAU Asn	AGU Ser	U	His = istidina
	AUC	ACC	AAC	AGC	C	Ile = isoleucina
	AUA	ACA	AAA Lys	AGA Arg	A	Leu = leucina
	AUG Met	ACG	AAG	AGG	G	Lys = lisina
G	GUU	GCU	GAU Asp	GGU	U	Met = metionina
	GUC	GCC	GAC	GGC	C	Phe = fenilalanina
	GUA	GCA	GAA Glu	GGA	A	Pro = prolina
	GUG	GCG	GAG	GGG	G	Ser = serina

FIGURA 4.41 Il codice genetico. I codoni possibili sono 64. Di questi, 61 (codoni senso) codificano un amminoacido e 3 (codoni di stop) indicano il termine della sintesi proteica. Il codone AUG, che codifica l'amminoacido metionina, è il codone d'inizio della sintesi proteica. Notare che il codice genetico è degenerato, ovvero più codoni possono codificare per uno stesso amminoacido.

Le principali *caratteristiche del codice genetico* sono:

- il codice è a *triplette*: ogni amminoacido è codificato da tre nucleotidi (codone); le triplettre totali sono 64 (64 sono infatti le possibili combinazioni a tre a tre delle 4 basi del DNA), di cui 61 (**codoni senso**) codificano un amminoacido e 3 (**codoni non senso** o

codoni di stop o codoni di termine, § 4.5.13) non codificano amminoacidi e sono segnali di stop della sintesi proteica; il segnale d'inizio della sintesi proteica è rappresentato dal codone AUG,start;

- il codice è *universale*: una stessa tripletta ha lo stesso significato in quasi tutti gli organismi viventi o quasi. Un'eccezione alla universalità del codice è rappresentata ad esempio dal DNA dei mitocondri e dei cloroplasti, dove alcuni codoni hanno un significato diverso;
- il codice è *degenerato* (detto anche *ridondante*): più codoni codificano per uno stesso amminoacido (Fig. 4.41); ad esempio, i codoni GCU, GCC, GCA e GCG codificano tutti per lalanina;
- il codice è *lineare*: è letto in gruppi successivi di tre nucleotidi senza sovrapposizioni;
- il codice è *senza segni di interruzione*: non vi sono segnali che indicano dove inizia e dove finisce un nucleotide.

4.5.16 • Regolazione dell'espressione genica

La maggior parte dei geni presenti in una cellula non sempre è espressa (i geni sono quindi soggetti a meccanismi di **regolazione dell'espressione genica**). Nel caso dei *procarioti*, un'espressione genica selettiva consente alla cellula di risparmiare materiale ed energia, sintetizzando solo quelle proteine che servono in determinate condizioni ambientali. Nel caso degli *organismi pluricellulari*, l'espressione genica selettiva consente alle cellule di svolgere funzioni specializzate.

- **Nei procarioti**

Nei procarioti, i geni regolati in modo coordinato (cioè che codificano proteine implicate nel funzionamento di una stessa via metabolica) sono raggruppati insieme a costituire degli **operoni** e la maggior parte della regolazione avviene a livello di trascrizione. Gli operoni vengono infatti "spenti" o "accesi" in risposta alle condizioni ambientali mediante *proteine regolatrici*, codificate da **geni regolatori**. Si distinguono:

1. un operone *inducibile*, come l'*operone lattosio*, che normalmente è "spento" e viene indotto ("acceso") se necessario;
2. un operone *reprimibile*, come l'*operone triptofano*, che normalmente è "acceso" e viene represso ("spento") se necessario.

Ogni operone è controllato da un singolo **promotore** (sito di attacco della RNA polimerasi), posto a monte (prima) dell'operone stesso (Fig. 4.42). L'operone contiene, inoltre, l'**operatore** (*non confondere operone e operatore!*), che è una corta sequenza di basi che funge da interruttore consentendo o impedendo la trascrizione, e i *geni strutturali*, cioè i geni che sono regolati in modo coordinato e che codificano le proteine implicate nel funzionamento di una stessa via metabolica. Un *gene regolatore*, non necessariamente adiacente all'operone, codifica una proteina regolatrice, detta **repressore**, che, legandosi all'operatore, blocca la trascrizione dell'operone stesso, mantenendo quindi "spento" il sistema, come succede normalmente nel caso degli operoni inducibili.

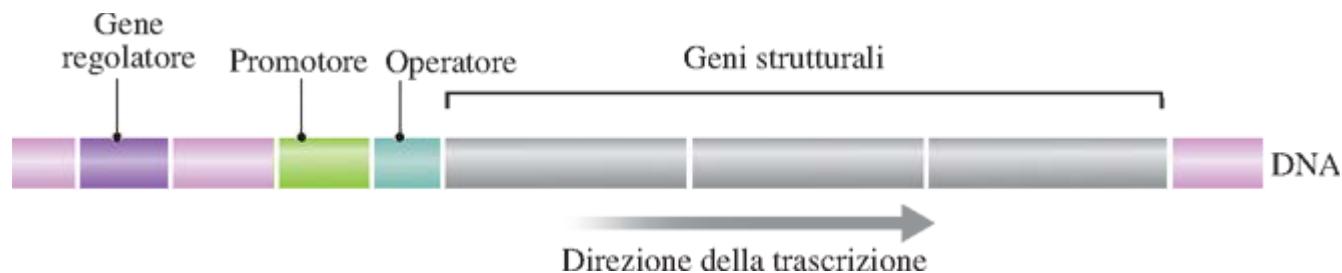


FIGURA 4.42 Schema di un operone batterico. L'operone è costituito dal promotore + operatore + geni strutturali. Il gene regolatore non è necessariamente adiacente all'operone.

Per "accendere" questi operoni, cioè per consentire la trascrizione dei geni strutturali, bisogna inattivare il repressore. In altre parole, bisogna fare in modo che il repressore non blochi più la trascrizione. Questo compito è svolto da una sostanza, detta **induttore**, che si lega al repressore, modificandone la forma. Il repressore, così modificato, non può più legarsi all'operatore e si ha trascrizione.

Un esempio di operone inducibile è l'**operone lattosio** (*operone lac*). Grazie alle loro ricerche sull'*operone lac* François Jacob e Jacques Monod furono insigniti del Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1965). In assenza di **lattosio** (un disaccaride, utilizzato come fonte di energia, che viene scisso nei due monosaccaridi che lo costituiscono, glucosio e galattosio, dall'enzima *beta galattosidasi*), gli enzimi implicati nella sua utilizzazione non devono essere prodotti e quindi il sistema viene mantenuto spento dal repressore. In presenza di lattosio, alla cellula sono necessari gli enzimi implicati nella sua utilizzazione, che quindi devono esser sintetizzati. Il lattosio (in realtà un

suo derivato) rimuove il blocco alla trascrizione dei geni strutturali, legandosi al repressore. Il lattosio funge, quindi, da induuttore. I geni strutturali vengono trascritti in blocco, formando un'unica molecola di mRNA (*mRNA policistronico*).

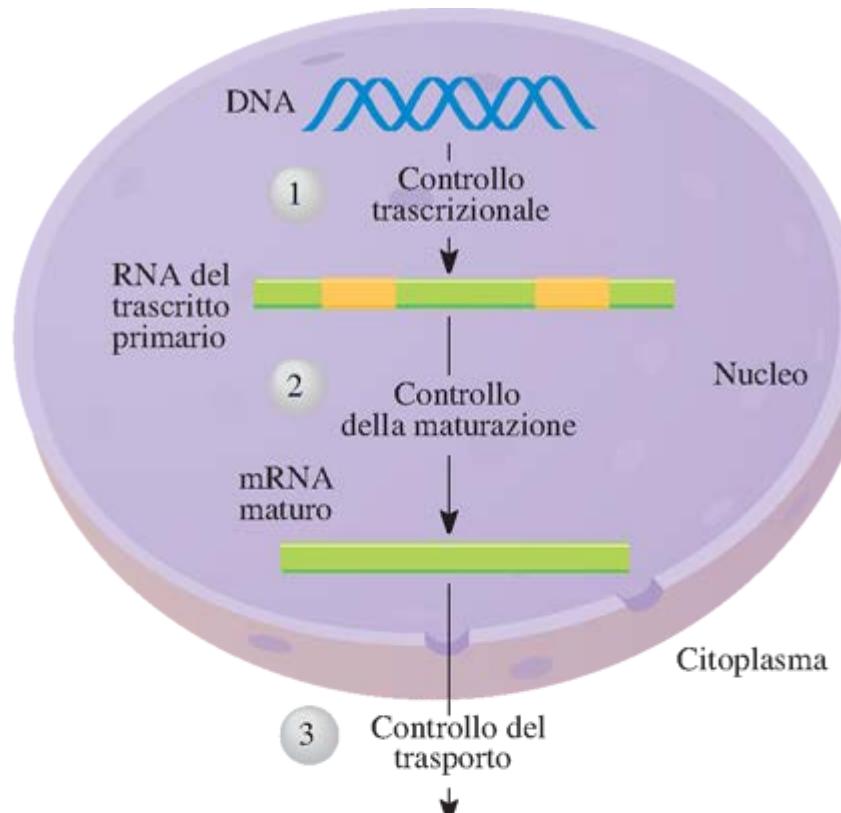
Al contrario, un operone *reprimibile*, come l'**operone triptofano** (*operone trp*), è normalmente acceso. La proteina repressore viene infatti sintetizzata in forma inattiva e non si può legare all'operatore. Un metabolita (di solito il prodotto finale di una via metabolica, come ad esempio, il triptofano) funge da *corepressore*. Il corepressore, legandosi al repressore, lo attiva e si ha quindi blocco della trascrizione dei geni strutturali. Pertanto, in assenza di triptofano, l'operone è attivo (cioè, il repressore è inattivo) e i geni che codificano gli enzimi necessari per la biosintesi del triptofano sono trascritti. In presenza di triptofano, non sono più necessari gli enzimi che lo sintetizzano. Il triptofano, quindi, agisce da corepressore e attiva il repressore, con conseguente blocco della trascrizione dell'operone. Gli operoni inducibili e reprimibili sono sotto *controllo negativo* (la trascrizione dell'operone viene bloccata). Alcuni operoni inducibili sono anche sotto *controllo positivo* (la trascrizione dell'operone viene facilitata mediante una proteina che funge da *attivatore* della trascrizione).

▪ Negli eucarioti

Negli eucarioti, la regolazione dell'espressione genica è più complessa a causa delle maggiori dimensioni del genoma, della sua maggiore complessità organizzativa e dell'esistenza (in quelli pluricellulari) del processo di *sviluppo embrionale* e di *differenziamento cellulare*. Tenere presente come **regola generale**, *tutte le cellule di un organismo pluricellulare contengono gli stessi geni*. Una cellula muscolare è strutturalmente e funzionalmente diversa da una cellula nervosa, non perché contiene geni diversi, ma perché *esprime geni diversi*. Negli eucarioti, l'espressione genica è regolata a diversi livelli (Fig. 4.43). Esistono infatti sistemi per (1) il *controllo della trascrizione*, (2) *controllo della maturazione degli mRNA*, (3) *controllo del trasporto dell'RNA* fuori dal nucleo, (4) *controllo della traduzione* e (5) *controllo della degradazione* delle proteine.

Molto recentemente è stato scoperto un nuovo meccanismo di regolazione dell'espressione genica negli eucarioti. Esso si basa sui cosiddetti **microRNA** (miRNA). I miRNA sono piccolissimi RNA a singolo filamento, lunghi 20-23 nucleotidi, le cui ridottissime dimensioni hanno reso per molto tempo difficile la loro identificazione. La maggior parte dei potenziali geni per miRNA non è stata infatti identificata con esperimenti in laboratorio, ma mediante analisi al computer di sequenze di DNA genomico, disponibili con il Progetto Genoma Umano (§ 4.8.3).

Attualmente si conosce qualche centinaio di miRNA diversi, anche se il loro numero è destinato ad aumentare. La maggior parte dei miRNA è codificata, sia nelle piante che negli animali, da singoli geni nucleari, sebbene alcuni derivano da introni presenti in geni codificanti proteine. Essi sono sintetizzati soltanto in determinati momenti dello sviluppo o in determinati tessuti, dove svolgono un ruolo di regolazione. Il meccanismo d'azione dei miRNA meglio conosciuto riguarda il **silenziamiento dell'espressione di mRNA citoplasmatici**. I miRNA causano un blocco della traduzione dell'mRNA, in quanto, avendo una sequenza nucleotidica parzialmente complementare ad un tratto dell'mRNA bersaglio, si legano ad esso, impedendo la sintesi proteica. I ruoli regolatori dei miRNA sembrano, tuttavia, essere più ampi e comprendere - tra gli altri - la soppressione della trascrizione genica (silenziamento genico). Lo studio dei miRNA e dei ruoli biologici dei singoli miRNA è uno degli argomenti di ricerca più caldi. Attualmente si sta studiando anche l'utilizzo dei miRNA come composti terapeutici per combattere malattie come ad es. le infezioni virali o il cancro.



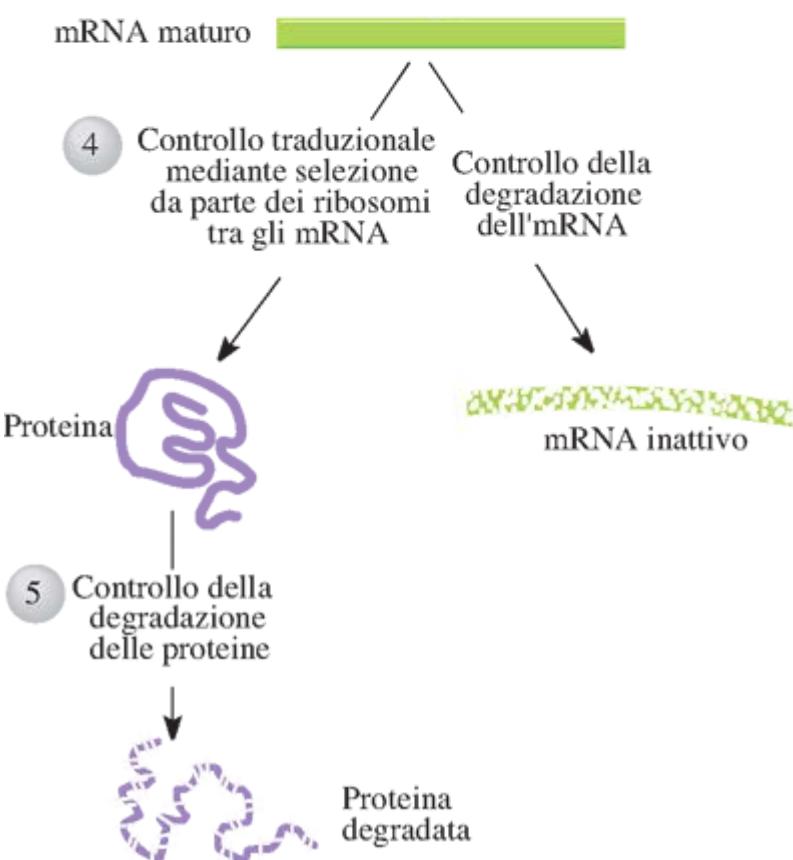


FIGURA 4.43 Livelli di regolazione dell'espressione genica negli eucarioti.

4.6 • Mutazioni

Una **mutazione** è un *cambiamento raro, casuale ed ereditabile* del materiale genetico. Le mutazioni vengono suddivise in *mutazioni genetiche, cromosomiche e genomiche*, a seconda che l'alterazione riguardi un singolo gene, la struttura o il numero di cromosomi. Essendo un fenomeno casuale, una mutazione può insorgere in qualunque tipo di cellula, in qualunque momento della vita e in qualunque organismo (sia procariotico che eucariotico). Se insorge in una cellula somatica, si ha una **mutazione somatica**; se avviene in una cellula germinale, si parla di **mutazione germinale**, che può essere trasmessa alla prole. Le mutazioni possono insorgere spontaneamente (**mutazioni spontanee**) oppure esser indotte da agenti mutageni (**mutazioni indotte**). Gli agenti mutageni comprendono i mutageni chimici e i mutageni fisici (ad es., raggi X e raggi ultravioletti). Il **tasso di mutazione** spontanea, cioè la probabilità che un gene muti in una singola generazione o nella formazione di un singolo gamete, pur variando da specie a specie e da gene a gene, è di circa $10^{-5}/10^{-6}$ per gamete per generazione.

4.6.1 • Mutazioni genetiche

Le mutazioni genetiche consistono in una variazione della sequenza nucleotidica del DNA, che a sua volta può essere dovuta a *sostituzione di basi* oppure a *inserzione/delezione di basi* (Fig. 4.44). In alcuni casi, le inserzioni e delezioni riguardano uno o pochi nucleotidi, in altri viene persa una parte di un gene o un gene intero. In genere, tuttavia, quando si parla di mutazione genica dovuta a delezione di basi, si fa riferimento alle mutazioni in cui si perdono una o poche coppie di nucleotidi.

La sostituzione di una base può determinare (Fig. 4.45):

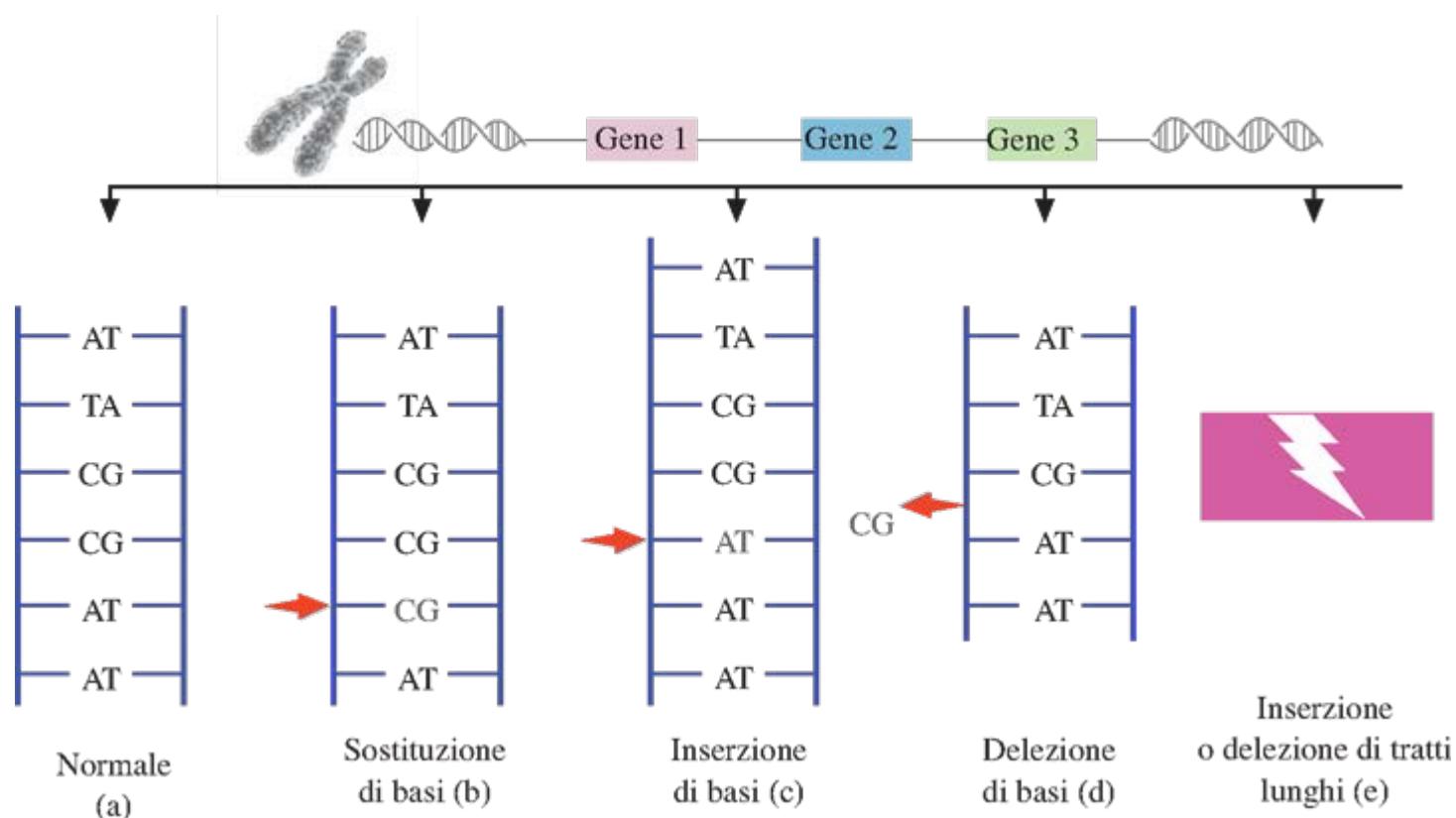


FIGURA 4.44 Basi molecolari di una mutazione genica. La sequenza di DNA normale (a) può mutare in seguito a sostituzione (b), inserzione (c) e delezione di singole basi (d) oppure inserzione o delezione di tratti piuttosto lunghi di DNA (e).

- una **mutazione silente**, se si passa per mutazione da un codone ad un altro che codifica sempre lo stesso amminoacido (*ricordarsi che il codice genetico è degenerato, ossia più codoni codificano lo stesso amminoacido!*);
- una **mutazione missense** (a senso errato), se la mutazione dà origine a un codone che codifica un amminoacido diverso. La sostituzione di un amminoacido con un altro nella proteina può comprometterne la funzione;
- una **mutazione non senso**, se la mutazione dà origine a un codone di stop. In questo caso, la sintesi della proteina termina prematuramente, in corrispondenza del codone di stop creatosi per mutazione. Ne deriva la sintesi di una proteina “tronca”, cioè più corta e quindi non funzionante.

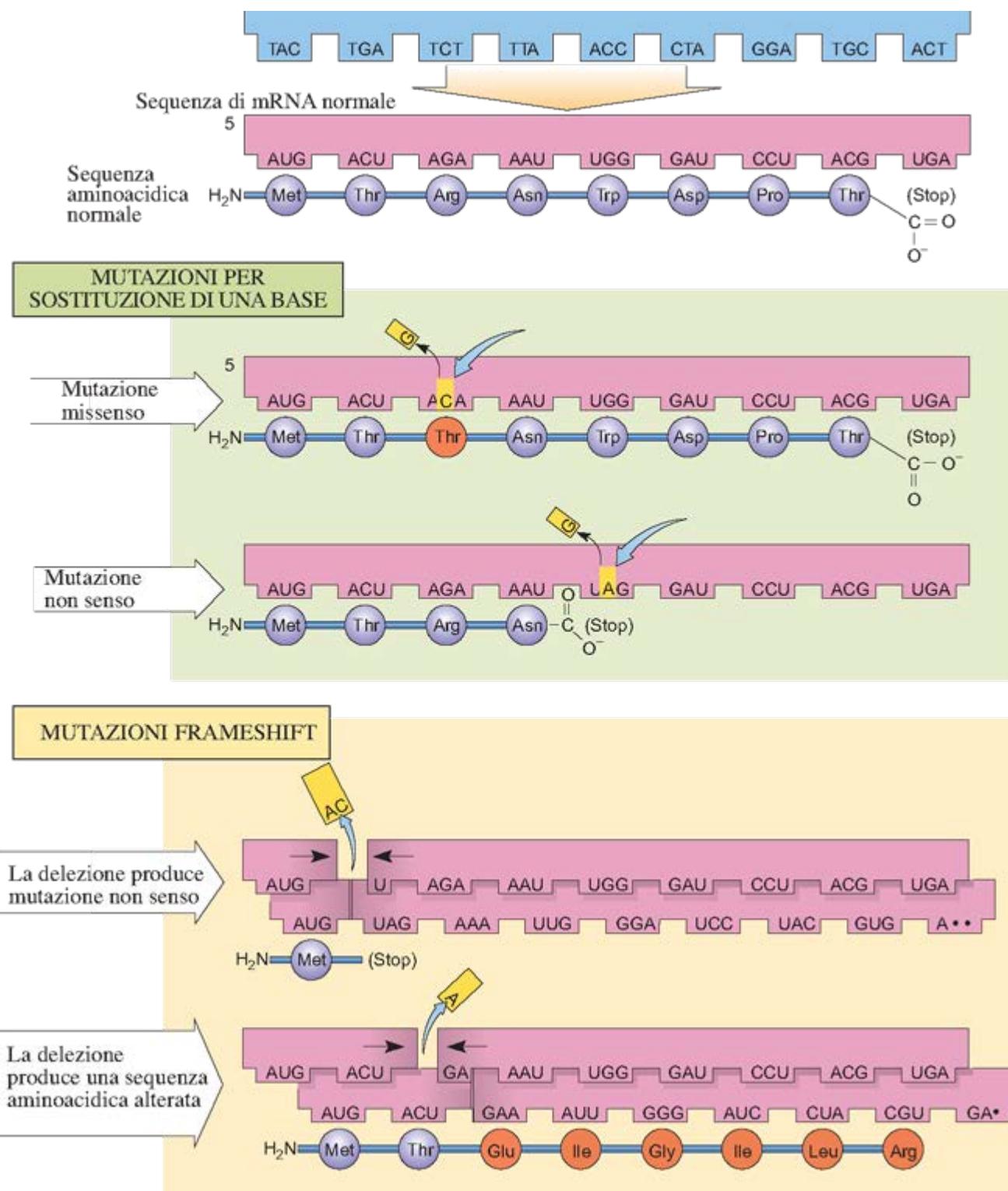


FIGURA 4.45 Mutazioni missense, non senso e frameshift.

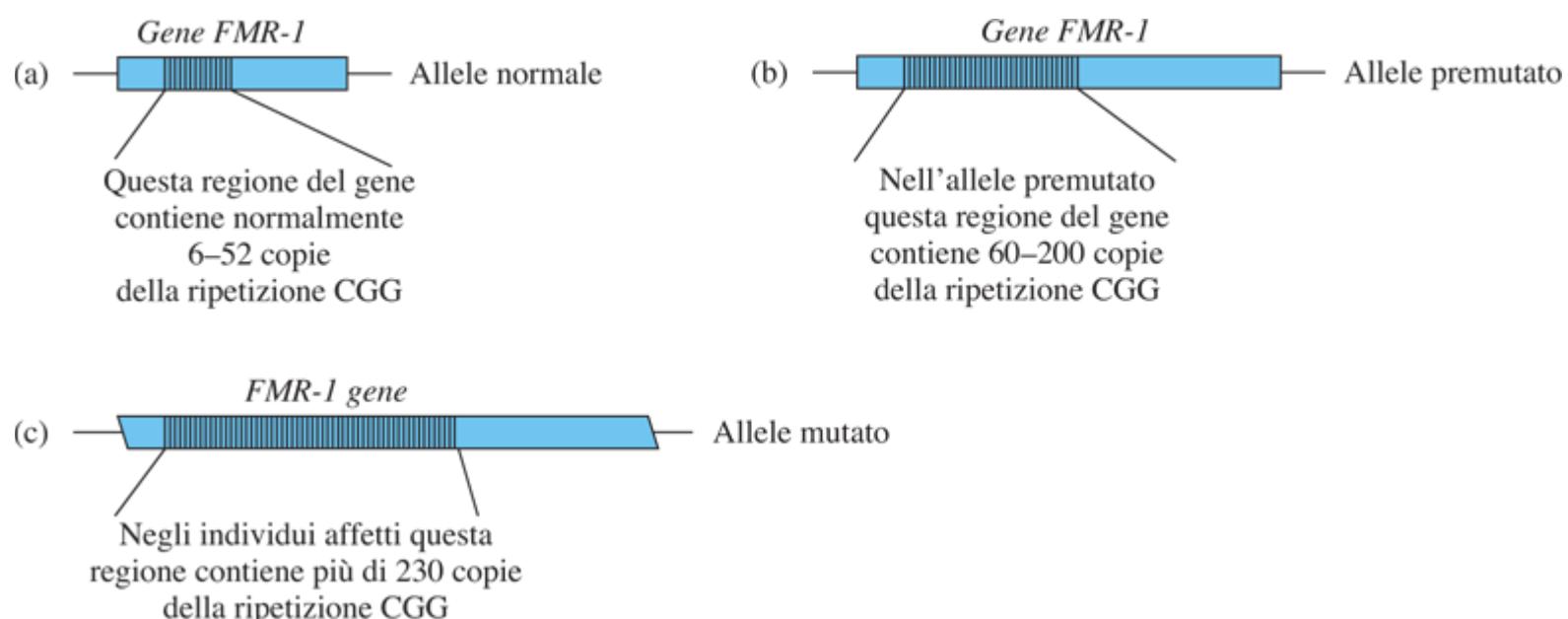


FIGURA 4.46 Mutazione da espansione di triplete.

L'inserzione o la delezione di basi in un gene (*purché non in multiplo di tre*²¹) determina una mutazione *frameshift* (Fig. 4.45), ovvero determina uno scivolamento della fase di lettura²² del gene. Tutta la sequenza di aminoacidi a valle della mutazione stessa cambia. Verrà quindi prodotta una proteina con una sequenza di aminoacidi diversa dal punto della mutazione *frameshift* in poi, con conseguente distruzione della funzione biologica della proteina. Questa proteina può essere tronca (ossia è più corta della proteina normale), in quanto, a seguito della mutazione *frameshift*, si possono formare codoni di stop prematuri, che determinano un blocco prematuro della sintesi proteica.

²¹ Infatti, dal momento che il codice genetico è letto a gruppi di 3 basi alla volta, l'inserzione o la delezione di 3 basi o di multipli di 3 non cambia la fase di lettura.

²² Dalle le origini del termine *frameshift*, da *frame* (fase) e *shift* (scivolamento).

Nel 1991 è stato scoperto un nuovo meccanismo di mutazione, che consiste nell'**espansione di triplette** ripetute all'interno di un gene (Fig. 4.46). Questo meccanismo di mutazione, riscontrato finora in un numero molto limitato di malattie genetiche, tra cui la *corea di Huntington* o la *sindrome dell'X fragile*, consiste nella ripetizione un numero eccessivo di volte di una stessa tripletta [ad esempio, (CGG)_n]. A seconda delle malattie, le ripetizioni di una stessa tripletta possono essere presenti in punti diversi del gene, al 59, nella parte codificante o al 39. Se il numero di ripetizioni è inferiore ad un certo valore [ad es., a circa 52 nel caso del gene *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*)], l'allele non è patologico. Se si verifica un'espansione della tripletta (ad es., il numero di ripetizioni della stessa tripletta è superiore a 230), l'allele diventa patologico. Un numero di ripetizioni troppo elevato può portare alla perdita della funzione del gene, con meccanismi ancora poco conosciuti e diversi da malattia a malattia.

4.6.2 • Mutazioni cromosomiche

Le *anomalie di struttura dei cromosomi* (**mutazioni cromosomiche**) sono la causa di alcune malattie umane. Le principali mutazioni cromosomiche comprendono la *delezione* (perdita di un segmento di cromosoma), la *duplicazione* (ripetizione di un segmento di cromosoma), la *inversione* (rotazione di 180° di un segmento di cromosoma) e la *traslocazione reciproca* (scambio reciproco di parti tra cromosomi *non omologhi*) (Fig. 4.47).

Le mutazioni cromosomiche nell'uomo sono causa di malattie molto gravi. Ad esempio, la **sindrome del "cri du chat"** (sindrome del pianto del gatto)²³ è dovuta a delezione di una parte del braccio corto del cromosoma 5.

²³ Cosiddetta, perché i bambini nati con questa sindrome hanno un pianto caratteristico che assomiglia al miagolio del gatto.

4.6.3 • Mutazioni genomiche

Le **mutazioni genomiche** sono *anomalie nel numero di cromosomi*. Esse comprendono le **aneuploidie**, in cui vengono persi o aggiunti uno o più cromosomi (Fig. 4.48a) e le **poliploidie**, che comportano l'acquisto di interi assetti cromosomici, come le triploidie (3n) o tetraploidie (4n) (Fig. 4.48b). Nell'uomo, la poliploidia non è compatibile con la vita.

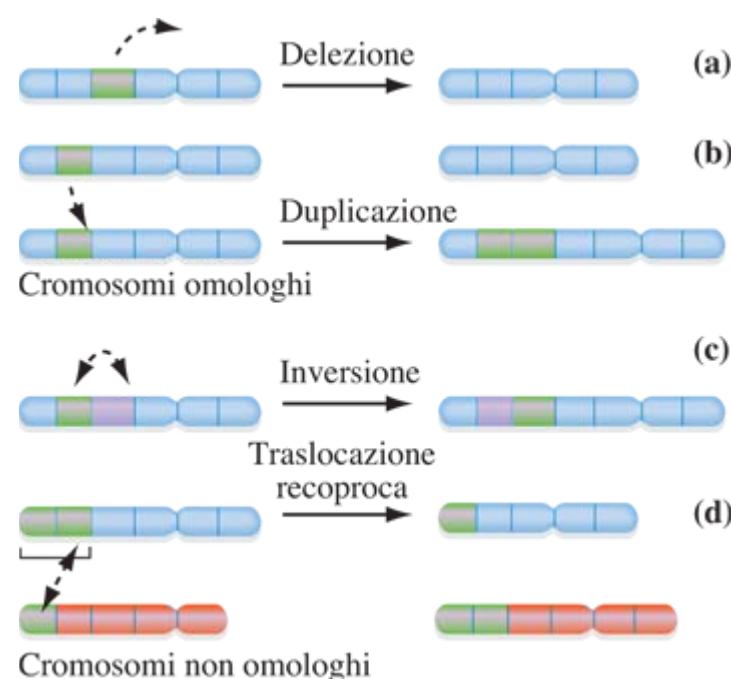
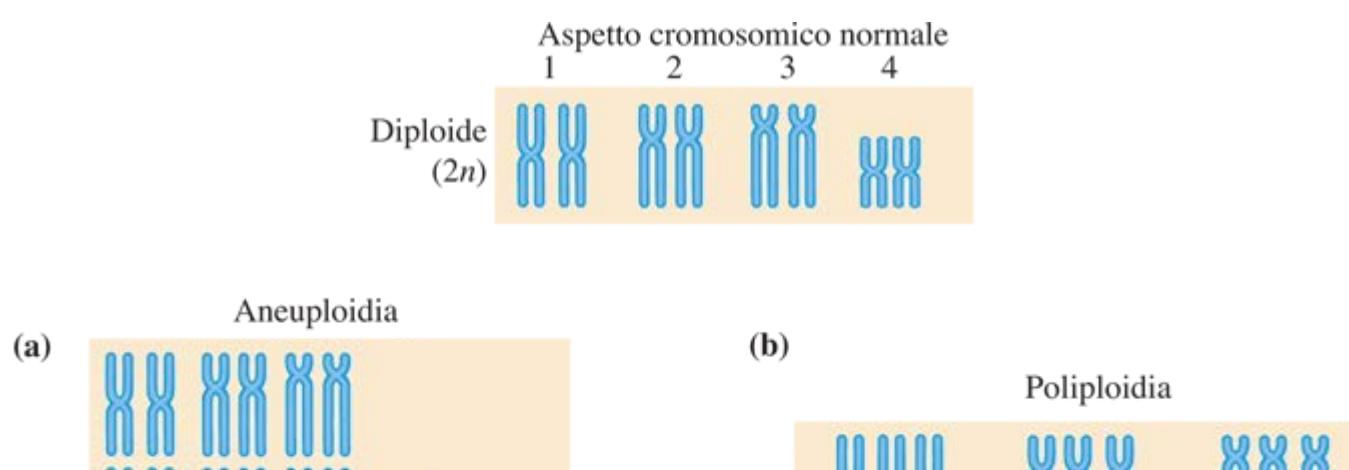


FIGURA 4.47 Principali mutazioni cromosomiche (alterazioni nella struttura dei cromosomi).



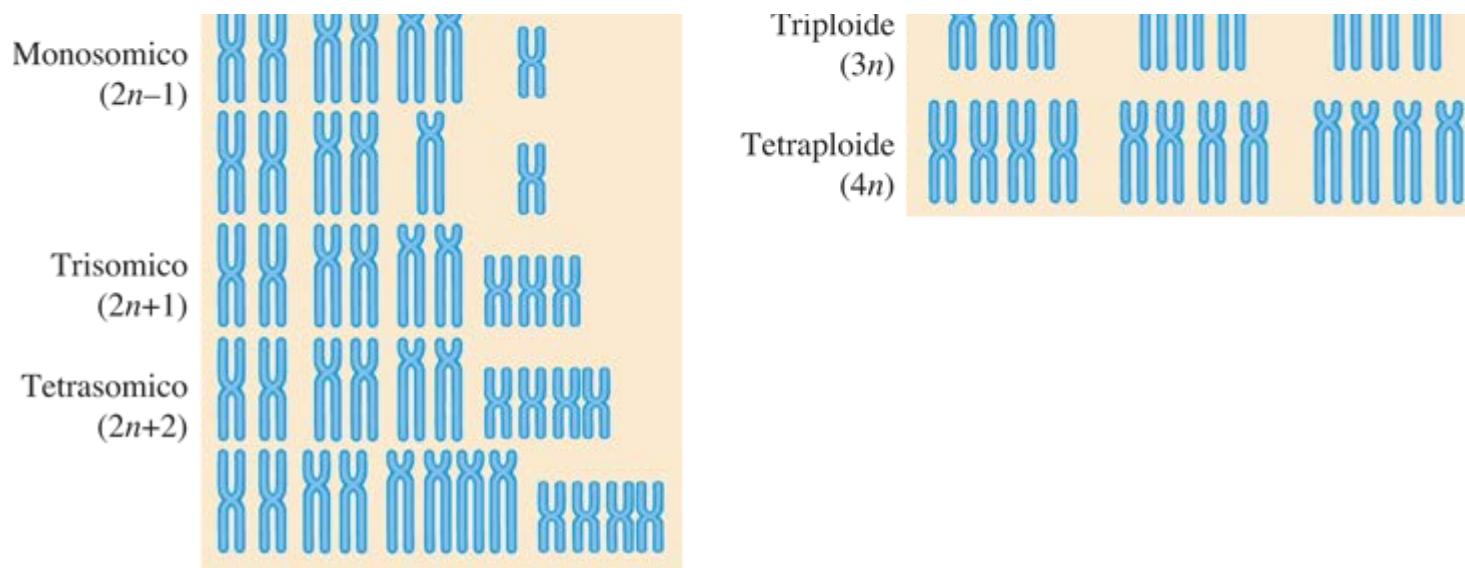


FIGURA 4.48 Anomalie nel numero di cromosomi. (a) Nelle aneuploidie, vengono persi o aggiunti uno o più cromosomi rispetto all'assetto cromosomico normale. (b) Nelle poliploidie, si ha l'acquisto di interi assetti cromosomici.

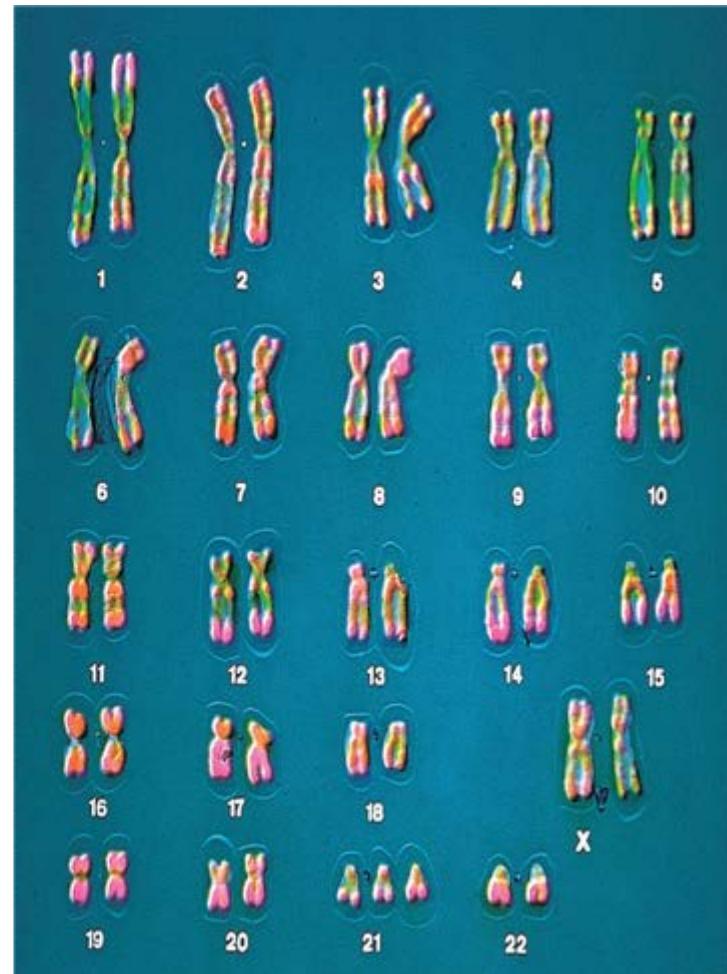


FIGURA 4.49 Sindrome di Down, una mutazione genomica (trisomia 21).



Nell'uomo, le principali aneuploidie sono la **trisomia** (presenza di un cromosoma in più), come nella **trisomia 21** o **sindrome di Down** (cariotipo 47, XX o XY, 21+) (Fig. 4.49), la cui incidenza aumenta con l'aumentare della età materna (Fig. 4.50) e la **monosomia** (mancanza di un elemento di una coppia di cromosomi), come la **sindrome di Turner**, femmine con cariotipo XO, in cui manca un cromosoma X. Nella **sindrome di Klinefelter**, maschi 47, XXY, è presente un cromosoma X soprannumerario. Le aneuploidie dei cromosomi sessuali sono in genere meno gravi di quelle degli autosomi. La sindrome di Down circa nel 4% dei casi è dovuta a traslocazione (*traslocazione Robertsoniana*) del cromosoma 21 soprannumerario su un altro cromosoma (acrocentrico).



Le aneuploidie si originano da errori nella corretta ripartizione dei cromosomi durante la I o la II divisione meiotica (errori di **non-disgiunzione**, § 4.2.1).

Le mutazioni genomiche sono generalmente causa di morte prenatale (aborti spontanei).



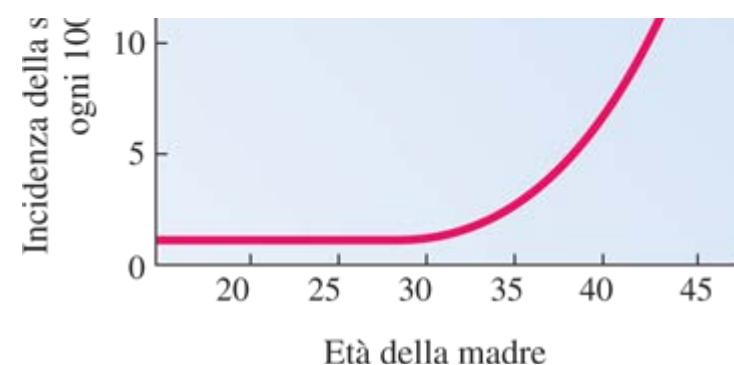


FIGURA 4.50 Relazione tra età della madre e incidenza della sindrome di Down.

4.7 • Genetica umana



La genetica umana è la scienza che studia i cambiamenti ereditari nell'uomo. All'uomo si applicano i principi della genetica descritti da Mendel. Tuttavia, lo studio della genetica risulta più difficile, perché: (1) nella popolazione umana non è possibile effettuare gli incroci sperimentali, come ha fatto Mendel con le piante di pisello; (2) il numero di figli è piccolo e (3) il tempo di generazione lungo (20/30 anni o più). Nonostante ciò, la genetica umana, che si basa su metodi diversi (analisi dei pedigree, analisi del cariotipo, tecniche di DNA ricombinante, § 4.8), sta facendo rapidi progressi.

4.7.1 • Alberi genealogici



In genetica umana, non potendo fare incroci programmati, si ricorre all'analisi degli **alberi genealogici** (pedigree) per studiare la trasmissione dei caratteri ereditari. I simboli convenzionalmente usati per la rappresentazione di un **pedigree** sono riportati nella Figura 4.51.

4.7.2 • Trasmissione dei caratteri monofattoriali

Un carattere ereditario si dice **carattere monofattoriale**, quando è controllato da un singolo gene. I geni che controllano i caratteri ereditari monofattoriali possono essere localizzati su un autosoma (**eredità autosomica**) oppure su un *cromosoma del sesso* (§ 4.4.4). A sua volta, ciascuno di questi tipi di eredità può essere dovuto ad un allele dominante o recessivo. Relativamente all'eredità autosomica, si distingue pertanto un'eredità autosomica dominante e un'eredità autosomica recessiva.

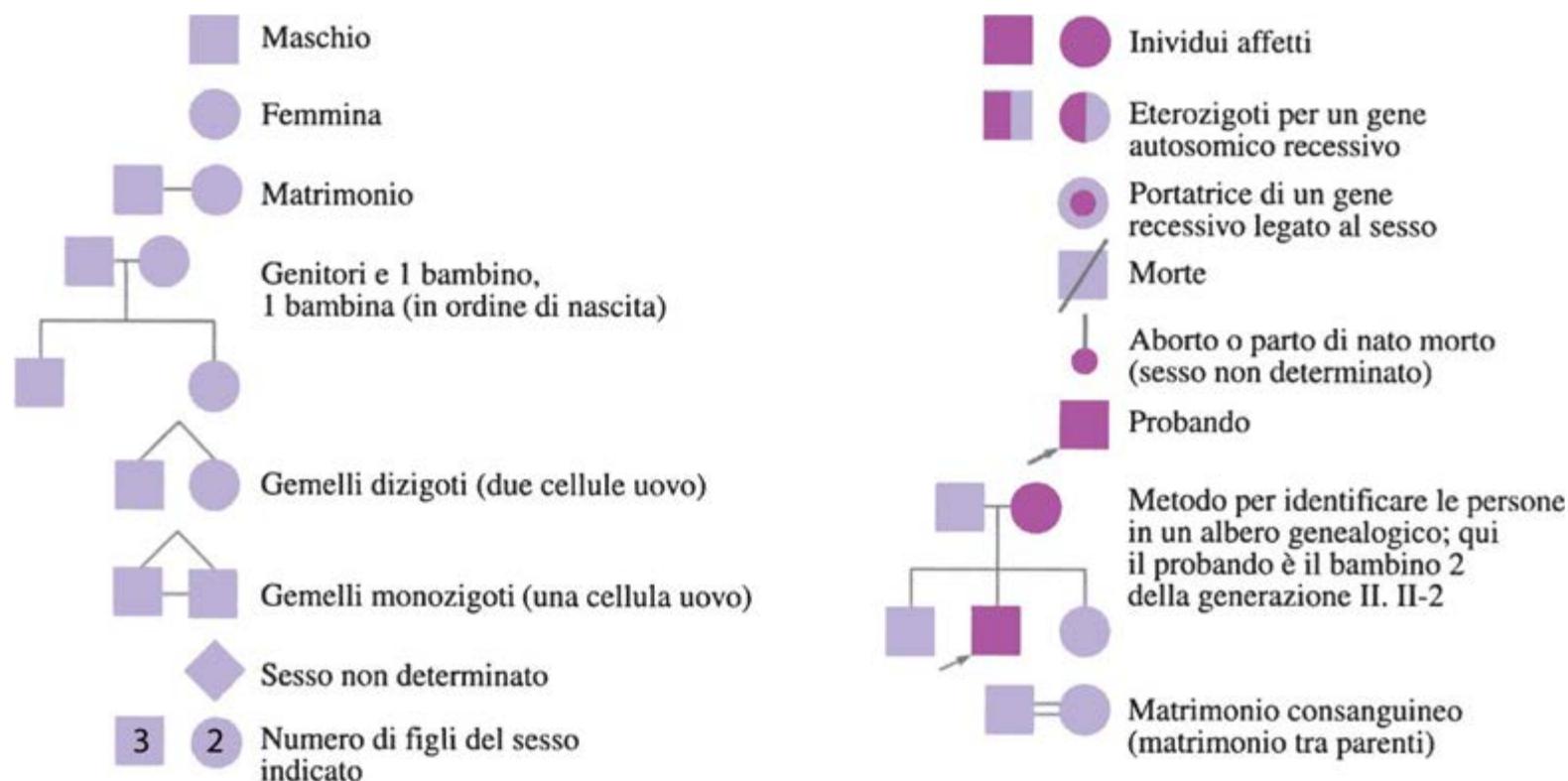


FIGURA 4.51 Simboli per la rappresentazione degli alberi genealogici. Il probando è l'individuo della famiglia giunto all'attenzione del genetista e a partire dal quale si è ricostruito l'albero genealogico. Il probando viene identificato con una freccia.

▪ Caratteri autosomici dominanti

Il criterio per riconoscere un'**eredità autosomica** (indipendentemente che sia dominante o recessiva) è il fatto che *il carattere si deve manifestare con ugual frequenza in entrambi i sessi*. A sua volta, un'**eredità autosomica dominante** (Fig. 4.52) viene identificata dai seguenti criteri:

- il carattere si manifesta in tutte le generazioni (*trasmissione verticale*);
- ogni individuo affetto ha generalmente un genitore affetto;
- un genitore affetto non ha necessariamente figli affetti;

- un genitore affetto eterozigote trasmetterà il carattere mutato alla progenie con una probabilità del 50%.

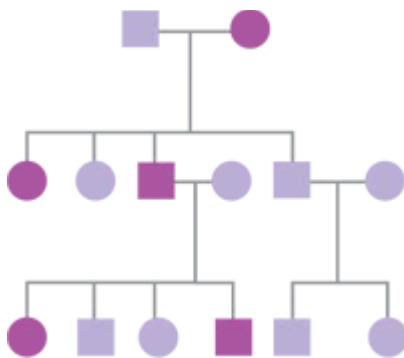


FIGURA 4.52 Albero genealogico di un carattere autosomico dominante.

Esempi nell'uomo di caratteri autosomici dominanti sono la *fossetta del mento*, il *nanismo acondroplasico* (una forma di nanismo), la *brachidattilia* (dita corte), la *polidattilia* (dita soprannumerarie) e la *corea di Huntington*, una grave malattia neurodegenerativa.

■ Caratteri autosomici recessivi

Un'eredità autosomica recessiva (Fig. 4.53) viene identificata dai seguenti criteri:

- il carattere non si manifesta in tutte le generazioni (*trasmissione orizzontale*);
- un individuo affetto ha generalmente genitori sani;
- i genitori di un individuo affetto sono eterozigoti (matrimonio $Aa \times Aa$) e trasmettono il carattere mutato alla progenie con una probabilità del 25%.

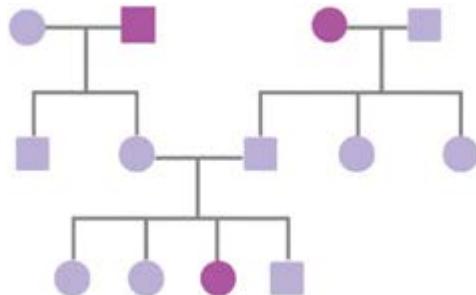


FIGURA 4.53 Albero genealogico di un carattere autosomico recessivo.



Esempi nell'uomo di caratteri autosomici recessivi sono la *fenilchetonuria* (incapacità di metabolizzare la fenilalanina; questa malattia viene curata somministrando fin dalla nascita una dieta povera di fenilalanina) e la *galattosemia* (incapacità di metabolizzare il galattosio)²⁴, *Vanemia falciforme* (malattia genetica che altera l'emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno nel sangue e che è causata dalla sostituzione di un amminoacido nella catena beta dell'emoglobina; è una mutazione con effetto pleiotropico, § 4.7.5), l'*albinismo* (incapacità di sintetizzare la melanina) e la *fibrosi cistica* (dovuta a un difetto nel trasporto degli ioni cloro e caratterizzata da eccessiva secrezione di muco nell'apparato respiratorio).

²⁴ Fenilchetonuria e galattosemia sono malattie ereditarie che appartengono al gruppo degli **errori congeniti del metabolismo**.

4.7.3 • Gruppi sanguigni

I vari **gruppi sanguigni** differiscono tra loro per la presenza di particolari antigeni²⁵ e anticorpi nel sangue. L'appartenenza a un dato gruppo sanguigno va tenuta presente, quando si effettuano le trasfusioni di sangue.

²⁵ Un **antigene** è una sostanza che induce la produzione di anticorpi. Si tratta di una molecola, in genere una proteina o un carboidrato di grosse dimensioni, che può essere riconosciuto specificamente come estraneo dal sistema immunitario.

Nell'uomo, i più importanti gruppi sanguigni sono il sistema ABo e Rh.

■ Il sistema ABo

Relativamente al **gruppo sanguigno ABO**, gli individui di una popolazione possono presentare 4 diversi fenotipi: AB, A, B e O (Fig. 4.54). Gli individui di gruppo AB presentano sui loro globuli rossi gli antigeni A e B, quelli di gruppo A l'antigene A, quelli di gruppo B l'antigene B, mentre quelli di gruppo O non hanno nessuno dei due antigeni²⁶. Una caratteristica del gruppo ABO è la presenza nel sangue di anticorpi naturali contro gli antigeni che non sono presenti sui globuli rossi. In altri termini, negli individui A (in cui è presente l'antigene A) sono presenti anticorpi contro l'antigene B (detti *anticorpi anti-B*), negli individui B anticorpi anti-A, in quelli AB (che hanno entrambi gli antigeni A e B sui loro globuli rossi) non vi sono né anticorpi anti-A né anti-B, mentre negli individui di gruppo O sono presenti entrambi gli anticorpi. Questo è alla base della **compatibilità trasfusionale o incompatibilità trasfusionale** (Fig. 4.54).

²⁶ Da un punto di vista chimico, gli antigeni A e B sono degli oligosaccaridi legati a proteine e a lipidi della membrana plasmatica dei globuli rossi.

La capacità o l'incapacità di sintetizzare questi antigeni è determinata geneticamente da tre alleli di uno stesso gene: gli *alleli I^A* e *I^B* determinano, rispettivamente, la sintesi dell'antigene A o dell'antigene B, mentre l'incapacità di sintetizzare questi antigeni è dovuta all'*allele i*. Esistono quindi tre alleli (I^A e I^B e *i*): si tratta pertanto di un sistema di **alleli multipli** (§ 4.3.5).

Il gruppo sanguigno ABO è anche un esempio di **alleli codominanti** (§ 4.3.3): gli alleli I^A e I^B sono codominanti, mentre l'allele *i* è recessivo. Un individuo di gruppo AB, in cui sono presenti sia l'antigene A che l'antigene B, deve avere entrambi gli alleli I^A e I^B , un individuo di gruppo A ha due alleli I^A oppure un allele I^A e un allele *i* e così via. I genotipi possibili dei vari fenotipi del gruppo sanguigno ABO sono quelli riportati nella Fig. 4.54.

▪ Il sistema Rh



A seconda che sulla membrana dei globuli rossi sia presente o meno l'antigene Rh²⁷, gli individui vengono suddivisi in due gruppi: Rh⁺ (Rh positivi) e Rh⁻ (Rh negativi) (§ 6.4.4). Il **gruppo sanguigno Rh** è determinato da due alleli dello stesso gene: *D* (dominante) che determina sintesi dell'antigene Rh e *d* (recessivo) che determina assenza di antigene Rh. Così, gli individui Rh⁺ possono avere genotipo *DD* oppure *Dd*, mentre gli individui Rh⁻ hanno genotipo *dd*.

²⁷ Cosiddetto, perché questo antigene è stato identificato per la prima volta nella scimmia Rhesus.

Gruppi sanguigni	Antigeni sui globuli rossi	Anticorpi	Genotipo	Reazione quando il sangue dei gruppi indicati in basso viene mescolato con gli anticorpi presenti nel sangue nei gruppi riportati a sinistra			
				O	A	B	AB
0	–	anti-A anti-B	<i>ii</i>				
A	A	anti-B	$I^A I^A$ oppure $I^A i$				
B	B	anti-A	$I^B I^B$ oppure $I^B i$				
AB	A,B	–	$I^A I^B$				

FIGURA 4.54 Il gruppo sanguigno ABO nell'uomo.

4.7.4 • Malattie ereditarie

Moltissime **malattie ereditarie** nell'uomo sono dovute a mutazione in un singolo gene (malattie geniche), alcune sono basate su anomalie cromosomiche (§ 4.6.2) o genomiche (§ 4.6.3).



La maggior parte delle malattie genetiche è ereditata come carattere autosomico recessivo, si manifesta quando entrambi gli alleli sono mutati, cioè manca l'allele sano (genotipo aa)²⁸, come fenilchetonuria, anemia falciforme, fibrosi cistica, galattosemia (§ 4.7.2). Altre

malattie genetiche sono ereditate come caratteri autosomici dominanti, ad esempio, corea di Huntington (§ 4.7.2), mentre altre ancora come caratteri legati al cromosoma X (§ 4.4.4), ad esempio emofilia o daltonismo.

²⁸ Da qui, l'importanza di identificare con opportuni test, tra cui quelli genetici, gli individui eterozigoti (*Aa*) per l'allele difettoso, perché dal loro matrimonio può nascere un figlio affetto (genotipo *aa*).

Alcune malattie ereditarie possono manifestarsi alla nascita o addirittura durante la vita intrauterina, mentre altre (come la corea di Huntington) durante la vita adulta. In questo ultimo caso, dal momento che la malattia si manifesta quando l'individuo si è già riprodotto, l'allele patologico può essere trasmesso alla progenie e quindi rimane nella popolazione (non è eliminato dalla selezione) e ciò determina un'incidenza elevata della malattia.

Sono stati fatti molti progressi nella **diagnosi delle malattie ereditarie**. Questi strumenti, che comprendono la diagnosi prenatale (analisi delle cellule fetalì prelevate mediante *amniocentesi* o *prelievo dei villi coriali*), i *test genetici* e la *consulenza genetica*, aumentano la probabilità di prevenire o alleviare i sintomi delle malattie genetiche e aiutano le famiglie nella gestione di queste malattie.



Un singolo gene può causare effetti fenotipici multipli; questa proprietà di un gene è detta **pleiotropia** (a largo raggio). Un esempio di gene pleiotropico è il gene la cui mutazione causa **anemia falciforme**. In particolare, si tratta di una sostituzione nucleotidica che colpisce il 6° codone e ciò, nella catena polipeptidica, determina la sostituzione di acido glutammico con valina (Fig. 4.55). Pur trattandosi di una mutazione in un singolo gene (gene per la catena beta dell'emoglobina), si osservano molteplici alterazioni (anemia, danni agli apparati circolatorio, scheletrico, urinario, ecc.), che tuttavia derivano tutte dall'effetto primario, cioè dall'alterazione dell'emoglobina. L'anemia falciforme è trasmessa come carattere autosomico recessivo (§ 4.7.2).

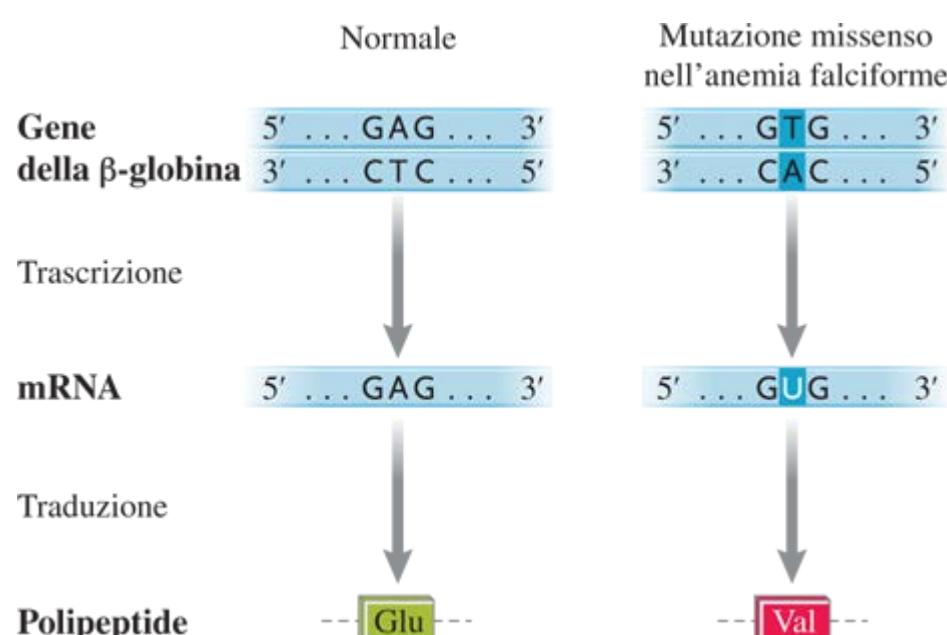


FIGURA 4.55 La mutazione nel gene per la catena β dell'emoglobina, che causa la anemia falciforme.

Sono note modificazioni fenotipiche non ereditarie, dovute a particolari condizioni ambientali, come ad es. la nascita di bambini focomelici (con assenza degli arti o evidente riduzione della diafisi delle ossa lunghe) da madri che avevano assunto talidomide in gravidanza (farmaco venduto nel 1950-60 soprattutto alle donne in gravidanza come antinausea). Queste modificazioni fenotipiche che simulano un fenotipo causato da una mutazione genica nota (ad es., focomelia) sono dette **fenocopie** (ossia, copie di un fenotipo).

Notare che il fenotipo degli individui che sono fenocopie è mutato, ma il loro genotipo relativamente a quel carattere è normale!

4.7.5 • Caratteri multifattoriali

I caratteri studiati da Mendel sono caratteri monofattoriali (controllati da un singolo gene). Esistono però anche i **caratteri multifattoriali** (peso, statura, colore della pelle, diabete, obesità, ecc.). Si tratta di caratteri ereditari complessi, controllati in parte dall'*ambiente* e in parte dai *geni*. Relativamente alla componente genetica, il fenotipo è il risultato dell'interazione di più geni (**eredità poligenica**).

In genere, gli effetti fenotipici dei geni che controllano un carattere multifattoriale, singolarmente di piccola entità, si sommano a determinare il fenotipo (modello additivo dell'eredità poligenica). Ad es., se un carattere che mostra eredità poligenica, come la produzione di pigmento, fosse controllato da quattro geni che cooperano tra loro nel determinare il fenotipo e se il fenotipo fosse controllato dagli alleli dominanti dei quattro geni (*A, B, C, D*), la massima espressione del fenotipo si avrebbe in presenza del maggior numero di alleli dominanti.

I geni che controllano i caratteri quantitativi sono in numero variabile da carattere a carattere e possono essere localizzati sullo stesso cromosoma o su cromosomi diversi. I fattori ambientali determinano in genere variazioni del valore fenotipico maggiori di quelle determinate da un singolo gene.

Attenzione! Non confondere geni multipli con alleli multipli!

4.8 • Le nuove frontiere della genetica: DNA ricombinante e sue applicazioni

La tecnologia del **DNA ricombinante** consente di isolare e amplificare specifiche sequenze di DNA (specifici geni), inserendole in molecole di DNA *vettore* (Fig. 4.56). Il DNA che ne risulta è detto ricombinante, perché contiene sequenze che possono derivare anche da organismi molto diversi tra loro, come batterio e uomo. La tecnologia del DNA ricombinante è detta anche **ingegneria genetica**.

Sono state sviluppate procedure di sicurezza relative alla tecnologia del DNA ricombinante.

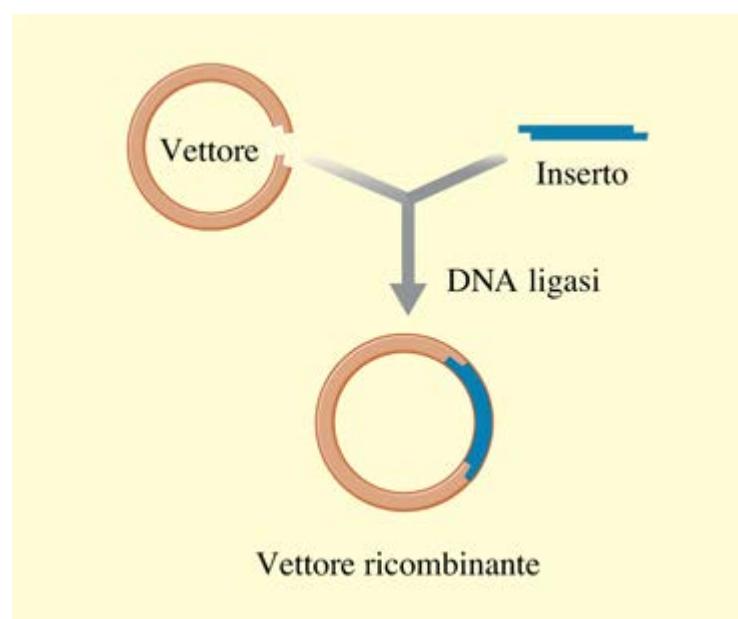


FIGURA 4.56 La tecnologia del DNA ricombinante, detta anche ingegneria genetica. Questa tecnologia consente di inserire una sequenza di DNA (inserto) in una molecola di DNA detta vettore, ottenendo una nuova molecola di DNA, detta ricombinante. Il DNA del vettore e dell'inserto possono derivare anche da organismi diversi, come batterio e uomo.

4.8.1 • Clonaggio di un gene



L'ingegneria genetica consente di effettuare il **clonaggio di un gene**, utilizzando due strumenti principali, ovvero gli **enzimi di restrizione** e i **vettori** (Fig. 4.57). Gli enzimi di restrizione sono enzimi prodotti dalle cellule batteriche, che possono essere considerati come “forbici” molecolari, perché consentono di tagliare le lunghe molecole di DNA a doppia elica (*non tagliano DNA a singolo filamento! e neppure molecole di RNA!*) in pezzetti più piccoli. Il taglio avviene in corrispondenza di corte sequenze di basi specifiche (lunghe in genere 4-8 coppie di basi), dette *siti di restrizione*. Ogni enzima di restrizione (ne sono noti qualche centinaia) riconosce un proprio specifico sito di restrizione. Un sito di restrizione è un palindromo, ossia una sequenza nucleotidica a simmetria binaria che presenta la stessa sequenza di basi, se letta in direzione 5' → 3' sia su un'elica che sull'altra, come il seguente:



Molti enzimi di restrizione tagliano il DNA, producendo *estremità coesive* (dette anche adesive o appiccicose o “sticky ends”) con terminazioni a singolo filamento tra loro complementari (Fig. 4.57).

I più comuni vettori²⁹ sono costituiti da **plasmidi** (molecole di DNA di forma circolare derivate dai batteri) o dal DNA dei **batteriofagi**. Se il DNA da clonare e il vettore sono tagliati con lo stesso enzima di restrizione, si possono unire e formare una molecola di DNA ricombinante. La saldatura tra vettore e inserto è garantita dall'enzima **DNA ligasi**.

²⁹ Cosiddetti, perché veicolano il DNA in opportune cellule ospiti, ad esempio in cellule batteriche.



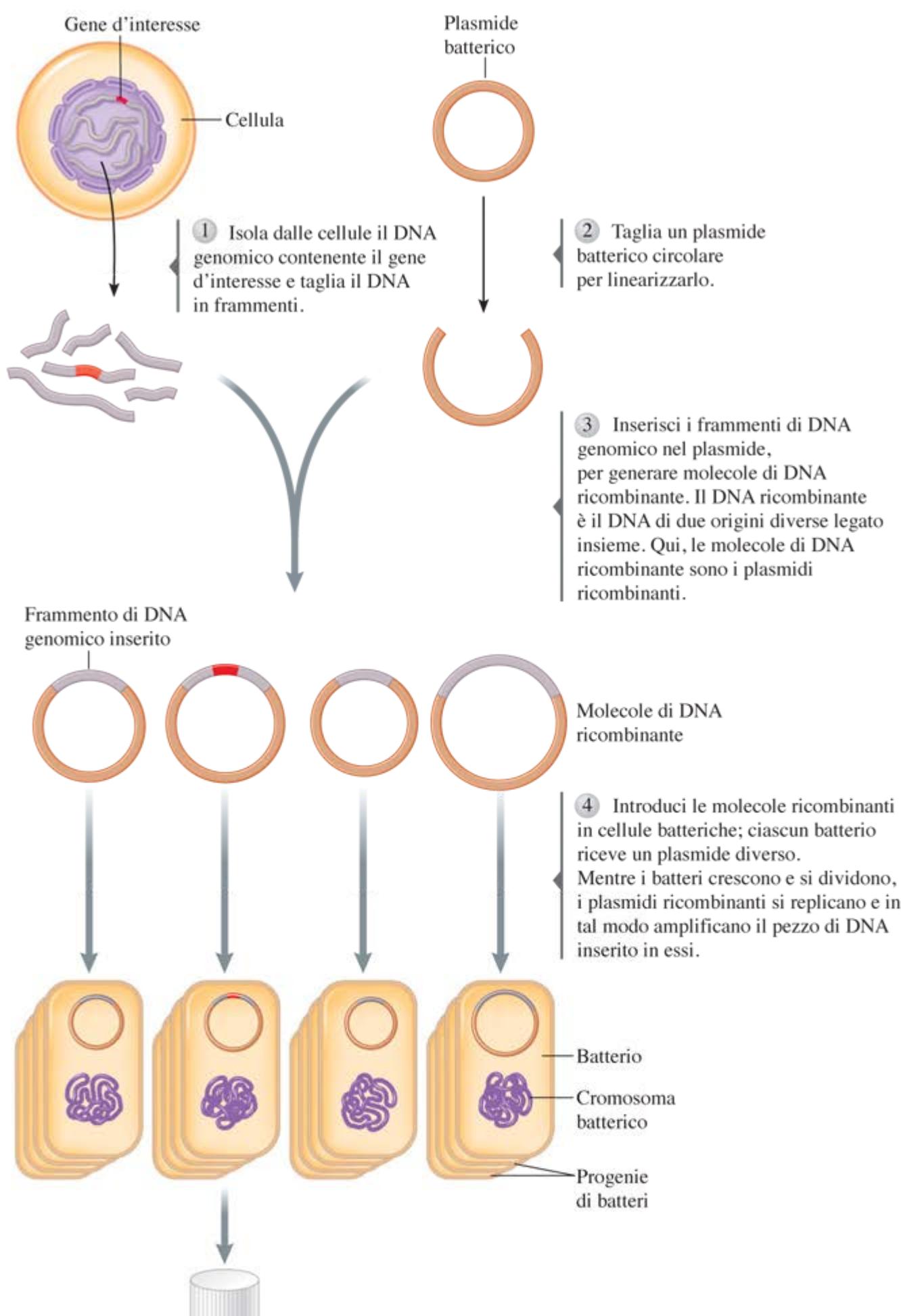
Per clonare un gene, le lunghe molecole di DNA di una cellula, ad es. le molecole di DNA umano, vengono dunque tagliate in frammenti con gli enzimi di restrizione, ciascun frammento viene a sua volta inserito in un vettore e ciascun vettore ricombinante viene inserito in una cellula ospite. Si ottiene in tal modo una “**libreria**” di DNA³⁰, ovvero un insieme di cellule (in genere batteriche) ricombinanti, ciascuna delle quali contiene, inserito in un vettore, un pezzetto del genoma della cellula umana (Fig. 4.58). Si possono

“costruire” due tipi di librerie: le *librerie genomiche* e le *librerie di cDNA*. Le prime, dette anche *genotecche* sono un insieme di cloni ricombinanti, ciascuno dei quali contiene una copia di ciascuna sequenza del DNA del genoma di un organismo. I frammenti di DNA (geni) presenti nelle librerie genomiche contengono introni. Dal momento che quasi tutti i geni eucariotici, oltre agli esoni, contengono anche gli introni, è utile allestire le librerie di cDNA, dette anche *cDNA-teche*, che contengono i **cDNA** di una cellula, ossia le copie sotto forma di DNA degli RNA messaggeri (mRNA) di una cellula. Per produrre il cDNA, si utilizza l’enzima *trascrittasi inversa*, che sintetizza DNA su stampo di RNA. Il cDNA è utilizzato nelle ricerche di ingegneria genetica, perché è una molecola di DNA più corta (non contiene introni) e meno complessa del DNA che costituisce il gene eucaristico; essa contiene solo le porzioni codificanti del gene (esoni).

³⁰ Traduzione letterale del termine inglese “DNA library”. Una libreria di DNA è nota anche con la terminologia più corretta di “genoteca”.

Le differenze tra una libreria genomica e una libreria di cDNA sono quindi: 1) una libreria di cDNA non contiene introni né altre regioni del gene non trascritte; 2) le librerie di cDNA, in quanto derivate dagli mRNA, sono *tessuto-specifiche*: una libreria di cDNA da fegato contiene cDNA in parte diversi da quelli presenti in una libreria di cDNA da rene.

Con particolari tecniche di screening, che in questa sede non vengono illustrate, è possibile “pescare” la cellula batterica contenente la molecola di DNA ricombinante d’interesse, cioè il gene d’interesse e farla moltiplicare in modo da ottenerne grandi quantità e dalle cellule isolare e purificare grandi quantità del DNA d’interesse. Si è così effettuato il “clonaggio” del gene.





5 Identifica il batterio contenente il plasmide con il gene d'interesse inserito al suo interno. Cresci in coltura tale batterio per produrre grandi quantità di plasmide e poter fare esperimenti con il gene d'interesse.

FIGURA 4.57 Visione d'insieme del clonaggio di frammenti di DNA in un vettore plasmidico.

In genetica, con il termine **clonazione** si intende la generazione di cellule o individui geneticamente identici. Un clone è quindi un insieme di individui o cellule geneticamente identiche. In genetica molecolare, il termine indica la produzione di molte copie identiche di una molecola di DNA. Si parla di clonazione o clonaggio del DNA, di clonaggio dei geni o di clonaggio molecolare.

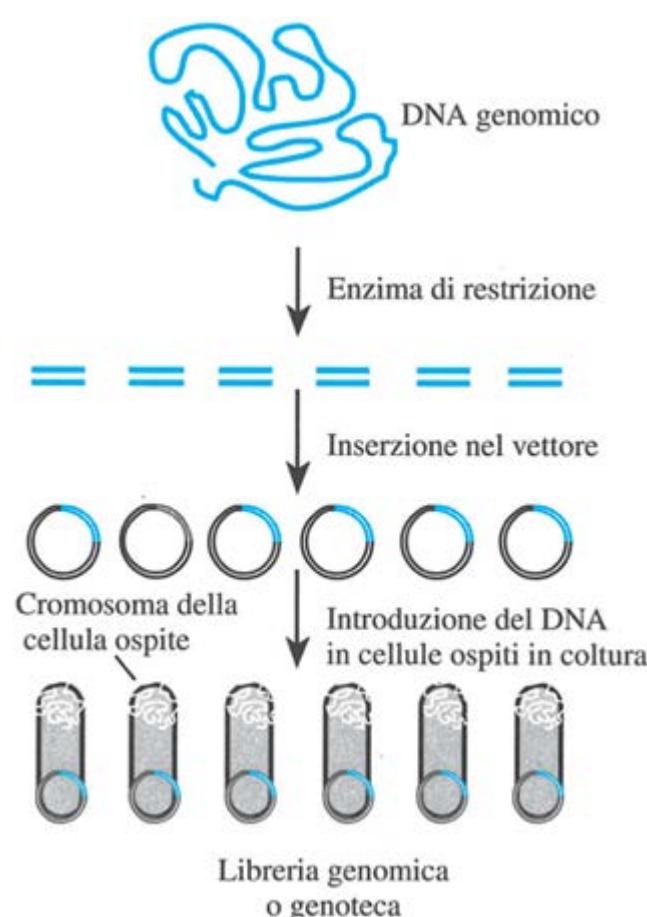


FIGURA 4.58 "Libreria di DNA".

4.8.2 • PCR

La **reazione a catena della DNA polimerasi**, detta comunemente **PCR** (*Polymerase Chain Reaction*), inventata nel 1985 da Kary Mullis (premio Nobel nel 1993) è una tecnica che consente di amplificare in modo specifico e selettivo una regione del genoma. Essa ha rivoluzionato, e in alcuni casi soppiantato, i metodi tradizionali di clonazione ed è diventata una delle tecniche più importanti della moderna biologia molecolare.

La PCR consta di vari *cicli di amplificazione*. Ogni ciclo di amplificazione (Fig. 4.59) è costituito da tre fasi:

1. *denaturazione* a temperatura elevata del DNA a doppia elica da amplificare;
2. *legame degli inneschi* alle due estremità opposte della zona da amplificare. Gli inneschi sono corte sequenze di DNA a singolo filamento (oligonucleotidi) che funzionano da *primer* per la successiva sintesi di DNA; la loro sintesi in laboratorio richiede pertanto che si conosca almeno la sequenza nucleotidica delle zone fiancheggianti la sequenza da amplificare;
3. *sintesi di DNA* da parte della DNA polimerasi, che utilizza come stampo i due singoli filamenti di DNA da amplificare. A tale scopo viene usata una speciale DNA polimerasi termostabile (resistente al calore) chiamata *Taq* polimerasi, perché estratta dal batterio termofilo *Thermus aquaticus*.

Con ripetuti cicli di PCR, la quantità di DNA aumenta in modo geometrico (Fig. 4.60). Da una singola molecola di DNA, dopo un ciclo di PCR se ne formano due, due cicli producono 4 molecole, tre cicli 8 molecole. In 30 cicli si ottengono 2^{30} copie (circa 1 miliardo) della

sequenza di DNA originaria. Per questo motivo, la PCR è stata paragonata ad una fotocopiatrice molecolare. In senso lato, la PCR può essere pertanto definita una clonazione genica, in quanto produce in grande quantità copie identiche di una porzione genica originale di partenza.

La procedura è rapida (ogni ciclo dura pochi minuti) e viene effettuata in un cosiddetto *termociclato*, un apparecchio che automaticamente compie i cicli di PCR alle temperature programmate. Tramite la PCR è possibile ottenere amplificazione di DNA a partire da quantità molto ridotte di materiale biologico, come un cappello o tracce di saliva su un bicchiere.

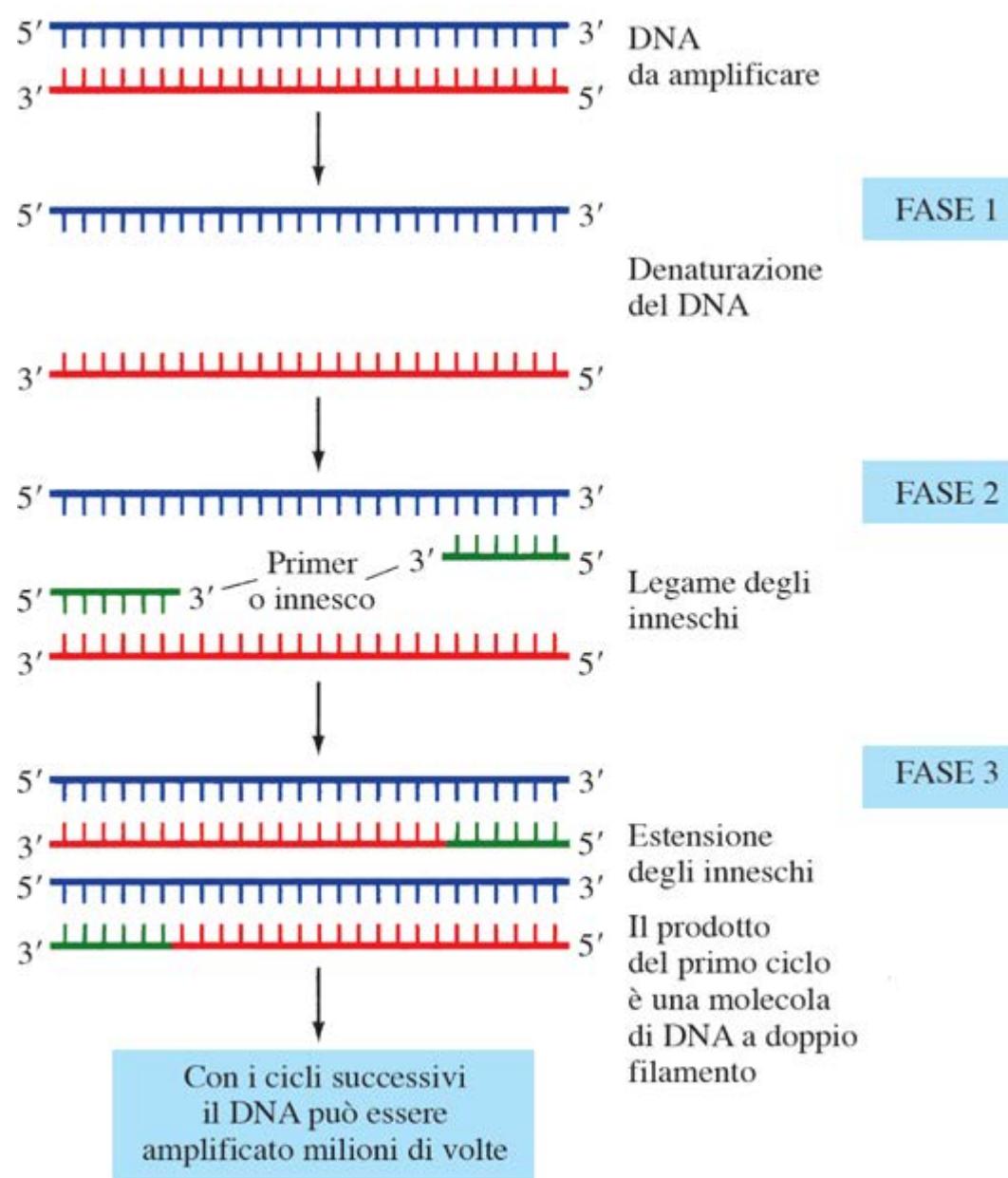


FIGURA 4.59 Schema di un singolo ciclo di PCR, che consta di tre fasi successive di denaturazione/legame degli inneschi/sintesi di DNA (estensione degli inneschi). Ripetuti cicli di PCR consentono di ottenere l'amplificazione selettiva di specifiche sequenze di DNA.

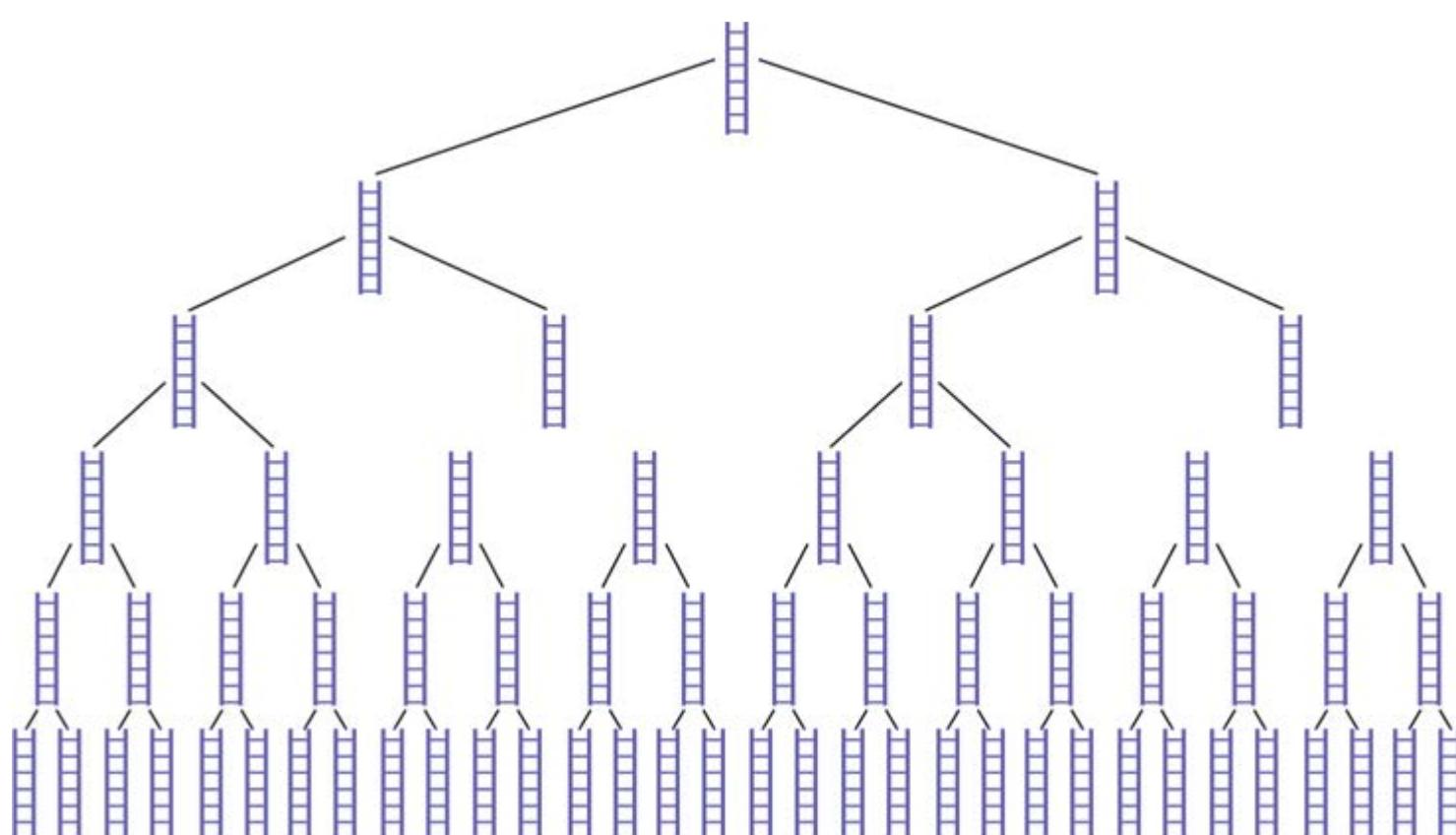


FIGURA 4.60 Amplificazione geometrica di DNA mediante PCR. Ripetuti cicli di amplificazione consentono di ottenere un'amplificazione geometrica (2, 4, 8, 16, 32, ecc.) della sequenza di DNA compresa tra i due primers.

La PCR trova applicazioni in numerosi settori, tra cui, in campo medico, la diagnosi molecolare di malattie ereditarie, l'identificazione personale (le cosiddette prove del DNA), la diagnosi di malattie da agenti patogeni (batteri, virus, funghi, protozoi ecc.) e la determinazione del sesso negli embrioni.

4.8.3 • Alcune applicazioni della tecnologia del DNA ricombinante

Una volta effettuato il clonaggio di un gene, si aprono numerosissime applicazioni, alcune delle quali riguardano:

- la **ricerca di base**, ovvero lo studio di struttura, funzionamento e regolazione di un gene. In questo contesto rientra il programma di determinazione della sequenza nucleotidica dell'intero genoma umano, detto **Progetto Genoma Umano**. Il Progetto Genoma, iniziato nel 1990, è stato completato nel 2000. Si tratta ora di identificare tutti i geni presenti nel nostro genoma e capirne la funzione. Di questo si occupano nuove branche della genetica, ossia la **genomica** (studio dell'intero genoma di un organismo) e la **proteomica** (studio di tutte le proteine di una cellula di un organismo);
- i **test genetici** per la ricerca di mutazioni che causano malattie genetiche umane³¹. Questi test possono essere fatti prima, durante o dopo la nascita (*diagnosi prenatale, neonatale o postnatale*). Essi consentono anche di identificare gli individui portatori sani (eterozigoti) di un allele mutato (§ 4.7.4);
- la **tipizzazione del DNA (fingerprinting molecolare)**, le cosiddette prove del DNA, in casi di accertamento di paternità o in medicina legale (omicidio, stupri o altri crimini);
- la **terapia genica somatica**, cioè l'introduzione di un gene "sano" nelle cellule somatiche (non *in quelle germinali!*) di un individuo affetto da una malattia genetica, attualmente in via di sperimentazione clinica per alcune malattie genetiche;
- la **produzione di organismi transgenici** (noti anche come organismi OGM, organismi geneticamente modificati), mediante inserimento nelle cellule germinali di una pianta o di un animale (non dell'uomo!) di un gene "estraneo" (detto *transgene*) che conferisce all'organismo *in toto* caratteristiche nuove. Il trasferimento di geni è comunque una tecnica complessa che presenta ancora molti problemi. Oltre a problemi tecnici, bisogna anche tener presenti i *problem etici, legali e sociali* posti dalla tecnologia del DNA ricombinante.

³¹ La diagnosi prenatale viene fatta anche per evidenziare anomalie cromosomiche, come la sindrome di Down (in questo caso, si usano tecniche di citogenetica), o biochimiche.

4.8.4 • Ingegneria genetica e biotecnologie

L'ingegneria genetica trova ampie applicazioni nelle **biotecnologie**, intese come utilizzo di organismi viventi, spesso microbi, per eseguire compiti utili. Oltre alle *biotecnologi tradizionali* (ad esempio, lievitazione del pane, produzione di vino e formaggi), le *biotecnologie innovative* (basate su tecniche di ingegneria genetica) trovano applicazione in molti settori diversi, come medicina, veterinaria, farmaceutica, agricoltura. Alla base di queste applicazioni, vi è la formazione di un "organismo geneticamente modificato", nel cui genoma è stato inserito il gene d'interesse, che normalmente questo organismo non contiene. Stante l'universalità del codice genetico, la cellula in cui è stato inserito il gene estraneo "legge" le istruzioni contenute in quel gene esattamente come la cellula da cui proviene il gene stesso. Ad esempio, un batterio "legge" un gene umano esattamente come una cellula umana e produce esattamente la stessa proteina che produrrebbe la cellula umana. Ne deriva la possibilità di far produrre le proteine ricombinanti³² a cellule che normalmente non le producono. In campo farmaceutico, i batteri possono quindi essere utilizzati quali *microscopiche "fabbriche"* per produrre *sostanze utili* (farmaci o vaccini), quali *insulina* (per curare il diabete), *interferone* (proteine ad azione antivirale), *ormone della crescita* (per la cura del nanismo) e numerose *proteine del sangue*, tra cui quelle coinvolte nel processo di coagulazione (ad esempio, fattore VIII della coagulazione, la cui mancanza determina l'emofilia) o il *vaccino contro l'epatite B*. È allo studio la produzione di un vaccino ricombinante contro la malaria. Anche gli animali, ad esempio la pecora, possono essere resi transgenici e utilizzati come "fabbriche" per produrre sostanze utili. Queste applicazioni sono attualmente in fase di studio. In *agricoltura* vi è la produzione di *pianete transgeniche* (mais, colza, soia, tabacco, cotone ecc.) resistenti ad insetti fitopatogeni o agli erbicidi o le piante transgeniche di nuova generazione che producono vaccini o anticorpi. Lo sviluppo delle biotecnologie va di pari passo con lo sviluppo di altre tecnologie, tra cui l'*informatica* e le *nanotecnologie*.

³² Queste proteine sono dette "ricombinanti", perché ottenute con la tecnologia del DNA ricombinante.

CAPITOLO 5 Eredità e ambiente

5.1 • Le teorie evolutive

Il concetto di **evoluzione**, intesa come accumulo nel tempo di cambiamenti ereditabili in una popolazione di organismi, che porta a differenze tra popolazioni e spiega l'origine di tutti gli organismi che esistono oggi o che sono esistiti, è il concetto unificante della biologia.

L'evoluzione si riferisce a cambiamenti nelle popolazioni e non in singoli individui!

Fino al secolo XVIII era prevalente l'idea che le specie fossero il risultato di una creazione divina (*creazionismo*) e che fossero sempre esistite con le caratteristiche attuali¹. G. *Buffon* (1707-1788) fu tra i primi a dubitare della fissità delle specie, anche se vago era il meccanismo evolutivo proposto. G. *Cuvier* (1769-1832) fu un avversario delle teorie evolutive e formulò la *teoria delle catastrofi* (una serie di catastrofi, come il diluvio universale, avrebbe portato all'estinzione delle specie e ad ogni catastrofe sarebbe seguita la creazione di nuove specie). Furono *Lamarck* prima e *Darwin* dopo a proporre che le specie potessero subire cambiamenti nel tempo (*evoluzionismo*), anche se i due scienziati si differenziarono per i meccanismi proposti come base dell'evoluzione.

¹ Anche Linneo, cui si deve il nostro attuale sistema di nomenclatura biologica, fu un crezionista.

5.1.1 • Teoria di Lamarck

La teoria dell'evoluzione di J.B. **Lamarck** (1744-1829) era basata sulla *ereditarietà dei caratteri acquisiti*: i singoli organi degli organismi diventerebbero più o meno sviluppati secondo l'uso o *disuso* e questi cambiamenti verrebbero trasmessi dai genitori ai figli. L'esempio più famoso è l'evoluzione del collo della *giraffa*: il lungo collo della giraffa, secondo Lamarck, si sarebbe evoluto quando gli antenati della giraffa, con collo corto, per nutrirsi delle foglie poste più in alto sugli alberi, cominciarono ad allungare il proprio collo. Questo carattere acquisito (collo lungo) sarebbe quindi stato trasmesso alla prole. Non vi sono prove convincenti dei meccanismi evolutivi proposti da Lamarck.

5.1.2 • Teoria di Darwin

Darwin (1809-1882) nella sua famosa “*L'origine delle specie*” propose la *teoria dell'evoluzione*, che, insieme alle teorie astronomiche di Copernico e di Galileo, costituisce una delle più importanti rivoluzioni scientifiche. Essenziale fu il suo viaggio di 5 anni intorno al mondo sul brigantino Beagle e le osservazioni fatte alle isole Galapagos². Egli fu anche molto influenzato dalle idee di T. **Malthus**, prete ed economista inglese, che sosteneva che la crescita della popolazione umana non è illimitata, ma è influenzata dalle risorse alimentari, il cui esaurimento genera fame, malattie e guerre (da qui, la lotta per l'esistenza).

² In spagnolo, galàpagos significa testuggini. Queste isole sono abbastanza lontane tra loro e dal continente e possiedono una notevole varietà di forme viventi.

Secondo Darwin, l'evoluzione avviene per **selezione naturale**, che tende a conservare le variazioni favorevoli e ad eliminare quelle non favorevoli. Ciò ha come risultato l'*adattamento* all'ambiente, per cui gli individui più adattati all'ambiente³ in cui vivono hanno maggiore probabilità di sopravvivere e di riprodursi. Questa teoria si basa sulle seguenti osservazioni:

³ Si distinguono tre tipi di adattamento: morfologico, fisiologico e comportamentale.

- esistenza di *variabilità* tra gli individui di una popolazione, come dimensione, forma, colore. *Tenere presente che la variabilità necessaria per l'evoluzione è genetica*, anche se Darwin non conosceva i meccanismi dell'ereditarietà;
- *sovraproduzione*, per cui ogni specie produce più discendenti di quanti possano sopravvivere;
- *lotta per l'esistenza*, dovuta alla quantità limitata di cibo, acqua ecc, per cui gli individui competono tra loro per l'accesso a queste risorse;

- *successo riproduttivo differenziale*, la chiave per la selezione naturale: gli individui meglio adattati hanno maggiori probabilità di sopravvivere e di trasmettere le loro caratteristiche alla prole, mentre quelli meno adatti muoiono prematuramente o producono prole in minor numero o meno vitale.

Il *neo-darwinismo* (o teoria sintetica dell’evoluzione) combina la teoria di Darwin dell’evoluzione per selezione naturale con la genetica moderna per spiegare i meccanismi dell’evoluzione e di speciazione. Questo ha dato origine ad una nuova branca della biologia, la *genetica di popolazioni* (§ 5.2).

5.1.3 • Prove dell’evoluzione

Le prove a favore dell’evoluzione sono fornite dalla:

- *paleontologia*, cioè lo studio dei reperti fossili⁴, i resti o le tracce di organismi antichi, rinvenibili in genere nelle rocce sedimentarie. Lo studio dell’età dei fossili, che può essere determinata con vari metodi, tra cui tecniche di datazione radioattiva, consente di stabilire la successione cronologica ed evolutiva delle specie presenti nei fossili;
- *anatomia comparata*, cioè lo studio delle caratteristiche anatomiche in specie diverse, che consente di identificare i **caratteri omologhi**. I caratteri omologhi indicano la presenza di affinità evolutive tra gli organismi che li possiedono. Ad esempio, la pinna anteriore di una balena, il braccio di un uomo, l’ala di un pipistrello e la zampa di una lucertola hanno una similarità strutturale di base, poiché sono tutti derivati da un comune progenitore;
- *embriologia comparata*, cioè lo studio dello sviluppo embrionale in specie diverse. Organismi evolutivamente imparentati hanno sviluppo embrionale simile;
- *biogeografia*, cioè lo studio della distribuzione geografica passata e presente di piante e animali. Zone che si sono separate da altre parti del mondo per tempi lunghi presentano organismi unici. Un esempio sono i fringuelli delle isole Galàpagos, dove Darwin identificò 13 specie di fringuelli⁵, diversi per forma e dimensione del becco e per tipo di alimentazione;
- *biologia molecolare*, cioè lo studio delle molecole di organismi diversi, che consente di identificare similarità nelle sequenze nucleotidiche o amminoacidiche. Tanto maggiore è la parentela evolutiva tra due specie, tanto maggiore è il grado di identità delle sequenze di DNA o proteine. Un **orologio molecolare** consente di stimare il tempo di divergenza tra due specie correlate o gruppi tassonomici. Inoltre, l’universalità del **codice genetico** (§ 4.5.14) è una prova molecolare che gli organismi sono derivati da un comune progenitore ancestrale.

⁴ Il termine fossile deriva dal Latino *fossilis*, che significa “qualcosa che viene riportato alla luce”.

⁵ Una 14a specie vive a nord-est sull’isola Coco, a 1000 km di distanza.

5.2 • Basi genetiche dell'evoluzione

Le basi genetiche dell'evoluzione sono studiate dalla *genetica di popolazioni*. Una **popolazione** consiste di tutti gli individui della stessa specie che vivono nello stesso posto e nello stesso momento. Ogni popolazione possiede un **pool genico**, che comprende l'insieme di tutti i geni di quella popolazione. Ad esempio, se una popolazione è costituita da 1000 individui, il pool genico per un certo gene sarà costituito da 2000 alleli.

Ogni individuo possiede due alleli per ogni locus!

Da un punto di vista genetico, una popolazione può essere descritta in termini di frequenze dei genotipi (**frequenze genotipiche**), dei fenotipi (**frequenze fenotipiche**) e degli alleli (**frequenze alleliche**, dette anche *frequenze geniche*). Supponiamo di avere determinato i genotipi di tutti gli individui in una popolazione di 1.000 individui (= 2.000 alleli).

Le frequenze genotipiche saranno:

Genotipo	Numero di individui	Frequenza genotipica	
AA	490	0,49 (490/1000)	La frequenza genotipica rappresenta la proporzione di un particolare genotipo nella popolazione
Aa	420	0,42 (420/1000)	
aa	90	0,09 (90/1000)	
Totale	1000	1,00	

Le frequenze fenotipiche saranno:

Fenotipo	Numero di individui	Frequenza fenotipica	
$A(AA + Aa)$	910 (490 + 420)	0,91 (910/1.000)	La frequenza fenotipica rappresenta la proporzione di un particolare fenotipo nella popolazione
a	90	0,09 (90/1000)	
Totale	1000	1,00	

È ora facile calcolare le frequenze alleliche:

Allele	Numero	Frequenza allelica	La frequenza allelica rappresenta la proporzione di un particolare allele (A o a) nella popolazione
A	1400 (980 + 420)	0,70 (1.400/2000)	I 490 individui AA hanno 980 alleli A, mentre i 420 individui Aa hanno 420 alleli A e 420 alleli a
a	600 (420 + 180)	0,30 (700/2000)	I 90 individui aa contribuiscono con 180 alleli a. A questi alleli vanno sommati i 420 alleli a portati dagli eterozigoti
Totale	2.000	1,00	

Come si mantiene questa variabilità nelle popolazioni? In che modo gli alleli recessivi e dominanti rimangono all'interno delle popolazioni? Perché gli alleli dominanti non eliminano quelli recessivi? La risposta è data dalla *legge di Hardy-Weinberg*, elaborata indipendentemente nel 1908 da G. Hardy, un matematico inglese, e G. Weinberg, un medico tedesco.

5.2.1 • Legge di Hardy-Weinberg

La **legge di Hardy-Weinberg** afferma che in una popolazione all'equilibrio genetico, le frequenze alleliche e genotipiche non cambiano di generazione in generazione (Fig. 5.1). Questo si verifica, se sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- popolazione di grandi dimensioni;
- accoppiamento casuale (*popolazione panmittica*), cioè ogni individuo di una popolazione ha la stessa probabilità di incrociarsi con ciascuno degli individui di sesso opposto;

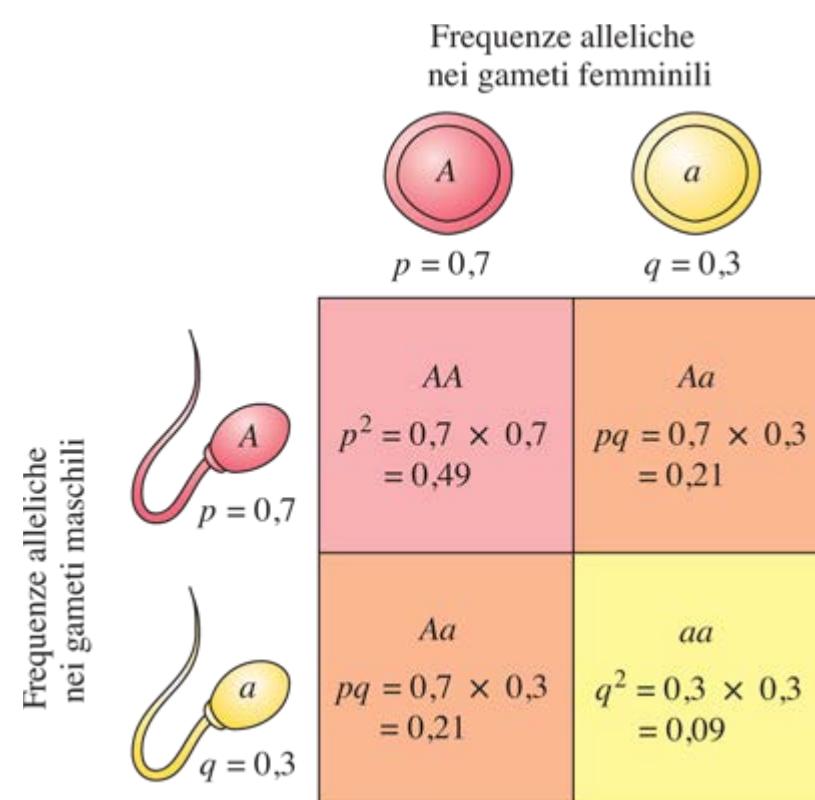


FIGURA 5.1 La legge di Hardy-Weinberg. In una popolazione in cui gli accoppiamenti avvengono a caso [non sono preferenziali], la frequenza di ciascun genotipo (AA, Aa o aa) all'interno della popolazione si calcola moltiplicando le frequenze alleliche di A e di a nei gameti maschili e femminili.

1. assenza di “fattori di disturbo”, quali mutazione, selezione e migrazione.

Tale equilibrio è espresso dalla seguente equazione:

$$\begin{array}{cccccc}
 p^2 & + & 2pq & + & q^2 & = \\
 \text{frequenza} & & \text{frequenza} & & \text{frequenza} & \\
 \text{di individui} & & \text{di individui} & & \text{di individui} & \\
 AA & & Aa & & aa & \\
 \end{array} \quad \begin{array}{l}
 1 \\
 \text{tutti gli individui} \\
 \text{di una popolazione}
 \end{array}$$

dove la lettera p indica la frequenza dell'allele dominante (A) e la lettera q la frequenza dell'allele recessivo (a). Notare che $p + q = 1$.

Quindi, $p = 1 - q$ oppure $q = 1 - p$!

Ad esempio, se in una popolazione l'allele A ha frequenza pari a 0,80 (80%) e l'allele a è quindi presente con una frequenza $q = 0,20$ (20%), la frequenza degli omozigoti dominanti (AA) sarà $p^2 = 0,64$, quella degli eterozigoti (Aa) sarà $2pq = 0,32$ e quella degli omozigoti recessivi (aa) sarà $q^2 = 0,04$ (Fig. 5.1). A prima vista, sembrerebbe difficile capire l'importanza della legge di Hardy-Weinberg, dal momento che raramente sono soddisfatte le condizioni specifiche per l'equilibrio sopra elencate. Tuttavia, questa legge fornisce un indispensabile strumento per misurare i cambiamenti nelle frequenza allelica, che spesso si verificano nelle popolazioni.

5.3 • I fattori evolutivi

Se in una popolazione le frequenze alleliche rimanessero costanti di generazione in generazione, questa popolazione non potrebbe evolvere. Infatti, l'evoluzione consiste nel cambiamento genetico da una popolazione all'altra, ossia in un cambiamento di frequenze alleliche. I fattori che fanno variare le frequenze alleliche sono la mutazione, la selezione, la deriva genetica e la migrazione. Questi "fattori di disturbo" dell'equilibrio di Hardy-Weinberg costituiscono quindi i **fattori evolutivi**, cioè la causa dell'evoluzione.

5.3.1 • Mutazione

La **mutazione** (§ 4.6) è la fonte principale di *variabilità genetica* su cui può agire la selezione ed è quindi indispensabile per l'evoluzione di una specie. Alcune mutazioni sono *neutrali* (non danno vantaggio adattativo), altre sono *svantaggiose* e saranno eliminate dalla popolazione. Tuttavia, una piccola frazione è *vantaggiosa* e può consentire un adattamento della specie in caso di cambiamenti ambientali. Il fatto che una mutazione sia *neutrale, dannosa o favorevole* dipende dall'ambiente. Se l'ambiente cambia, mutazioni svantaggiose o neutrali possono diventare favorevoli. La mutazione fornisce quindi il *materiale grezzo per l'evoluzione*, ma, essendo un fenomeno raro, non fa variare le frequenze geniche.

5.3.2 • Selezione

La **selezione** naturale, insieme alla deriva genetica (§ 5.3.3) è il più importante fattore di variazione delle frequenze alleliche di una popolazione. La selezione naturale, infatti, eliminando gli individui meno adattati a vivere in un certo ambiente, causa l'eliminazione degli alleli non favorevoli da una popolazione (indipendentemente dal fatto che siano alleli dominanti o recessivi), mentre quelli favorevoli, che danno un vantaggio adattativo, vengono mantenuti.

La selezione agisce sui fenotipi degli organismi e solo in modo indiretto sui genotipi!

La selezione naturale quindi consente la *riproduzione differenziale di genotipi in un dato ambiente*. Essa agisce mediante due meccanismi: 1) sopravvivenza differenziale, 2) fertilità differenziale.

L'intensità della selezione è espressa da un valore (w) definito **fitness** o *adattabilità*, che misura la capacità di un genotipo di contribuire al pool genico della generazione successiva. Ci si attende pertanto che diventino più frequenti quei caratteri (anatomici, fisiologici o funzionali) che incrementano la fitness degli individui che li presentano: l'individuo che li presenta sarà avvantaggiato (sopravvivenza differenziale) e tale vantaggio si estrinsecherà in un aumento della probabilità di riprodursi (fertilità differenziale) e quindi di trasmettere alla generazione successiva i geni che sono alla base dei caratteri in questione. Alcune forme di selezione risultano nel mantenimento della variabilità genetica (polimorfismo genetico). Un esempio è il **vantaggio dell'eterozigote**, osservato nell'uomo nel caso dell'**anemia falciforme**. Gli individui omozigoti per l'allele mutato patologico (s) che causa anemia falciforme (§ 4.7.2) muoiono prima dell'età riproduttiva e la selezione elimina quindi questi alleli s dalla popolazione. Nel tempo è pertanto attesa una drastica riduzione della frequenza di questo allele. Invece si è osservato che questo allele s permane. Il motivo è il cosiddetto vantaggio dell'eterozigote. Esistono infatti tre genotipi per questo carattere: gli individui omozigoti normali (SS , 2 alleli normali), gli individui eterozigoti (Ss , 1 allele normale e 1 allele patologico) e gli individui omozigoti recessivi (ss , 2 alleli patologici). Si è scoperto (Fig. 5.2) che la distribuzione dell'allele patologico s per l'anemia falciforme coincide con la distribuzione della malaria, dovuta al parassita *Plasmodium falciparum*. In ambiente malarico, gli eterozigoti hanno un *vantaggio selettivo* (maggior resistenza alla malaria e quindi *fitness* maggiore, cioè maggiore probabilità di sopravvivere e riprodursi) rispetto agli individui omozigoti normali SS (gli individui omozigoti recessivi ss muoiono per l'anemia falciforme). L'allele s è quindi mantenuto nella popolazione dagli individui eterozigoti, a causa del vantaggio selettivo di questo genotipo in ambiente malarico.



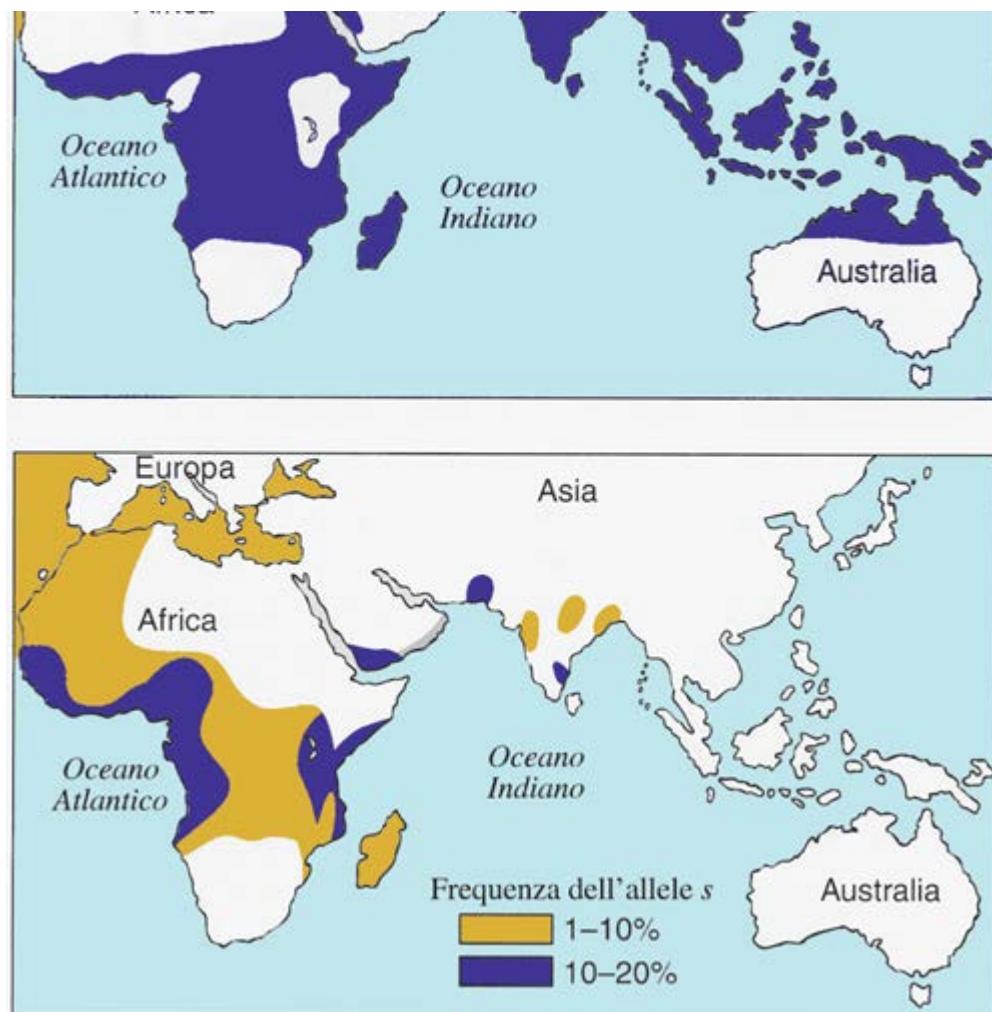


FIGURA 5.2 Il vantaggio selettivo dell'eterozigote.

5.3.3 • Deriva genetica

La **deriva genetica** è un cambiamento nelle frequenze alleliche di una popolazione dovuto al caso e non alla selezione naturale. Essa agisce su popolazioni di piccole dimensioni. Ad esempio, se alcuni individui si staccano da una popolazione grande e vanno a fondare una nuova popolazione (*effetto del fondatore*), non necessariamente le frequenze alleliche dei nuovi individui rispecchiano quelle della popolazione di origine. È quindi possibile un cambiamento delle frequenze alleliche nella nuova piccola popolazione che si è formata, dovuto unicamente al caso.

Altro esempio di deriva genetica è costituito dal fenomeno detto *collo di bottiglia*. Questo può verificarsi ad esempio in casi di catastrofi naturali o epidemie, in cui la popolazione originaria subisce una drastica riduzione numerica. I pochi sopravvissuti presentano in genere frequenze alleliche diverse da quelle originarie, per motivi puramente casuali.

5.3.4 • Migrazioni

La **migrazione** di individui tra popolazioni causa un corrispondente movimento di alleli o *flusso genico*, che può provocare cambiamenti nelle frequenze alleliche.

5.4 • Modelli evolutivi

I **modelli evolutivi** osservati, prodotti dalla selezione naturale, comprendono:

- l' *evoluzione convergente*, fenomeno per cui popolazioni diverse, che occupano ambienti simili, tendono ad assomigliarsi, ossia mostrano similarità strutturali, anche se sono imparentate solo alla lontana. Si ha la comparsa di **caratteri analoghi**, cioè caratteri con funzione simile, ma diversa origine evolutiva. Ad esempio, le balene (mammiferi) e gli squali (pesci) che vivono nello stesso ambiente (acqua) hanno una forma simile (affusolata), come pure i cactus e le euforbie (entrambi hanno fusti carnosi adattati all'accumulo di acqua), pur essendo separati da millenni di storia evolutiva;
- l' *evoluzione divergente*, fenomeno per cui popolazioni simili e imparentate, se vivono in ambienti separati, si diversificano nel tempo e ciò può portare alla formazione di nuove specie. Un esempio sono l'orso bruno (*Ursus arctos*), principalmente vegetariano, e l'orso polare (*Ursus maritimus*), quasi completamente carnivoro (si nutre di foche).
- la *coevoluzione*, fenomeno per cui specie diverse mostrano un mutuo adattamento, come conseguenza delle loro strette interazioni per molto tempo. Un esempio è dato dai fiori e dai loro impollinatori.

5.5 • La speciazione

La **speciazione** è l'evoluzione di una nuova specie. I membri di una specie condividono un pool genico. Affinché si verifichi speciazione, è necessario quindi che le popolazioni, che condividevano un pool genico, rimangano separate da un punto di vista riproduttivo (*isolamento riproduttivo*) e successivamente siano soggette a pressioni selettive diverse.

I due principali tipi di speciazione sono:

- la *speciazione allopatica*, che si verifica in popolazioni isolate geograficamente, che impedisce lo scambio di geni;
- la *speciazione sympatrica*, che non richiede isolamento geografico e che si verifica soprattutto nelle piante mediante la formazione di ibridi e **poliploidia** (§ 4.6.3). Molte specie agricole, tra cui il *frumento*, sono ibridi poliploidi.

Avvenuta la speciazione, due specie molto simili possono rimanere riproduttivamente isolate, pur condividendo lo stesso ambiente. Due sono i meccanismi di isolamento riproduttivo:

1. *isolamento prezigotico*, che comprende vari meccanismi per ostacolare la fecondazione, quali:

- *isolamento temporale* (riproduzione in momenti diversi del giorno, della stagione o dell'anno);
- *isolamento gametico* (incompatibilità dei gameti a causa di differenze molecolari o chimiche);
- *isolamento comportamentale*, detto anche *sessuale* (comportamenti di corteggiamento diversi);
- *isolamento meccanico* (incompatibilità delle strutture degli organi riproduttivi);
- *isolamento da habitat o ecologico* (stesso territorio, ma habitat diversi).

2. *isolamento postzigotico*, che comprende vari meccanismi per prevenire lo scambio di geni dopo la fecondazione, tra cui:

- *non vitalità dell'ibrido* (mancato sviluppo embrionale dello zigote);
- *sterilità degli ibridi* (mancata capacità riproduttiva).

I meccanismi di isolamento prezigotico sono più frequenti in natura di quelli postzigotici.

CAPITOLO 6 Anatomia e fisiologia degli animali e dell'uomo

6.1 • Principali apparati e rispettive funzioni



Negli organismi pluricellulari, cellule di vari tessuti sono organizzate a formare strutture, dette **organi**, deputate a svolgere determinate funzioni. Diversi organi, d'altra parte, concorrono, portando ciascuno il proprio contributo, allo svolgimento delle funzioni fondamentali alla sopravvivenza dell'organismo: l'insieme degli organi che cooperano allo svolgimento di una di tali funzioni costituisce un **apparato** (o **sistema**). I principali apparati dell'organismo animale, ed in particolare dei mammiferi, sono:

- apparato locomotore
- apparato tegumentario
- apparato digerente
- apparato respiratorio
- apparato circolatorio
- apparato urogenitale
- apparato nervoso
- apparato endocrino
- apparato immunitario

A questi vanno aggiunti gli *organi di senso*, che hanno la funzione di raccogliere informazioni sull'ambiente esterno trasmettendole al sistema nervoso.

6.1.1 • Apparato locomotore

L'insieme degli organi che costituiscono l'**apparato locomotore** svolge funzioni di sostegno dell'organismo, di protezione di alcuni organi e di produzione e amplificazione del movimento dell'intero organismo e/o delle sue parti. L'apparato scheletrico, inoltre, funge da riserva di ioni minerali. Nell'insieme dell'apparato locomotore si distinguono tre sotto-apparati:

- l'apparato scheletrico
- l'apparato articolare
- l'apparato muscolare

Apparato scheletrico

L'**apparato scheletrico** dei Vertebrati è costituito dalle **ossa**, organi rigidi e resistenti, formati da tessuto osseo e da alcune cartilagini, più flessibili ed elastiche, costituite da tessuto cartilagineo. L'apparato scheletrico ha funzioni di sostegno, di protezione (es. il cranio accoglie e protegge l'encefalo) e di trasmissione delle forze generate dall'apparato muscolare. Lo scheletro dei Vertebrati è situato all'interno dell'organismo (è un *endoscheletro*) ed è ricoperto da altri organi e tessuti che costituiscono le cosiddette **parti molli**.

Lo scheletro dell'uomo adulto è costituito da circa 206 ossa (alle quali si aggiungono, nell'adulto, 32 denti)¹, che differiscono tra di loro per forma e dimensioni.

¹ In realtà esistono alcune variazioni da individuo ad individuo: sia le ossa suturali sia le ossa sesamoidi (ad eccezione della rotula) possono essere assenti o presenti in numero variabile.

In base alla forma, si distinguono (Fig. 6.1):



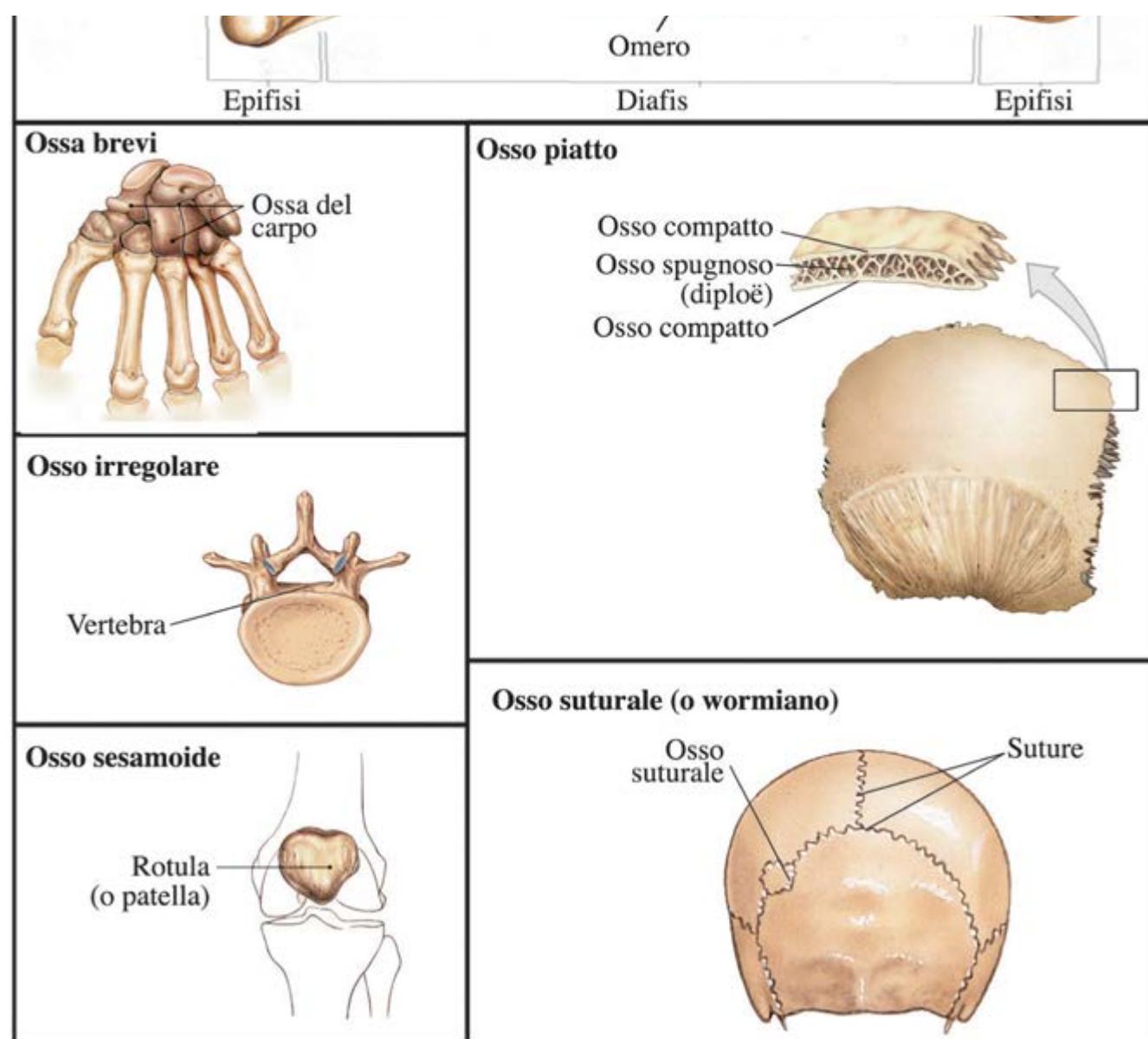
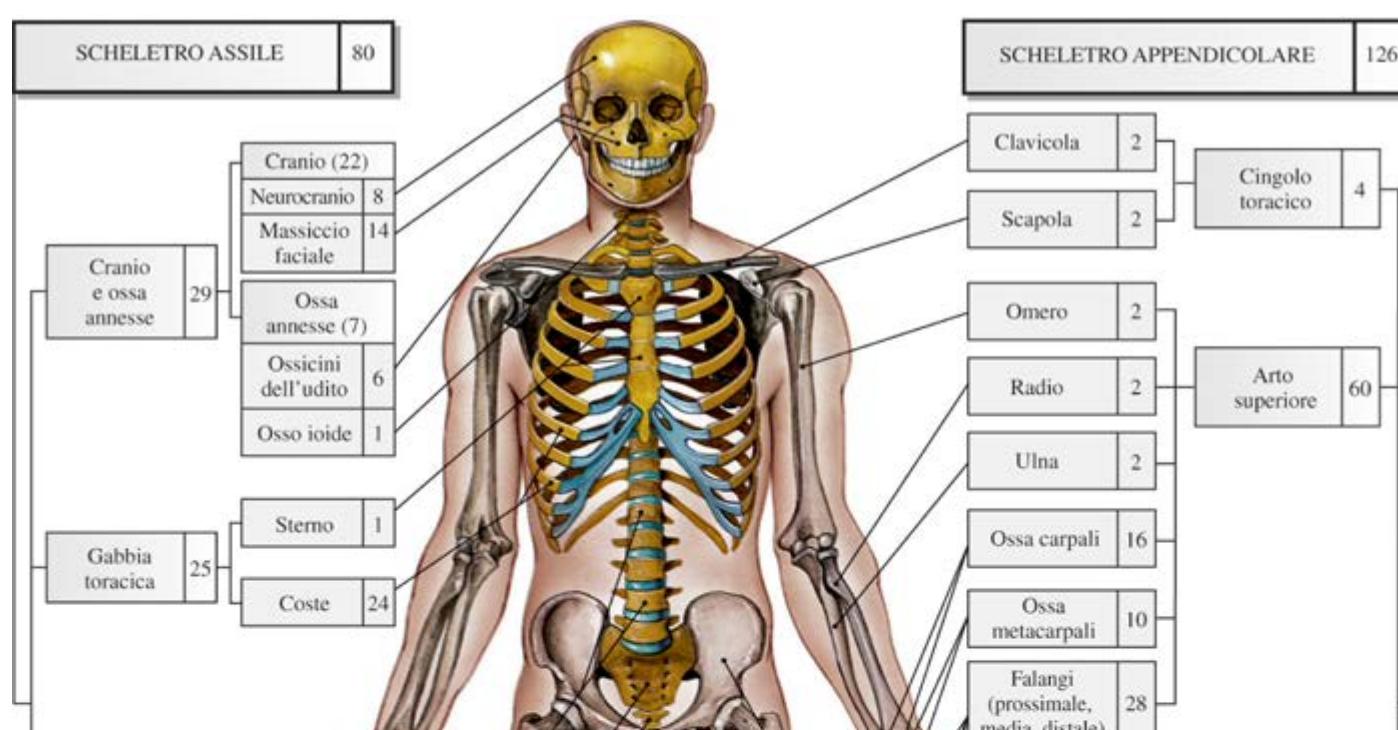


FIGURA 6.1 Tipi di osso.

- **ossa lunghe**, di forma allungata, costituite da una parte centrale, grosso modo cilindrica, detta **diafisi** (percorsa da una cavità, il *canale midollare*, nella quale è contenuto il midollo osseo), e da due estremità rigonfie, dette **epifisi** (formate da tessuto osseo spugnoso rivestito da una lamina di tessuto osseo compatto), coinvolte nell'articolazione con altre ossa; sono esempi di ossa lunghe quelle del braccio (omero) e dell'avambraccio (radio e ulna);
- **ossa brevi o ossa corte**, in cui le tre dimensioni si equivalgono, formate da tessuto osseo spugnoso rivestito da una lamina di tessuto osseo compatto; ne sono esempi le ossa che costituiscono il carpo, nel polso;
- **ossa piatte**, a forma di piastra, costituite da due lamine di tessuto osseo compatto che racchiudono un sottile strato di tessuto osseo spugnoso; ne sono esempi le ossa della scatola cranica;
- **ossa irregolari**, di forma complessa; ne sono esempi le vertebre;
- **ossa sesamoidi**, di forma approssimativamente discoidale, situate nei tendini; ne è un esempio la rotula (o patella) del ginocchio;
- **ossa suturali o ossa wormiane**, piccole ossa sovrannumerarie che possono trovarsi in corrispondenza delle articolazioni che connettono le ossa del cranio (chiamate *suture*).



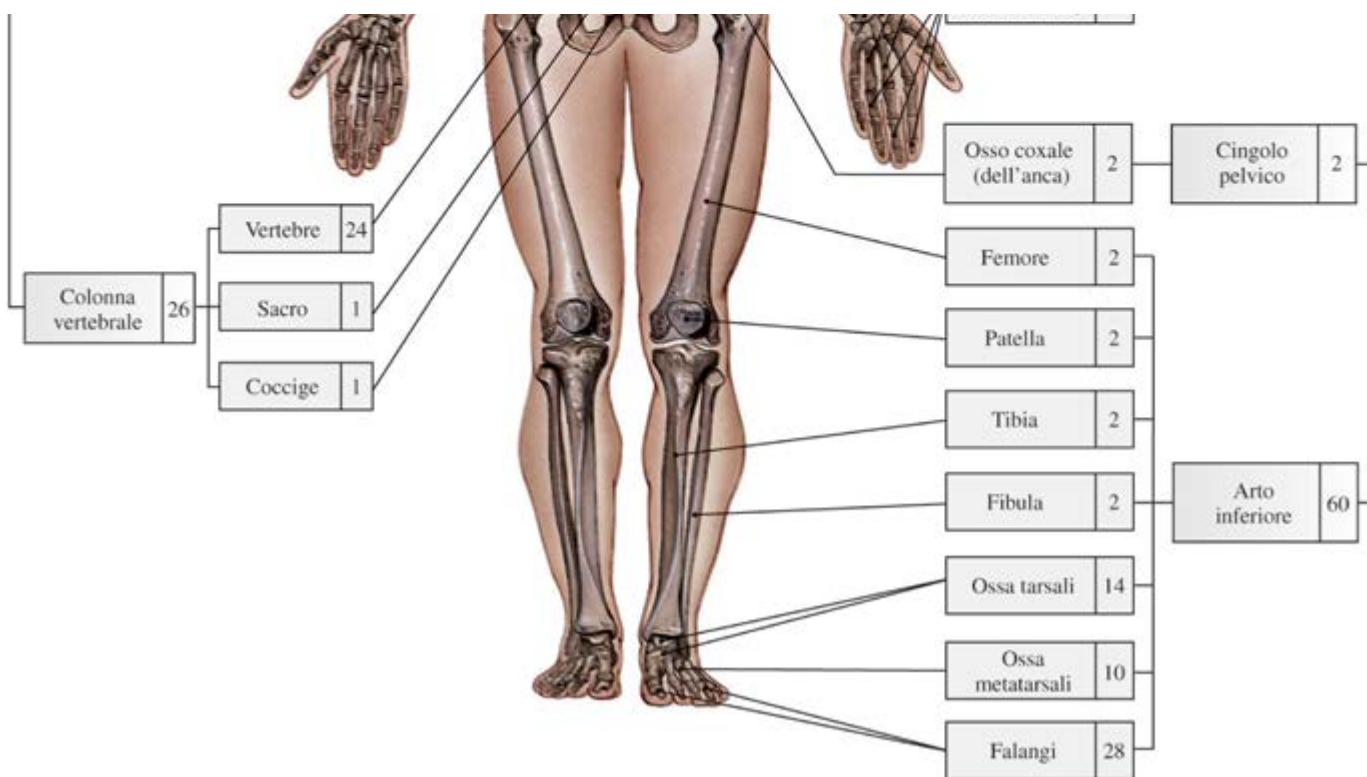


FIGURA 6.2 Apparato scheletrico umano visto frontalmente. Le cifre nelle caselle di fianco ai nomi indicano quante ossa di ciascun tipo sono presenti nello scheletro.

Sia nel canale midollare delle ossa lunghe, sia nelle cavità midollari dell'osso spugnoso è presente un tessuto connettivo, chiamato genericamente **midollo osseo**: essendo ricco di vasi sanguigni appare di colore rosso. Esso è l'organo deputato alla produzione delle cellule del sangue (emopoiesi). Con l'invecchiamento, una parte del midollo rosso viene sostituito da tessuto adiposo, di colore giallastro (da cui il nome di midollo giallo).

Nello scheletro dei Vertebrati si distinguono due parti (Fig. 6.2):

- lo **scheletro assile**, posto lungo l'asse centrale del corpo e costituito dal cranio, dalla mandibola, dalla colonna vertebrale, dall'osso ioide, dalle costole e dallo sterno;
- lo **scheletro appendicolare**, comprendente le ossa degli arti (braccia, mani, gambe, piedi) e le ossa che costituiscono i due *cinti* o *cingoli* che uniscono gli arti allo scheletro assile: *cinto pettorale* o *toracico*, per gli arti superiori, e *cinto pelvico*, per gli arti inferiori.

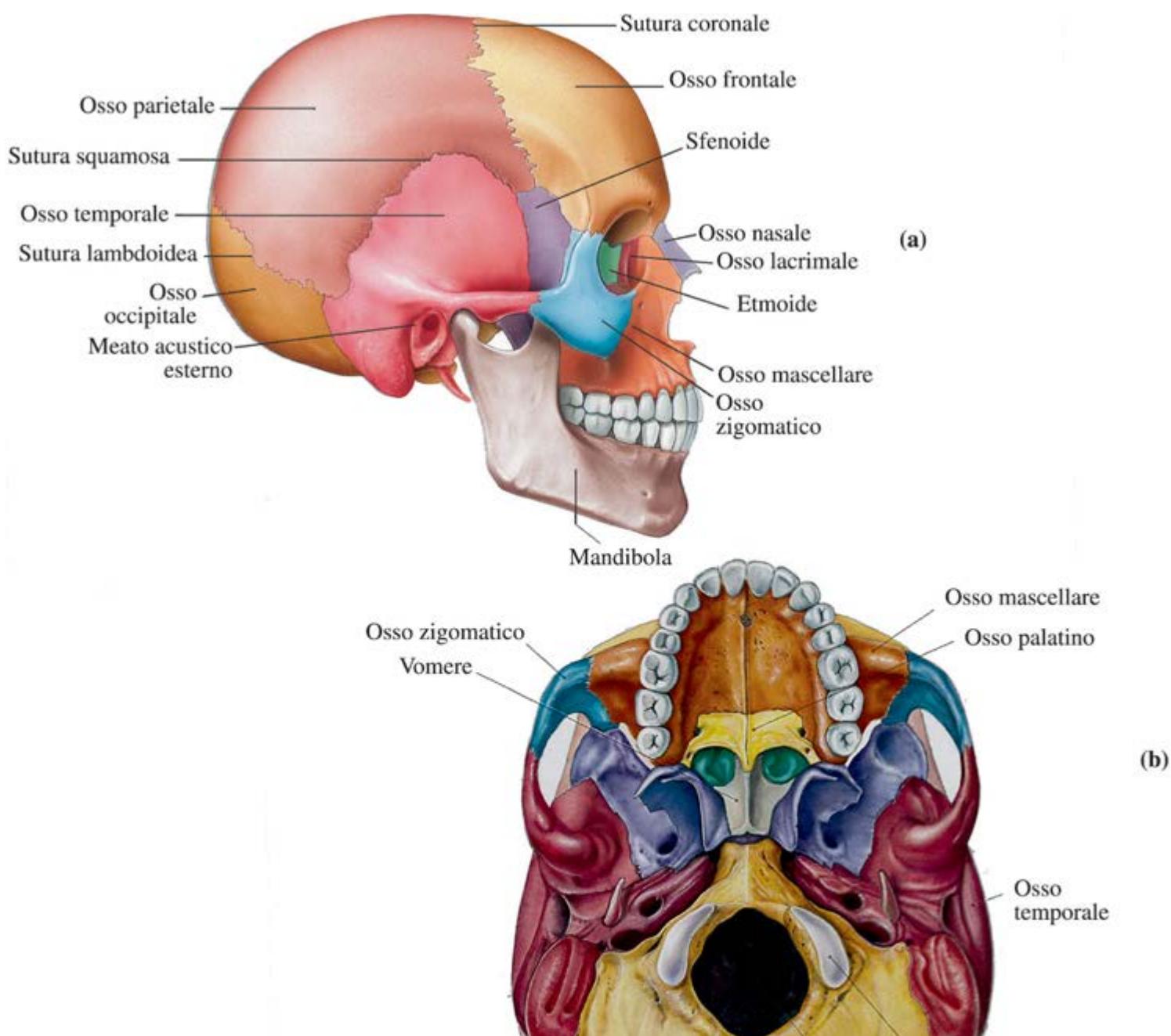




FIGURA 6.3 Il cranio umano. (a) Visione laterale. (b) Superficie esterna della base del cranio; la mandibola è stata asportata. I condili occipitali sono deputati all'articolazione del cranio con la prima vertebra (atlante).

Scheletro assile

Il **cranio** è la struttura ossea della testa ed è costituito da 8 ossa craniche (*osso frontale, occipitale, due parietali, due temporali, sfenoide, etmoide* (Fig. 6.3)), unite fra di loro da articolazioni fisse, dette *suture*) che delimitano una cavità (*teca cranica*) nella quale è contenuto l'encefalo e da 14 ossa che costituiscono la porzione facciale del cranio (tra queste ricordiamo le due *ossa mascellari*, che formano la volta del palato ed il pavimento e parte delle pareti delle cavità nasali, le due *ossa nasali*, che completano le pareti laterali delle cavità nasali, la *mandibola*, che costituisce l'unico osso mobile del cranio e delimita la parte inferiore della bocca). Dello scheletro del cranio fanno parte anche le tre coppie di ossicini uditive, situati nella cassa del timpano, cavità posta nell'osso temporale (§ 6.1.8).

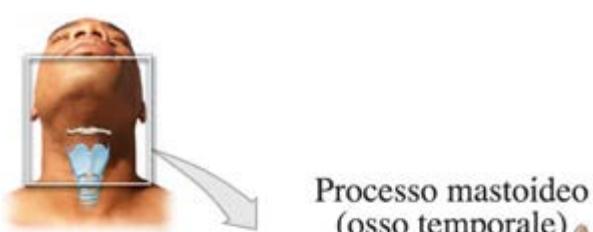
Nello spessore di alcune delle ossa del cranio (frontale, mascellari, etmoide, sfenoide) sono presenti cavità, chiamate *seni* (seni frontali, seni mascellari, ecc.), rivestite da una mucosa (§ 2.8.1) e comunicanti con le vie respiratorie².

² I processi infiammatori che colpiscono queste cavità sono indicati con il nome di *sinusiti*.

L'**osso ioide** è relativamente sottile, a forma di semicerchio aperto posteriormente, posto nel collo subito sotto la mandibola. Non si articola con alcun altro osso, in quanto è mantenuto in posizione da muscoli, e serve a tenere aperta la laringe (Fig. 6.4). La **colonna vertebrale** forma l'asse verticale dello scheletro ed è costituita, nell'adulto, da 24 vertebre e da due ossa derivate dalla fusione di vertebre che nel neonato sono indipendenti: l'*osso sacro* ed il *coccige* (Fig. 6.5). Sebbene nelle diverse regioni della colonna le **vertebre** abbiano caratteristiche specifiche, si può individuare una struttura base comune (Fig. 6.6). Esse presentano un *corpo*, posto anteriormente, di forma cilindrica; ai lati del corpo si staccano due steli, detti *peduncoli*, rivolti posteriormente, che si continuano con due *lamine* che si fondono posteriormente formando il cosiddetto *processo spinoso* (la successione dei processi spinosi è visibile lungo la linea mediana della schiena). Peduncoli e lamine delimitano un arco osseo che, insieme alla parte posteriore del corpo, forma il *foro* (o *forame*) *vertebrale*, attraversato dal midollo spinale (§ 6.1.7). Nel punto di saldatura tra i peduncoli e le lamine sporgono obliquamente all'indietro due processi trasversi (*apofisi vertebrali*) a livello dei quali, nelle vertebre toraciche, si articolano le coste. Da ciascun arco vertebrale, inoltre, sporgono verticalmente verso l'alto e verso il basso i *processi articolari*, attraverso i quali le vertebre si articolano fra di loro. Nella colonna vertebrale, i corpi delle vertebre sono sovrapposti gli uni agli altri con l'interposizione di **dischi intervertebrali**, formati da tessuto connettivo. I corpi delle vertebre adiacenti sono tenuti in posizione da legamenti molto resistenti, che racchiudono anche il disco intervertebrale³. I dischi intervertebrali attenuano e ammortizzano gli urti prodotti da movimenti come la deambulazione, il salto, ecc., che potrebbero danneggiare i corpi vertebrali o causare eccessive vibrazioni per l'encefalo. A questo risultato contribuiscono anche le curvature antero-posteriori presentate dalla colonna vertebrale (Fig. 6.5), che accentuandosi o riducendosi, contribuiscono ad ammortizzare i colpi⁴. L'articolazione tra le vertebre, pur essendo limitata, è sufficiente a consentire alla colonna vertebrale movimenti di flessione, estensione, flessione laterale e torsione. Tra i peduncoli di due vertebre adiacenti si vengono a formare dei fori (*forami intervertebrali*), attraverso i quali fuoriescono i nervi spinali.

³ In particolari condizioni può succedere che il disco intervertebrale venga in parte spinto al di fuori dei legamenti: si verifica la cosiddetta ernia del disco. Se l'estruzione avviene posteriormente, verso il canale vertebrale, può verificarsi una compressione del midollo spinale o delle radici dei nervi spinali (§ 6.1.7).

⁴ Una eccessiva curvatura in avanti della regione toracica della colonna vertebrale viene indicata con il termine di cifosi (nel linguaggio comune, "gobba"). Normalmente, a riposo, la colonna vertebrale non presenta curvature laterali. Quando compaiono curvature laterali (ad esempio in seguito a diversa lunghezza delle gambe, oppure per errori di postura), si parla di scoliosi.



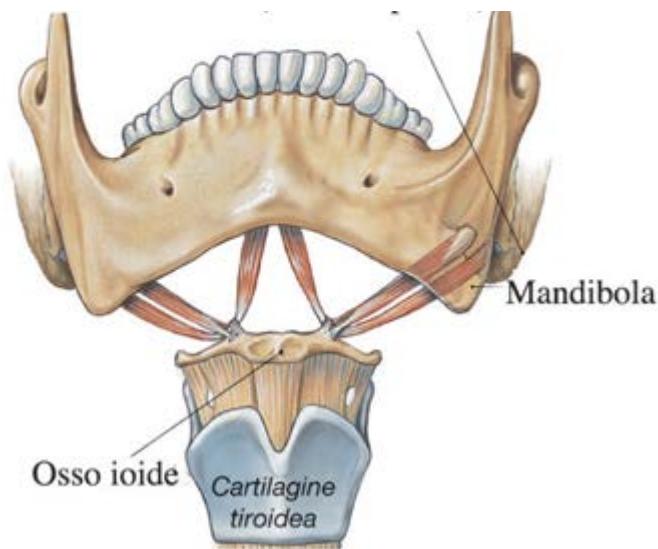


FIGURA 6.4 La posizione dell'osso ioide tra la mandibola e la cartilagine tiroidea (il "pomo d'Adam").

Le prime due vertebre cervicali presentano una struttura notevolmente diversa rispetto alle altre. La prima, chiamata **atlante**, si articola direttamente con l'osso occipitale del cranio e presenta sulla sua superficie superiore, ai lati del forame vertebrale, due infossature in cui si adattano due proiezioni del cranio, dette *condili occipitali*: questa articolazione permette i movimenti in su e giù del cranio. La seconda vertebra, chiamata **epistrofeo**, presenta sulla parte superiore del corpo, una sporgenza cilindrica (*dente dell'epistrofeo*) che va ad inserirsi all'interno del forame vertebrale dell'atlante e che funge da perno per le rotazioni laterali della testa.

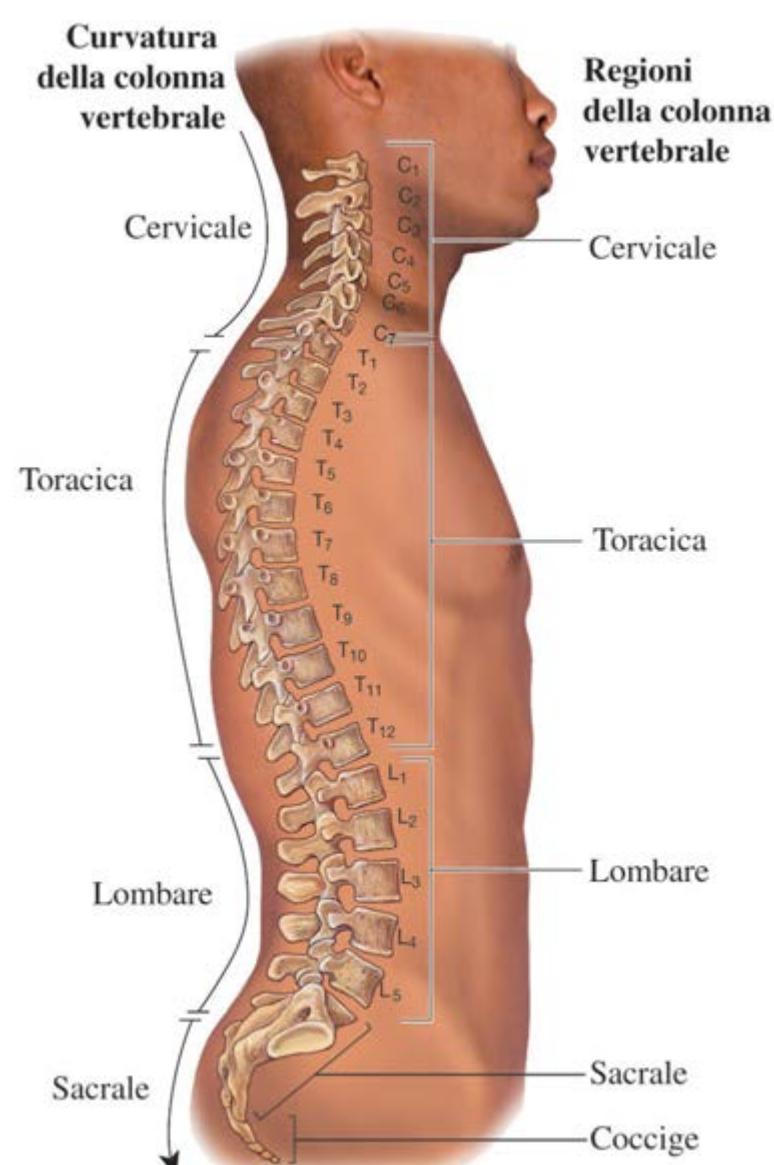
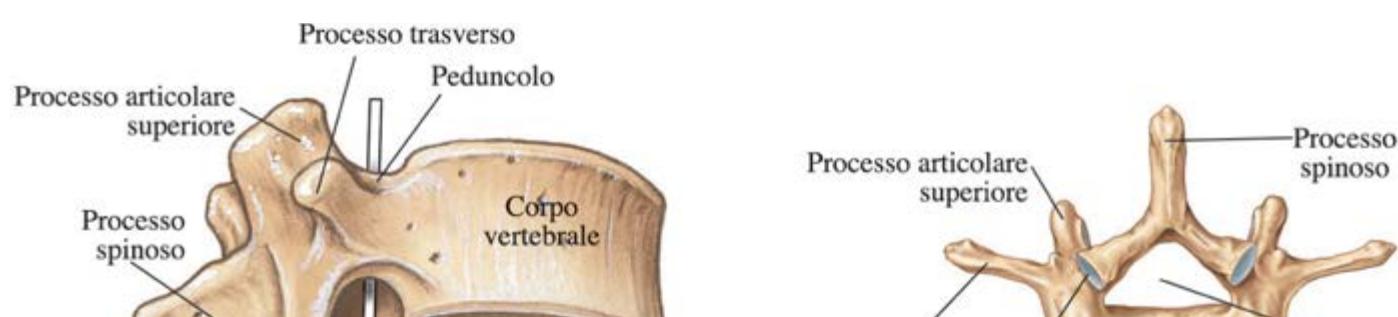


FIGURA 6.5 **La colonna vertebrale.** Vista laterale. La regione cervicale comprende 7 vertebre; la toracica, 12; la lombare, 5; la regione sacrale è costituita dall'osso sacro, derivato dalla fusione di 5 vertebre; la coccigea, dal coccige, derivato dalla fusione di 4. Sono evidenti la curvatura cervicale (a livello del collo, convessa anteriormente), la curvatura toracica (a livello della regione toracica, convessa posteriormente), la curvatura lombare (a livello della zona lombare, convessa anteriormente) e la curvatura pelvica o sacrale (a livello dell'osso sacro e del coccige, convessa posteriormente).



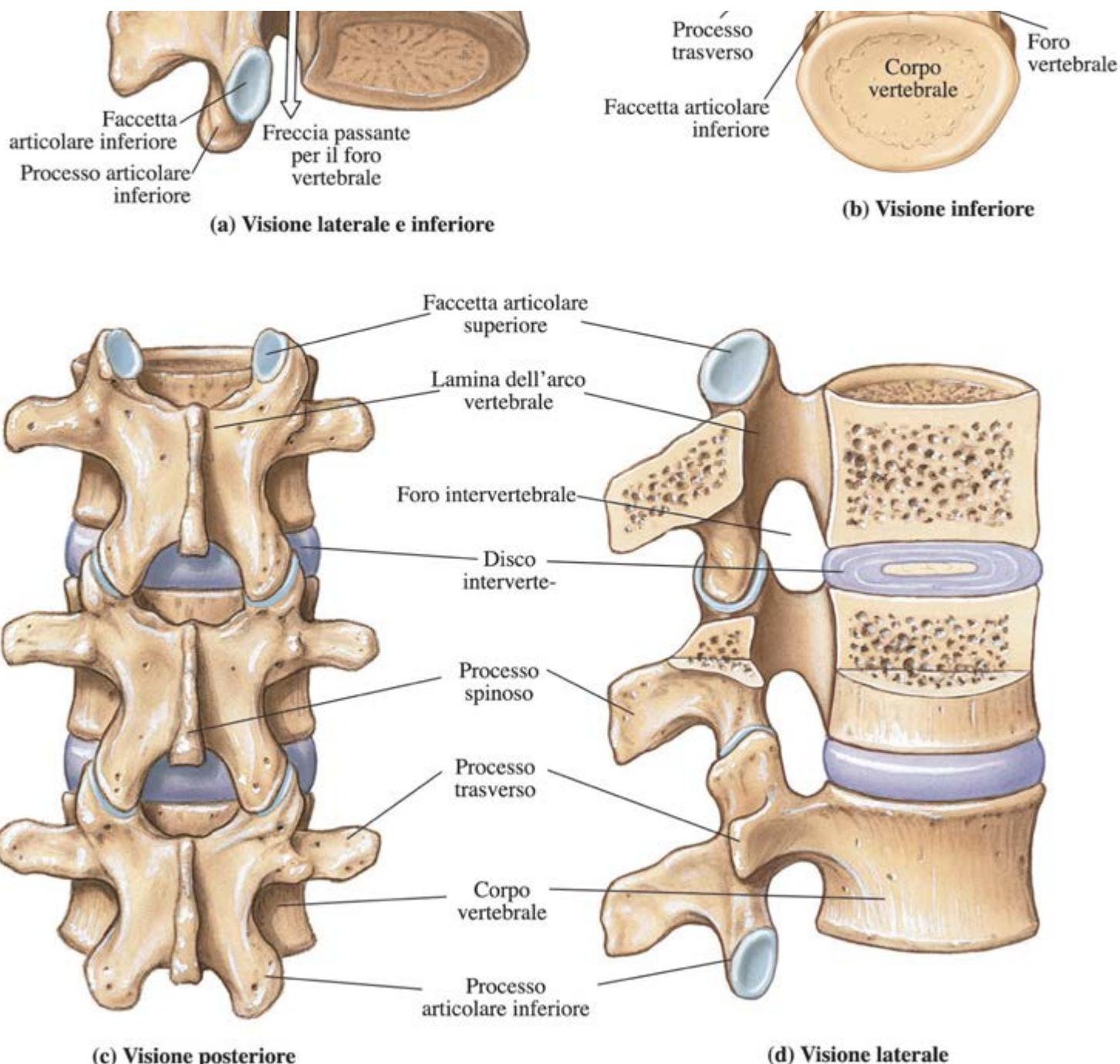


FIGURA 6.6 Vertebre. (a) Vertebra vista lateralmente dal basso: attraverso il forame vertebrale passa il midollo spinale. (b) La stessa vertebra vista dal basso. (c) Tre vertebre adiacenti articolate fra di loro e separate dai dischi intervertebrali, viste posteriormente. (d) Le stesse tre vertebre viste lateralmente, la prima e parte della seconda sono state sezionate verticalmente. Attraverso i fori intervertebrali escono le radici dei nervi spinali

Nei mammiferi, la **cassa toracica** o **gabbia toracica** è un “cesto” osseo formato dalle vertebre toraciche, da 12 paia di costole (maschi e femmine hanno un ugual numero di costole) e dallo sterno. Essa accoglie i polmoni, i bronchi, parte dell'esofago, il timo, il cuore, la porzione iniziale dell'aorta e la parte terminale delle vene cave. Le **costole** (o **coste**) sono ossa appiattite, nastriformi ed arcuate. Ciascuna costa si articola, posteriormente, con una singola vertebra toracica. Anteriormente, le costole (tranne le ultime due) si continuano con una cartilagine, detta *cartilagine costale*. Le prime 7 paia di costole si articolano, con le loro cartilagini, direttamente con lo sterno; le cartilagini delle 3 successive non si uniscono allo sterno, ma alla cartilagine della costola immediatamente soprastante; le ultime due paia di coste non sono unite allo sterno e sono dette *coste fluttuanti*.

Lo **sterno** è un osso appiattito, allungato, di forma vagamente rettangolare la cui estremità inferiore presenta un prolungamento appuntito. Occupa la porzione mediaна della parete anteriore della gabbia toracica. In corrispondenza degli angoli superiori si articola con le clavicole (che fanno parte del cinto pettorale), mentre sui due lati lunghi si articola con le cartilagini delle prime 7 paia di coste.

Scheletro appendicolare

Il **cinto pettorale** o **cinto scapolare** o **cinto toracico** connette gli arti superiori con lo scheletro assile, sostiene le braccia e funge da punto di attacco per diversi muscoli che muovono le braccia. È costituito da due coppie di ossa: le clavicole e le scapole. Le **clavicole** sono due ossa a forma di S molto allungata, situate anteriormente alla base del collo e disposte orizzontalmente dallo sterno alle spalle. Centralmente si articolano con lo sterno, lateralmente con le scapole. Le **scapole** sono due ossa piatte, di forma triangolare, poste ai due lati della parte superiore del dorso. Si articolano con l'osso che forma lo scheletro del braccio, l'omero, e con la clavicola.

Il **cinto pelvico** o **cingolo pelvico** è costituito dalle due ossa delle anche, che si articolano anteriormente tra di loro (attraverso una articolazione semifissa, detta *sinfisi pubica*) e posteriormente con l'osso sacro. L'osso sacro, il coccige e le due ossa delle anche formano la **pelvi** o **bacino**, che sostiene il tronco ed è connessa con gli arti inferiori. Essa contiene gli organi pelvici (parte dell'intestino, vescica urinaria, utero, ecc.) e la sua parte inferiore, nella donna, viene percorsa dal feto durante il parto. Le ossa dell'anca derivano dalla fusione di tre ossa, che nel neonato sono indipendenti: l'*ileo*, l'*ischio* ed il *pube* (Fig. 6.7). L'*ileo* è quello di maggiori dimensioni e forma la parte

superiore ed esterna del bacino. Il suo margine superiore, arcuato, costituisce la cosiddetta **cresta iliaca**. Posteriormente si articola con l'osso sacro. L'ischio ha forma di L, con l'angolo rivolto indietro e in basso: questo angolo forma la *tuberosità ischiatica*, che regge il peso del corpo in posizione seduta. Il pube è posto anteriormente e presenta un braccio grosso modo orizzontale che si unisce all'ileo ed un braccio rivolto in basso e all'indietro che si unisce all'ischio. Sulla superficie esterna del bacino, le tre ossa concorrono a formare una depressione di forma quasi emisferica, chiamata *acetabolo*, entro la quale si articola la testa del femore, il primo osso della gamba.

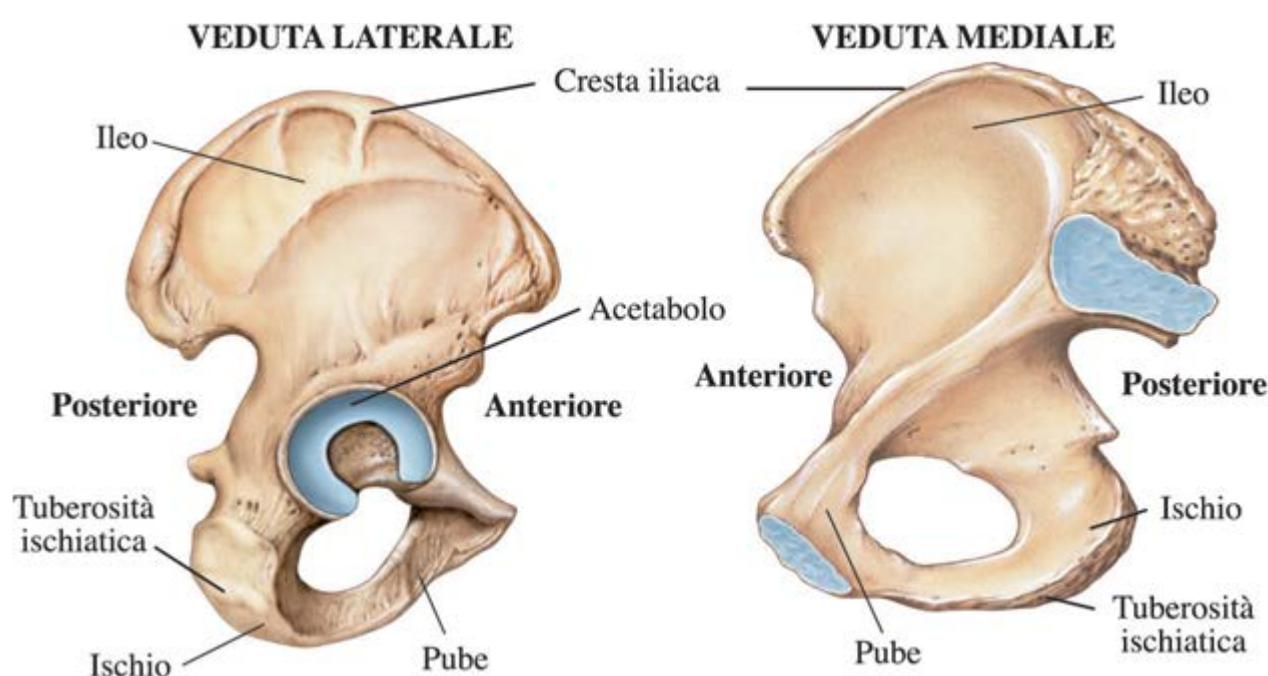


FIGURA 6.7 Veduta laterale e mediale dell'osso dell'anca. Sono evidenziati i limiti delle tre ossa (ileo, ischio e pube) dalla cui fusione deriva l'osso dell'adulto. Tutte e tre le ossa concorrono a costituire la cavità dell'acetabolo, nella quale si articola la testa del femore.

Ciascuno degli arti dell'uomo e dei Primati è costituito da una trentina di ossa e termina con cinque dita (l'estremità degli arti di altri vertebrati può presentare quattro dita, come nel maiale, tre, come nel rinoceronte, due, come nel cammello, o uno, come nel cavallo).

Le ossa dell'**arto superiore** (formato dal braccio, dall'avambraccio, dal polso, dal palmo della mano e dalle dita) sono: l'*omero* (braccio), il *radio* e l'*ulna* (avambraccio), le ossa del *carpo* (polso), le ossa del *metacarpo* (palmo della mano) e le *falangi* delle dita. Esse supportano l'arto, offrono il punto d'attacco per diversi muscoli e fungono da leve per i movimenti dell'arto stesso. Una caratteristica di grandissima importanza che differenzia la mano dell'uomo e delle grandi scimmie (e il piede delle grandi scimmie) dalle estremità di tutti gli altri Primati è il **pollice opponibile**, capace cioè di mettersi in contatto con tutte le altre dita. Ciò consente alla mano di circondare rapidamente, impugnare e manipolare gli oggetti con estrema facilità.

Le ossa dell'**arto inferiore** (formato dalla coscia, dalla gamba, dalla caviglia, dall'arcata plantare o pianta del piede e dalle dita del piede) sono: il *femore* (coscia), la *tibia* e il *perone* (gamba), le ossa del *tarso* (caviglia), le ossa del *metatarso* (pianta del piede) e le *falangi* delle dita dei piedi.

Fratture e loro riparazione

La rottura di un osso viene denominata **frattura** e può essere determinata sia da traumi (*frattura traumatica*), sia da particolari condizioni patologiche (*frattura patologica*), sia avvenire spontaneamente (*frattura spontanea*).

L'osso fratturato è in grado di andare incontro ad un processo di riparazione, che avviene in diverse tappe (Fig. 6.8). Al momento della frattura, i vasi sanguigni dell'osso e del periostio si rompono e si verifica una emorragia, seguita dalla formazione di un coagulo e di un ematoma, accompagnato da infiammazione e tumefazione. Nel giro di pochi giorni, l'ematoma viene invaso sia da vasi sanguigni di nuova formazione, sia da osteoblasti (§ 2.8.2), che formano nuovo tessuto osseo spugnoso nelle vicinanze dei vasi, sia da fibroblasti che formano tessuto fibrocartilagineo nelle zone da essi più lontane, sia da granulociti che rimuovono il coagulo e frammenti cellulari, sia da osteoclasti che riassorbono eventuali frammenti ossei. Lo spazio vuoto creato dalla frattura viene riempito in un tempo più o meno lungo da tessuto fibrocartilagineo, con formazione di un **callo cartilagineo**. Successivamente, questo callo, attraverso un processo di ossificazione encondrale (§ 2.8.2), viene sostituito da tessuto osseo, con formazione di un **callo osseo**. Inizialmente la quantità di tessuto osseo prodotta è superiore al necessario, ma i processi di rimaneggiamento riportano ad un risultato finale che è un osso molto simile a quello originario. La riparazione della frattura è tanto più rapida quanto più le estremità dell'osso fratturato rimangono vicine: la *riduzione delle fratture*, cioè gli interventi che mirano a riavvicinare i monconi ossei, unitamente all'uso di ingessature o di chiodi o piastre metalliche, ha quindi la funzione di accelerare la guarigione, oltre che di mantenere allineate le parti fratturate.

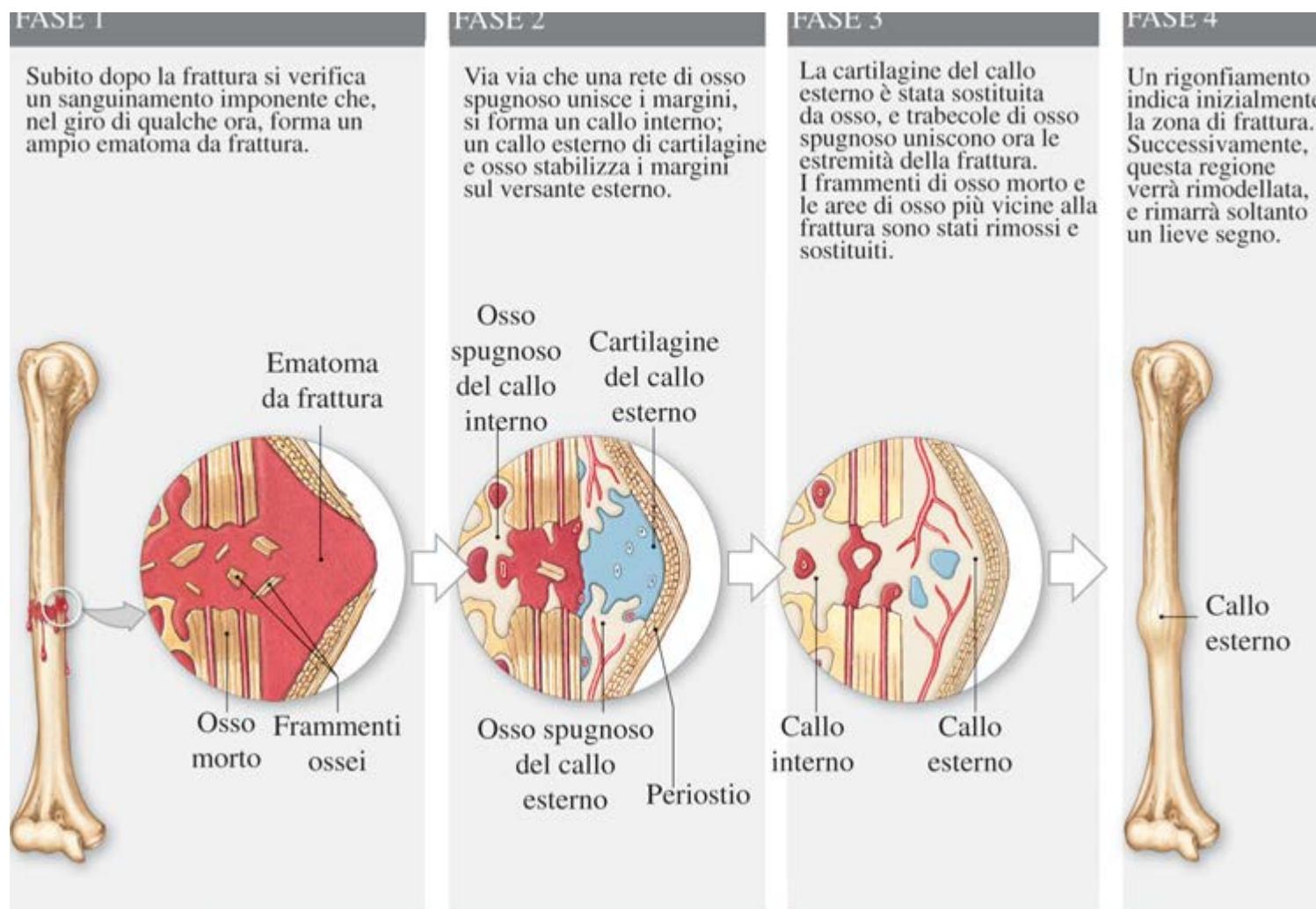


FIGURA 6.8 Principali tappe della riparazione fisiologica di una frattura.

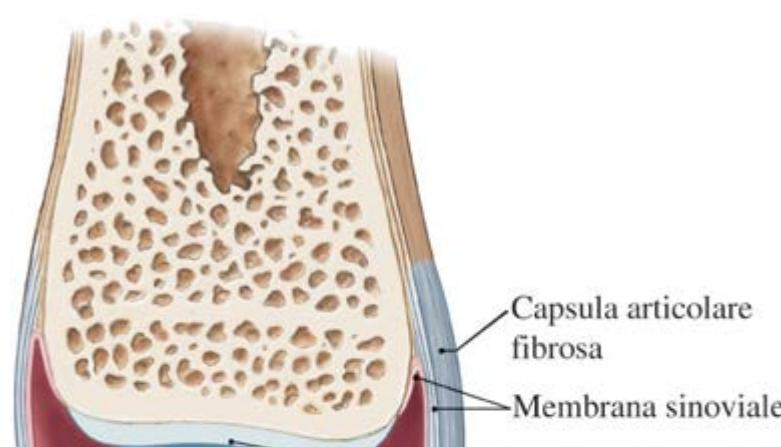
Apparato articolare

L'**apparato articolare** comprende le **articolazioni**, cioè le strutture anatomiche attraverso cui le ossa sono connesse fra di loro e che ne condizionano i movimenti.

Tipi di articolazioni

In base al tipo di tessuto che unisce le ossa che le formano, le articolazioni possono essere classificate in:

- **articolazioni fibrose:** le ossa sono a stretto contatto e unite saldamente da tessuto connettivo fibroso (ne sono esempi le *suture* tra le ossa del cranio o le suture che uniscono le radici dei denti alle pareti degli alveoli) (§ 6.1.3);
- **articolazioni cartilaginee:** tra le ossa è interposto tessuto fibrocartilagineo (ne sono esempi la sinfisi pubica e le articolazioni tra i corpi delle vertebre che presentano l'interposizione dei dischi intervertebrali) (§ 6.1.1);
- **articolazioni sinoviali:** rappresentano il grosso delle articolazioni e hanno una struttura piuttosto complessa (Fig. 6.9). Le estremità articolari delle ossa coinvolte sono rivestite da un sottile strato di cartilagine ialina, chiamato *cartilagine articolare*. In corrispondenza dell'articolazione, le ossa sono collegate da una *capsula articolare*, formata da due strati:
 - lo strato esterno è costituito da una lamina di tessuto connettivo denso, fissata al periostio delle ossa sopra e sotto l'articolazione, in modo da avvolgerla completamente; in punti particolari, la capsula è rinforzata da fasci di fibre collagene che costituiscono i **legamenti** dell'articolazione: essi hanno una lunghezza fissa e non sono elastici, per cui entrano in tensione quando l'articolazione raggiunge la massima escursione e, a quel punto, impediscono movimenti eccessivi;
 - lo strato interno è costituito da un rivestimento di tessuto connettivo lasso, vascolarizzato, chiamato **membrana sinoviale**; essa ricopre tutte le superfici interne dell'articolazione, ad eccezione delle cartilagini articolari.



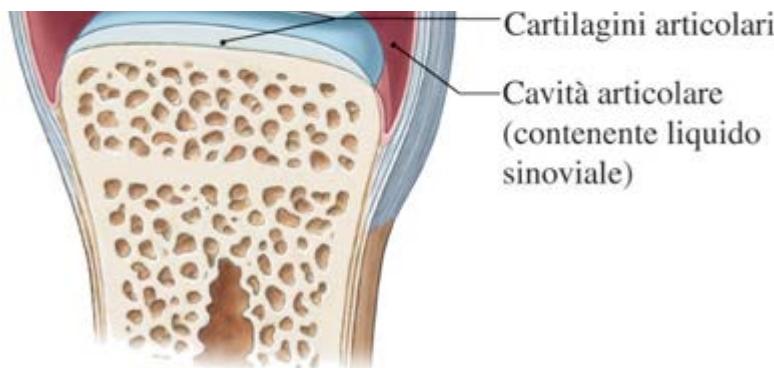


FIGURA 6.9 Sezione schematizzata di una articolazione sinoviale. La quantità di liquido sinoviale è accentuata nel disegno: di solito esso rappresenta un velo che ricopre le superfici articolari.

Si viene così a delimitare una cavità chiusa denominata *cavità sinoviale*, entro la quale la membrana sinoviale secerne un liquido vischioso (per la presenza di mucopolisaccaridi), detto **liquido sinoviale**, con funzioni di lubrificazione e di nutrizione delle cartilagini articolari.

In alcune articolazioni (es. ginocchio) sono presenti degli anelli fibrocartilaginei, chiamati *menischi*, che si interpongono tra le superfici articolari e fungono da cuscinetti proteggendo le superfici articolari.

In base all'ampiezza dei movimenti consentiti, le articolazioni si suddividono in:

- **sinartrosi:** articolazioni non mobili (ne sono esempi le suture delle ossa craniche e le articolazioni dei denti con gli alveoli dentali);
- **anfiartrosi:** articolazioni parzialmente mobili (ne sono esempi le articolazioni tra le vertebre e la sifissi pubica);
- **diartrosi:** articolazioni totalmente mobili (ne sono esempi le articolazioni sinoviali, quali quelle dell'omero con la scapola, quella del ginocchio, quelle tra le falangi delle dita, ecc.).

Principali tipi di movimento

La presenza delle articolazioni consente alle varie parti dell'organismo di muoversi le une rispetto alle altre, dando luogo a diversi tipi di movimenti. I principali sono (Fig. 6.10):

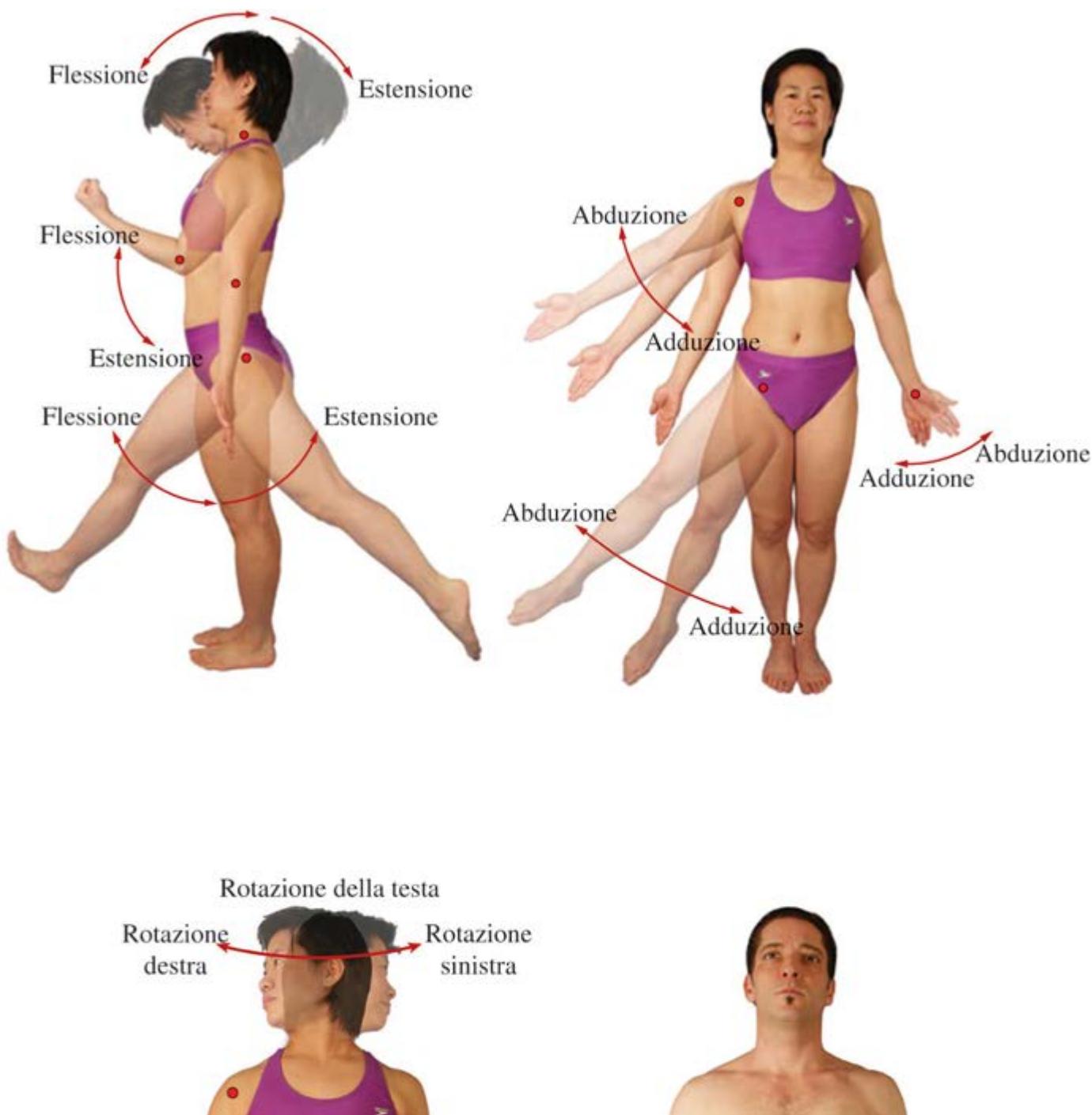




FIGURA 6.10 I principali tipi di movimento.

- **flessione:** movimento che riduce l'angolo formato tra due segmenti ossei;
- **estensione:** movimento che fa aumentare l'angolo formato da due segmenti ossei;
- **iperestensione:** movimento che accentua fortemente l'estensione, per cui l'angolo formato dai due segmenti ossei supera l'angolo piatto (180°);
- **abduzione:** allontanamento di una parte del corpo dalla linea mediana;
- **adduzione:** avvicinamento di una parte del corpo alla linea mediana;
- **rotazione:** movimento di una parte del corpo attorno al proprio asse;
- **circonduzione:** movimento di una parte del corpo in modo che la sua estremità segua un percorso circolare;
- **supinazione:** movimento con cui si volge il palmo della mano all'insù
- **pronazione:** movimento con cui si volge il palmo della mano verso il basso

Apparato muscolare

L'insieme dei muscoli scheletrici, formati da tessuto muscolare striato (§ 2.8.3), responsabili del mantenimento della postura e dell'esecuzione dei movimenti volontari, nonché di numerose reazioni riflesse (§ 6.1.7), costituisce l'**apparato muscolare**.

Struttura e funzioni dei muscoli scheletrici



Un **muscolo scheletrico** è un organo costituito da diversi tipi di tessuto: muscolare striato, diversi tipi di connettivo, vasi sanguigni e terminazioni nervose. Alla sua formazione possono concorrere migliaia di fibrocellule muscolari (Fig. 2.40), ciascuna avvolta da un sottile strato di tessuto connettivo (*endomisio*); diverse fibrocellule sono organizzate in fasci, anch'essi avvolti da connettivo (*perimisio*); molti fasci concorrono alla formazione del muscolo. Ciascun muscolo è separato dai muscoli adiacenti e mantenuto in posizione da uno strato di tessuto connettivo fibroso chiamato *fascia*. La fascia, il perimisio e l'endomisio possono prolungarsi oltre l'estremità delle fibrocellule, formando un cordone, chiamato **tendine**. Le fibre collagene (§ 2.8.2.) del tendine si intrecciano e si continuano con quelle del periostio delle ossa o del connettivo delle strutture sulle quali il muscolo è inserito. In altri casi, il connettivo che riveste i muscoli si continua in larghe lame fibrose, dette **aponevrosi** o **aponeurosi**, che si connettono al rivestimento di muscoli adiacenti, collegando così due o più muscoli tra di loro.

Di solito, un'estremità di un muscolo scheletrico è legata ad una struttura relativamente fissa (di norma un osso) e l'altra estremità, dopo che il muscolo o il suo tendine hanno scavalcato un'articolazione, si inserisce su di una struttura mobile. L'estremità fissa è detta *origine del muscolo*, mentre quella mobile è detta *inserzione*. Quando il muscolo si contrae, l'inserzione viene tirata verso l'origine. Alcuni muscoli possono avere più di un'origine o più di un'inserzione (possono cioè presentare biforazioni). Ad esempio il muscolo bicipite del braccio possiede due capi, cioè due origini (legate a punti diversi della scapola) ed una inserzione (sul radio). Alcuni muscoli hanno una forma ad anello (non hanno quindi né un'origine, né un'inserzione): essi sono posti in corrispondenza di orifizi dell'organismo (es.: bocca, ano, pupilla, ecc.) e la loro contrazione o il loro rilassamento fanno variare l'apertura dell'orifizio. Essi prendono il nome di **sfigmatori**. Del meccanismo che porta alla contrazione delle fibrocellule muscolari si è trattato in § 2.8.3.

Di solito i muscoli scheletrici non si contraggono isolatamente, bensì a gruppi. Ad esempio il movimento di staccare il braccio dal fianco e di sollevarlo orizzontalmente (abduzione, vedi sopra) è il risultato principalmente della contrazione del muscolo deltoide, che per tale motivo, in questo caso, funge da *motore primario* o **muscolo agonista**. Mentre esso si contrae, però, si contraggono anche i muscoli vicini, che con la loro contrazione mantengono in posizione la spalla, rendendo più preciso e potente l'effetto del muscolo agonista. I muscoli che si contraggono collaborando con il motore primario sono detti **muscoli sinergisti**.

D'altra parte, i muscoli possono solo tirare, non possono spingere. Così, il muscolo agonista della flessione dell'avambraccio sul braccio è il bicipite del braccio; l'estensione dell'avambraccio (cioè il movimento inverso della flessione) è causata dal tricipite del braccio: questi due muscoli agiscono in modo antagonistico l'uno rispetto all'altro. Il muscolo che, contraendosi, produce un movimento opposto a quello provocato da un agonista è detto **muscolo antagonista**. Se entrambi i muscoli si contraggono simultaneamente, la parte interessata rimane immobile. La gradualità e la precisione dei movimenti dipendono quindi dalla capacità dell'antagonista (o degli antagonisti) di rilasciarsi man mano che l'agonista si contrae. Queste complesse interazioni sono rigorosamente controllate dal sistema nervoso centrale.

I principali muscoli superficiali del corpo umano sono illustrati nelle Figure 6.11 e 6.12. Un gruppo particolare di muscoli è rappresentato dai **muscoli mimici** o **muscoli facciali**. Essi sono localizzati sotto la cute del volto e del cuoio capelluto e sono responsabili della mimica facciale. Molti di essi collegano le ossa del cranio con il tessuto connettivo sottocutaneo di zone precise della cute.

Fonti di energia per la contrazione muscolare

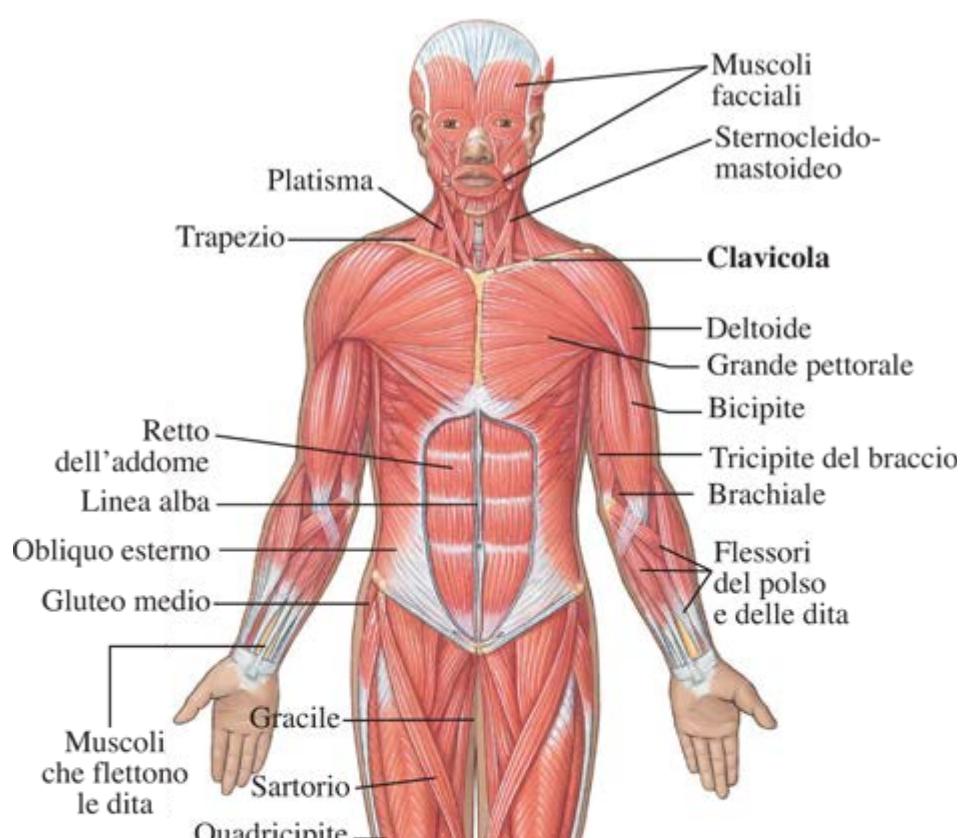
Come indicato al § 2.8.3, la contrazione dei muscoli è dovuta allo slittamento dei filamenti di actina sui filamenti di miosina per la trazione esercitata dalle teste della miosina quando si “agganciano” all'actina. L'energia per questa trazione viene fornita alla miosina dall'idrolisi dell'ATP (§ 3.1), che porta alla formazione di ADP e fosfato inorganico. La quantità di ATP presente all'interno delle fibrocellule muscolari è limitata e consente la contrazione per pochissimi secondi. Poiché le membrane cellulari sono impermeabili all'ATP e ai composti ad esso equivalenti, l'ATP deve in ogni caso essere *rigenerato all'interno della cellula muscolare*.

I meccanismi attraverso cui l'ATP viene rigenerato nelle fibrocellule sono sostanzialmente tre:

1. la formazione di ATP a partire da ADP e fosfocreatina;
2. la formazione di ATP utilizzando l'energia derivata dalla parziale demolizione del glucosio in assenza di ossigeno (*glicolisi*, § 3.4.1);
3. la formazione di ATP utilizzando l'energia derivata dal trasferimento degli elettroni da diversi composti ossidati fino all'ossigeno (*respirazione cellulare e fosforilazione ossidativa*, § 3.4.2 e 3.4.3, processi che avvengono nei mitocondri).



Poiché anche la quantità di fosfocreatina presente nel muscolo è limitata, il primo meccanismo è in grado di sostenere una intensa contrazione solo per poche decine di secondi. D'altra parte, la parziale demolizione del glucosio in assenza di ossigeno (*glicolisi*) è un processo in grado di estrarre solo una piccola parte dell'energia contenuta nelle molecole del glucosio: occorrono quindi grandi quantità di glucosio per ottenere una sufficiente quantità di ATP. La produzione di ATP attraverso questo processo è tuttavia molto rapida: il glucosio utilizzato è anzitutto quello presente all'interno delle fibrocellule all'inizio della contrazione, immagazzinato sotto forma di *glicogeno* (polisaccaride formato da unità di glucosio). Esso viene esaurito nel giro di pochi minuti di contrazione. La glicolisi è quindi utilizzata per quegli esercizi muscolari che richiedono molta potenza, ma tempi molto brevi. La glicolisi dà come prodotto finale acido lattico, che si accumula nelle fibrocellule e passa nel sangue, che lo trasporta al fegato. Qui l'acido lattico viene ritrasformato in glucosio utilizzando l'energia derivata dall'ATP, che nelle cellule del fegato viene prodotto attraverso la respirazione cellulare e la fosforilazione ossidativa, quindi con consumo di ossigeno. Per questo motivo, si suol dire che il muscolo, ottenendo energia attraverso la glicolisi in assenza di ossigeno, e quindi producendo acido lattico, contrae un **debito di ossigeno** che l'organismo paga attraverso il fegato.



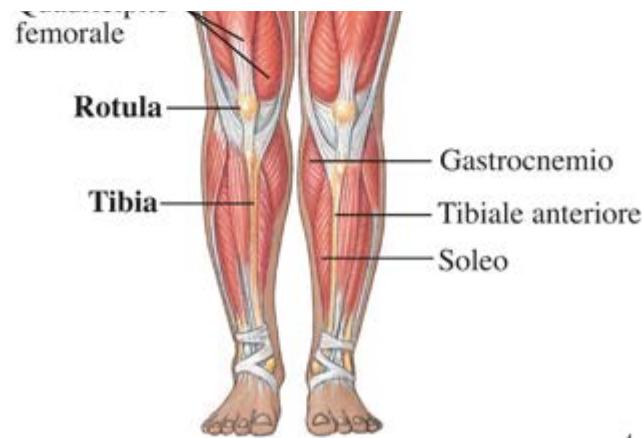


FIGURA 6.11 Muscoli superficiali del corpo umano. Vista anteriore. In neretto, i nomi delle ossa.

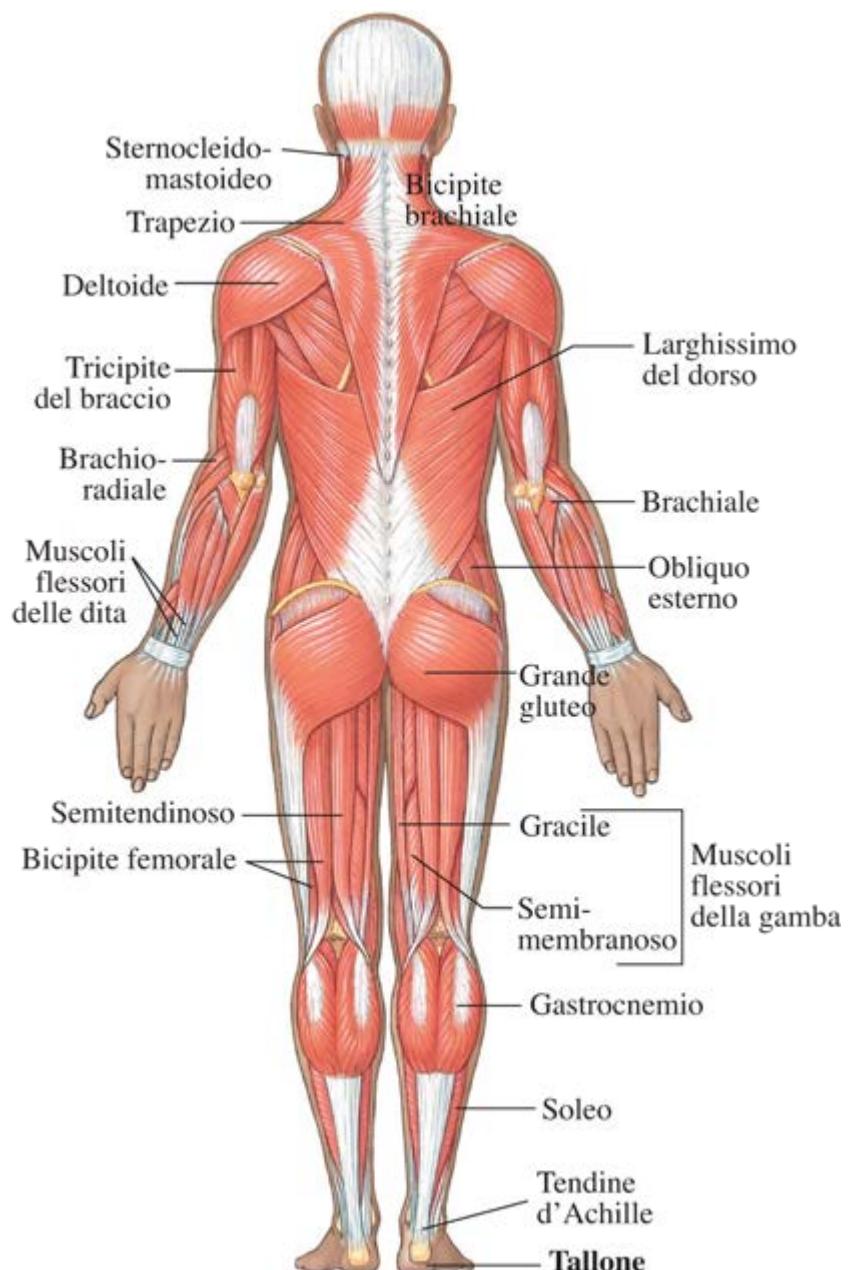


FIGURA 6.12 Muscoli superficiali del corpo umano. Vista posteriore. In neretto i nomi delle ossa.

La produzione di ATP attraverso la respirazione cellulare e la fosforilazione ossidativa è un processo molto efficiente, in grado di produrre molte molecole di ATP dalla completa ossidazione di relativamente poche molecole di composti ossidati; tuttavia è un processo lento: essa può protrarsi per tempi molto lunghi (finché il sangue apporta al muscolo che si contrae una sufficiente quantità di ossigeno e di composti da ossidare), ma non è in grado sostenere contrazioni molto intense.

I muscoli sottoposti a uno sforzo intenso per un periodo prolungato vanno incontro ad *affaticamento*. La **fatica muscolare** consiste in una diminuzione o addirittura nella perdita della capacità di contrarsi: la causa più frequente ne è l'accumulo di acido lattico all'interno delle fibrocellule.

Poiché la produzione di ATP dalla fosfocreatina e attraverso la glicolisi sono processi che avvengono in assenza di ossigeno, essi permettono la contrazione muscolare in condizioni di *anaerobiosi*; la respirazione cellulare richiede invece condizioni di *aerobiosi*. Il muscolo dipende dal sistema circolatorio per l'apporto di ossigeno; tuttavia, soprattutto i muscoli che, per la loro funzione, devono contrarsi a lungo, sia pure con relativamente bassa intensità, posseggono al proprio interno una proteina, la **mioglobina**, capace di legare reversibilmente l'ossigeno (§ 6.1.5). Il suo colore rosso contribuisce al colore di molti muscoli. Questa proteina ha per l'ossigeno un'affinità maggiore rispetto all'emoglobina. Nel muscolo a riposo, la mioglobina lega a sé l'ossigeno liberato dall'emoglobina, formando così un deposito di ossigeno all'interno delle fibrocellule. Quando la contrazione fa diminuire la concentrazione dell'ATP all'interno della

fibrocellula, si attiva la respirazione che consuma ossigeno e ne fa diminuire la pressione parziale all'interno delle cellule. In queste condizioni la mioglobina libera l'ossigeno che diventa disponibile per la respirazione.



Le caratteristiche delle fibrocellule e il loro corredo enzimatico variano a seconda della funzione del muscolo: i muscoli che devono sostenere contrazioni prolungate, anche se non particolarmente intense, come i muscoli che mantengono la postura (es. muscoli lunghi del dorso), utilizzano come fonte di energia la respirazione e le loro fibrocellule sono ricche di mioglobina e di mitocondri, hanno un diametro relativamente piccolo in modo da ridurre lo spazio percorso dalle molecole dei substrati da ossidare e possiedono una rete di capillari sanguigni molto fitta. Questi muscoli appaiono intensamente colorati di rosso per la presenza di mioglobina, mitocondri ed emoglobina. La loro velocità di contrazione è piuttosto bassa, per cui si parla di *fibre rosse* o di *fibre a contrazione lenta*. Invece i muscoli, la cui funzione richiede contrazioni rapide e intense, sono formati da fibrocellule ricche di glicogeno e di enzimi della glicolisi, povere di mioglobina e di mitocondri, di diametro piuttosto grosso e relativamente poco vascolarizzate. Esse sono dette *fibre bianche* o *fibre a contrazione veloce* (ne sono un esempio i muscoli pettorali dei polli). Molti muscoli umani contengono entrambi i tipi di fibre, sia pure con prevalenza dell'uno o dell'altro tipo.

La muscolatura scheletrica è molto sensibile all'esercizio fisico e all'inattività. I muscoli sottoposti ad intensa attività tendono ad aumentare di volume per aumento del numero di filamenti di actina e miosina presenti nelle fibrocellule (e non per aumento del numero di fibrocellule): si verifica cioè una *ipertrofia* del muscolo, accompagnata anche dall'aumento dei capillari sanguigni che irrorano il muscolo. Il tipo di allenamento, inoltre, modifica il tipo di enzimi presenti all'interno delle fibrocellule, il numero di mitocondri e le caratteristiche della loro contrazione.

Se l'attività fisica viene sospesa, la rete capillare e le dimensioni delle fibrocellule diminuiscono, con conseguente *atrofia* del muscolo. È quanto si verifica ad esempio nei casi di prolungata immobilizzazione degli arti (es. ingessature). Fenomeni analoghi, ma più intensi, si verificano nei casi in cui le fibre nervose motrici che giungono al muscolo vengano interrotte (§ 2.8.3).

6.1.2 • Apparato tegumentario

L'**apparato tegumentario** ha come funzione principale quella di rivestire l'organismo, di proteggerlo dai traumi e dall'invasione di agenti patogeni e di evitare una eccessiva perdita di acqua. Esso svolge inoltre un importante ruolo nella regolazione della temperatura corporea (§ 6.2.4).

L'apparato tegumentario è costituito dalla *cute* e dagli *annessi cutanei*.

Cute

La **cute** è il rivestimento esterno del corpo umano ed è costituita da due strati: l'*epidermide* e il *derma* (Fig. 6.13).

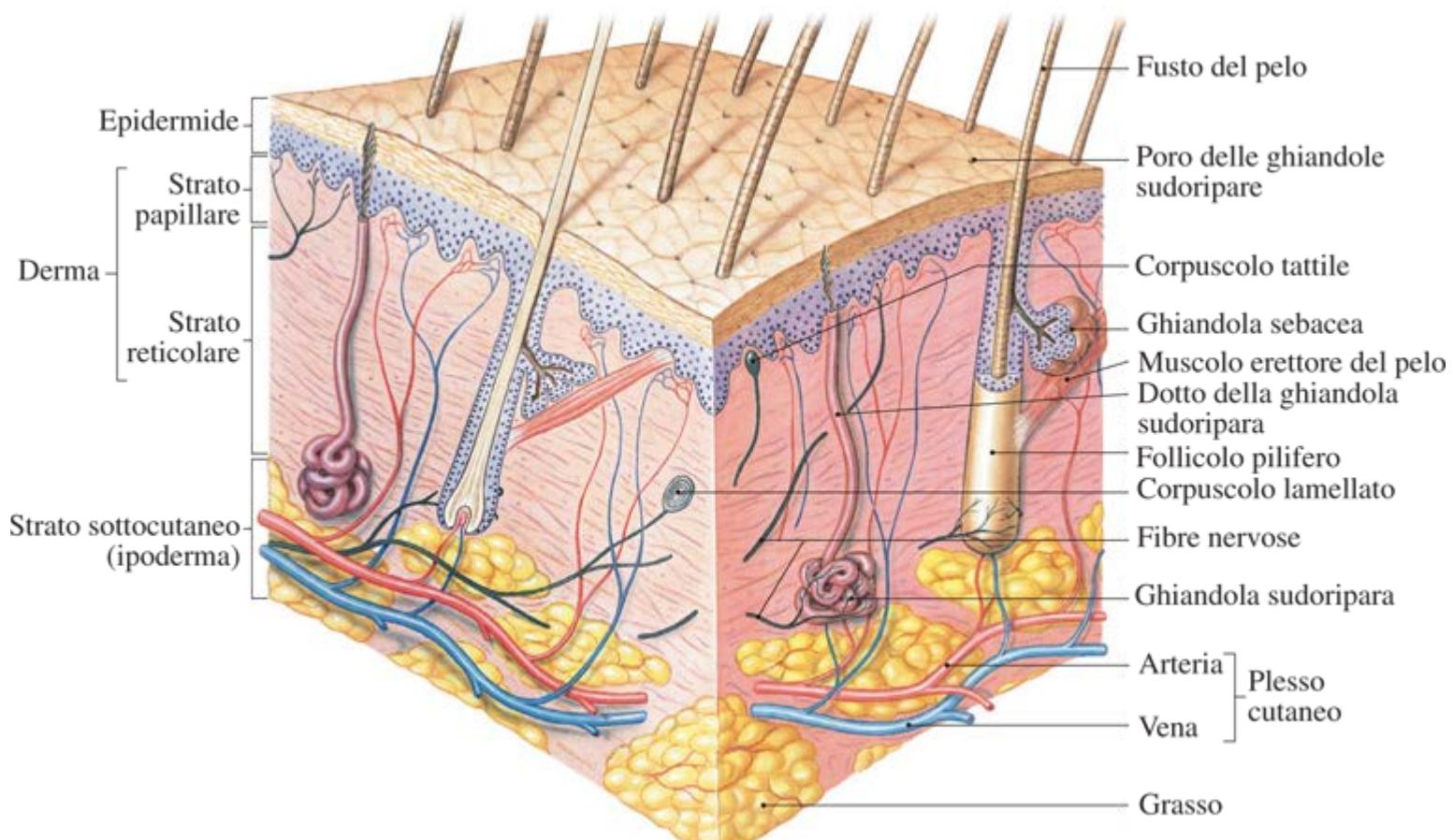


FIGURA 6.13 Struttura della cute umana.

L'**epidermide** costituisce lo strato più superficiale della cute ed è rappresentata da un *epitelio pluristratificato* (§ 2.8.1), le cui cellule sono dette **cheratinociti**: lo strato più profondo, *strato basale*, è costituito da cellule relativamente poco differenziate, in attiva proliferazione, appoggiate su di una sottile membrana basale. Lo strato più superficiale, *strato corneo*, è costituito da cellule morte, che vanno incontro ad una continua desquamazione e che vengono man mano sostituite da cellule degli strati più profondi. Ciò si verifica perché, in seguito alla moltiplicazione, le cellule dello strato basale si staccano dalla membrana basale e vengono sospinte verso l'esterno. Man mano che passano da uno strato all'altro, le cellule vanno dapprima incontro ad un processo di differenziamento, appiattendosi e sintetizzando grandi quantità di una particolare proteina, la **cheratina**, dotata contemporaneamente di notevole resistenza meccanica, di notevole flessibilità e di scarsissima solubilità in acqua. La cheratina si accumula all'interno delle cellule, occupandole completamente, per cui esse vanno incontro a morte, dando origine allo strato corneo.

Tra le cellule dello strato basale sono inserite particolari cellule, i **melanociti**, che producono ed iniettano nei cheratinociti un pigmento scuro, la **melanina**, responsabile della colorazione della pelle. La melanina svolge un'importantissima funzione nell'assorbire le radiazioni ultraviolette che altrimenti danneggierebbero le cellule degli strati profondi dell'epidermide.

Il **derma**, posto al di sotto dell'epidermide, è composto da tessuto connettivo fibroso, denso, la cui matrice è costituita soprattutto da fibre di collagene e da fibre elastiche, che conferiscono resistenza e flessibilità alla cute. Il derma contiene vasi sanguigni, che portano nutrimento alla pelle, e numerose terminazioni nervose che rappresentano i *recettori sensoriali* per il *tatto*, il *dolore* e la *temperatura*. Nel derma sono inseriti anche alcuni annessi cutanei: le ghiandole sudoripare e i follicoli piliferi.

Al di sotto del derma è posto il **tessuto sottocutaneo**, formato da tessuto connettivo lasso (§ 2.8.2) e da tessuto adiposo (§ 2.8.2). Quest'ultimo, oltre a servire da deposito di grassi di riserva, svolge anche un importante ruolo di isolante nei confronti delle variazioni della temperatura esterna (§ 6.2.4).

Annessi cutanei

Gli **annessi cutanei** sono strutture differenziate derivate dall'epidermide. Nell'uomo essi sono rappresentati dalle *unghie*, dalle *ghiandole sudoripare*, dai *capelli* e dai *peli* con i rispettivi *follicoli piliferi* nei quali sbocciano le *ghiandole sebacee*. Degli annessi cutanei fanno parte anche le *ghiandole mammarie*, deputate, nella donna, alla produzione del latte. Negli animali, oltre ai precedenti, vanno annoverati tra gli annessi cutanei le corna, gli zoccoli, le squame, che rivestono alcuni mammiferi e alcuni rettili.

Le **ghiandole sudoripare** svolgono un ruolo importante nella regolazione della temperatura corporea (§ 6.2.4). Le **ghiandole sebacee**, i cui dotti escretori sboccano nei follicoli piliferi, secernono una complessa miscela di grassi e di cere, chiamata *sebo*, che previene la disidratazione e la screpolatura della pelle.

I **peli** e i **capelli** hanno struttura simile (Fig. 6.13): presentano una parte che sporge fuori della cute detta *fusto*, e un parte situata nello spessore della cute (*radice*), inserita in una invaginazione dell'epidermide che si estende nel derma, detta *follicolo pilifero*. La parte più profonda, rigonfiata, della radice è detta *bulbo pilifero*. Il pelo è formato in massima parte da cellule morte, ripiene di cheratina, e contenenti numerosi granuli di melanina, provenienti dai melanociti del follicolo. La diversa quantità di granuli presenti è alla base del diverso colore dei capelli. Tra le cellule sono presenti spazi contenenti aria; con l'aumentare dell'età, questi spazi aumentano, mentre diminuisce il numero dei granuli di melanina: ciò è alla base dell'*incanutimento* (comparsa di capelli prima grigi e poi bianchi). Alla base di ciascun follicolo pilifero, è inserito un sottile fascio di cellule muscolari lisce, che costituiscono il *muscolo erettore del pelo*. Questi muscoli sono innervati dal sistema nervoso autonomo e la loro contrazione svolge un importante ruolo nella termoregolazione⁵.

⁵ Quando si ha freddo, compare la "pelle d'oca", dovuta appunto alla contrazione dei muscoli erettori dei peli. La contrazione genera calore e controbilancia la perdita di calore attraverso la pelle.

Le **unghie** sono lame cornee che si sono differenziate dallo strato corneo dell'epidermide. In esse si distinguono varie parti:

- la *lamina o placca ungueale*, che costituisce il corpo dell'unghia e che con la sua faccia profonda aderisce alla cute sottostante;
- la *radice*, nascosta da un sottile ripiegamento cutaneo;
- la *matrice ungueale*, che è la piccola porzione di epidermide posta all'inizio della radice, deputata alla continua formazione del materiale corneo dell'unghia.

Ferite ed ustioni

Le lesioni traumatiche che causano l'interruzione della continuità del rivestimento della cute prendono il nome di **ferite**. Se non intervengono processi infettivi, causati da germi patogeni entrati nei tessuti danneggiati attraverso la soluzione di continuità della cute, le ferite si *rimarginano* spontaneamente. Il processo è diverso a seconda dell'entità della lesione.

Se la ferita è poco profonda e interessa la sola epidermide, le cellule epiteliali dello strato basale ai margini della ferita vengono stimolate a moltiplicarsi e colmano la soluzione di continuità del rivestimento epiteliale.

Se la lesione interessa anche il derma e il tessuto sottocutaneo, vengono inevitabilmente rotti dei vasi sanguigni con una conseguente perdita di sangue (emorragia), che coagula nella ferita (§ 6.1.5). Il coagulo di fibrina, che intrappola piastrine e cellule del sangue, insieme al liquido interstiziale che fuoriesce e si secca, forma una crosta, che copre e protegge i tessuti sottostanti. La liberazione di diverse sostanze a livello della ferita richiama fibroblasti (§ 2.8.2), che iniziano a formare fibre collagene e tendono ad unire i margini della ferita. Quanto più questi sono vicini, tanto più rapida è la guarigione: è questo il motivo per cui lesioni cutanee molto aperte devono essere suturate. Al di sotto della crosta, nuovi vasi sanguigni penetrano nell'area della lesione, mentre granulociti e macrofagi (§ 2.8.2) provvedono a rimuovere cellule morte e detriti. Quando il processo di ricostruzione del tessuto connettivo si è completato, la proliferazione delle cellule epiteliali che, dai margini della ferita, si espandono verso il suo centro, porta al distacco della crosta (*escara*). Se la ferita è estesa, il tessuto connettivo neoformato può rimanere visibile sotto forma di **cicatrice**.

Le lesioni causate dal calore prendono il nome di **ustioni**. L'effetto delle ustioni, le possibilità ed i meccanismi di riparazione sono diversi a seconda della loro estensione e della loro profondità.

Le ustioni più superficiali, che danneggiano la sola epidermide, sono dette **ustioni di primo grado**. Sono caratterizzate da bruciore e arrossamento della cute, eventualmente seguiti da distacco degli strati epidermici più superficiali. La proliferazione delle cellule dello strato basale porta rapidamente al completo ripristino dell'epidermide. Quando il danno interessa, oltre all'epidermide, anche parte del derma, si parla di **ustioni di secondo grado**. Il liquido che fuoriesce dai capillari del derma, danneggiati dal calore, si accumula al di sotto dell'epidermide morta dando origine a veschie. La guarigione di queste ustioni coinvolge, oltre al tessuto connettivo del derma, nel quale i fibroblasti, migrando dalle regioni vicine, ricostituiscono la sostanza fondamentale, anche le cellule epiteliali degli annessi cutanei (follicoli piliferi, ghiandole sudoripare e sebacee), situate nelle parti profonde del derma: queste cellule epiteliali, moltiplicandosi, raggiungono la superficie del derma e si espandono su di essa, formandovi nuovo tessuto epiteliale.

Le ustioni che danneggiano l'epidermide, il derma e gli annessi cutanei sono dette **ustioni di terzo grado**. La parte lesa assume un colore che può andare dal rosso scuro al nero o al bianco. In questi casi la guarigione può avvenire solo per migrazione di cellule dalla periferia della lesione e richiede un intervento medico per la rimozione dei tessuti necrotizzati e, se, come spesso succede, l'area colpita è molto estesa, l'eventuale copertura con lembi di pelle prelevati da regioni sane (autoinnesti) o ottenuti attraverso coltura *in vitro* di frammenti di cute. L'area ustionata deve essere protetta non solo perché è facile preda di processi infettivi, ma perché rappresenta anche una zona attraverso cui avviene una intensa evaporazione di liquidi, per cui l'organismo tende a disidratarsi.

6.1.3 • Apparato digerente

L'apparato digerente è deputato alla digestione e all'assorbimento degli alimenti.

Nutrizione umana

Per crescere e moltiplicarsi, ma anche solo per mantenersi, l'organismo umano, come tutti gli esseri viventi, ha bisogno di materia e di energia: materia per costruire i composti che costituiscono le sue cellule, energia sia per effettuare queste sintesi, sia per compiere gli altri tipi di lavoro che i diversi organi e tessuti sono chiamati a svolgere. L'uomo è un **organismo eterotrofo**: non è infatti capace di trasformare composti inorganici in composti organici, ma deve prelevare dall'ambiente composti organici già sintetizzati da altri organismi, da cui trarre il materiale per sintetizzare i propri componenti. L'uomo è anche un **organismo chemiotrofo**: i composti organici prelevati dall'ambiente costituiscono infatti anche la fonte di energia per i suoi fabbisogni. All'organismo sono necessari anche composti inorganici (acqua e sali): questi vengono prelevati come tali dall'ambiente e direttamente utilizzati. I composti organici ed inorganici prelevati dall'ambiente sono gli **alimenti** di cui l'organismo si nutre e che, nel loro insieme, costituiscono la **dieta**.

Per essere utilizzata, la miscela di composti diversi variamente strutturati (organici: carboidrati, lipidi, proteine, acidi nucleici, ed inorganici), che costituisce la dieta, deve anzitutto essere sminuzzata ed omogeneizzata meccanicamente. D'altra parte essa è costituita in larghissima parte da molecole complesse, spesso di grossissime dimensioni. Per divenire utilizzabili dall'organismo queste devono venir scisse (idrolizzate) nei composti più semplici che le costituiscono: i carboidrati (oligo e polisaccaridi) in monosaccaridi, i lipidi in acidi grassi e glicerolo, le proteine in amminoacidi, ecc. Solo questi composti relativamente semplici possono essere assorbiti e distribuiti a tutto l'organismo. Il processo di sminuzzamento e di idrolisi degli alimenti costituisce la **digestione**; i prodotti della digestione vanno incontro all'**assorbimento**.

L'uomo è un **organismo onnivoro**, in quanto può nutrirsi di alimenti sia di origine vegetale, sia di origine animale. Tuttavia la dieta deve non solo consentire di introdurre e di assorbire una quantità di alimenti sufficiente a sopperire ai bisogni di materia e di energia dell'organismo, ma anche avere una composizione qualitativa tale da rifornirlo di tutti quei composti che esso non è in grado di produrre a partire da altri composti organici, ma che sono necessari al suo funzionamento e alla sua crescita.

Attraverso la complessa rete di reazioni chimiche che costituiscono il **metabolismo** (§ 3.4), monosaccaridi, acidi grassi, glicerolo, amminoacidi derivati dalla digestione di oligo e polisaccaridi, di lipidi e di proteine, una volta assorbiti sono in parte ossidati dalle cellule producendo anidride carbonica e acqua e liberando energia che viene immagazzinata sotto forma di **adenosintrifosfato** o ATP, e utilizzata poi per compiere i vari tipi di lavoro. D'altra parte, gli enzimi che fanno parte del patrimonio dell'organismo umano fanno sì che i monosaccaridi introdotti con la dieta possano anche essere utilizzati per sintetizzare gli oligo ed i polisaccaridi tipici dell'organismo, gli acidi grassi possano essere utilizzati per sintetizzare i lipidi propri dell'organismo e gli amminoacidi per sintetizzare le proteine specifiche dell'organismo. Infine, i monosaccaridi possono essere trasformati in lipidi o dar origine ad alcuni amminoacidi; gli acidi grassi possono essere utilizzati per sintetizzare alcuni composti di grande importanza (colesterolo, ormoni sessuali, ecc.), ma non per formare carboidrati; alcuni amminoacidi possono essere trasformati in monosaccaridi, altri in acidi grassi. Queste possibilità di interconversione consentono una certa elasticità nella composizione qualitativa della dieta, ma con dei forti limiti. Anzitutto, l'organismo umano non è in grado di produrre una quantità sufficiente di gruppi amminici per produrre tutti gli amminoacidi di cui ha bisogno per sintetizzare le proprie proteine, per cui non può tollerare a lungo una dieta completamente priva di proteine. Inoltre, se è vero che le interconversioni cui si è sopra accennato consentono all'uomo di sintetizzare gli scheletri carboniosi di gran parte dei composti organici di cui ha bisogno, è tuttavia vero che esso non è in grado di sintetizzare alcuni composti essenziali per il funzionamento dell'organismo. Tra questi composti che l'organismo non è in grado di produrre⁶ vi sono alcuni amminoacidi (**amminoacidi essenziali** o **amminoacidi indispensabili**), alcuni acidi grassi insaturi (**acidi grassi essenziali** o **acidi grassi indispensabili**) e le **vitamine** (gruppo eterogeneo di composti necessari in quantità relativamente piccole, perché la loro funzione è quella di essere trasformati in coenzimi⁷): tutti questi composti devono necessariamente essere introdotti come tali con la dieta.

⁶ Questa impossibilità è dovuta al fatto che il genoma umano non contiene l'informazione necessaria per produrre gli enzimi capaci di catalizzare le reazioni che portano alla sintesi di questi composti.

⁷ I coenzimi sono composti necessari al funzionamento degli enzimi e svolgono perciò una funzione catalitica: essi vengono riutilizzati un grandissimo numero di volte per catalizzare una data reazione e quindi la loro quantità nell'organismo può essere relativamente piccola.

La quantità di alimenti necessaria all'organismo umano varia con l'età e soprattutto con l'entità del lavoro fisico svolto. Essa è sostanzialmente determinata dalla quantità di energia di cui l'organismo ha bisogno: fino a non molto tempo fa questa quantità veniva misurata in **kilocalorie** (kcal), oggi viene misurata in **kilojoule** (kJ). La quantità di energia di una dieta corrisponde alla quantità di energia che i componenti della dieta libererebbero se fossero completamente ossidati a CO₂ ed acqua. Il fabbisogno calorico di un uomo adulto che compie un moderato lavoro fisico si aggira tra 10.500 e 12.500 kJ al giorno (2500-3000 kcal). Indipendentemente dalla composizione della dieta, i composti introdotti in eccesso rispetto al fabbisogno energetico e alle necessità di biosintesi dell'organismo vengono di solito trasformati in grassi.

Una dieta equilibrata, però, come già sopra accennato, non si limita a fornire all'organismo una quantità sufficiente di energia: deve anche fornire una quantità sufficiente di proteine (in quanto fonte di gruppi amminici in generale e di amminoacidi indispensabili), di acidi grassi indispensabili, di vitamine e di sali inorganici. Non tutti gli alimenti sono ugualmente ricchi dei diversi tipi di sostanze di cui l'organismo ha bisogno: le carni sono ricche soprattutto in proteine, la cui composizione in amminoacidi corrisponde al fabbisogno dell'organismo umano, mentre parte delle proteine di origine vegetale ha una composizione alquanto diversa; i grassi animali hanno un basso contenuto in acidi grassi insaturi e soprattutto di acidi grassi indispensabili; i vegetali e la frutta sono ricchi di vitamine, di sali inorganici e di cellulosa (che non viene digerita, perché l'apparato digerente dell'organismo umano non produce enzimi capaci di idrolizzarla, ma che costituisce le "fibre" che facilitano i movimenti peristaltici dell'intestino: vedi sotto).

Struttura e funzionamento dell'apparato digerente

L'apparato digerente comprende un lungo condotto, il **tubo digerente**, ed alcune ghiandole (**ghiandole salivari**, **fegato**, **pancreas**), i cui secreti si riversano nel tubo digerente contribuendo alla digestione degli alimenti.

Il tubo digerente (Fig. 6.14) inizia con la bocca, prosegue con la faringe, l'esofago, lo stomaco, l'intestino tenue (suddiviso in duodeno, digiuno e ileo), l'intestino crasso (che comprende cieco, colon, sigma e retto) e sbocca all'esterno con l'orificio anale (o ano).

Bocca e denti

La bocca (o **cavità orale**) è delimitata superiormente dal **palato** (il cui scheletro è formato dalle ossa mascellari e dall'osso palatino, Fig. 6.3b), sul bordo del quale è inserita l'**arcata dentaria superiore**, costituita, nell'adulto, da 16 **denti**; lateralmente dalle guance, e inferiormente dalla **mandibola** (nella quale è inserita l'**arcata dentaria inferiore**, anch'essa costituita, nell'adulto, da 16 denti) e dalla **lingua**. La bocca è rivestita da un epitelio (**mucosa orale**), che, soprattutto in corrispondenza della lingua, contiene particolari terminazioni nervose, le **papille gustative**, che percepiscono i sapori dei cibi (§ 6.1.8). Attorno a ciascun dente, la mucosa orale forma le **gengive**.

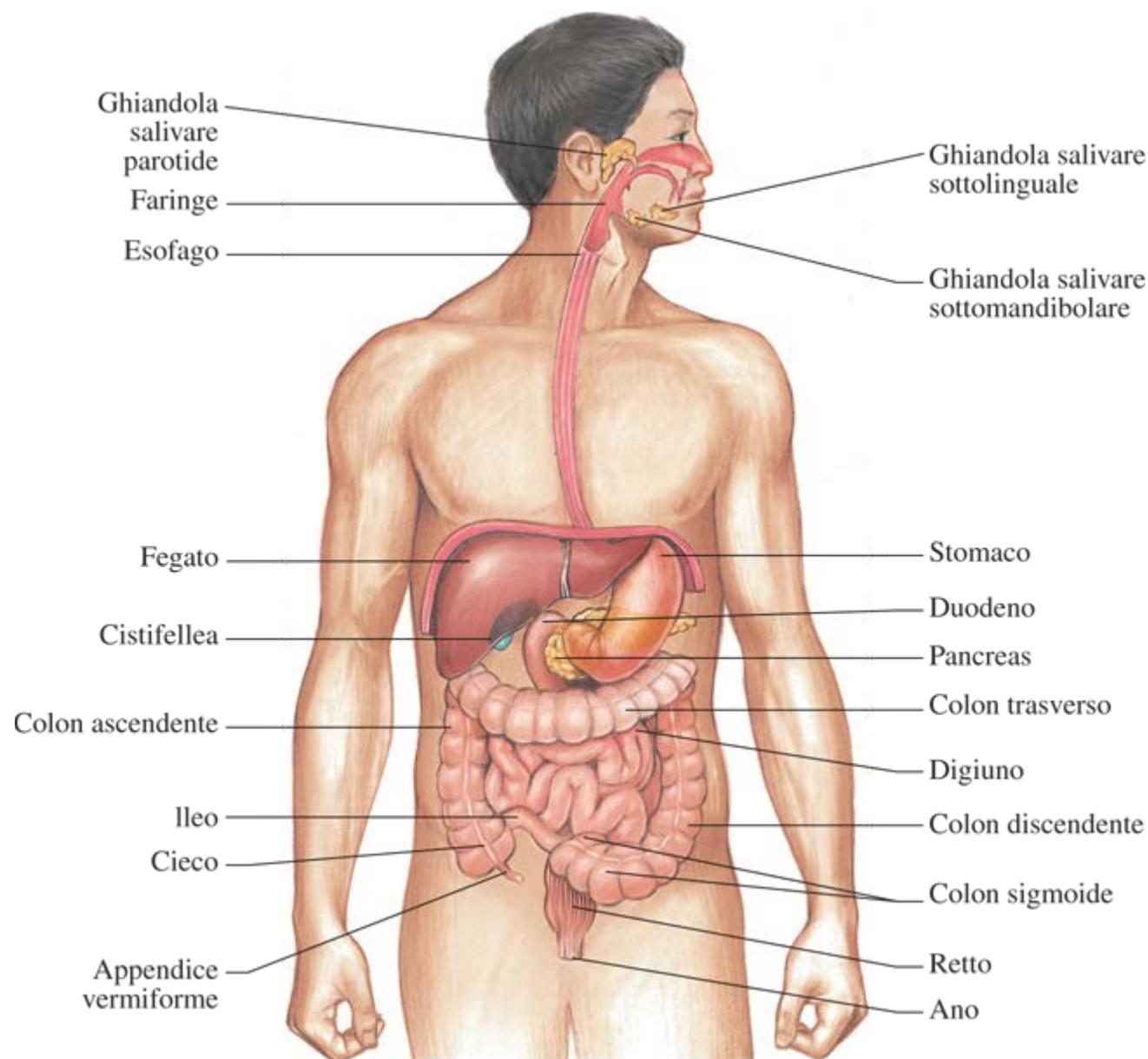
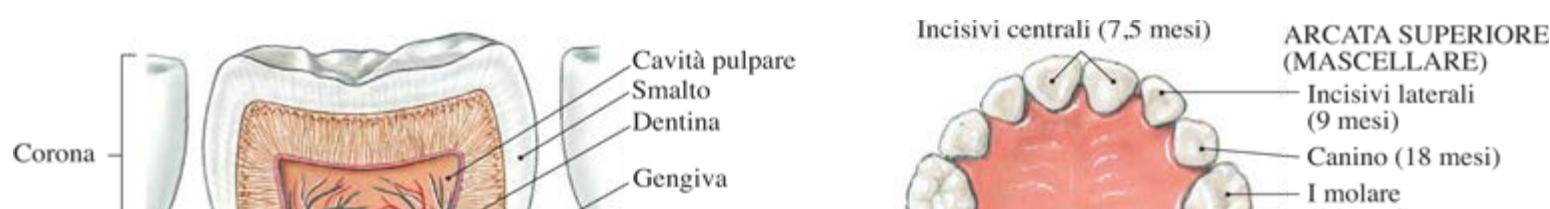


FIGURA 6.14 Il tubo digerente.

I **denti** sono gli organi più mineralizzati dell'organismo umano. Ciascun dente è inserito in una cavità dell'osso mascellare o della mandibola detta **alveolo dentale**. In ciascun dente si distinguono tre parti (Fig. 6.15a):

- la **corona** (la parte visibile del dente) che ha forma diversa a seconda del tipo di dente (appiattita ed affilata negli incisivi; appuntita nei canini; allargata con diverse cuspidi nei premolari e nei molari);
- il **colletto**, che forma la transizione tra corona e radice, attorno al quale la mucosa orale forma le **gengive**;
- una o più **radici**, che si inseriscono nell'alveolo e sono ancorate alle sue pareti da legamenti di tessuto connettivo.

I denti sono formati da **dentina** (o **avorio**), particolare tipo di tessuto osseo. Nella corona, la dentina è rivestita da uno strato di **smalto**, particolare tessuto epiteliale molto resistente e mineralizzato, mentre a livello del colletto e delle radici è rivestita da un altro tipo di tessuto osseo, detto **cemento**. Nella dentina è presente una piccola cavità (*cavità pulpale*), che contiene la **polpa** del dente, tessuto connettivo ricco di vasi sanguigni e di terminazioni nervose, e che si continua in un canalicolo che percorre ciascuna delle radici (*canale radicale*). Il canalicolo sbocca nell'alveolo con un piccolo foro, attraverso il quale penetrano nel dente i vasi sanguigni e i nervi.



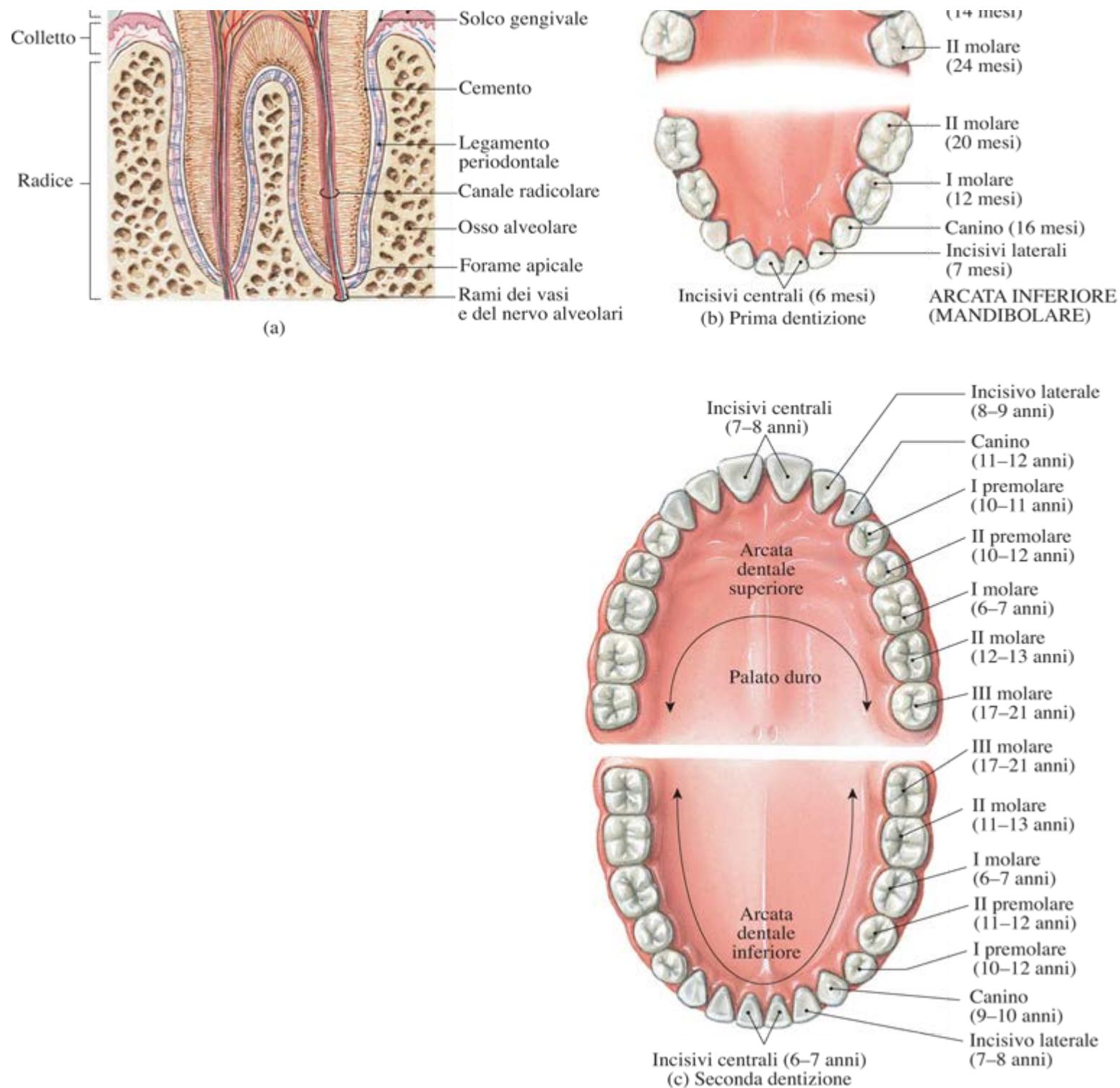


FIGURA 6.15 La dentatura. (a) Struttura di un dente. (b) Dentatura decidua: le età indicate tra parentesi indicano il momento di crescita del dente. (c) Dentatura permanente: le età tra parentesi indicano il momento in cui il dente permanente sostituisce il corrispondente deciduo o in cui il dente permanente compare (nei casi in cui il corrispondente dente deciduo non esiste).

Alla nascita, la bocca è priva di denti; la **dentizione** inizia (cioè i denti iniziano a spuntare) attorno al 6°-8° mese di vita e porta alla comparsa dei 20 **denti decidui (denti da latte)**. Questi sono gradualmente sostituiti, a partire dal 6°-7° anno, dai 32 **denti permanenti** (Fig. 6.15b e c).

Nella cavità orale riversano il loro secreto (la **saliva**) le ghiandole salivari (parotidi⁸, sottolinguali e sottomandibolari). La produzione di saliva è continua, ma aumenta grandemente in seguito a stimoli nervosi, generati dal contatto dei cibi con la mucosa della bocca o da immagini, odori, suoni legati all'ingestione del cibo⁹. Nella bocca, gli alimenti che costituiscono il boccone vengono triturati meccanicamente dai denti attraverso la **masticazione** e amalgamati con la saliva grazie ai movimenti della lingua. La triturazione non comporta reazioni chimiche, ma facilita i successivi processi digestivi. La saliva, oltre a contribuire a fluidificare il boccone e a svolgere una funzione lubrificante, contiene anche un primo enzima digestivo, la **ptialina (o amilasi salivare)** che inizia ad idrolizzare l'amido (polisaccaride), con formazione del disaccaride maltosio¹⁰.

⁸ Le ghiandole parotidi sono situate dietro l'angolo della mandibola. Una loro infiammazione (parotite), causata da un'infezione da parte del virus della parotite, causa la malattia nota come "orecchioni", in quanto si accompagna a gonfiore in vicinanza dell'orecchio.

⁹ In questo caso, il meccanismo dell'iperproduzione si basa su un riflesso condizionato, meccanismo per cui, in seguito a ripetute esperienze in cui un certo stimolo (immagine, suono, o altro) è seguito dall'ingestione di cibo che determina un aumento della salivazione, diventano sufficienti l'immagine o il suono per stimolare la salivazione.

¹⁰ Va osservato che il tempo a disposizione della ptialina per svolgere la sua funzione è il breve tempo durante il quale il boccone rimane nella bocca. Quando il bolo raggiunge lo stomaco e viene a contatto con il succo gastrico, fortemente acido, l'azione della ptialina rallenta

notevolmente. La digestione dell'amido e degli altri polisaccaridi riprenderà a pieno ritmo nell'intestino tenue ad opera degli enzimi ivi presenti.

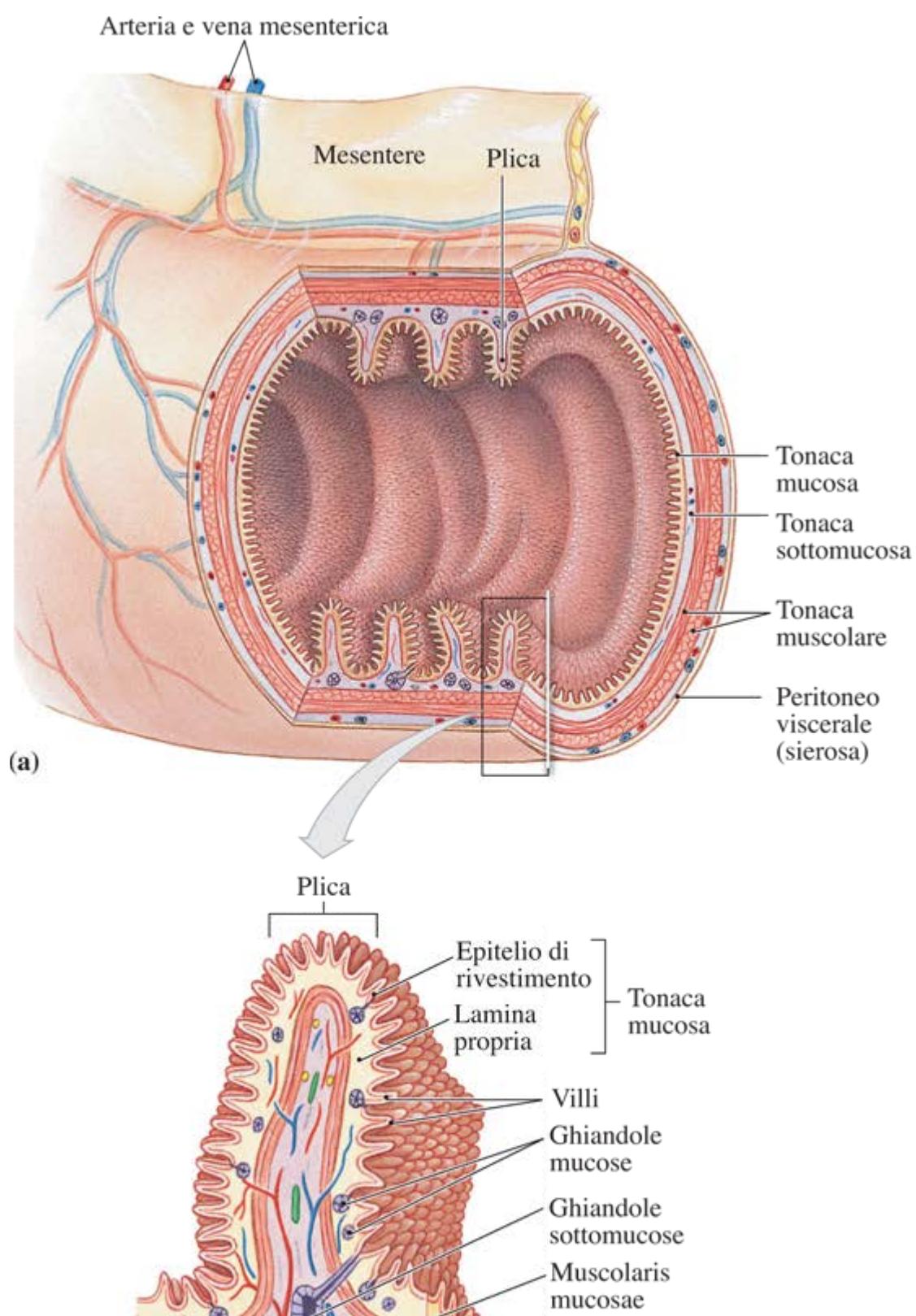
Terminata la masticazione, il boccone, trasformato in **bole** alimentare, viene spinto dall'azione combinata dei muscoli della lingua e del pavimento della bocca (**deglutizione**) nella **faringe**. Questa cavità, posta dietro alla bocca, è comune sia al tubo digerente, sia alle vie respiratorie. Da essa hanno inizio la laringe (vie respiratorie), posta anteriormente nel collo, e l'esofago (tubo digerente), posto dietro alla laringe. Il complesso movimento della lingua e dei muscoli del pavimento della bocca, che costituisce la degluttazione, porta alla temporanea chiusura di una valvola (chiamata **epiglottide**) situata all'inizio della laringe. In tal modo viene impedito che il bole proveniente dalla bocca si infili nelle vie respiratorie, anziché nell'esofago¹¹.

¹¹ Quando occasionalmente questo succede, si dice che il cibo "va di traverso". Il contatto del cibo con l'epitelio che riveste la laringe (mucosa laringea) stimola la tosse.

Struttura generale del tubo digerente

A partire dall'esofago, il tubo digerente, sia pure con variazioni nei diversi tratti, presenta una struttura di base comune (Fig. 6.16):

- il lume è rivestito da un tessuto epiteliale ricco di ghiandole, la **mucosa** (o **tonaca mucosa**), che in alcuni tratti (stomaco, intestino) è molto ripiegata (formando pliche e, nell'intestino, villi intestinali), cosicché la superficie secerente e/o assorbente risulta enormemente aumentata;
- all'esterno della mucosa si trova la **sottomucosa**, tessuto connettivo ricco di vasi sanguigni, di vasi linfatici e di nervi;
- attorno alla sottomucosa si trova la **tonaca muscolare**, costituita da due strati di muscolatura liscia: quello più interno formato da fibre ad andamento circolare, quello più esterno da fibre disposte nel senso della lunghezza. L'azione combinata di questi due tipi di fibre dà origine a due tipi di movimenti, entrambi importanti per il processo della digestione:



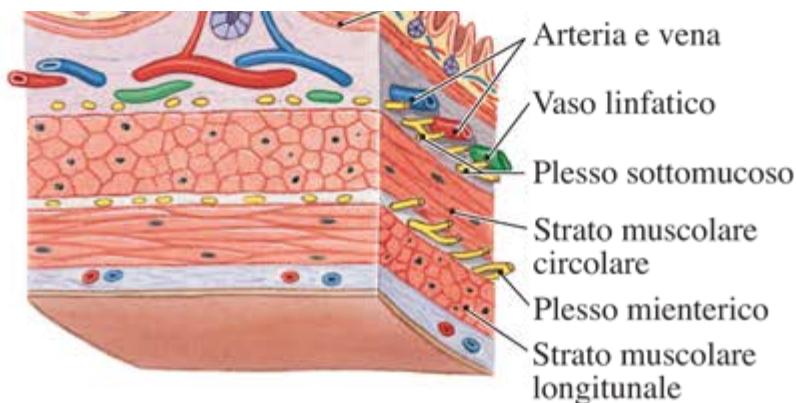


FIGURA 6.16 Struttura della parete intestinale. (a) Sezione che ne evidenzia i diversi strati. (b) Ingrandimento di una plica della mucosa in cui appaiono con maggior chiarezza i villi (per un ulteriore ingrandimento, vedi Fig. 6.18).

1. **movimenti peristaltici** (o **peristalsi**): complessa serie di movimenti in cui la muscolatura circolare di un piccolo tratto del tubo digerente si contrae, restringendone il lume, mentre quella della zona immediatamente a valle si rilascia, permettendone la dilatazione da parte del contenuto intestinale “spremuto” dalla zona contratta; contemporaneamente la muscolatura longitudinale si contrae, determinando un “accorciamento” del tratto interessato e determinando così l’avanzamento del contenuto intestinale; l’insieme delle onde di contrazione e di rilassamento si sposta e si sussegue lungo il tubo digerente dalla bocca verso l’ano, assicurando così la progressione del cibo;
2. **movimenti di segmentazione**, che consistono nell’alternarsi di contrazioni e di rilassamenti della muscolatura circolare che determinano un rimescolamento del contenuto del tubo digerente;
 - all'esterno della tonaca muscolare, con l'interposizione di un sottile strato di connettivo lasso, si trova la **tonaca sierosa**, costituita dal **peritoneo**.

Il peritoneo e gli organi della cavità addominale

Il **peritoneo** è la sierosa (§ 2.8.1) che riveste sia la cavità addominale (*peritoneo parietale*), sia buona parte della superficie degli organi in essa contenuti. Alcuni organi, come il pancreas, i reni ed i grandi vasi sanguigni (aorta, vena cava inferiore) aderiscono alla parete posteriore della cavità addominale, altri, come il retto, la vescica e l’utero (nella donna) sono situati sul fondo della cavità: questi organi sono ricoperti rispettivamente sul davanti e al di sopra dal peritoneo parietale. Altri, come lo stomaco, l’intestino tenue, il colon trasverso, il sigma si trovano invece all’interno della cavità addominale. Il peritoneo parietale si distacca dalla parete superiore o posteriore formando una piega che raggiunge questi organi, li avvolge e “ritorna indietro” su se stesso riportandosi al punto di partenza. Tali organi risultano quindi “appesi” alla parete della cavità addominale attraverso queste estroflessioni del peritoneo, che prendono il nome di **mesi** (*mesentere* nel caso dell’intestino tenue; *mesocolon* nel caso del colon, Fig. 6.17) e sono quindi dotati di una notevole mobilità. Tra i due foglietti peritoneali che formano i mesi corrono i vasi sanguigni, i vasi linfatici ed i nervi destinati o provenienti da questi organi. La superficie del peritoneo secerne un liquido (liquido peritoneale) che, in condizioni normali, è presente in piccolissima quantità, per cui la cavità racchiusa dal peritoneo (**cavità peritoneale**) può essere considerata una cavità virtuale, occupata da un velo di liquido¹².

¹² L’infiammazione del peritoneo viene detta **peritonite** e può essere causata da processi infettivi originati dal tubo digerente (ad es. dall’appendice). Tali infezioni sono molto pericolose, perché il processo infettivo, attraverso la cavità peritoneale, può rapidamente estendersi a gran parte degli organi addominali. In altre condizioni, può verificarsi un’eccessiva produzione di liquido da parte del peritoneo, liquido che non riesce ad essere riassorbito con sufficiente rapidità per cui si accumula distendendo la cavità addominale. Questa situazione patologica è indicata con il nome di **ascite**.

Esofago

L’**esofago** percorre la cavità toracica in corrispondenza del **mediastino**, dietro alla trachea, e attraversa il muscolo diaframma (che separa la cavità toracica da quella addominale) in corrispondenza di un foro, detto **iato**¹³. Immediatamente sotto il diaframma l’esofago sbocca nello stomaco: l’entrata è controllata da un muscolo circolare (sfintere), denominato **cardias**, che normalmente impedisce il reflusso del contenuto dello stomaco verso l’esofago. Il bolo alimentare procede lungo l’esofago soprattutto grazie ai movimenti peristaltici di quest’ultimo, per cui è in grado di raggiungere lo stomaco anche se l’individuo è sdraiato o addirittura a testa in giù.

¹³ In alcuni casi, in seguito all’allargamento del foro, una porzione della parte superiore dello stomaco o dell’intestino crasso può penetrare nella cavità toracica: si verifica così un’**ernia iatale**, che può causare fastidiosi disturbi.

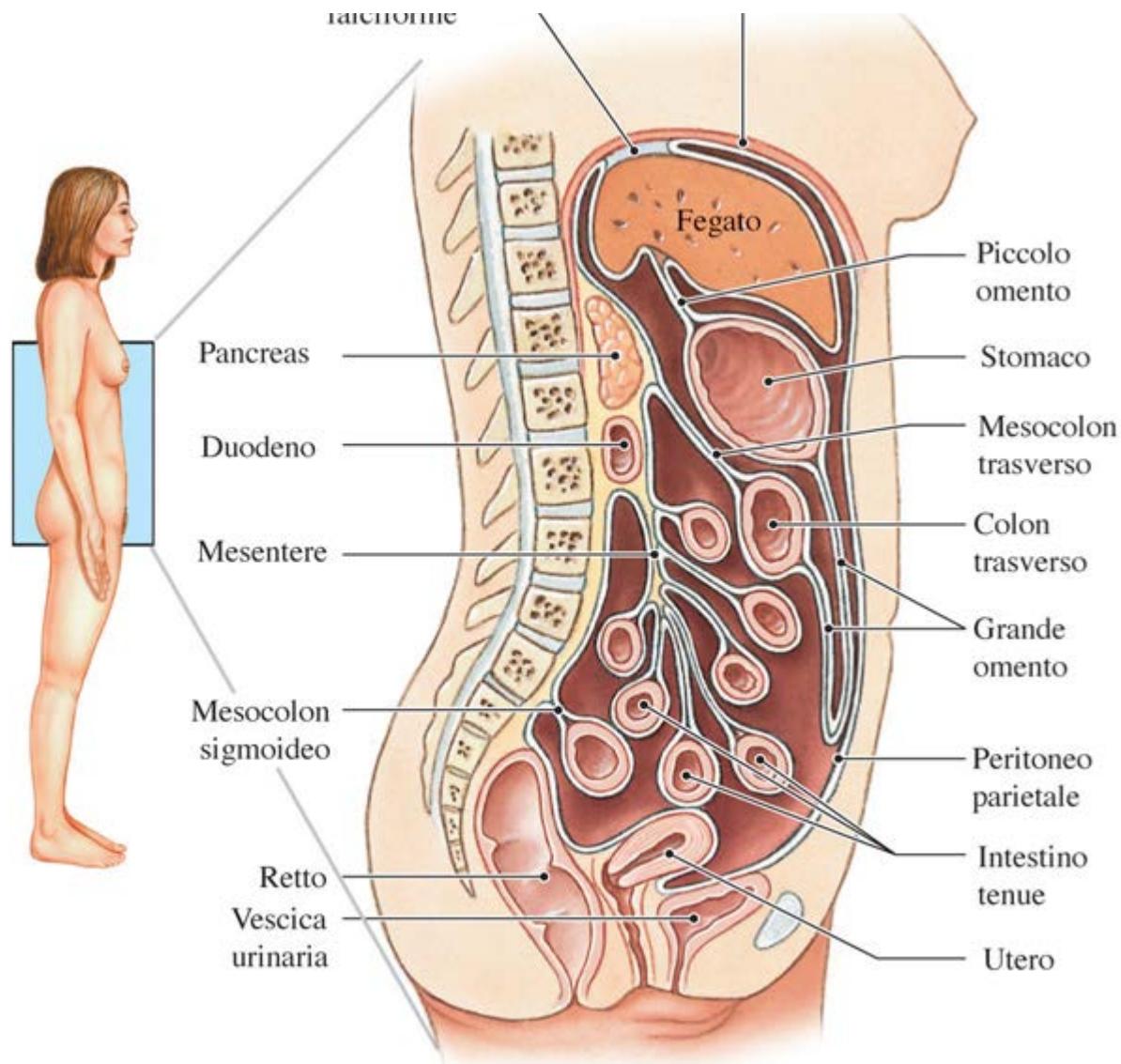


FIGURA 6.17 Sezione sagittale che illustra il comportamento del peritoneo rispetto agli organi della cavità addominale (che sono sezionati trasversalmente). Gli spazi tra le pareti dell'addome e gli organi addominali e tra gli organi fra di loro sono accentuati per evidenziare l'andamento del peritoneo: in realtà sono molto più piccoli. La grossa ansa di peritoneo tra lo stomaco e il colon trasverso prende il nome di grande omento e forma una specie di "grembiale" dietro alla parete anteriore dell'addome.

Stomaco

Lo **stomaco** è una zona dilatata del tubo digerente, grossolanamente a forma di fagiolo, lunga 25-30 cm, situata subito sotto il diaframma. In esso sbocca l'esofago e da esso parte il duodeno (prima porzione dell'intestino tenue). Sia l'ingresso che l'uscita dello stomaco sono controllati da due muscoli circolari (sfinteri): il **cardias** posto allo sbocco dell'esofago e il **piloro** all'inizio dell'intestino tenue. La mucosa dello stomaco (**mucosa gastrica**), ripiegata in creste che si distendono man mano che lo stomaco si riempie di cibo, presenta numerosissime ghiandole formate da tre tipi di cellule:

1. *cellule principali*, che secernono enzimi digestivi, il più importante dei quali è la **pepsina**, che catalizza l'idrolisi delle proteine, dando origine a frammenti (peptidi) di minori dimensioni; la pepsina è secreta sotto forma di precursore inattivo, il **pepsinogeno**, che viene trasformato nell'enzima attivo (attivato) nel lume gastrico ad opera dell'acido cloridrico;
2. *cellule parietali*, che secernono **acido cloridrico** ed una particolare sostanza, il **fattore intrinseco**, necessario per l'assorbimento della vitamina B₁₂¹⁴;
3. *cellule G*, che sono in realtà ghiandole endocrine che, sotto lo stimolo dei peptidi formatisi per azione della pepsina, secernono l'ormone **gastrina**, che stimola la secrezione e la motilità dello stomaco stesso e dell'intestino.

¹⁴ La carenza di fattore intrinseco causa il mancato assorbimento della vitamina, generando quindi una avitaminosi. Poiché la vitamina B₁₂ è necessaria per la sintesi del gruppo eme dell'emoglobina, contenuta nei globuli rossi, l'avitaminosi determina una particolare forma di anemia (**anemia perniciosa**).

Nel loro insieme i secreti delle ghiandole dello stomaco formano il **succo gastrico**, fortemente acido (pH circa 1). Nella mucosa gastrica sono disposte tra le ghiandole *cellule mucose*, che producono un muco che forma un velo sulle cellule, proteggendole dall'azione dell'acido e della pepsina. Piccole quantità di succo gastrico sono prodotte continuamente, ma stimoli nervosi provenienti dal sistema parasimpatico (nervo vago) e ormonali (produzione dell'ormone **gastrina**) fanno grandemente aumentare la secrezione al momento dei pasti. Man mano che i boli alimentari vengono sospinti nello stomaco, la sua parete si distende e, grazie ai movimenti della parete, il cibo viene mescolato con il succo gastrico, dando origine ad una miscela semiliquida, chiamata **chimo**. Nello stomaco inizia la digestione delle proteine grazie alla forte acidità e all'azione della pepsina. La durata della permanenza del chimo nello stomaco dipende dalla sua composizione: un chimo liquido, o ricco in proteine o in carboidrati rimane nello stomaco per un tempo relativamente più breve di un chimo

ricco in lipidi. In media la permanenza si aggira sulle 3 ore. A livello dello stomaco si verifica un limitato assorbimento di alimenti, soprattutto di acqua, di alcuni sali, di alcool e di alcuni farmaci. Con il riempirsi dello stomaco, il contenuto viene sospinto dai movimenti peristaltici verso il piloro, che comincia a rilassarsi e a lasciar passare piccoli quantitativi di chimo verso la prima parte dell'intestino tenue (duodeno). La motilità dello stomaco è sotto il controllo sia del sistema nervoso simpatico (che la rallenta), sia del sistema parasimpatico (che la stimola). Un eccessivo riempimento del duodeno genera stimoli nervosi che, attraverso un arco riflesso, rallentano la contrazione (peristalsi) dello stomaco. Il piloro, normalmente, impedisce il reflusso del contenuto del duodeno verso lo stomaco. Una alterazione della normale progressione degli alimenti è rappresentata dal **vomito**: la stimolazione o l'irritazione di alcune zone del tubo digerente (faringe, stomaco, intestino) o anche impulsi del sistema nervoso centrale generati da immagini, odori, sapori, emozioni o infine l'azione di alcuni farmaci (**farmaci emetici**) o di alcune tossine presenti negli alimenti possono stimolare il centro nervoso del vomito, situato nel midollo allungato, dal quale partono stimoli che generano una complessa risposta motoria che porta allo svuotamento incoercibile dello stomaco attraverso l'esofago, la faringe e la cavità orale.

Intestino tenue

L'intestino tenue, lungo 2,5-3 metri, è la principale sede della digestione e dell'assorbimento di tutti i principali nutrienti. Comprende tre porzioni: il duodeno, il digiuno e l'ileo, che sbocca nel colon.

Il **duodeno** rappresenta la prima porzione dell'**intestino tenue**. In esso sboccano il condotto (chiamato **coledoco**), che convoglia la bile, prodotta dal fegato e immagazzinata nella **cistifellea**, e il **dotto pancreatico**, che riversa nel lume intestinale il prodotto di secrezione del pancreas, il succo pancreatico.

La **bile** è un liquido che non contiene enzimi digestivi, ma porta nel duodeno i **sali biliari** (derivati dal colesterolo) che svolgono un ruolo di grandissima importanza nella digestione dei grassi, perché sono **sostanze tensioattive**, che, interagendo con le goccioline di grasso presenti nel chimo e grazie ai movimenti della parete intestinale che ne rimescolano il contenuto, le emulsionano, riducendole a micelle di piccolissime dimensioni: aumenta così enormemente la superficie dell'interfaccia tra i grassi e la soluzione acquosa costituita dai succhi digestivi, nella quale sono presenti gli enzimi (**lipasi**) che idrolizzano i lipidi.

La bile è prodotta dal fegato in modo continuativo e, nell'intervallo tra i pasti, viene immagazzinata in una vescichetta posta al di sotto del fegato, la **cistifellea**, che la concentra.

Il **succo pancreatico**, prodotto dalla porzione esocrina del **pancreas**, contiene vari enzimi digestivi, ciascuno dei quali agisce su uno specifico gruppo di composti. I principali enzimi pancreatici sono:

- la **tripsina** e la **chimotripsina** (secrete come precursori inattivi, tripsinogeno e chimotripsinogeno; attivati nel lume intestinale), che digeriscono le proteine dando origine a piccoli peptidi e ad amminoacidi liberi;
- la **lipasi pancreatică**, che degrada i grassi neutri, liberando acidi grassi e monogliceridi (monoacilgliceroli);
- l'**amilasi pancreatică**, che idrolizza i polisaccaridi ad eccezione della cellulosa, formando disaccaridi;
- la **ribonucleasi**, che degrada l'acido ribonucleico (RNA);
- la **desossiribonucleasi**, che degrada l'acido desossiribonucleico.

La mucosa del duodeno produce numerosi enzimi che idrolizzano peptidi, oligo- e disaccaridi, presenti nel chimo: essi, in cooperazione con gli enzimi del succo pancreatico e con il contributo dei sali biliari per quanto riguarda l'emulsificazione dei grassi, completano la digestione delle diverse classi di composti presenti nel cibo.

I succhi digestivi presenti nel duodeno contengono basi (bicarbonati) che neutralizzano l'acidità del succo gastrico in modo da consentire l'attività degli enzimi digestivi pancreatici ed enterici (Tabella 6.1). Lungo tutto l'intestino, cellule specializzate della mucosa producono muco, che ha la duplice funzione di proteggere le cellule dall'azione degli enzimi digestivi e fungere da lubrificante per lo scorrimento del chimo.

Cellule della mucosa del duodeno e del digiuno hanno anche una funzione endocrina, in quanto secernono ormoni (che nel loro insieme costituiscono il cosiddetto *enterogastrone*) che regolano la funzionalità dell'apparato digerente: *colecistochinina*, che inibisce l'attività dello stomaco, stimola quella del pancreas, la produzione di bile da parte del fegato e la contrazione della cistifellea; *secretina*, che potenzia le azioni della colecistochinina; *peptide insulinotropo glucosio-dipendente*, che inibisce l'attività gastrica e stimola la secrezione di insulina da parte del pancreas.

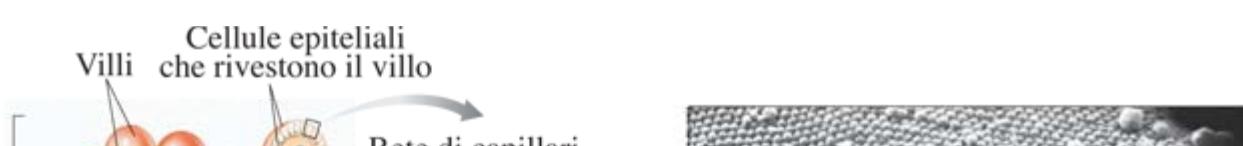
•• TABELLA 6.1 Riassunto dei processi digestivi

Porzione del	Origine degli	Tipo di reazione digestiva
--------------	---------------	----------------------------

	tubo digerente	enzimi	
CLASSE DI ALIMENTI	Carboidrati	Bocca	Ghiandole salivari Amido $\xrightarrow{\text{ptialina}}$ Maltosio + Polisaccaridi di minori dimensioni
		Stomaco	L'azione della ptialina diminuisce fortemente a causa dell'acidità del succo gastrico
		Intestino tenue	Pancreas ed intestino Amido e glicogeno non digeriti $\xrightarrow{\text{amilasi pancreaticia}}$ Maltosio + Polisaccaridi di minori dimensioni Maltosio $\xrightarrow{\text{maltasi}}$ Glucosio + Glucosio Saccarosio $\xrightarrow{\text{saccarasi}}$ Glucosio + Fruttosio Lattosio $\xrightarrow{\text{lattasi}}$ Glucosio + Galattosio
	Proteine	Bocca	Nessun processo digestivo
		Stomaco	Ghiandole gastriche Proteine $\xrightarrow{\text{pepsina}}$ Polipeptidi di piccole dimensioni
		Intestino tenue	Pancreas Polipeptidi $\xrightarrow{\text{tripsina e chimotripsina}}$ Tripeptidi + Dipeptidi + Amminoacidi liberi Polipeptidi $\xrightarrow{\text{carbossipeptidasi}}$ Peptidi + Amminoacidi liberi
			Intestino tenue Peptidi, Dipeptidi $\xrightarrow{\text{peptidas, dipeptidas}}$ Amminoacidi liberi
	Lipidi	Bocca	Nessun processo digestivo
		Stomaco	Nessun processo digestivo
		Intestino tenue	Fegato Gocce di grassi $\xrightarrow{\text{sali biliari, movimenti peristaltici}}$ grassi emulsionati (micelle) Pancreas Triacilgliceroli $\xrightarrow{\text{lipasi pancreaticia}}$ Monoacilgliceroli + Acidi grassi

La mucosa che riveste l'intestino tenue è ripiegata in un grandissimo numero (milioni) di proiezioni, simili a minuscole dita, dette **villi intestinali**: la loro presenza aumenta enormemente la superficie a disposizione per l'assorbimento intestinale. Questa superficie è ulteriormente aumentata grazie al fatto che la membrana cellulare delle cellule dei villi, nella sua parte che si affaccia nel lume intestinale, presenta diverse centinaia di ripiegamenti (circa 600 per cellula), chiamati **microvilli**, che formano il cosiddetto **orletto a spazzola** di queste cellule (Fig. 6.18). Ciascun villo contiene una rete di capillari ed un vaso linfatico, chiamato **vaso chilifero**.

Questa enorme superficie permette che, a livello del **digiuno** e dell'**ileo**, abbia luogo l'assorbimento dei monosaccaridi, degli amminoacidi, degli acidi grassi e dei monoacilgliceroli derivati dalla digestione enzimatica di polisaccaridi, proteine e lipidi della dieta: a seconda dei composti, i meccanismi coinvolti sono diffusione semplice, diffusione facilitata oppure trasporto attivo. Zuccheri ed amminoacidi, che sono solubili in acqua, passano nel sangue dei capillari e, attraverso la *vena porta*, sono trasportati al fegato, che costituisce la prima tappa della loro utilizzazione da parte dell'organismo. Gli acidi grassi ed i monoacilgliceroli (insieme al colesterolo e alle vitamine liposolubili) nel lume intestinale sono presenti quasi esclusivamente sotto forma di micelle in combinazione con i sali biliari. I pochissimi acidi grassi e monoacilgliceroli liberi entrano nelle cellule dei villi per diffusione semplice e vengono rimpiazzati da altri che si staccano dalle micelle: in tal modo, pian piano, tutti gli acidi grassi ed i monoacilgliceroli vengono assorbiti. All'interno delle cellule della mucosa intestinale dagli acidi grassi e dai monoacilgliceroli vengono risintetizzati i trigliceridi. Questi, insieme a colesterolo e a fosfolipidi, formano piccolissime goccioline che vengono rivestite da proteine dando luogo a particolari lipoproteine, chiamate **chilomicroni** (Fig. 6.19). I chilomicroni passano nei capillari linfatici: dopo un pasto, la linfa che defluisce dall'intestino appare torbida, lattiginosa, per la presenza appunto dei chilomicroni. I linfatici provenienti dall'intestino confluiscono tra di loro e raggiungono un grosso vaso linfatico chiamato **dotto toracico**, che sbocca nella vena succlavia: la linfa proveniente dall'intestino viene così immessa nel sangue e distribuita a tutti i tessuti.



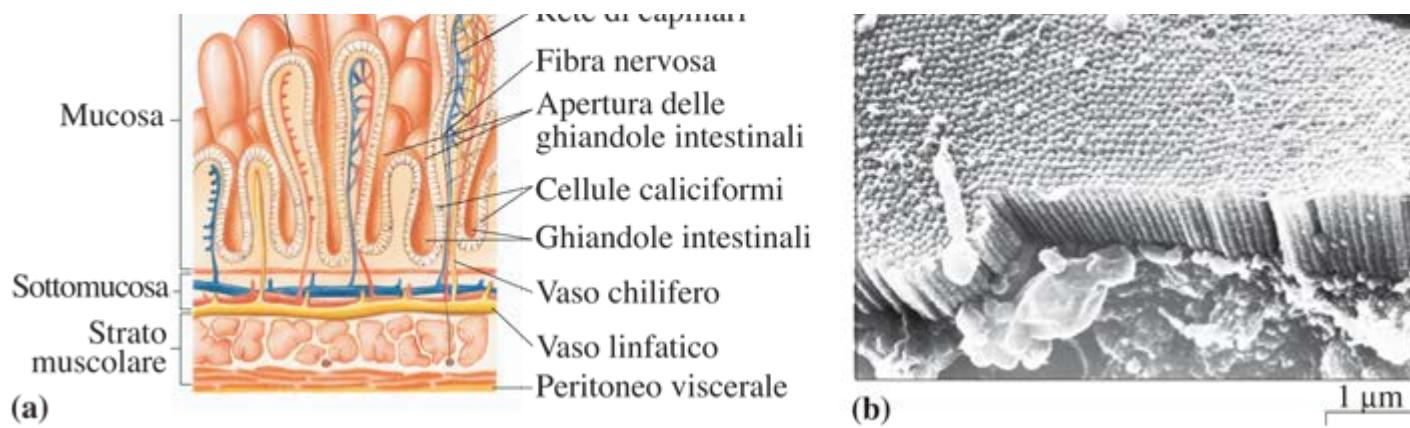


FIGURA 6.18 Villi intestinali e microvilli. (a) Schema del ripiegamento della mucosa intestinale a formare le ghiandole intestinali ed i villi intestinali. (b) Microfotografia al microscopio elettronico a scansione dei microvilli alla superficie delle cellule della mucosa intestinale.

Non tutte le sostanze presenti negli alimenti vengono digerite dagli enzimi digestivi. In particolare la cellulosa dei vegetali non viene digerita perché l'intestino umano non produce alcun enzima in grado di idrolizzare i legami che uniscono fra di loro le unità di glucosio che la costituiscono. Tuttavia questi residui indigeriti svolgono una importante funzione, perché danno consistenza al contenuto intestinale e stimolano la motilità dell'intestino.

Intestino crasso

Il materiale indigerito passa dall'ultima porzione dell'intestino tenue (ileo) all'**intestino crasso** (così chiamato perché presenta un diametro maggiore rispetto all'intestino tenue) attraversando la *valvola ileo-ciecale*. L'inserzione dell'ileo nel crasso avviene “ad angolo retto”, a circa 7 cm dalla sua estremità, per cui si viene a creare un sacco a fondo cieco, che costituisce appunto il **cieco**. Dal fondo del cieco si diparte un sottile prolungamento, l'**appendice**, la cui parete è ricca di noduli linfatici. La sua infiammazione è responsabile dell'**appendicite**, che, se non viene tempestivamente curata, può facilmente dar origine ad una peritonite.

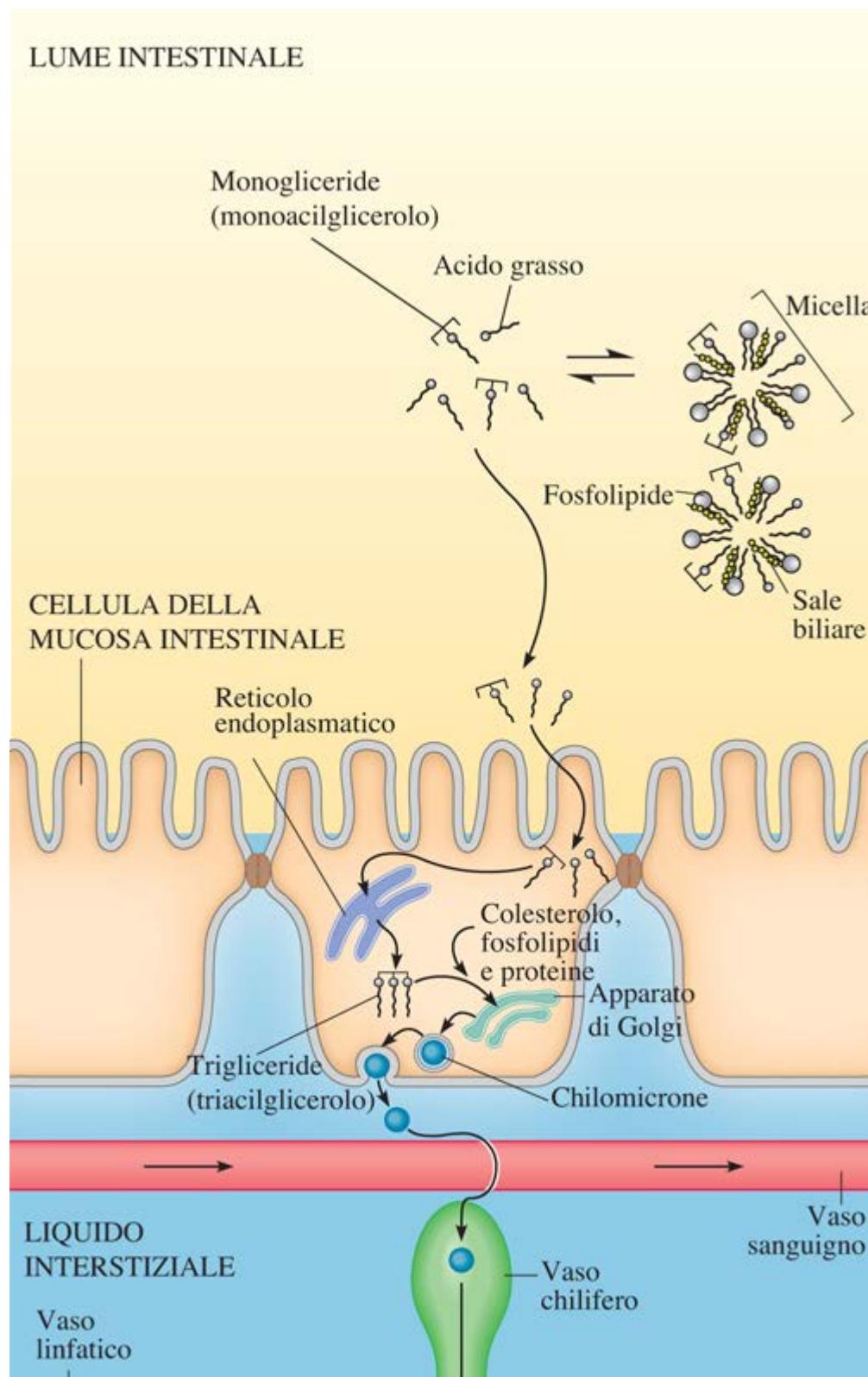




FIGURA 6.19 Assorbimento dei lipidi.

I movimenti peristaltici dell'intestino crasso fanno gradualmente avanzare il contenuto attraverso il **colon** (distinto in *colon ascendente*, *colon trasverso*, *colon descendente*, *sigma* o *colon sigmoide*). A questo livello avviene il riassorbimento dell'acqua e del sodio presenti nel chimo, che assume gradualmente la consistenza delle feci. Nell'intestino crasso è presente una ricca **flora intestinale**, costituita da batteri, i quali da un lato si nutrono del materiale indigerito presente nel chimo, e dall'altro mettono a disposizione dell'organismo alcune vitamine (soprattutto vitamina K e vitamine del gruppo B)¹⁵.

¹⁵ L'uso prolungato di antibiotici, che distruggono la flora intestinale, priva l'organismo dell'apporto delle vitamine da questa prodotte. Per tale motivo la somministrazione di antibiotici viene spesso accompagnata da quella di vitamine.



I movimenti peristaltici dell'intestino sono sotto il controllo sia del sistema nervoso simpatico (che li rallenta), sia del sistema parasimpatico (che li stimola). Un transito eccessivamente veloce del chimo lungo l'intestino crasso porta alla produzione di feci liquide e a defecazioni frequenti (**diarrea**)¹⁶. All'inverso, nella **stiticchezza**, si verifica un transito particolarmente lento del chimo che porta alla produzione di feci molto dure e secche, con defecazioni poco frequenti.

¹⁶ Una diarrea prolungata porta alla disidratazione dell'organismo e alla perdita di sali: questa condizione è particolarmente pericolosa nei bambini.

Al controllo della motilità dell'intestino (peristalsi) e della secrezione dei succhi digestivi contribuiscono, oltre al sistema nervoso autonomo, anche particolari ormoni (gastrina, secretina, colecistochinina, peptide inibitorio gastrico, ecc.) secreti dalle diverse parti del tubo digerente.

Fegato

Il **fegato** è la più grossa ghiandola del corpo umano; è situato nella parte alta e destra della cavità addominale subito sotto il diaframma. È diviso in lobi (Fig. 6.20). Esso svolge un ruolo fondamentale nell'intero funzionamento dell'organismo umano e non semplicemente nel processo digestivo. Le sue funzioni possono essere così schematizzate:

- produce la bile, che interviene, come sopra accennato, nella digestione dei grassi; la bile prodotta dalle cellule del fegato (epatociti) viene convogliata nella *cistifellea*, che la concentra e la immette nel duodeno, attraverso il condotto chiamato *coledoco*, quando nel duodeno inizia ad arrivare il chimo¹⁷;
- elimina i prodotti di demolizione del gruppo eme dell'emoglobina (pigmenti biliari), riversandoli nella bile: essi sono responsabili del colore bruno delle feci;
- interviene nel controllo del livello del glucosio nel sangue, rimuovendolo quando è in eccesso (immagazzinandolo al proprio interno sotto forma di glicogeno) e liberandolo quando il livello ematico scende;
- interviene nel metabolismo dei lipidi, producendo le lipoproteine presenti nel sangue;
- interviene nel metabolismo degli amminoacidi, trasformando gli amminoacidi in eccesso provenienti dalla digestione delle proteine in carboidrati ed in acidi grassi e trasformando i gruppi amminici in eccesso in urea, che, immessa nel sangue, viene trasportata ai reni che la eliminano con le urine;
- sintetizza molte delle proteine del sangue, tra cui l'albumina ed i fattori della coagulazione del sangue (protrombina, fibrinogeno, ecc.);
- svolge funzioni di ghiandola endocrina producendo, sotto lo stimolo dell'ormone della crescita prodotto dall'ipofisi, diverse sostanze dotate di attività ormonale, indicate con il termine di **somatomedine** (§ 6.2.2);
- immagazzina il ferro e diverse vitamine;
- interviene nei processi di detossificazione dell'alcool e di molti medicamenti e veleni penetrati nell'organismo.

¹⁷ Può accadere che alcuni componenti della bile precipitino, solidificandosi e dando luogo a piccoli "sassi", i calcoli biliari. Se uno di questi si incunea nel coledoco, può causarne l'ostruzione, per cui la bile non raggiunge più l'intestino. Essa viene riassorbita nel sangue ed i pigmenti

biliari, distribuiti a tutti i tessuti, ne causano una colorazione giallastra, nota come **ittero** (o più precisamente, ittero da ostruzione; vedi anche la nota 27 al § 2.8.2).

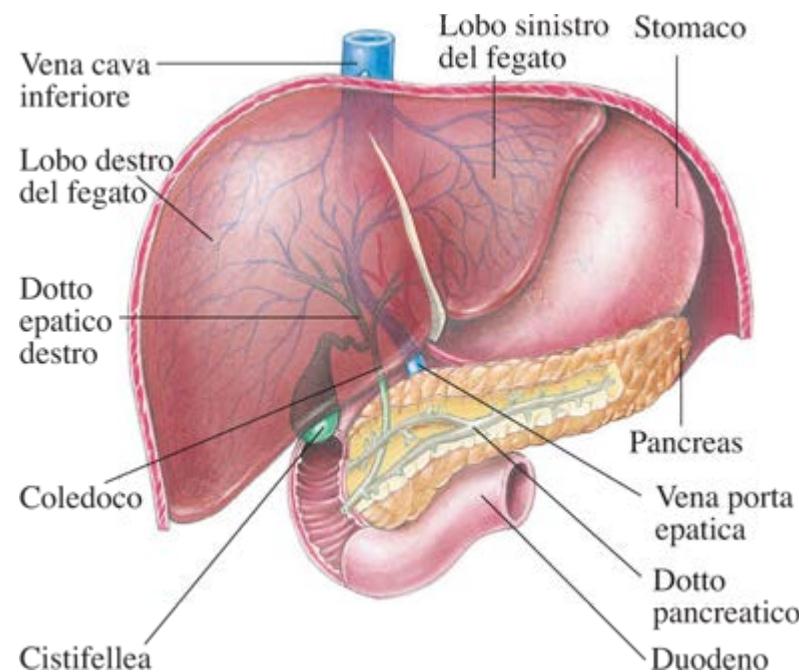


FIGURA 6.20 La posizione del fegato rispetto al diaframma, allo stomaco, al duodeno ed al pancreas.

•• TABELLA 6.2 Riassunto delle principali funzioni dei componenti dell'apparato digerente nel processo digestivo

Organo	Funzioni
Bocca	Sminuzzamento meccanico del cibo; rimescolamento con la saliva; inizio dell'idrolisi dei polisaccaridi ad opera della ptalina
Ghiandole salivari	Secrezione della saliva
Faringe	Conduzione del bolo all'esofago
Esofago	Conduzione del bolo allo stomaco
Stomaco	Rimescolamento del bolo; secrezione di acido cloridrico, pepsinogeno e fattore intrinseco; idrolisi delle proteine ad opera della pepsina; trasformazione del bolo in chimo; secrezione di gastrina
Intestino tenue	Idrolisi di tutte le classi di composti presenti negli alimenti; assorbimento di monosaccaridi, amminoacidi, lipidi, acqua, ioni, vitamine; secrezione dell'enterogastrone
Pancreas	Secrezione del succo pancreatico
Fegato	Produzione della bile; metabolismo dei composti assorbiti dall'intestino
Cistifellea	Immagazzinamento della bile
Colon (intestino crasso)	Assorbimento di acqua e ioni; trasformazione del chimo in feci; immagazzinamento delle feci
Retto	Immagazzinamento delle feci prima dell'espulsione
Ano	Controllo della defecazione

6.1.4 • Apparato respiratorio

L'**apparato respiratorio** svolge la funzione di assicurare gli scambi di gas tra l'organismo e l'ambiente esterno. Questi scambi riguardano essenzialmente l'ossigeno (O_2) e l'anidride carbonica (CO_2) ed avvengono a livello dei polmoni. L'apparato respiratorio, in sinergia con l'apparato circolatorio, assicura che ogni cellula venga rifornita di ossigeno e che l'anidride carbonica venga eliminata dall'organismo.

Negli organismi monocellulari e nei piccoli organismi acquatici lo **scambio di gas** avviene per semplice diffusione tra l'ambiente e le cellule, ma quando lo spessore dell'organismo supera il millimetro, per assicurare scambi efficienti sono necessarie strutture specializzate (associate ad un sistema circolatorio che distribuisca i gas a tutte le cellule); l'acqua o l'aria che riforniscono di ossigeno le cellule devono inoltre essere continuamente rinnovate per evitare l'impoverimento di ossigeno e l'accumulo di anidride carbonica. Inoltre, le superfici in corrispondenza delle quali avvengono gli scambi gassosi devono essere mantenute umide, perché i gas diffondono dalla soluzione che bagna

la superficie delle cellule attraverso le membrane cellulari. Questo problema non si pone negli animali acquatici, ma negli animali terrestri esistono diversi meccanismi che assicurano il mantenimento dell'umidità delle superfici (produzione di muco, presenza di particolari sostanze, ecc.). Negli animali primitivi di piccole dimensioni (ad esempio i lombrichi), gli scambi gassosi avvengono attraverso l'*intera superficie corporea*; negli insetti l'aria è portata all'interno dell'organismo attraverso un reticolo di *tubi tracheali* che presenta numerose aperture sulla superficie corporea. Negli animali acquatici sono presenti *branchie*, sottili strutture che si estendono dalla superficie corporea e sono sostenute dall'acqua che fluisce attraverso di esse, ma che all'aria collassano; nei vertebrati terrestri, invece, sono presenti *polmoni*, organi interni in comunicazione con l'esterno attraverso condotti che costituiscono le *vie aeree*.

Nell'uomo, dell'apparato respiratorio fanno parte anche organi che gli consentono di emettere suoni, articolati in parole. Questi organi, nel loro insieme, costituiscono l'**apparato di fonazione**.

Struttura e funzionamento dell'apparato respiratorio



L'apparato respiratorio comprende le vie respiratorie e i polmoni (Fig. 6.21). Le **vie respiratorie** sono un insieme di condotti che convogliano l'aria dall'esterno ai polmoni. Esse comprendono: le cavità nasali, la bocca, la faringe, la laringe, la trachea e i bronchi. Le **cavità nasali** sono due, sono separate da un setto osteo-cartilagineo, detto **setto nasale**, e si aprono all'esterno attraverso due aperture, le **narici**. La bocca e la faringe sono cavità comuni sia all'apparato respiratorio, sia all'apparato digerente. La **faringe**, situata dietro al naso ed alla bocca, mette in comunicazione il naso e la bocca tra di loro e con la laringe e con l'esofago. La **laringe** è situata nel collo davanti all'esofago ed è mantenuta beante dalla cartilagine tiroidea (che forma il cosiddetto "pomo d'Adamo") e dall'osso ioide. L'accesso alla laringe può essere chiuso da una valvola cartilaginea situata dietro la lingua, l'**epiglottide**, che si chiude al passaggio degli alimenti dalla bocca all'esofago, impedendo che essi penetrino nella laringe. La laringe contiene le **corde vocali**, che, muovendosi e tendendosi, vibrano al passaggio dell'aria e svolgono un ruolo fondamentale nella fonazione.

La laringe si continua nella **trachea**, "tubo" formato da una successione di anelli di cartilagine rivestiti all'interno da un epitelio ciliato nel quale sono presenti cellule secernenti muco. La trachea percorre la parte inferiore del collo davanti all'esofago ed entra nella cavità toracica, dove si biforca dando origine ai **bronchi** (destro e sinistro). Questi penetrano nei polmoni e vanno incontro a successive diramazioni formando condotti di diametro sempre più piccolo (**bronchioli**), che costruiscono l'**albero bronchiale**. Ciascun bronchiolo, infine, sbocca in una piccolissima vescicola, chiamata **alveolo polmonare** (Fig. 6.22). Ciascun alveolo è rivestito da un epitelio piatto molto sottile che è a diretto contatto con una fitta rete di capillari sanguigni (capillari polmonari) nei quali scorre il sangue venoso proveniente dai tessuti, impoverito di ossigeno e ricco in anidride carbonica: è a livello degli alveoli che avviene la **diffusione** dell'ossigeno dall'aria presente nella cavità dell'alveolo verso il sangue dei capillari e dell'anidride carbonica dal sangue verso l'aria dell'alveolo, secondo il gradiente di pressione parziale dei due gas. Arrivato nel sangue, l'ossigeno si scioglie nel plasma e di qui diffonde nei **globuli rossi**, dove si lega all'**emoglobina** (l'emoglobina, combinata con l'ossigeno prende il nome di **ossiemoglobina**). Il sangue, arricchitosi di ossigeno e liberatosi di anidride carbonica, diventa sangue arterioso (per ulteriori dettagli § 6.1.5).

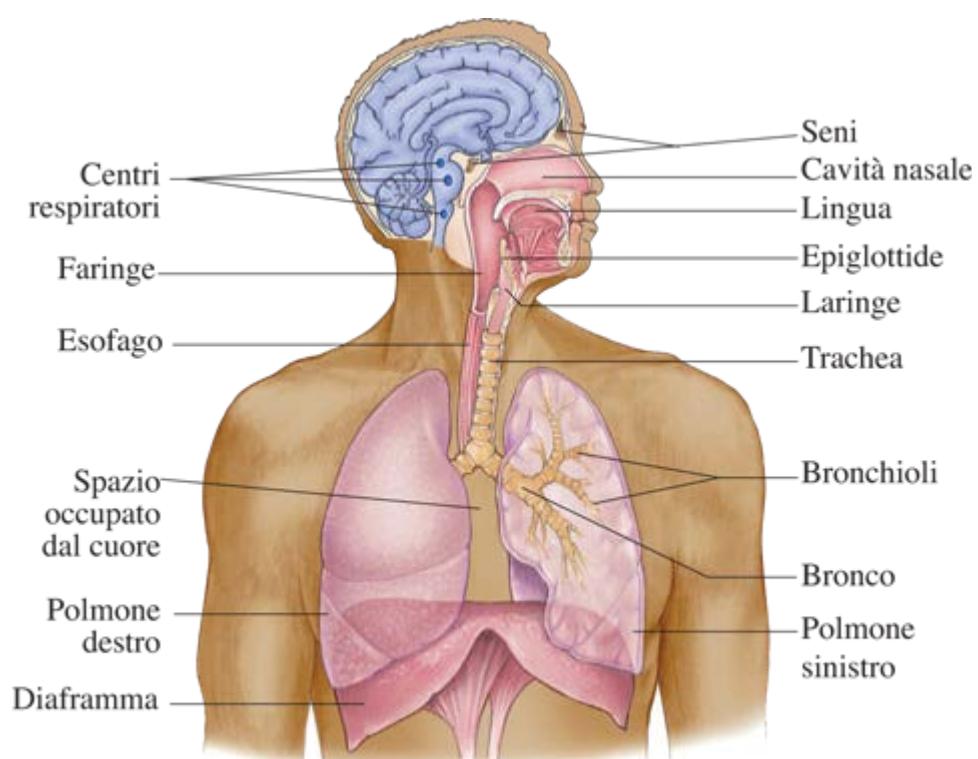


FIGURA 6.21 L'apparato respiratorio dell'uomo.

I polmoni sono formati da circa 300 milioni di alveoli, che assicurano una superficie di scambio dei gas di circa 70 m^2 . A livello degli alveoli avviene anche l'eliminazione di alcune sostanze volatili eventualmente presenti nel sangue; ad esempio, una parte dell'alcool etilico introdotto con gli alimenti è eliminato attraverso questa via: la quantità di alcool che passa nell'alveolo è proporzionale alla sua concentrazione nel plasma. Ciò è alla base del funzionamento dell'**etilometro** utilizzato dalle forze dell'ordine per valutare l'eventuale stato di ubriachezza di un automobilista¹⁸.

¹⁸ Altri esempi di sostanze volatili in parte eliminate attraverso i polmoni sono l'acetone (prodotto in casi di alterazioni del metabolismo dei carboidrati e dei grassi) e l'*ammoniac*a (prodotta in casi di eccessiva demolizione di amminoacidi o di insufficiente capacità del fegato di trasformarla in urea).

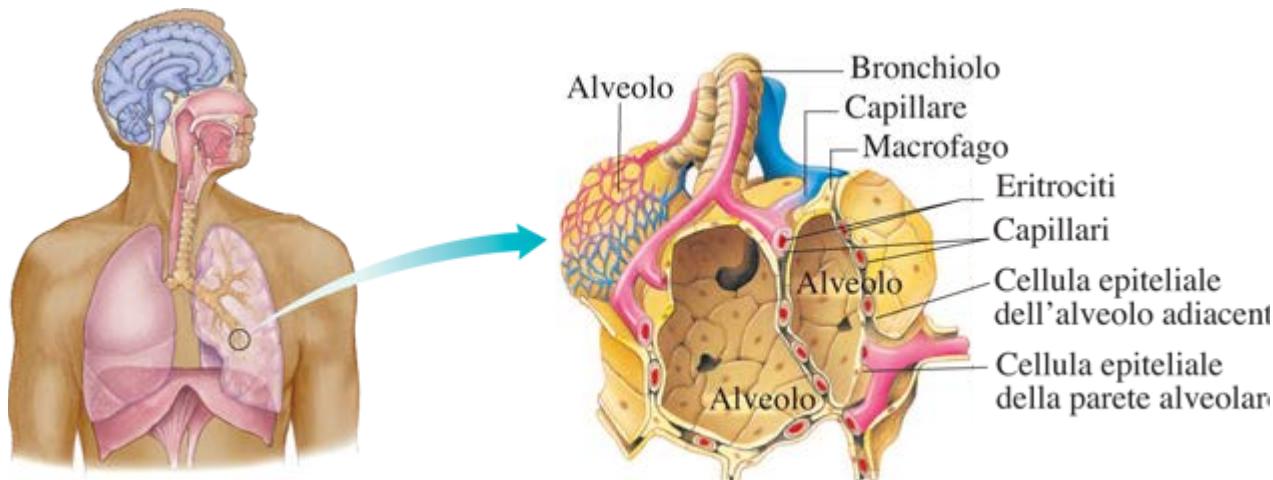


FIGURA 6.22 Struttura degli alveoli polmonari.

I due **polmoni** (destro e sinistro) sono situati all'interno della *cassa toracica* o *gabbia toracica* e sono separati da una zona centrale, disposta verticalmente, chiamata **mediastino**, nella quale si trovano la trachea e l'inizio dei bronchi, il timo, il cuore e i grossi vasi sanguigni che al cuore arrivano o dal cuore partono ed è percorsa dall'esofago. Ciascun polmone ha una forma grossolanamente conica e presenta un **apice polmonare** (che si trova al di sotto della clavicola) e una **base polmonare**, che appoggia sul diaframma (muscolo che separa la cavità toracica dalla cavità addominale), ed è diviso in lobi (**lobi polmonari**), che corrispondono alle grosse ramificazioni dell'albero bronchiale. A ciascun polmone arrivano, oltre al bronco corrispondente, anche vasi sanguigni provenienti dal ventricolo destro del cuore, le **arterie polmonari**¹⁹. Le arterie polmonari, correndo lungo i bronchi, si ramificano diminuendo man mano di diametro, fino a dar origine ai capillari che circondano gli alveoli. Da questi capillari hanno origine vene che, confluendo in vasi di dimensioni crescenti, formano le **vene polmonari** che sboccano nell'atrio sinistro del cuore. La porzione di ciascun polmone nella quale entrano i bronchi, le vene e le arterie polmonari prende il nome di **ilo polmonare**.

¹⁹ Questi vasi sanguigni, come tutti quelli che partono dal cuore e si dirigono verso i tessuti, sono delle arterie. Tuttavia in questo caso contengono sangue che è arrivato al cuore provenendo dai tessuti ed è sangue venoso: paradossalmente, quindi, abbiamo qui arterie che contengono sangue venoso. Analogamente le vene polmonari che provengono dal polmone e vanno al cuore, pur essendo vene, contengono sangue arterioso, ricco di ossigeno.

Ciascun polmone, così come la parete interna della cavità toracica, è ricoperto da un sottile rivestimento epiteliale, la **pleura**. Tra la pleura parietale (che riveste la parete della cavità toracica) e quella che riveste il polmone esiste una "cavità virtuale" (**cavità pleurica**), nel senso che le due superfici sono separate da un sottilissimo strato di liquido lubrificante (il **liquido pleurico**)²⁰. Poiché la gabbia toracica è rigida mentre il polmone è elastico e tende a retrarsi, all'interno della cavità pleurica esiste una pressione negativa che fa sì che, quando la gabbia toracica, in seguito alla contrazione dei muscoli respiratori, si espande nell'inspirazione, il polmone, sotto la pressione atmosferica, sia costretto a dilatarsi. Se, come può accadere in seguito ad una ferita, penetra aria nella cavità pleurica e quindi la pressione negativa scompare, il polmone si collappa e non è più in grado di funzionare: si è verificato un **pneumotorace**²¹.

²⁰ Nei processi infiammatori che colpiscono la pleura (**pleuriti**) la quantità di liquido pleurico può aumentare anche considerevolmente, dando luogo ad un **versamento pleurico**.

²¹ Il pneumotorace, realizzato in condizioni strettamente controllate, è stato ampiamente utilizzato a scopo terapeutico per la cura della tubercolosi.



Lo scambio tra l'aria contenuta negli alveoli e quella dell'ambiente esterno avviene grazie al fenomeno della **ventilazione polmonare** (quello che, nel linguaggio comune, viene chiamato impropriamente “respirazione”): essa consiste nell’alternarsi di contrazioni del diaframma e dei muscoli della gabbia toracica (muscoli intercostali) che determinano un’espansione della cavità toracica (Fig. 6.23) che, a sua volta, attraverso il meccanismo cui si è accennato sopra, porta alla dilatazione dei polmoni, facendo quindi penetrare aria dall'esterno (**inspirazione**), e nel rilassamento di questi muscoli e nella contrazione di altri che causano la diminuzione del volume della cavità toracica, permettendo al polmone di ritrarsi espellendo aria attraverso le vie respiratorie (**espirazione**). Durante il passaggio nelle vie aeree superiori (naso/bocca, faringe, laringe, trachea) l’aria inspirata viene filtrata, riscaldata e umidificata; l’aria espirata, calda e satura di vapor acqueo, quando la temperatura ambiente è bassa, raffreddandosi porta alla condensazione del vapor d’acqua, sotto forma di “nuvoletta”. La dilatazione degli alveoli polmonari (e quindi l’efficienza degli scambi gassosi) è facilitata dal fatto che la tensione superficiale del velo di liquido che riveste la superficie degli alveoli (e quindi la resistenza alla dilatazione dell’alveolo) è diminuita dal cosiddetto **surfattante polmonare**, miscela di fosfolipidi tensioattivi prodotti dalle cellule che rivestono gli alveoli.

La frequenza e la profondità degli atti respiratori sono sotto il controllo del sistema nervoso, che agisce in parte in modo autonomo e in parte sotto il controllo della volontà. Nel sistema nervoso centrale esistono **centri respiratori**, situati nel midollo allungato, ai quali arrivano “segnali” captati da particolari recettori (**chemocettori**, situati nell’arco aortico, nella carotide e nel midollo allungato) che “misurano” la concentrazione dell’ossigeno, dell’anidride carbonica e il pH nel sangue inviando stimoli nervosi ai centri respiratori quando si verificano variazioni di questi parametri. In caso di diminuzione del pH o della pressione dell’O₂ o di aumento di quella della CO₂, dai centri respiratori partono impulsi nervosi che vanno ai muscoli respiratori facendo aumentare la frequenza degli atti respiratori. L’arresto degli atti respiratori prende il nome di **apnea** e può essere mantenuto volontariamente al massimo per qualche minuto.

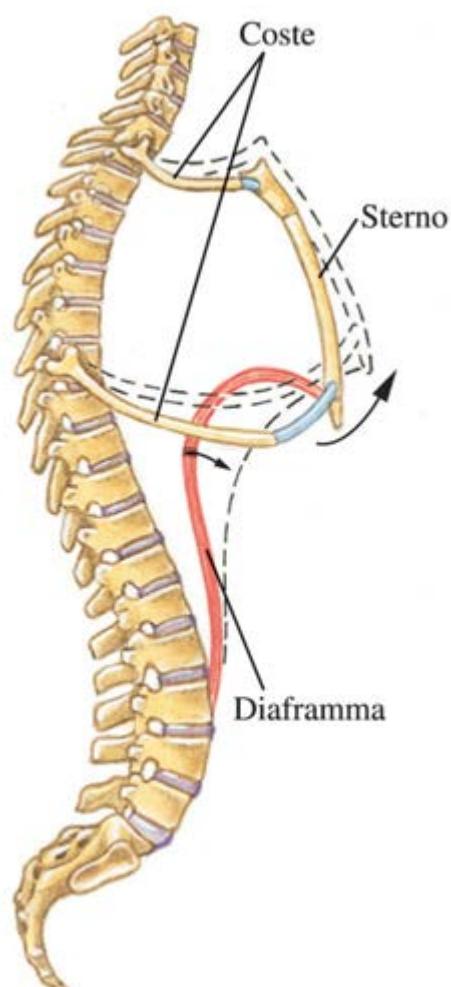


FIGURA 6.23 Movimenti della cassa toracica e del diaframma durante gli atti respiratori. A disegno pieno sono indicate le posizioni alla massima espirazione; con le linee tratteggiate sono indicate le posizioni alla massima inspirazione. Le frecce indicano la direzione dei movimenti durante l’inspirazione.

Esistono alcuni tipi di atti respiratori “atipici”. La **tosse**, ad esempio, consiste in una inspirazione, seguita da una espirazione forzata iniziata a glottide chiusa: essa porta ad un violento movimento verso l'esterno dell'aria presente nelle vie aeree, che facilita l'espulsione di corpi estranei o di catarro. Anche la tosse è sotto controllo nervoso: lo stimolo nasce dall'epitelio che riveste le vie aeree e funziona come un riflesso, spesso difficilmente controllabile in modo volontario, che porta al colpo di tosse. Lo **sbadiglio**, d'altra parte, è una profonda inspirazione che si verifica per stimoli che hanno origine nel sistema nervoso centrale (ad es.: bisogno di sonno).

6.1.5 • Apparato circolatorio

Tutte le cellule degli organismi pluricellulari sono immerse in un liquido, detto **liquido interstiziale**, dal quale prelevano le sostanze nutritizie, nel quale riversano le sostanze di scarto e dal quale ricevono stimoli e/o segnali, sotto forma di particolari composti chimici prodotti da altre cellule (ormoni, fattori di crescita, citochine), che regolano il loro funzionamento. Negli organismi costituiti da poche cellule, i processi di diffusione da soli sono in grado di assicurare l'apporto di nutrienti e l'eliminazione dei prodotti di scarto nei confronti dell'ambiente esterno. Negli organismi più complessi il compito di rifornire il liquido interstiziale di nutrienti provenienti dall'esterno, di rimuovere i prodotti di scarto, contribuendo ad assicurare la costanza della composizione del liquido interstiziale stesso (**omeostasi**), e di distribuire i composti chimici che rappresentano i segnali di funzionamento delle cellule, è svolto dal **sistema circolatorio o apparato circolatorio**.

Nel corso dell'evoluzione questo apparato ha acquistato una complessità crescente: partendo dai *sistemi circolatori aperti* degli Artropodi e di molti Molluschi, in cui non esiste separazione tra liquido interstiziale e liquido circolante, ma un unico liquido (*emolinfa*) che entra nel sistema circolatorio attraverso piccole aperture del cuore (costituito nelle forme più primitive da un'unica camera o da un semplice vaso contrattile) e fuoriesce alle estremità dei vasi, si è passati, a partire da Anellidi, Cefalopodi ed Echinodermi, a *sistemi circolatori chiusi*. In alcune delle forme più primitive di tali sistemi manca un vero e proprio cuore, ma sono i movimenti stessi dell'animale o la presenza di vasi contrattili ad assicurare la circolazione del liquido in cui è direttamente disiolta la proteina deputata al trasporto dell'ossigeno. A partire dai Vertebrati il sistema circolatorio presenta sempre un cuore. Nei Pesci, esiste un unico sistema di vasi; negli Anfibi compare un *doppio circuito* (circolazione polmonare e circolazione sistemica), nel quale però non esiste una netta separazione tra sangue venoso e sangue ossigenato, in quanto il cuore presenta due atrii e un ventricolo; nei Rettili comincia a comparire un setto che divide parzialmente in due il ventricolo, ma è solo nei coccodrilli (un tipo di rettile), negli Uccelli e nei Mammiferi che il cuore presenta due atrii e due ventricoli, assicurando così la netta separazione tra sangue arterioso e sangue venoso (*circolazione doppia e completa*), per cui il sangue passa due volte dal cuore facendo il giro completo del corpo: ciò consente una elevata efficienza nel trasporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti e permette a questi organismi di mantenere un elevato ritmo metabolico e una temperatura corporea superiore a quella dell'ambiente.

Nell'organismo umano, le principali funzioni del sistema circolatorio sono:

- trasportare l'ossigeno dai polmoni a tutti i tessuti;
- trasportare sostanze nutritizie dall'apparato digerente a tutte le cellule e ai tessuti di deposito;
- trasportare i prodotti di rifiuto dai tessuti agli organi deputati alla loro escrezione (reni e, in misura minore, polmoni e intestino);
- trasportare gli ormoni dalle ghiandole endocrine a tutti i tessuti;
- contribuire al mantenimento dell'equilibrio idrico dei tessuti;
- contribuire al mantenimento della costanza del pH del liquido interstiziale;
- contribuire a distribuire il calore prodotto dal metabolismo in tutto l'organismo, e quindi al mantenimento della costanza della temperatura corporea;
- contribuire alla difesa dell'organismo dall'azione di microrganismi patogeni.

Schematicamente, l'apparato circolatorio comprende:

- il *sangue*, che è un tessuto connettivo liquido, composto da cellule (globuli rossi, bianchi) o frammenti di cellule (piastrine) e da una parte liquida, il *plasma*;
- un sistema di *vasi sanguigni* (arterie, vene e capillari) attraverso i quali scorre il sangue sotto la spinta del cuore;
- un organo deputato al pompaggio del sangue, il *cuore*.

Struttura dell'apparato circolatorio

Sangue

Del **sangue** si è trattato in § 2.8.2. Esso è l'unico tessuto liquido dell'organismo: in un individuo di 70 kg, il suo volume è di circa 5,6 L (l'8% del peso corporeo); per il 55% circa è costituito dal **plasma**; per il 45% dalla cosiddetta **parte corpuscolata**, formata dai globuli rossi, dai globuli bianchi e dalle piastrine.

Vasi sanguigni

Il sistema circolatorio comprende tre principali tipi di vasi sanguigni: le *arterie*, i *capillari* e le *vene*.

Le **arterie** sono l'insieme di vasi che, partendo dal cuore, portano il sangue ai diversi tessuti. La loro parete è costituita da tre strati: quello più interno (*tonaca intima*) è costituito da un epitelio, detto *endotelio*, quello intermedio, formato da cellule muscolari lisce, è detto

tonaca media e quello esterno, costituito da tessuto connettivo ricco di fibre elastiche, è detto *tonaca esterna*. Dal ventricolo sinistro del cuore parte l'**aorta**, che, attraverso le sue ramificazioni, porta il sangue a tutti i tessuti (vedi Tabella 6.3 e Fig. 6.24); dal ventricolo destro origina l'**arteria polmonare** (o **cono arterioso**, che si ramifica subito nelle arterie polmonari destre e sinistre). Il sangue può scorrere solo dai ventricoli verso le arterie per la presenza di valvole dette **valvole semilunari** (per la forma dei loro lembi): tra ventricolo sinistro e aorta si trova la *valvola aortica*; tra ventricolo destro e arteria polmonare, la *valvola polmonare*. Man mano che si allontanano dal cuore, le arterie si ramificano diminuendo di diametro e, quando penetrano in un organo, le sottili ramificazioni prendono il nome di **arteriole**.

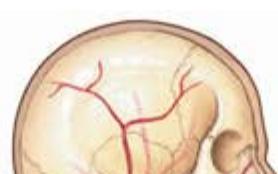
•• TABELLA 6.3 Le principali diramazioni dell'aorta e le loro destinazioni

Porzione dell'aorta	Arterie derivate	Organo irrigato
ascendente	arterie coronarie (destra e sinistra)	cuore
arco aortico	arteria anonima (o tronco brachio-cefalico) si divide in: arteria suclavia destra arteria carotide destra arteria carotide sinistra arteria suclavia sinistra	spalla e braccio destri collo e testa collo e testa spalla e braccio sinistri
descendente toracica	arterie intercostali arterie bronchiali arterie esofagee	parete del torace bronchi esofago
descendente addominale	arteria diaframmatica arterie lombari arteria o tronco celiaco arterie mesenteriche arterie renali (destra e sinistra) arterie spermatiche interne (destra e sinistra) arterie iliache comuni (destra e sinistra)	diaframma pareti dell'addome stomaco, fegato, pancreas, duodeno, milza intestino tenue, parte dell'intestino crasso reni testicoli, ovaia pelvi, arti inferiori

La muscolatura liscia della parete delle arteriole può contrarsi, diminuendone così il diametro (**vasocostrizione**), o rilassarsi, aumentando così il loro diametro (**vasodilatazione**). Questi processi sono sotto il controllo del sistema nervoso autonomo e di diversi ormoni e contribuiscono alla regolazione sia della pressione arteriosa, sia della quantità di sangue che attraversa un dato organo o tessuto, adattandola alle esigenze metaboliche dell'organo o del tessuto stesso.

I **capillari** sono sottilissimi condotti, la cui parete è costituita da un solo strato di cellule endoteliali; hanno origine dalla ramificazione delle arteriole e formano una estesissima rete, che tocca praticamente tutte le cellule dell'organismo. Gli scambi di materiale tra sangue e tessuto interstiziale avvengono in corrispondenza dei capillari. Le **vene** sono i vasi sanguigni che derivano dalla confluenza dei capillari; all'interno di ciascun organo esse confluiscono in vasi di diametro sempre maggiore. La loro parete presenta una tonaca intima formata da endotelio, una tonaca media che, rispetto alle arterie, presenta una minor componente muscolare, ed una tonaca esterna povera di fibre elastiche. La maggior parte delle vene di diametro superiore ai 2 millimetri, che trasportano sangue contro la forza di gravità (tipicamente le vene delle gambe o delle braccia), presentano al loro interno delle valvole a forma di semiluna o “a nido di rondine” (Fig. 6.25), rivolte verso l'alto in modo da impedire il reflusso del sangue verso il basso²² e, in cooperazione con l'azione di “spremitura” svolta dai muscoli volontari circostanti quando si contraggono, favoriscono il ritorno del sangue al cuore. In generale, le vene, man mano che confluiscono fra di loro, seguono in senso inverso il percorso delle arterie e prendono lo stesso nome (con eccezioni: ad es. le vene che raccolgono buona parte del sangue dal capo e corrono nel collo sono le *vene giugulari*).

²² In seguito al mancato funzionamento di queste valvole, il sangue esercita una pressione eccessiva sulla parete delle vene, che, essendo dotata di una scarsa muscolatura e di poche fibre elastiche, si dilata, dando origine alle cosiddette **vene varicose** o **varici**.



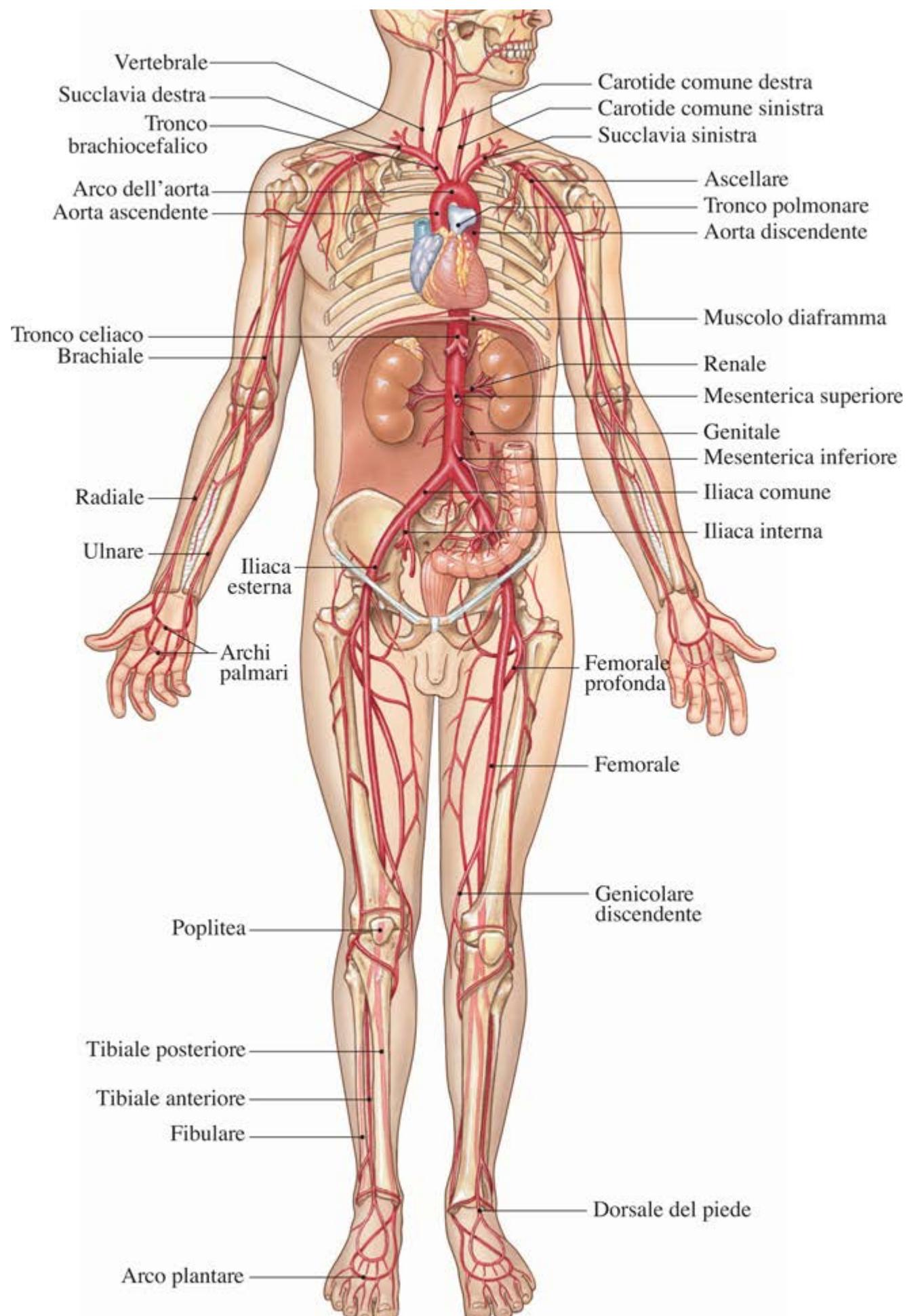
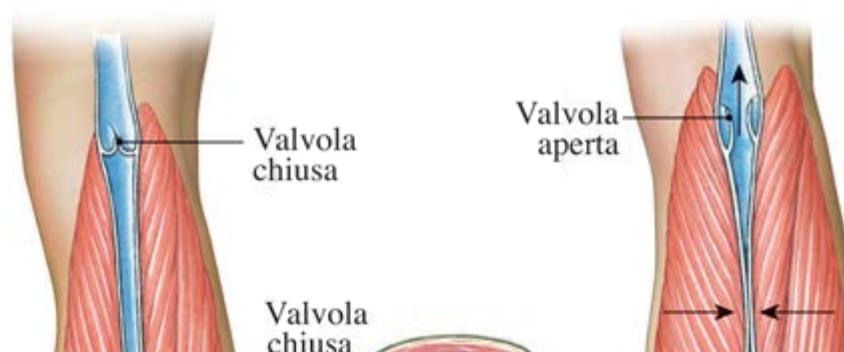


FIGURA 6.24 L'albero arterioso della circolazione sistemica. Non sono rappresentate le arterie coronarie [che partono dall'aorta ascendente ed irrorano il cuore], e le diramazioni dell'aorta toracica (intercostali, bronchiali ed esofagee).



Le vene che originano dai polmoni sono dette *vene polmonari* e sboccano nell'atrio sinistro del cuore; quelle che derivano da tutti gli altri organi confluiscano in due grandi vene: la *vena cava superiore* (che raccoglie il sangue proveniente dalla testa e dagli arti superiori) e la *vena cava inferiore* (che raccoglie il sangue proveniente dall'addome e dagli arti inferiori), che sboccano nell'atrio destro del cuore.



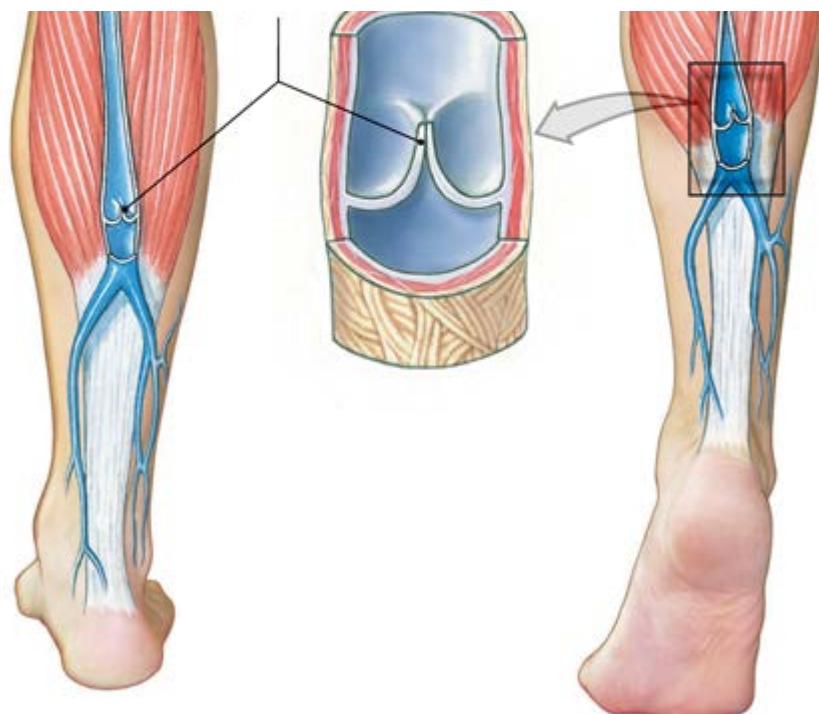


FIGURA 6.25 Funzionamento delle valvole a nido di rondine nelle vene. Esse non solo impediscono il reflusso del sangue causato dalla forza di gravità, ma, in cooperazione con la contrazione dei muscoli volontari adiacenti, concorrono a facilitare il ritorno del sangue al cuore.

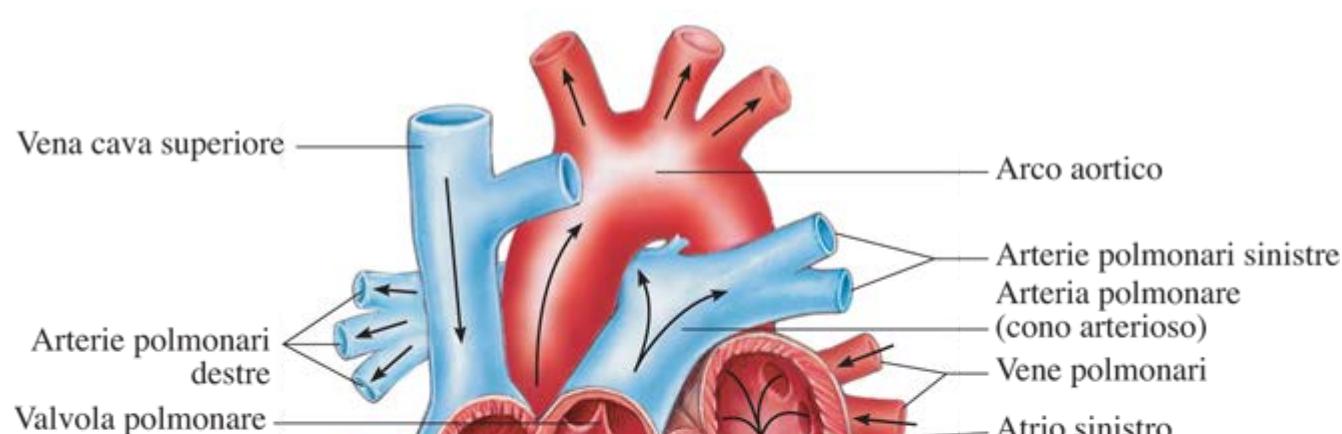
Cuore



Il **cuore** è un organo muscolare, poco più grosso di un pugno, cavo, posto nella cavità toracica, subito dietro lo sterno. È avvolto da una membrana di tessuto connettivo, detta **pericardio**; la faccia esterna del cuore e quella interna del pericardio sono rivestite da un sottile foglietto di endotelio, che delimita una sottilissima cavità, detta *cavità pericardica*, nella quale è contenuto un liquido che riduce al minimo l'attrito connesso alle contrazioni del cuore. La parete delle cavità cardiache è costituita da un particolare tipo di tessuto muscolare striato, il **miocardio**. All'interno, il miocardio è rivestito da un tessuto epiteliale, l'**endocardio**, che si continua con l'endotelio di rivestimento del lume dei vasi sanguigni. Il cuore comprende quattro cavità (Fig. 6.26): le due superiori sono dette, rispettivamente, **atrio destro** e **atrio sinistro** e sono separate da una sottile parete, detta **setto interatriale**²³, le due inferiori sono il **ventricolo destro** e il **ventricolo sinistro**, separati dal **setto interventricolare**. L'atrio destro è in comunicazione con il ventricolo destro attraverso una valvola (formata da tessuto connettivo), chiamata **valvola tricuspide**, perché costituita da tre lembi, che consente il passaggio del sangue dall'atrio al ventricolo, ma non in senso inverso. L'atrio sinistro comunica con il ventricolo sinistro attraverso la **valvola bicuspid** o valvola mitrale (perché formata da due lembi la cui forma ricorda quella della mitra, il copricapo dei vescovi)²⁴. I lembi di queste due valvole sono trattenuti da sottili filamenti di tessuto connettivo, detti *corde tendinee* che vanno ad inserirsi nel miocardio dei ventricoli.

²³ Durante la vita fetale, quando i polmoni non sono funzionanti (perché la loro funzione è svolta dalla placenta), il setto interatriale presenta un foro, detto *forame ovale* che mette in comunicazione i due atrii: in questo modo, il sangue proveniente dai tessuti passa dall'atrio destro a quello sinistro e di qui ritorna ai tessuti, senza passare dai polmoni. Questo foro si occlude al momento della nascita. Se, in seguito ad una malformazione cardiaca, questo non succede, si crea una grave situazione che richiede un intervento chirurgico.

²⁴ In seguito a malformazioni congenite o a processi patologici verificatisi dopo la nascita (ad esempio febbre reumatica, endocarditi), si possono verificare alterazioni nel funzionamento delle valvole cardiache, che hanno come conseguenze alterazioni nella circolazione del sangue. Un restringimento di una delle valvole è detto stenosi della valvola (ad esempio stenosi mitralica), altre alterazioni comportano invece una incompleta chiusura della valvola, che viene chiamata *insufficienza* della valvola (ad esempio insufficienza aortica): durante il funzionamento del cuore, in questo caso si verifica un reflusso del sangue. Queste alterazioni delle valvole possono essere corrette chirurgicamente, spesso con il trapianto di valvole artificiali.



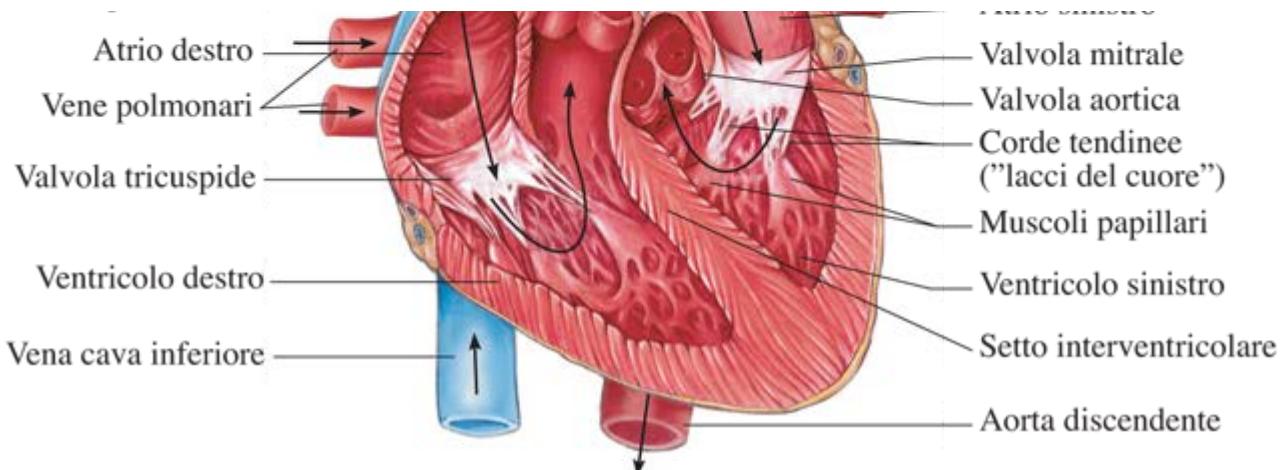


FIGURA 6.26 Sezione trasversale del cuore umano. Le frecce indicano la direzione del flusso del sangue.

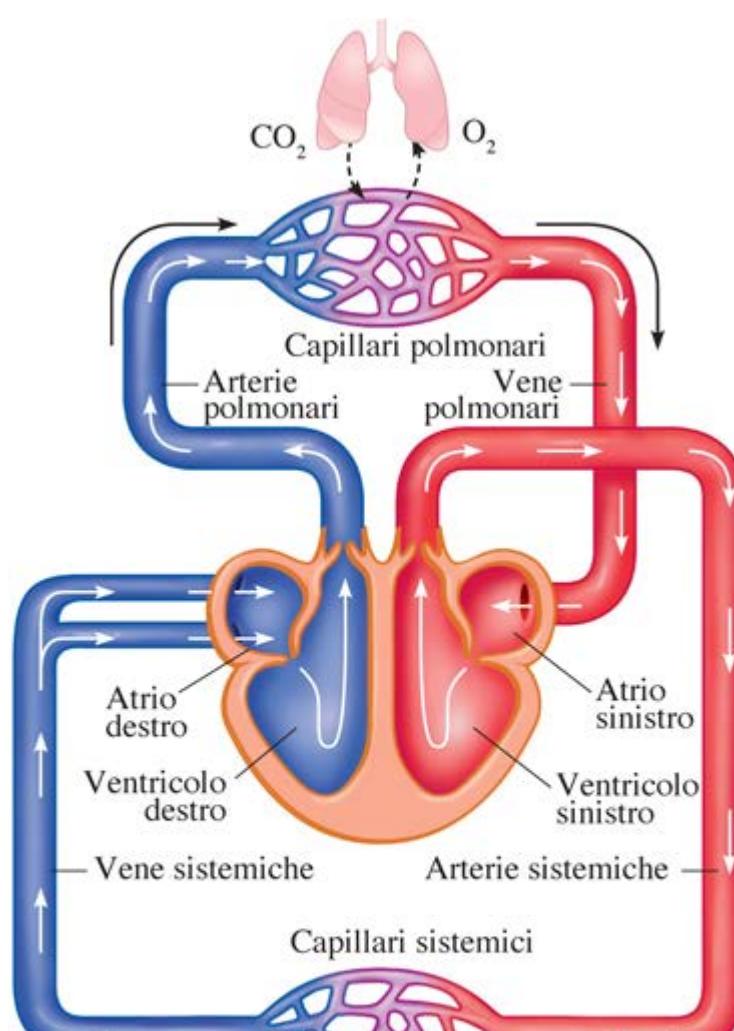
Circolazione

Il sistema circolatorio risulta costituito da un doppio circuito di vasi sanguigni:

- la *circolazione polmonare* (o *piccolo circolo*), che porta il sangue dal ventricolo destro del cuore ai polmoni e da questi all'atrio sinistro;
- la *circolazione sistemica* (o *grande circolo*), che porta il sangue dal ventricolo sinistro del cuore ai tessuti e da questi all'atrio destro.

Il sangue che ritorna dai tessuti, impoverito di ossigeno e ricco di anidride carbonica, entra nell'atrio destro del cuore, di qui (attraverso la valvola tricuspide) passa nel ventricolo destro, che si dilata (**diastole**); al momento della contrazione dei ventricoli (**sistole**), la pressione generata fa chiudere la valvola tricuspide ed aprire la valvola polmonare, per cui il sangue passa nell'arteria polmonare²⁵. Attraverso le sue ramificazioni raggiunge la rete capillare che avvolge gli alveoli polmonari, a livello dei quali avvengono gli scambi gassosi: l'anidride carbonica diffonde verso il lume degli alveoli, mentre l'ossigeno diffonde verso i capillari e, penetrando nei globuli rossi, si lega all'emoglobina. Il sangue, carico di ossigeno (*sangue arterioso*), ritorna al cuore attraverso le vene polmonari, che sboccano nell'atrio sinistro. Di qui, il sangue (attraverso la valvola mitrale) passa al ventricolo sinistro, che si dilata (*diastole*); al momento della contrazione (*sistole*) del ventricolo, la pressione generata fa chiudere la valvola bicuspidi ed aprire la valvola aortica. Attraverso le diverse arterie che nascono dall'aorta, il sangue raggiunge le reti capillari dei vari organi, dove l'ossigeno diffonde nel liquido interstiziale e di qui alle cellule, mentre l'anidride carbonica, prodotta dalle ossidazioni cellulari, diffonde dal liquido interstiziale al sangue, che si trasforma in *sangue venoso*. Attraverso le vene il sangue ritorna all'atrio destro (Fig. 6.27). Il sangue quindi passa due volte attraverso il cuore per fare il giro completo del corpo.

²⁵ Va rilevato che questa è l'unica arteria dell'organismo nella quale scorre sangue povero di ossigeno (sangue venoso).



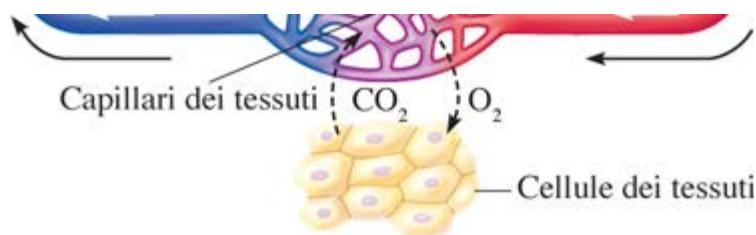


FIGURA 6.27 Rappresentazione schematica della circolazione polmonare (parte superiore dello schema) e sistemica (parte inferiore). Le Frecce bianche indicano la direzione del Flusso sanguigno; le Frecce nere la direzione degli scambi di gas. Nella parte destra di entrambe le circolazioni circola sangue ossigenato, nella parte sinistra sangue povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica.

Funzionamento del cuore



Il cuore sospinge il sangue lungo i vasi grazie alle sue ritmiche contrazioni. A differenza degli altri muscoli, *il muscolo cardiaco genera al proprio interno lo stimolo alla contrazione*. Questo stimolo ha origine in corrispondenza di una piccola massa di tessuto muscolare specializzato, posta nella parete dell'atrio destro, chiamata *nodo senoatriale*, che funge da *pacemaker*, generando un potenziale d'azione (§ 2.8.4). Di qui, attraverso un insieme di fibrocellule specializzate, che, nel loro insieme costituiscono il *sistema di conduzione*, il potenziale d'azione si diffonde da un lato alla parete degli atrii, causandone la contrazione (**sistole**), e dall'altro raggiunge il *nodo atrioventricolare* (tra atrio e ventricolo destro), dove la diffusione del potenziale d'azione viene leggermente ritardata, in modo da permettere agli atrii di completare la loro contrazione prima che inizi quella dei ventricoli. Dal nodo atrioventricolare il potenziale d'azione diffonde lungo un fascio di fibre muscolari specializzate, che costituiscono il *fascio atrioventricolare* o *fascio di His*, che, ramificandosi, raggiunge entrambi i ventricoli, causandone la contrazione (sistole). Il numero di pulsazioni cardiache al minuto è detto **frequenza cardiaca** ed è di circa 70.

Il ciclo cardiaco inizia con la sistole atriale: entrambi gli atrii, ripieni di sangue, contraendosi simultaneamente, spingono il sangue attraverso le valvole atrio-ventricolari (tricuspidi e mitrali) aperte, riempiendo ulteriormente i ventricoli. Le valvole semilunari (all'ingresso delle arterie polmonare e aortica) sono chiuse. Inizia quindi la sistole ventricolare: l'aumento della pressione all'interno dei ventricoli causa la chiusura delle valvole tricuspidi e mitrali, producendo il *primo suono* (o *tono*) cardiaco. Quando la pressione all'interno del ventricolo supera quella del sangue nelle arterie, le valvole semilunari si aprono, il sangue del ventricolo destro viene spinto nell'arteria polmonare e quello del ventricolo sinistro nell'aorta. Cessata la sistole, i ventricoli iniziano a rilassarsi (inizia la diastole): la pressione al loro interno inizia a calare e, quando scende al di sotto di quella delle arterie, le valvole semilunari si chiudono di scatto, causando il *secondo suono* (o *tono*) cardiaco. Intanto il sangue ha cominciato a fluire dalle vene negli atrii rilassati, che si riempiono. Quando la pressione nei ventricoli che si rilassano scende al di sotto di quella degli atrii, le valvole tricuspidi e mitrali si aprono ed il sangue comincia a fluire nei ventricoli (Tabella 6.4). I rumori generati dalla chiusura delle valvole cardiache (il “tum-tum” del cuore) possono essere ascoltati con un **fonendoscopio** o uno **stetoscopio** oppure registrati in un *fonocardiogramma*. Alterazioni nel funzionamento delle valvole cardiache possono causare una alterazione nei suoni cardiaci, ad esempio la comparsa di un *soffio cardiaco*.

I fenomeni elettrici (potenziali d'azione) che generano la contrazione della muscolatura cardiaca possono essere rilevati da elettrodi opportunamente disposti sulla parete del torace ed essere registrati con uno strumento chiamato *elettrocardiografo*. Il tracciato ottenuto è detto **elettrocardiogramma** (in sigla ECG; Fig. 6.28).

La quantità sangue pompata durante una singola sistole è chiamata *volume di eiezione* e corrisponde a circa 70 millilitri. Per **gittata cardiaca** si intende il volume di sangue pompato dal ventricolo sinistro in un minuto: in un adulto a riposo essa è di circa 5 litri al minuto. Può essere calcolata moltiplicando il volume di eiezione per la frequenza cardiaca.

•• TABELLA 6.4 Sintesi degli eventi durante il ciclo cardiaco

	Fine della diastole	Sistole atriale	Inizio della sistole ventricolare ^a	Sistole ventricolare ^b	Inizio della diastole	Diastole
Atrii	pieni	svuotamento	vuoti	inizio riempimento	riempimento	riempimento

Valvole atrio-ventricolari	aperte	aperte	chiusura	chiuse	apertura	aperte
Ventricoli	pieni	ulteriore riempimento	pieni	svuotamento	inizio riempimento	riempimento
Valvole polmon. e aortica	chiuse	chiuse	apertura	aperte	chiusura	chiuse
Toni cardiaci	—	—	I tono	—	II tono	—

a In questa fase, la contrazione del miocardio causa un aumento della pressione intraventricolare,

ma non ancora una variazione di volume. Si parla perciò di contrazione isovolumetrica.

b Lo svuotamento del ventricolo viene anche indicato come eiezione ventricolare.

La gittata cardiaca può variare considerevolmente a seconda delle esigenze dell'organismo e può raggiungere i 20-30 L al minuto per effetto di variazioni del volume di eiezione, della frequenza cardiaca o di entrambi (Fig. 6.29).

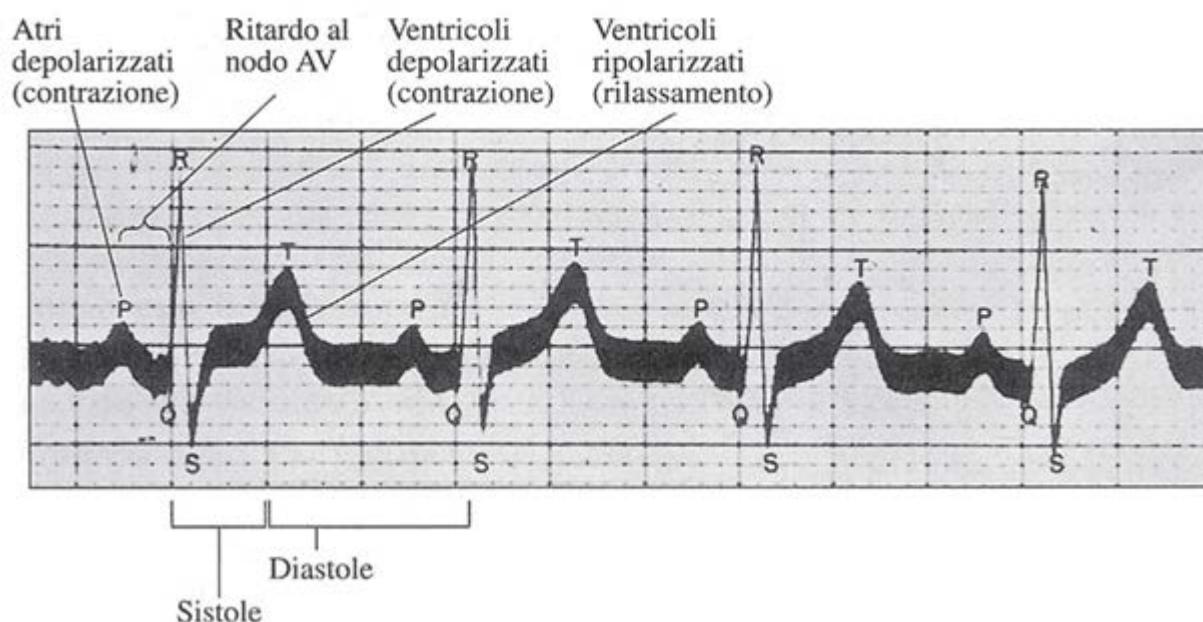


FIGURA 6.28 Tracciato di un elettrocardiogramma normale. L'onda P corrisponde alla contrazione degli atri; il complesso QRS alla contrazione dei ventricoli e l'onda T al rilassamento dei ventricoli (AV = atrioventricolare).

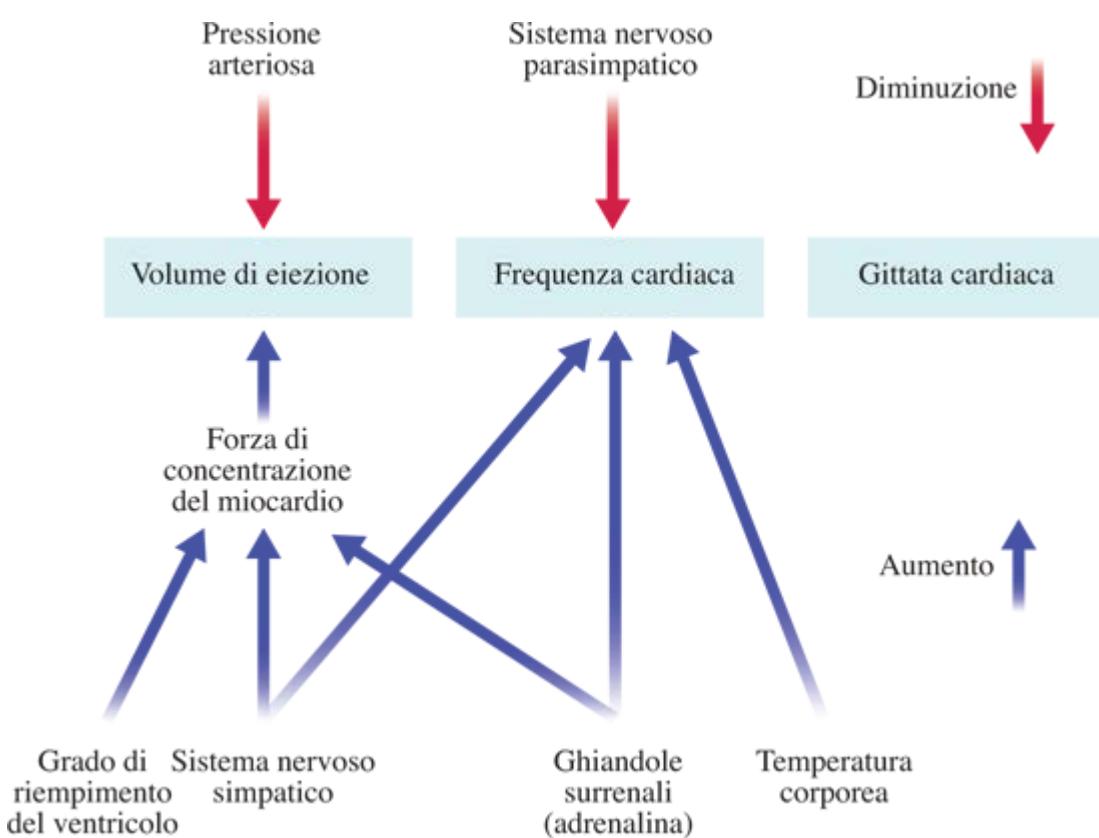


FIGURA 6.29 I principali fattori che controllano la gittata cardiaca.

Il volume di eiezione dipende essenzialmente da due fattori:

a) la *forza di contrazione* del ventricolo, a sua volta influenzata:

- dal sistema *nervoso simpatico*, che, agendo direttamente sulle fibrocellule del muscolo cardiaco, la fa aumentare;
- dall'*adrenalina* (ormone secreto dalle ghiandole surrenali in condizioni di stress) che la fa aumentare;

- dal grado di riempimento del ventricolo all'inizio della sistole: all'aumentare del riempimento (quindi della distensione delle fibrocellule del miocardio), aumenta la forza di contrazione; il grado di riempimento dipende dall'entità del ritorno venoso al cuore e dalla forza di contrazione dell'atrio.

b) La *pressione arteriosa all'inizio della sistole*, che rappresenta la resistenza contro cui deve agire il cuore: quanto essa è maggiore, tanto minore è il volume di sangue che il cuore riesce a spingere nell'aorta e quindi tanto minore è il volume di eiezione.

Sebbene lo stimolo alla contrazione abbia origine nel cuore stesso, la frequenza con cui questi stimoli insorgono, cioè *frequenza cardiaca*, è sotto il controllo di diversi fattori:

a) *fattori nervosi*, rappresentati da:

- sistema *nervoso simpatico*, le cui terminazioni, a livello del nodo senoatriale (dove lo stimolo alla contrazione ha origine) liberano *noradrenalina*²⁶, determinando un aumento della frequenza;
- sistema *nervoso parasimpatico* (attraverso il *nervo vago*, le cui terminazioni liberano *acetilcolina*), che causa un rallentamento;

b) *fattori ormonali*, rappresentati soprattutto dall'*adrenalina*, secreta dalle ghiandole surrenali in condizioni di stress, che fa aumentare la frequenza (quando prendiamo uno spavento, ci "viene il batticuore");

c) la *temperatura corporea*, un cui aumento fa aumentare la frequenza cardiaca (ad esempio, nella febbre la frequenza può superare le 100 pulsazioni al minuto), mentre un suo abbassamento la fa diminuire.

²⁶ I neurotrasmettitori, come l'acetilcolina e la noradrenalina, agiscono sulle cellule bersaglio che possiedono i corrispondenti recettori. Nel caso della noradrenalina i recettori cardiaci appartengono al gruppi dei *recettori beta-adrenergici*. Questi recettori sono il bersaglio dei *farmaci beta-bloccanti*, che impediscono l'effetto della noradrenalina e quindi l'aumento della gittata cardiaca. Essi sono utilizzati nella terapia dell'ipertensione.

Il controllo nervoso della contrazione cardiaca è legato alla presenza, nelle pareti di alcuni vasi sanguigni, di recettori sensibili alle variazioni della pressione sanguigna (**barocettori**, § 6.1.8): la loro stimolazione viene trasmessa ai **centri cardiaci**, situati nel midollo allungato. Tali centri, attraverso i sistemi simpatico e parasimpatico, mandano impulsi al nodo senoatriale, in modo da compensare le variazioni rilevate dai barocettori. Come appare da quanto detto sopra, i due sistemi agiscono in direzioni opposte e quando uno viene stimolato, l'altro viene inibito, per cui i due effetti si rinforzano reciprocamente.

Pressione sanguigna e suo controllo

La **pressione sanguigna** è la forza esercitata dal sangue contro le pareti dei vasi sanguigni. Essa è controllata da due fattori principali:

- il *flusso sanguigno*,
- le *resistenze* che esso incontra.

Il flusso, sua volta, dipende dal volume del sangue circolante e dalla gittata cardiaca; le resistenze sono legate alla viscosità del sangue e alla vasocostrizione (Fig. 6.30). Aumenti della gittata cardiaca aumentano il flusso e quindi la pressione; diminuzioni della gittata ne causano invece una diminuzione. *I fattori che fanno variare la gittata cardiaca fanno quindi variare anche la pressione sanguigna*. Variazioni del volume del sangue circolante fanno variare la pressione sanguigna: una sua riduzione, ad esempio in seguito ad una emorragia, determina una diminuzione della pressione; un aumento del volume, dovuto ad esempio a ritenzione idrica, comporta un aumento della pressione. In condizioni normali, la viscosità del sangue rimane sostanzialmente costante, mentre l'attrito tra il sangue e le pareti vasali può variare notevolmente in relazione al diametro dei vasi stessi, soprattutto in corrispondenza delle arteriole: una variazione relativamente piccola nel loro diametro può determinare un grosso effetto sulla pressione sanguigna.



cardiaca zione

FIGURA 6.30 Fattori che influenzano la pressione sanguigna.

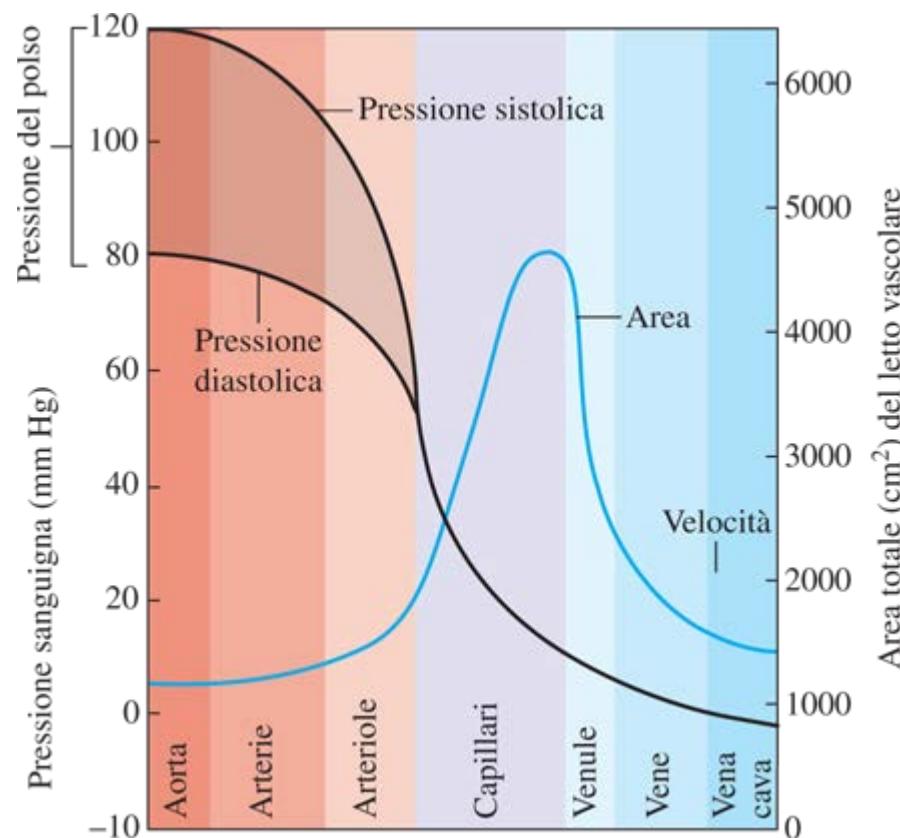


FIGURA 6.31 Andamento della pressione del sangue nei diversi tipi di vasi sanguigni.

Infine, una diminuzione della temperatura corporea causa vasocostrizione (e quindi aumento della pressione che contrasta l'abbassamento legato alla diminuzione della gittata cardiaca), mentre un aumento della temperatura causa vasodilatazione e quindi abbassamento della pressione, contrastando l'aumento di frequenza cardiaca. La pressione sanguigna ha valori diversi nelle diverse parti del sistema circolatorio. Nelle arterie (**pressione arteriosa**) essa aumenta durante la sistole e diminuisce durante la diastole. Viene normalmente misurata a livello del braccio con un apparecchio chiamato **sfigmomanometro** ed oscilla tra i 120 millimetri di mercurio (mm Hg) della *pressione sistolica* ed i 70 mm Hg della *pressione diastolica*. Le arterie, quando ricevono il sangue (che non può tornare indietro a causa della chiusura delle valvole semilunari), si dilatano e, grazie all'elasticità delle loro pareti, lo spingono in avanti ritornando al loro diametro iniziale (questo può essere chiaramente percepito ad esempio a livello del polso premendo leggermente con i polpastrelli l'arteria radiale contro il radio). La pressione sanguigna è maggiore nelle grandi arterie e diminuisce man mano che ci si allontana dal cuore e si raggiungono le arteriole e i capillari (Fig. 6.31). Il maggior calo di pressione si osserva a livello delle arteriole e dei capillari dove l'area del letto vascolare e le resistenze sono massime. Nelle vene la pressione è molto bassa e non presenta variazioni in relazione alle pulsazioni cardiache. La progressione del sangue nelle vene è favorita dai movimenti muscolari (Fig. 6.25).

La pressione sanguigna è regolata a livello nervoso e ormonale. Quando si verifica una variazione nella pressione, ad esempio in seguito a cambiamenti nella posizione del corpo (come il passaggio dalla posizione sdraiata a quella eretta), vengono stimolati i *barocettori* (§ 6.1.8) situati nella parete di alcune arterie, i quali inviano segnali ai *centri cardiaci* e ai *centri vasomotori* del midollo allungato. Se la pressione diminuisce, questi centri, tramite i nervi del sistema simpatico, causano una vasocostrizione (facendo quindi aumentare le resistenze al flusso sanguigno), un aumento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione del cuore, che, nel loro insieme, portano ad un aumento della pressione. Se la pressione aumenta, i barocettori inviano segnali al centro cardiaco del midollo allungato che, attraverso il sistema parasimpatico (nervo vago), fa diminuire la frequenza delle contrazioni cardiache, mentre gli stessi stimoli fanno sì che i centri vasomotori inibiscano l'attività del sistema simpatico, che non stimola più la muscolatura della parete delle arteriole, con conseguente vasodilatazione (causando quindi diminuzione delle resistenze al flusso sanguigno): l'insieme di questi fenomeni porta ad una diminuzione della pressione.

La regolazione ormonale della pressione ha origine a livello renale: un abbassamento della pressione nelle arterie renali stimola i reni a secernere un enzima, la **renina**, che attiva la via della renina–angiotensina–aldosterone (§ 6.1.6), la quale porta da un lato a vasocostrizione (con aumento delle resistenze al flusso sanguigno) e dall'altro a ritenzione idrica (con aumento del volume circolante del sangue). In condizioni di stress, d'altra parte, la secrezione di **adrenalina** da parte delle ghiandole surrenali porta a vasocostrizione e ad aumento della forza della contrazione cardiaca.

Scambi di acqua e sostanze attraverso la parete dei capillari

A livello dei capillari avvengono gli scambi di sostanze tra il plasma e il liquido interstiziale e viene regolata la quantità di acqua contenuta nei tessuti. Possono attraversare la parete dei capillari solo sostanze a basso peso molecolare, quali i gas (ossigeno, anidride carbonica), ioni, glucosio, amminoacidi ed altri composti organici relativamente piccoli, i quali si spostano per *diffusione*, seguendo quindi i propri *gradienti di concentrazione*. Non attraversano la parete dei capillari le proteine, che quindi restano nel compartimento in cui si trovano (o nel sangue o nel liquido interstiziale).

Il passaggio di acqua attraverso la parete dei capillari dipende da due fattori:

1. la pressione sanguigna (*pressione idrostatica*)
 2. la differenza in *pressione osmotica* tra plasma e liquido interstiziale.

La pressione idrostatica è alta all'estremità arteriosa del capillare e decresce man mano che ci si sposta verso l'estremità venosa (Fig. 6.31) ed è superiore a quella del liquido interstiziale (Fig. 6.32). La pressione osmotica del plasma è maggiore di quella del liquido interstiziale (perché nel plasma la concentrazione delle proteine è superiore a quella del liquido interstiziale), per cui l'acqua tende a venir richiamata verso il plasma. All'estremità arteriosa del capillare l'acqua, sotto la spinta della pressione idrostatica, esce dal capillare; all'estremità venosa prevale invece la pressione osmotica, per cui l'acqua viene richiamata verso l'interno del capillare. L'eccesso di acqua fuoriuscita dal capillare dà origine alla linfa, che viene drenata dal sistema linfatico. Alterazioni nei fattori che condizionano il passaggio dell'acqua attraverso la parete dei capillari possono portare alla diminuzione del liquido interstiziale (*disidratazione*) oppure al suo aumento (*edema*).

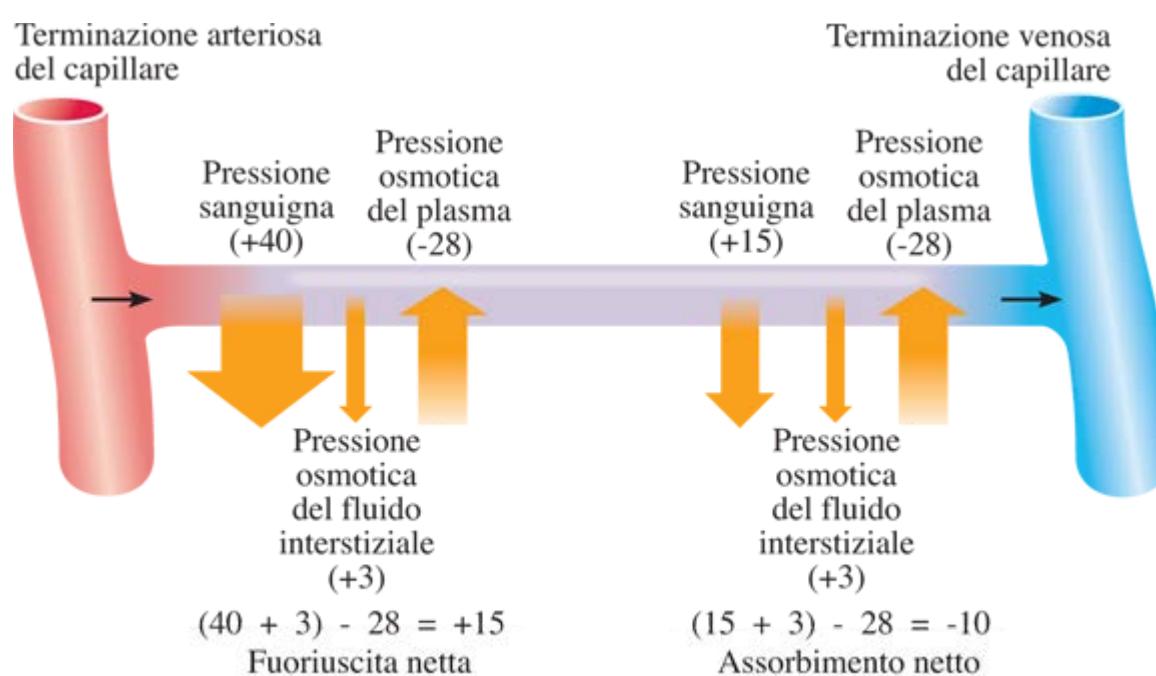


FIGURA 6.32 Movimenti dell'acqua tra plasma e liquido interstiziale a livello dei capillari. I valori numerici delle pressioni sono arbitrari e sono espressi in millimetri di mercurio.

Trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica

L'ossigeno, O_2 , è una molecola apolare, pochissimo solubile in acqua. La quantità che può sciogliersi nel plasma è assolutamente insufficiente rispetto al fabbisogno delle cellule che costituiscono i tessuti. Gli animali posseggono particolari proteine (i cosiddetti **pigmenti respiratori**) capaci di legarsi reversibilmente all'ossigeno, combinandosi con esso a livello dei polmoni o delle branchie e liberandolo a livello dei tessuti. I principali pigmenti respiratori nell'uomo sono l'*emoglobina* e la *mioglobina*. Entrambe contengono lo stesso raggruppamento chimico, il gruppo **eme**, al centro del quale è presente uno ione ferro, responsabile del legame con l'ossigeno e della colorazione rossa posseduta da queste proteine. L'*emoglobina* è contenuta nei globuli rossi e svolge la funzione di trasporto dell'ossigeno, mentre la *mioglobina* si trova nelle cellule muscolari e funge da deposito dell'ossigeno all'interno delle cellule. La molecola dell'**emoglobina** è formata da quattro catene polipeptidiche, ciascuna delle quali è combinata con un gruppo eme e può quindi legare quattro molecole di ossigeno. La molecola della **mioglobina** è formata da una singola catena polipeptidica combinata con un gruppo eme: può quindi legare una sola molecola di ossigeno. L'*emoglobina* non combinata con l'ossigeno è detta *desossiemoglobina* (spesso indicata con la sigla Hb; essa si presenta di colore rosso-bluastro); l'*emoglobina* combinata con l'ossigeno è detta *ossiemoglobina* (HbO_2 ; essa si presenta di colore rosso vivo). La combinazione reversibile dell'*emoglobina* con l'ossigeno è rappresentata dall'equazione:



Una alta pressione parziale di ossigeno sposta l'equilibrio della reazione verso la formazione dell'ossiemoglobina: è quanto avviene a livello dei capillari polmonari, dove l'emoglobina si carica di ossigeno. Se la pressione parziale dell'ossigeno si abbassa, come avviene a livello dei capillari dei tessuti, l'equilibrio si sposta verso sinistra, con liberazione di ossigeno. La tendenza dell'emoglobina a combinarsi con l'ossigeno è influenzata anche dalla concentrazione degli ioni H^+ (cioè dal pH): un abbassamento del pH (aumento della concentrazione degli H^+) fa diminuire l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno, per cui, a parità di pressione parziale di ossigeno, l'emoglobina cede più ossigeno. Questo è quanto avviene nei tessuti, dove l'elevata concentrazione di anidride carbonica, che, reagendo con l'acqua, forma acido carbonico, determina un abbassamento del pH. L'inverso avviene nei polmoni, dove, in seguito all'allontanamento dell'anidride carbonica, attraverso la ventilazione polmonare, il pH risale, facendo così aumentare l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno.

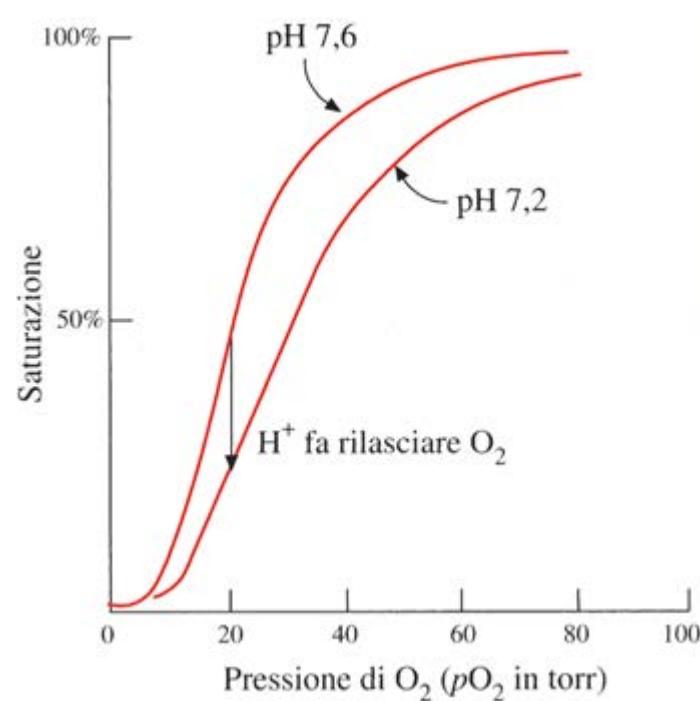


FIGURA 6.33 Curve di dissociazione dell'emoglobina misurate a due pH differenti. L'abbassamento del pH fa diminuire l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno (la curva si sposta a destra): a parità di pressione parziale (es. 20 torr), a pH acido l'emoglobina lega meno ossigeno (quindi l'ossiemoglobina ne libera di più).

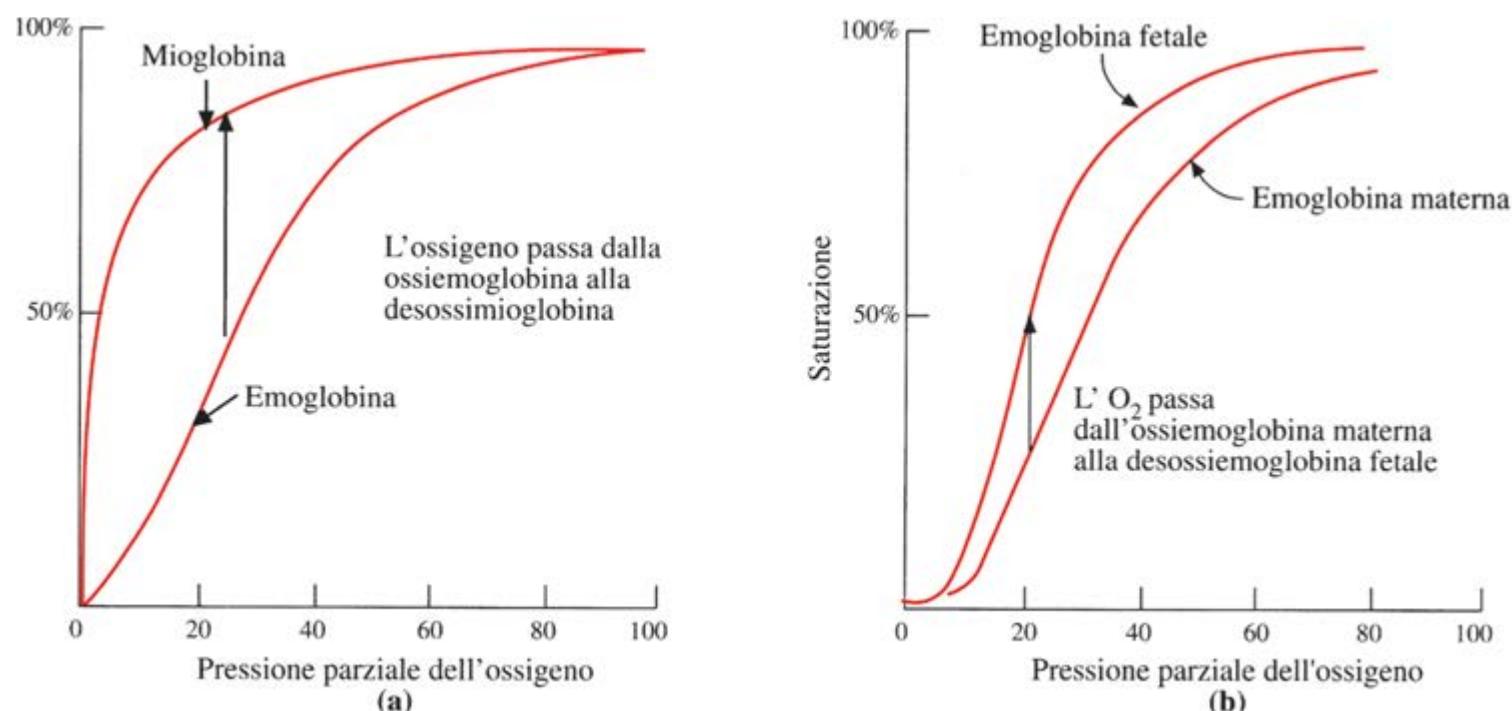


FIGURA 6.34 Confronto fra diversi pigmenti respiratori. (a) Curve di dissociazione della mioglobina e dell'emoglobina: a basse pressioni parziali di O₂, la mioglobina ha una maggior affinità per l'ossigeno, quindi questo passa dall'ossiemoglobina del sangue alla desossimoglobina dei tessuti. (b) Curve di dissociazione dell'emoglobina fetale e dell'emoglobina materna: l'emoglobina fetale ha una maggior affinità per l'ossigeno, quindi, a livello della placenta, l'ossigeno passa dall'ossiemoglobina materna alla desossiemoglobina fetale.

Con esperimenti in cui una stessa quantità di emoglobina è esposta a diverse pressioni parziali di ossigeno e si misura la percentuale di ossiemoglobina presente, è possibile costruire un grafico che descrive il processo di associazione/dissociazione tra emoglobina ed ossigeno. Questo grafico è detto *curva di dissociazione dell'emoglobina* o *curva di saturazione dell'emoglobina* (Fig. 6.33).

Il confronto tra le curve di dissociazione di pigmenti respiratori diversi permette di prevedere la direzione del passaggio dell'ossigeno dall'uno all'altro: a parità di pressione parziale di ossigeno, l'ossigeno tenderà a legarsi a quel pigmento che, a quella pressione parziale, presenta la maggiore affinità per l'ossigeno (la cui curva di dissociazione si trova più spostata verso sinistra e in alto: Fig. 6.34).

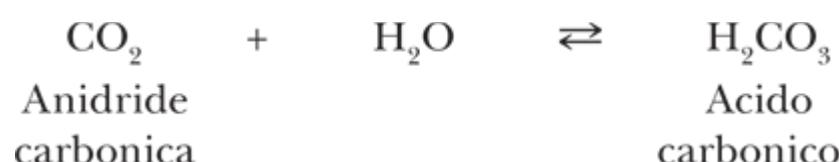
Il gruppo eme dell'emoglobina è in grado di legare, oltre all'ossigeno, anche altri composti, addirittura con una affinità maggiore rispetto all'ossigeno. Tali composti sono:

- il *monossido di carbonio* (CO, che si forma in seguito ad incompleta combustione di composti del carbonio: *non va confuso con l'anidride carbonica!*): la *carbossiemoglobina* che si forma in seguito alla combinazione con il monossido di carbonio non è più in grado di legare ossigeno e si dissocia con estrema lentezza. Nell'avvelenamento da monossido di carbonio i tessuti non vengono più riforniti di ossigeno.
- il *cianuro* (CN⁻): anche in questo caso lo ione cianuro si lega al posto dell'ossigeno e non si dissocia, per cui il trasporto dell'ossigeno ai tessuti è reso impossibile.

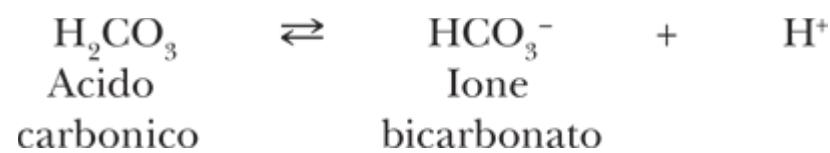
Il *trasporto dell'anidride carbonica* dai tessuti ai polmoni avviene con tre meccanismi diversi:

- il 7-10% è disciolto nel plasma;
- il 20% circa entra nei globuli rossi e si lega all'emoglobina in un punto della molecola diverso da quello dell'ossigeno;
- il resto (circa il 70%) è trasportato sotto forma di *ione bicarbonato*.

La formazione del bicarbonato avviene soprattutto nei globuli rossi, dove è presente un enzima (*anidrasi carbonica*) che catalizza la reazione:



L'acido carbonico così formato si dissocia spontaneamente in uno ione bicarbonato e un idrogenione:



Gli ioni bicarbonato diffondono quindi fuori dai globuli rossi nel plasma, mentre nei globuli penetrano ioni cloruro (Cl⁻) per compensare le cariche elettriche. Nei tessuti, dove la pressione parziale dell'anidride carbonica prodotta dalle cellule è elevata, questa serie di reazioni avviene verso destra: si verifica quindi una *acidificazione* del plasma, in buona parte tamponata dai diversi sistemi tampone in esso presenti; a livello dei polmoni, dove la pressione parziale dell'anidride carbonica è bassa, le due reazioni sopra indicate avvengono verso sinistra e la concentrazione degli idrogenioni nel plasma diminuisce (il pH aumenta).

Sistema linfatico

Oltre al sistema circolatorio sanguigno, i mammiferi posseggono un sistema circolatorio accessorio, il **sistema linfatico**. Esso svolge tre funzioni:

1. raccoglie il fluido interstiziale in eccesso e lo convoglia al sangue;
2. trasporta i prodotti della digestione dei lipidi dall'intestino al sangue;
3. partecipa alla difesa dell'organismo attraverso i meccanismi immunitari (§ 6.4).

Il sistema linfatico è costituito da:

- una rete di *vasi linfatici* che trasportano la *linfa*;
- *noduli linfatici*, formati da tessuto connettivo infarcito di linfociti, inseriti, senza un netto confine, nel tessuto connettivo lasso posto al di sotto dell'epitelio di rivestimento delle mucose degli apparati respiratorio, digerente, urinario e riproduttivo; normalmente hanno piccole dimensioni (circa 1 mm); i grossi noduli presenti nella faringe prendono il nome di *tonsille* e di *adenoidi*, quelli nella mucosa intestinale, di *placche di Peyer*;
- *organi linfoidi*, rappresentati dai **linfonodi** (masserelle di tessuto linfoide delimitate da una capsula fibrosa e poste lungo il percorso dei vasi linfatici), dalla **milza** e dal **timo**.

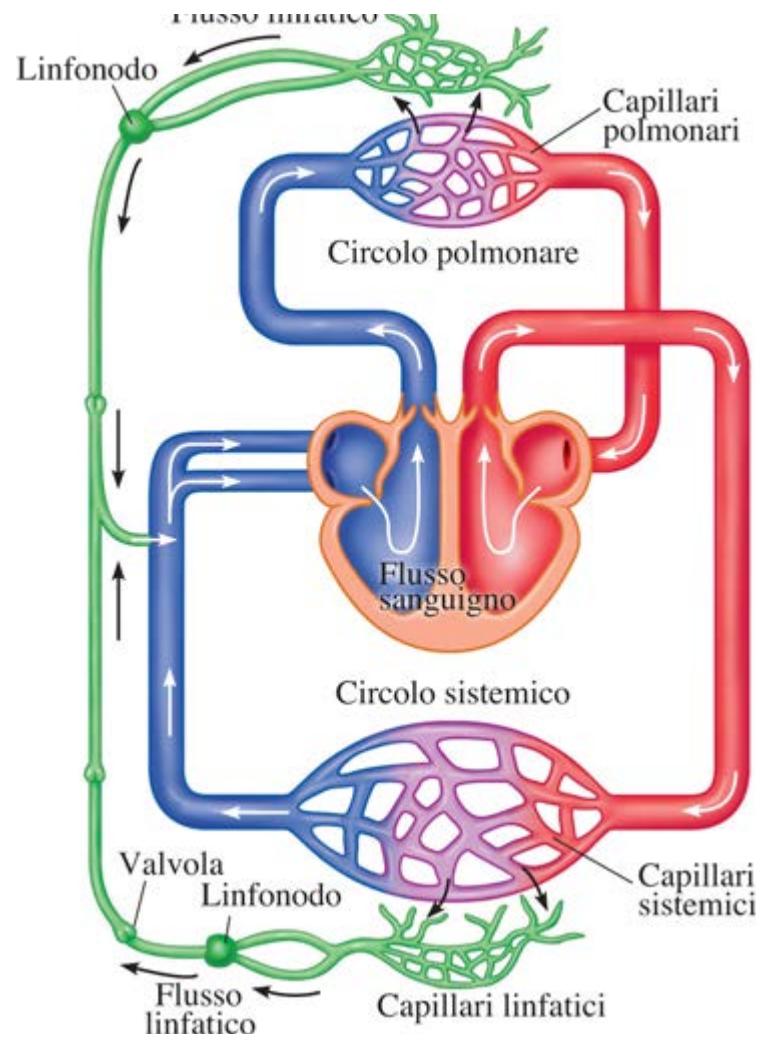


FIGURA 6.35 Rappresentazione schematica della formazione e del percorso della linfa.

I **vasi linfatici** iniziano con una fitta rete di capillari a fondo cieco, presenti in tutti i tessuti, che confluiscono in vasi di calibro sempre maggiore che a loro volta danno origine a due dotti: il *dotto linfatico destro*, che raccoglie la linfa proveniente dal quarto superiore destro del corpo, ed il *dotto toracico*, che raccoglie la linfa proveniente dal resto dell'organismo. La struttura dei vasi linfatici è simile a quella delle vene (con valvole a nido di rondine).

I capillari linfatici raccolgono il liquido interstiziale dai vari tessuti (Fig. 6.35). La loro parete consente il passaggio non solo dell'acqua e delle molecole anche di grosse dimensioni, come le proteine, ma anche di particelle come i virus ed i batteri eventualmente penetrati nei tessuti. Il liquido così raccolto prende il nome di **linfa**. Lungo il percorso dei vasi linfatici sono interposti i *linfonodi*, che svolgono una funzione di filtraggio della linfa, trattenendo i corpuscoli di grosse dimensioni, compresi virus e batteri, contro i quali vengono attivati i meccanismi di difesa immunitaria dell'organismo²⁷.

²⁷ Da diversi tipi di tumori possono staccarsi cellule tumorali che penetrano nella linfa e vengono trasportate fino al primo linfonodo, dal quale vengono trattenute. Esse si moltiplicano al suo interno, dando luogo ad un nuovo tumore, che costituisce una *metastasi* del primo. Da qui possono di nuovo staccarsi cellule che riprendono la via linfatica, raggiungendo un secondo linfonodo, dove si forma una nuova metastasi, e così via. È questo il motivo per cui, nella terapia chirurgica dei tumori, nella gran parte dei casi non basta rimuovere il tumore primitivo, ma occorre anche asportare i linfonodi ai quali giunge la linfa drenata dal tumore.

In corrispondenza della faringe sono presenti delle masserelle di tessuto linfatico, le *tonsille* (al confine tra palato e faringe) e le *adenoidi* (nella parete supero-posteriore della faringe), con la funzione di proteggere l'apparato respiratorio dalle infezioni causate da batteri penetrati attraverso la bocca o il naso²⁸.

²⁸ In questa loro funzione di difesa, le tonsille possono divenire l'oggetto di processi infettivi, le **tonsilliti**. Queste infezioni possono ripetersi con notevole frequenza o divenire croniche, richiedendo talora la rimozione chirurgica delle tonsille stesse.

Coagulazione del sangue

L'organismo possiede complessi ed efficienti meccanismi che tendono a bloccare o a ridurre la fuoriuscita di sangue in caso di lesioni alla parete di un vaso sanguigno (**emorragia**). Il processo che consente l'arresto di un'emorragia prende il nome di **emostasi**.

A non confondere emostasi (= arresto di un'emorragia) con omeostasi (= mantenimento della costanza dell'ambiente interno dell'organismo)!

L'emostasi comprende diverse fasi, che si succedono rapidamente. Anzitutto, appena un vaso sanguigno (arteria o vena) viene leso, la sua parete si contrae, riducendo il lume vasale e quindi il flusso sanguigno. D'altra parte, le piastrine (che fanno parte della frazione corpuscolata del sangue) aderiscono alle fibre di collagene lasciate scoperte dalla rottura dell'endotelio del vaso e liberano sostanze che attraggono altre piastrine, le quali si aggregano fra loro, formando un "tappo" che occlude la lesione (*coagulo temporaneo*²⁹). Contemporaneamente ha inizio una cascata di reazioni chimiche che portano alla formazione del *coagulo permanente*. Questa serie di reazioni prende il nome di **coagulazione del sangue**. Essa coinvolge numerose proteine (in gran parte prodotte dal fegato), chiamate **fattori della coagulazione**. Nella maggior parte dei casi, essi sono enzimi presenti nel plasma in forma inattiva e vengono attivati "a cascata" in seguito alla lesione della parete vasale: la lesione attiva un primo enzima che catalizza la trasformazione di un secondo fattore nella sua forma attiva, la quale attiva un terzo fattore e così via, finché un particolare fattore, la *protrombina* (la cui sintesi nel fegato richiede la vitamina K)³⁰, in presenza di ioni calcio³¹, viene trasformata in *trombina*. La trombina, a sua volta, è un enzima che trasforma un'altra proteina del plasma, il *fibrinogeno* (anch'esso prodotto dal fegato), in *fibrina*. La fibrina è in grado di polimerizzare formando rapidamente una rete (**trombo**) che intrappa globuli rossi e piastrine, formando un **coagulo** che arresta la fuoriuscita di sangue. La parte liquida del sangue, che rimane dopo che si è verificata la coagulazione, non contiene più fibrinogeno e prende il nome di **siero**.

²⁹ Alcuni farmaci (ad esempio l'aspirina a basse dosi) svolgono un'azione antiaggregante nei confronti delle piastrine e possono quindi causare emorragie. Questa loro proprietà è tuttavia sfruttata in medicina nella terapia di tutte quelle condizioni in cui si verifica una tendenza alla formazione di coaguli all'interno dei vasi (*trombosi*).

³⁰ La carenza di questa vitamina o la presenza di sostanze dotate di attività antivitaminica è causa di emorragie anche gravi, dovute all'insufficiente produzione di protrombina (e di altri fattori della coagulazione). Molti veleni per topi, ad esempio, contengono composti ad azione antivitaminica K.

³¹ Quando si raccolgono campioni di sangue per eseguire analisi chimico-cliniche, nella provetta vengono posti composti capaci di sottrarre (chelare) gli ioni calcio, impedendo così l'attivazione della protrombina e quindi la coagulazione del campione.

In condizioni normali il sangue non coagula all'interno dei vasi sanguigni. Tuttavia in condizioni patologiche possono verificarsi lesioni della parete vasale (ad esempio *lesioni aterosclerotiche*, che consistono nella formazione di depositi di lipidi e soprattutto di colesterolo a livello della tonaca intima delle arterie) in corrispondenza delle quali inizia l'aggregazione delle piastrine e la formazione di un trombo. Il fenomeno è detto **trombosi**. Il trombo porta ad una riduzione del lume vasale e quindi ad una diminuzione del flusso di sangue attraverso di esso. Se il vaso colpito è una arteria, ne risulta un insufficiente apporto di sangue (*ischemia*) e quindi di ossigeno (*ipossia*) e di nutrienti all'organo interessato. Il trombo può anche portare alla completa occlusione dell'arteria, privando quindi completamente l'organo interessato del rifornimento di sangue e di ossigeno (*anossia*). Le cellule, private di ossigeno e di nutrienti, vanno incontro a morte (necrosi): si verifica un **infarto**.

6.1.6 • Apparato uro-genitale

L'apparato urinario e l'apparato genitale, maschile e femminile, sono normalmente accomunati in un unico apparato, l'apparato uro-genitale, perché hanno una comune derivazione embrionale e, anche nell'adulto, presentano alcune parti in comune.

Apparato urinario

L'apparato urinario svolge due funzioni fondamentali per il funzionamento dell'organismo umano:

- provvede all'escrezione della maggior parte dei prodotti di scarto derivati dal metabolismo delle cellule, in particolare dei rifiuti azotati;
- interviene nel mantenimento dell'equilibrio idrico-salino dell'organismo.





FIGURA 6.36 Differenza tra escrezione ed eliminazione.

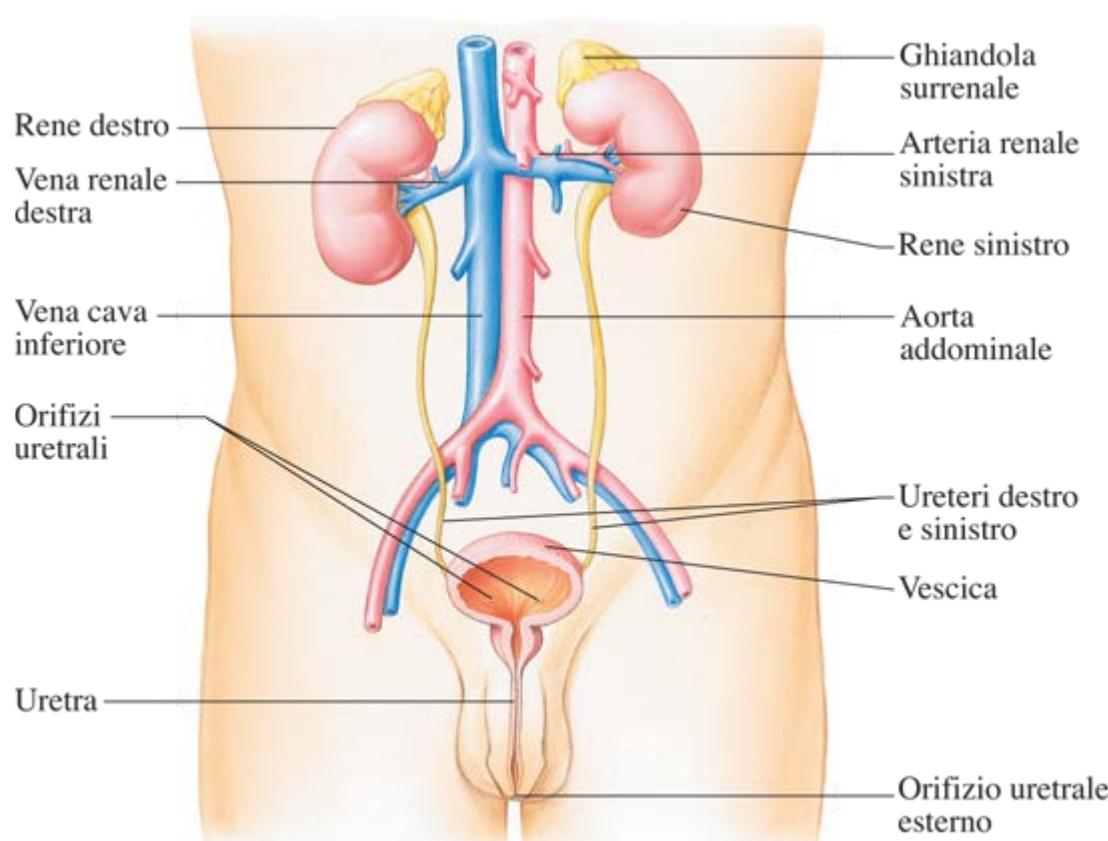


FIGURA 6.37 L'apparato urinario umano maschile. I reni producono l'urina che viene convogliata dagli ureteri alla vescica, dove viene temporaneamente accumulata. Attraverso l'uretra l'urina viene espulsa all'esterno del corpo.

Non bisogna confondere “escrezione” ed “eliminazione”: l’escrezione è il processo attraverso il quale i rifiuti del metabolismo cellulare sono allontanati dall’organismo; l’eliminazione è la semplice espulsione della parte di cibo non digerita e non assorbita dall’organismo (Fig. 6.36). Il rene provvede, attraverso l’urina, all’escrezione di molti composti; l’intestino elimina con le feci le parti di cibo non digerito. Con le feci (e quindi attraverso l’intestino) avviene solo l’escrezione dei prodotti di demolizione del gruppo eme dell’emoglobina derivata dalla distruzione dei globuli rossi. Questi prodotti di demolizione sono i pigmenti biliari, immessi dal fegato nella bile e con questa riversati nell’intestino. Parte di questi pigmenti viene escreta anche con le urine.

Non bisogna confondere “escrezione” e “secrezione”. Escrezione è l’allontanamento dall’organismo dei rifiuti del metabolismo; la secrezione, tipica delle ghiandole, è l’emissione all’esterno della cellula di sostanze che devono svolgere la loro funzione fisiologica al di fuori delle cellule stesse (ed eventualmente anche al di fuori dell’organismo).

Il rene svolge anche funzioni di ghiandola endocrina, in quanto produce diversi ormoni:

- la *renina*, che interviene nella regolazione della pressione sanguigna (§ 6.1.5) ed è prodotta in seguito ad un abbassamento della pressione nell’arteria renale;
- l’*eritropoietina*, che stimola la produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo; è prodotta dal rene in risposta ad un abbassamento della pressione parziale dell’ossigeno nel sangue;
- la *1,25-diidrossivitamina D₃* o *calcitriolo*, ormone che stimola l’assorbimento di calcio da parte dell’intestino; essa deriva da un precursore formatosi nel fegato, a partire dalla vitamina D; la sua formazione da parte del rene avviene in seguito alla stimolazione del paratormone (§ 6.2.5 e 6.2.6).

L’apparato urinario dei mammiferi è composto dai *reni* e dalle *vie urinarie*, costituite dagli *ureteri*, dalla *vescica urinaria* e dall’*uretra* (Fig. 6.37).

Rene e suo funzionamento

I due **reni** (destro e sinistro) sono localizzati nella parte posteriore della cavità addominale, sotto il diaframma e dietro al peritoneo. Sono circondati da tessuto adiposo, che contribuisce a mantenerli in posizione. Hanno forma di fagiolo di colore rosso scuro. Al centro della parte concava si trova l'*ilo*, attraverso cui i vasi sanguigni penetrano nel rene. Ciascun rene è rivestito da una capsula di tessuto connettivo (*capsula renale*); al di sotto di questa, la parte più esterna costituisce la *corteccia renale*, quella più interna la *medulla* (o midollare). La medulla presenta da 8 a 10 strutture coniche, dette *piramidi renali*, la cui punta è detta *papilla renale* e presenta diverse piccole aperture, che rappresentano lo sbocco dei *dotti* (o *tubuli*) *collettori*. Le papille risultano incluse in una camera a forma di imbuto, la *pelvi renale*, che, restringendosi, dà origine all'uretere (Fig. 6.38). Ciascun rene è costituito da più di un milione di unità funzionali chiamate *nefroni* (al singolare: **nefrone**), costituiti:

- da un microscopico gomitolo di capillari, il *glomerulo renale*;
- dalla *capsula di Bowman*;
- dal *tubulo renale*.

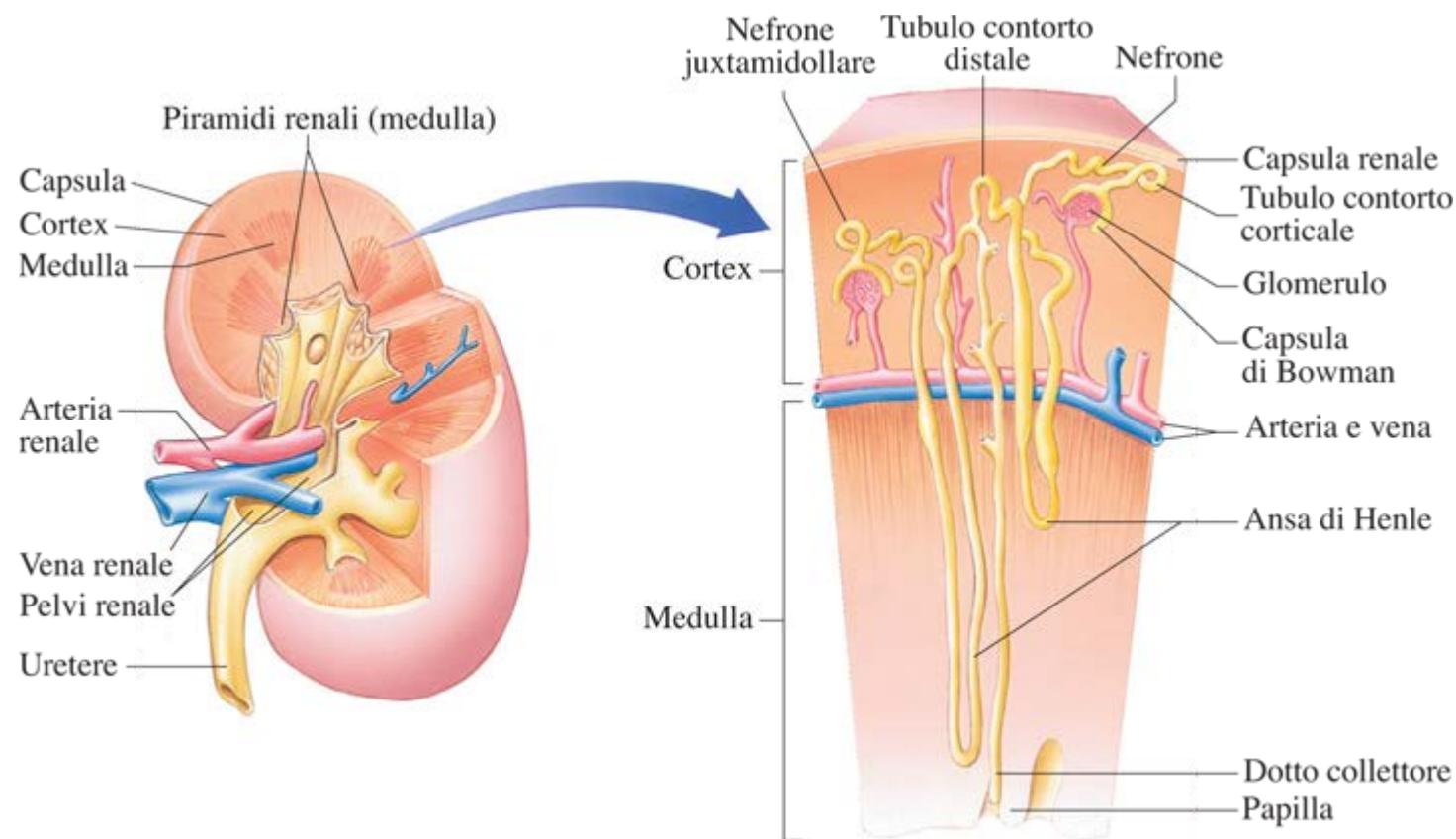


FIGURA 6.38 Struttura del rene. (a) Reni sezionato in modo da evidenziare la disposizione delle piramidi renali e della pelvi renale. (b) Sezione schematica molto ingrandita, che evidenzia l'andamento dei tubuli renali rispetto alla corteccia ed alla medulla del rene.

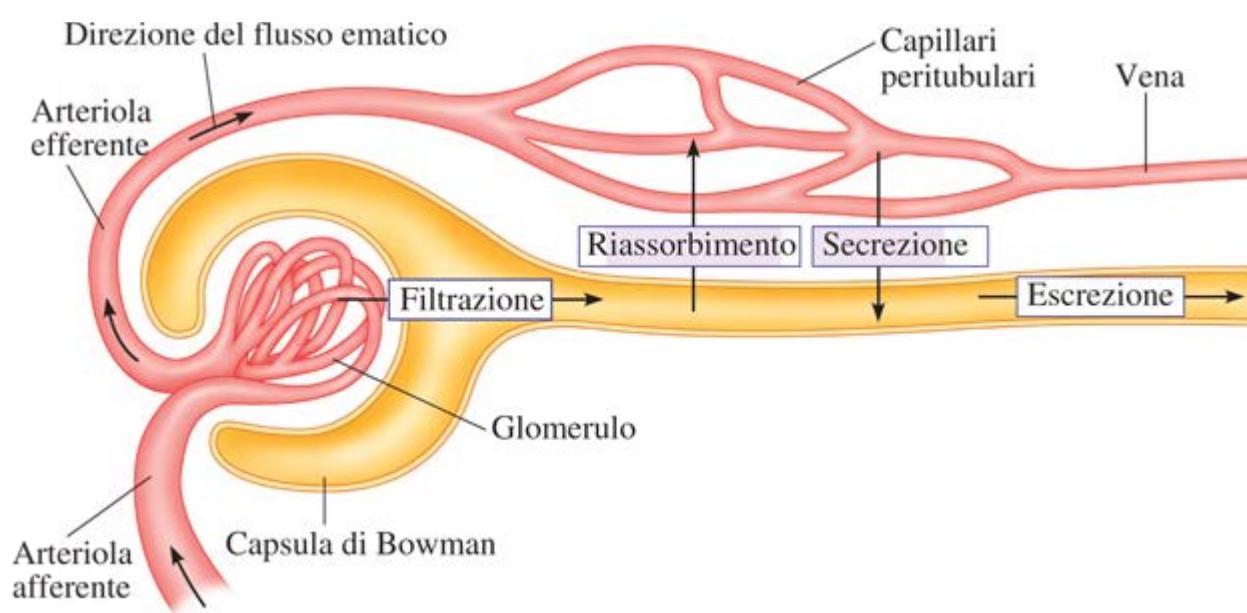


FIGURA 6.39 Rappresentazione schematica del glomerulo renale, della capsula di Bowman, dei tubuli renali e dei capillari peritubulari. Sono indicate le funzioni da ciascuna delle parti del nefrone. La parete dei capillari e la parete interna della capsula di Bowman sono in realtà a strettissimo contatto fra di loro.

I capillari sanguigni che costituiscono il **glomerulo renale** derivano da una diramazione dell'arteria renale, l'*arteriola afferente*. I capillari del glomerulo confluiscono fra di loro dando di nuovo origine ad una arteriola: l'*arteriola eferente* (Fig. 6.39).

A differenza di quanto avviene negli altri tessuti, dove i capillari confluendo fra di loro danno origine a vene, nel rene i capillari del glomerulo danno origine ad una arteriola. Questa, come indicato sotto, darà origine ai capillari peritubulari, che confluendo, daranno origine a vene.

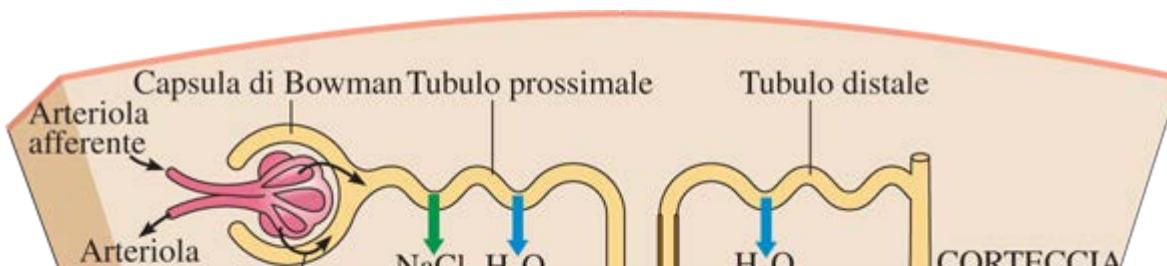
Il glomerulo è avvolto da una struttura a doppia parete intorflessa, la *capsula di Bowman*, dalla quale ha origine un tubulo, il **tubulo renale**. I glomeruli sono per la massima parte situati nella corteccia renale. Nel tubulo renale si distinguono, a partire dalla capsula di Bowman, quattro porzioni: il *tubulo contorto prossimale*, situato nella corteccia, l'*ansa di Henle*, con cui il tubulo scende nella medulla e poi, ripiegandosi ad U, ritorna nella corteccia, il *tubulo contorto distale*, situato nella corteccia, e il *dotto collettore* che ridiscende nella medulla e sbocca nella papilla di una piramide. Le arteriole efferenti danno origine ad una fitta rete capillare attorno alle varie parti del tubulo (*capillari peritubulari*). Da essi hanno origine le venuole che confluiscono nella vena renale che fuoriesce dal rene per gettarsi nella vena cava ascendente.

Il processo di produzione dell'urina a partire dal sangue prende il nome di **diuresi**. Esso comprende due fasi: la *filtrazione* (o *ultrafiltrazione*) del sangue attraverso il glomerulo renale e il *riassorbimento selettivo* di acqua, ioni e composti organici utili all'organismo a livello dei tubuli renali.

Le cellule endoteliali della parete dei capillari glomerulari, in combinazione con le cellule della capsula di Bowman, creano una membrana attraverso cui possono passare acqua, ioni, e composti a basso peso molecolare (urea, glucosio, amminoacidi), mentre le cellule del sangue e le proteine del plasma sono trattenute all'interno dei capillari. Il sangue fluisce nei capillari glomerulari ad una pressione piuttosto elevata, perché le arteriole efferenti hanno un diametro inferiore a quello delle afferenti; inoltre l'estensione dei capillari genera una superficie di filtrazione molto ampia: il sangue viene quindi filtrato attraversando il glomerulo. Il liquido che passa dal plasma alla capsula di Bowman è chiamato **filtrato glomerulare** (o **ultrafiltrato glomerulare**) e rappresenta oltre il 10% del volume di sangue che ha attraversato il glomerulo. Esso è composto da acqua, ioni (sodio, potassio, cloruro, bicarbonato, ecc.), glucosio, amminoacidi, urea ed altri composti organici a basso peso molecolare. Il volume di sangue che attraversa i reni è di circa 1200 mL/minuto (circa 1/4 della gittata cardiaca), per cui la quantità di filtrato glomerulare che si forma in 24 ore è di circa 180 litri. Questa enorme quantità di filtrato è per la massima parte formata da composti preziosi per l'organismo, a cominciare dall'acqua.

A livello dei tubuli renali si verifica il **riassorbimento** della massima parte (99%) del filtrato glomerulare, lasciando, nelle 24 ore, circa 1,5 litri di urina destinati all'escrezione. Il processo di riassorbimento è regolato con grandissima precisione e permette un accurato controllo non solo del volume di acqua presente nell'organismo, ma anche della composizione chimica del sangue. La superficie delle cellule che rivestono i tubuli rivolta verso il lume dei tubuli stessi presenta numerosissime sottili estroflessioni (*microvilli*) che, nel loro insieme, costituiscono l'*orletto a spazzola* di queste cellule ed aumentano enormemente la superficie disponibile per il riassorbimento. Il riassorbimento trasferisce nel liquido interstiziale l'acqua ed i composti riassorbiti, che di qui passano poi nei capillari peritubulari, rientrando così nel sangue. Circa il 65% del volume del filtrato viene riassorbito durante il passaggio lungo il tubulo contorto prossimale: in questo modo l'ultrafiltrato si concentra; a livello del tubulo contorto prossimale vengono anche completamente riassorbiti il glucosio e gli amminoacidi, mentre il riassorbimento degli ioni avviene solo parzialmente. In alcuni casi, il riassorbimento avviene per trasporto attivo (quindi con consumo di energia da parte delle cellule), in altri casi avviene per semplice diffusione. *I composti completamente riassorbiti non appaiono nelle urine*. Tuttavia, se la concentrazione nel sangue di un composto filtrato dal glomerulo e riassorbito dal tubulo è particolarmente alta, i tubuli potrebbero non fare in tempo a riassorbirlo tutto: esso allora comparirebbe nelle urine. Ad esempio, in caso di *diabete mellito* non controllato, l'elevata concentrazione del glucosio nel sangue (*iperglycemia*) fa sì che venga superata la capacità di riassorbimento dei tubuli ed il glucosio compare nelle urine (*glicosuria*)³².

³² La presenza di elevate concentrazioni di glucosio nell'urina ne fa aumentare la pressione osmotica, per cui a livello dei tubuli renali si verifica un minor riassorbimento di acqua: la quantità di urina prodotta aumenta quindi anche notevolmente (il fenomeno è detto *poliuria*). La perdita di acqua che ne consegue causa la stimolazione del centro della sete situato nel sistema nervoso centrale a livello dell'ipotalamo, per cui i pazienti con diabete scompensato hanno una sete insaziabile e bevono molto (il fenomeno è detto *polidipsia*).



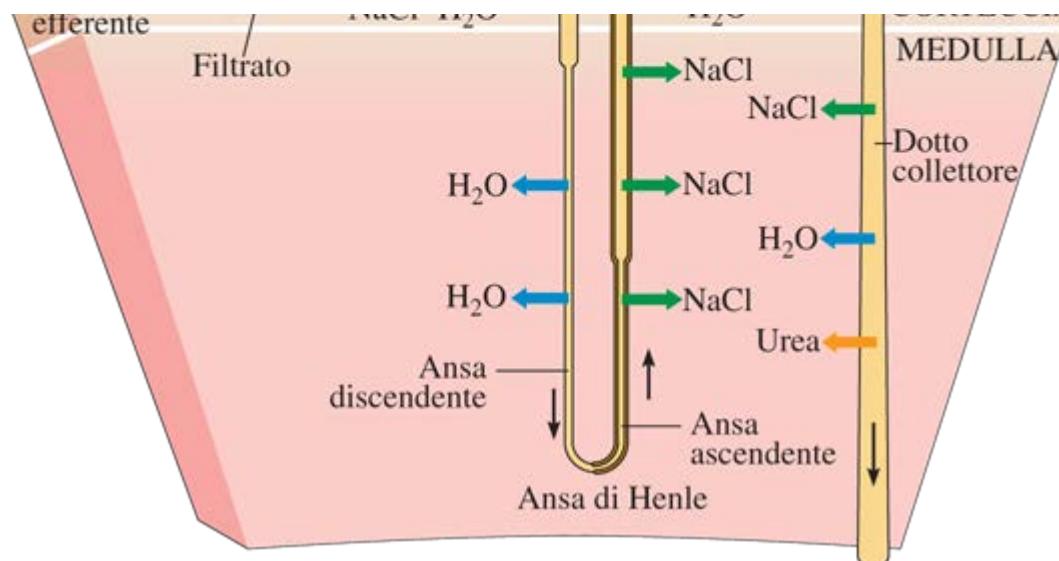


FIGURA 6.40 Rappresentazione schematica dei movimenti dell'acqua e degli ioni attraverso la parete del tubulo renale. La parete del braccio discendente dell'ansa di Henle è permeabile all'acqua, che esce nel liquido interstiziale: l'ultrafiltrato si concentra. La parete del braccio ascendente dell'ansa (indicata con una linea spessa) è relativamente impermeabile all'acqua, mentre il sodio (con gli ioni cloruro che lo seguono) esce per diffusione nella parte inferiore e viene trasportato attivamente verso il liquido interstiziale nella parte superiore. La concentrazione del sale nel liquido interstiziale della medulla diviene così molto elevata, per cui una grossa quantità di acqua viene richiamata nel liquido interstiziale per osmosi dal braccio discendente e dal dottino collettore.

La Figura 6.40 illustra schematicamente i movimenti dell'acqua e degli ioni al passaggio dell'ultrafiltrato attraverso il tubulo renale. Alla fine del processo di riassorbimento, l'urina risulta circa quattro volte più concentrata rispetto al sangue.

Il tubulo renale non si limita ad effettuare il riassorbimento dell'ultrafiltrato: esso provvede anche alla secrezione di alcuni composti verso l'ultrafiltrato, soprattutto a livello del tubulo contorto distale. Il fenomeno di secrezione interessa alcuni composti organici, come la creatinina e alcuni antibiotici (penicillina), e alcuni ioni, in particolare gli ioni potassio e gli idrogenioni, questi ultimi eliminati sotto forma di acido carbonico (che si dissocià in un idrogenione e uno ione bicarbonato).

L'urina normale risulta composta per il 96% da acqua, per il 2,5% da rifiuti azotati (urea), per l'1,5% da sali e da tracce di composti organici (ad esempio pigmenti biliari, responsabili del colore paglierino delle urine normali).

In condizioni patologiche, può accadere che alcuni composti presenti nell'urina (ad esempio sali dell'acido urico o dell'acido ossalico, alcuni amminoacidi) precipitino nella pelvi renale, dando origine a "sassolini", chiamati **calcoli renali**. Se questi si incuneano negli ureteri, possono costituire un ostacolo al deflusso dell'urina, causando dolorose contrazioni della muscolatura della parete degli ureteri, indicate con il nome di **coliche renali**.

Controllo del funzionamento del rene

La quantità di urina prodotta e quindi la sua concentrazione sono regolate in funzione:

- della necessità dell'organismo di eliminare o trattenere acqua
- del mantenimento della corretta composizione in elettroliti (in particolare sodio e potassio) dei liquidi organici.

La regolazione della funzione renale svolge quindi un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'**equilibrio idrico-salino** dell'organismo. Questi controlli si realizzano attraverso meccanismi di tipo ormonale (Tabella 6.5).

1. Un primo meccanismo è legato all'attività di particolari recettori situati nel sistema nervoso centrale, a livello dell' **ipotalamo**. Questi recettori sono cellule nervose sensibili alle variazioni di pressione osmotica del sangue e producono un ormone, l'**ormone antidiuretico (ADH, detto anche vasopressina)**, che viene trasportato dalle fibre nervose al lobo posteriore dell'ipofisi (§ 6.2.2). Quando l'organismo si disidrata, aumenta la concentrazione di sali nel sangue e quindi aumenta la pressione osmotica. I recettori stimolati fanno liberare a livello del lobo posteriore dell'ipofisi l'ormone antidiuretico che entra nel sangue. L'ormone agisce sui dotti collettori, che attraversano la medulla del rene, rendendoli più permeabili all'acqua. Poiché il liquido interstiziale della medulla presenta una elevata concentrazione salina (è fortemente ipertonico), una maggior quantità di acqua viene riassorbita a livello dei dotti collettori, la quantità di acqua eliminata con l'urina diminuisce e la concentrazione dell'urina aumenta. Quando al contrario si beve una grossa quantità di acqua, il sangue si diluisce e diminuisce la sua pressione osmotica. I recettori dell'ipotalamo vengono stimolati molto meno e a livello del lobo posteriore dell'ipofisi viene liberata una minor quantità di ormone antidiuretico. La permeabilità dei dotti collettori all'acqua diminuisce, per cui essa viene trattenuta all'interno dei dotti, l'urina viene prodotta in maggior quantità e risulta più diluita. Questo meccanismo di regolazione fa sì che in tutte le condizioni che causano ingenti perdite di acqua da parte dell'organismo (ad esempio forte sudorazione, diarrea prolungata) o insufficiente apporto di acqua vengano prodotte urine in piccola quantità e molto concentrate³³.

2. Un secondo meccanismo è legato invece alla presenza, in corrispondenza del punto in cui l'arteriola afferente entra nel glomerulo renale e l'arteriola efferente ne esce, di un gruppo di cellule che costituiscono l'**apparato juxtaglomerulare**. Quando la pressione sanguigna diminuisce (a causa di una diminuzione del volume del sangue e del fluido interstiziale), queste cellule secernono **renina**, enzima che attiva la *via renina-angiotensina-aldosterone*. La renina agisce infatti su di una proteina del plasma (*l'angiotensinogeno*), trasformandola in *angiotensina I*. Un secondo enzima, presente nel plasma (*l'angiotensin converting enzyme, ACE*³⁴), trasforma l'angiotensina I in *angiotensina II*, ormone che ha diversi effetti:

- stimola la produzione di *aldosterone* da parte delle ghiandole surrenali,
- fa innalzare la pressione del sangue in quanto causa vasocostrizione (§ 6.1.5),
- stimola il riassorbimento di sodio da parte dei tubuli contorti prossimali (causando di conseguenza riassorbimento di acqua).

L'**aldosterone**, prodotto dalle ghiandole surrenali, stimola i tubuli contorti distali e i dotti collettori ad aumentare il riassorbimento di sodio e ad aumentare l'eliminazione di ioni potassio. Il sodio è lo ione più abbondante nei liquidi extracellulari (rappresenta più del 90% degli ioni positivi) e quindi è il principale responsabile della loro pressione osmotica: se la sua quantità aumenta, attraverso i meccanismi osmotici fa aumentare il volume dei liquidi extracellulari.

3. Infine un altro ormone, il **peptide natriuretico atriale**, prodotto dalle cellule muscolari degli atri del cuore e immesso in circolo in seguito alla dilatazione degli atri dovuta all'aumento della pressione sanguigna, agisce a diversi livelli:

- fa dilatare le arteriole afferenti dei glomeruli, causando un aumento della velocità di filtrazione glomerulare,
- inibisce il riassorbimento degli ioni sodio da parte dei dotti collettori, aumentando così l'escrezione di sodio e di conseguenza la quantità di acqua eliminata,
- inibisce la secrezione di aldosterone da parte delle ghiandole surrenali, causando così, anche in modo indiretto, un aumento dell'escrezione del sodio e quindi della quantità di acqua eliminata,
- inibisce la secrezione della renina da parte dell'apparato juxtaglomerulare.

³³ In seguito ad un malfunzionamento dell'ipofisi, può verificarsi una insufficiente produzione di ormone antidiuretico, oppure alterazioni renali possono causare insensibilità all'ormone. In questi casi il riassorbimento di acqua a livello dei dotti collettori risulta insufficiente e vengono prodotte grosse quantità di urina molto diluita. Questa condizione patologica viene chiamata **diabete insipido**, perché ha in comune con il diabete mellito la produzione di grosse quantità di urina (*poliuria*), ma se ne differenzia per l'assenza del glucosio.

³⁴ Nella terapia di alcune forme di ipertensione, vengono usati dei farmaci che inibiscono questo enzima (ACE-inibitori). Venendo a mancare la formazione di angiotensina II, ne vengono a mancare gli effetti, tra cui quello dell'innalzamento della pressione del sangue.

•• TABELLA 6.5 Meccanismi di controllo ormonale della funzione del rene

Ormone	Fonte	Bersaglio	Effetto	Fattori che stimolano il rilascio
Ormone antidiuretico (o vasopressina)	Prodotto nell'ipotalamo e rilasciato dal lobo posteriore dell'ipofisi	Dotti collettori	Aumenta la permeabilità dei dotti collettori all'acqua, che viene riassorbita in maggior quantità, con conseguente diminuzione della quantità d'acqua eliminata con le urine	Insufficiente apporto di acqua, con conseguente aumento della pressione osmotica del sangue: ciò attiva i recettori ipotalamici che stimolano il lobo posteriore dell'ipofisi
Aldosterone	Corteccia delle ghiandole surrenali	Tubuli contorti distali e dotti collettori	Aumenta il riassorbimento di sodio e, secondariamente, di acqua Aumenta l'eliminazione del potassio	Angiotensina II (prodotta in risposta ad una diminuzione della pressione sanguigna)
Angiotensina II	Derivata dalla angio-	Vasi sanguigni	Causa vasocostrizione, con conseguente innal-	La diminuzione della pressione

	tensina I, a sua volta derivata dallo angiotensinogeno	Ghiandole surrenali Tubuli contorti prossimali	zamento della pressione sanguigna Stimola la secrezione di aldosterone Stimola il riassorbimento di sodio	sanguigna causa nel rene la secrezione di renina; questa catalizza la trasformazione dell'angiotensinogeno in angiotensina I, che viene convertita in angiotensina II dall' <i>angiotensin converting enzyme</i> (ACE)
Peptide natriuretico atriale	Atri del cuore	Arteriole afferenti Apparato iuxta-glomerulare Dotti collettori	Fa dilatare le arteriole afferenti Inibisce la secrezione di renina Inibisce il riassorbimento del sodio da parte dei dotti collettori	Dilatazione degli atri causata da un incremento del volume del sangue

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il peptide natriuretico atriale agiscono quindi in modo antagonistico nel regolare l'equilibrio idrico, l'equilibrio salino e la pressione del sangue.

Vie urinarie

Le pelvi renali, restringendosi ad imbuto, danno origine agli **ureteri**, due condotti che, scendendo verso il basso ai lati della colonna vertebrale, sboccano nella **vescica**, nella quale l'urina si accumula. La **vescica** è un organo cavo, rivestita all'interno da un epitelio (la *mucosa vescicale*) e dotata di una parete di tessuto muscolare. Da essa ha origine un singolo condotto, l'**uretra**, che, attraversando il pavimento della cavità pelvica, sbocca all'esterno. L'uretra della donna sbocca in corrispondenza della vulva, tra le piccole labbra; quella dell'uomo percorre il pene; nell'uretra maschile sboccano i dotti eiaculatori che vi immettono lo sperma al momento dell'eiaculazione.

Apparato genitale

Come molti altri esseri viventi, sia animali, sia vegetali, l'uomo si riproduce sessualmente, attraverso cellule specializzate per questa funzione, dette **gameti**. L'unione di un gamete di origine paterna (*spermatozoo*) e di uno di origine materna (*cellula uovo o ovulo*) produce uno *zigote* e costituisce la **fecondazione**. Nella specie umana si verifica una *fecondazione interna*, per cui il maschio immette gli spermatozoi direttamente all'interno delle vie genitali della femmina, che forniscono l'ambiente adatto ai movimenti degli spermatozoi fino all'incontro con l'ovulo. Come in tutti i mammiferi, lo sviluppo dell'embrione avviene all'interno dell'organismo femminile, in un organo deputato a questa funzione, l'*utero*.

Gli organi deputati alla produzione dei gameti (detti **gonadi**), allo svolgimento della fecondazione e allo sviluppo dell'embrione e del feto costituiscono l'**apparato genitale**, maschile e femminile. Sebbene presentino una origine embrionale comune, gli apparati genitali del maschio e della femmina adulti si presentano diversi.

Apparato genitale maschile

L'apparato genitale maschile comprende (Fig. 6.41):

- le gonadi maschili (*testicoli*), contenute nello *scroto* (sacca avvolta da tessuto cutaneo sospesa nella regione inguinale), che producono i gameti maschili (*spermatozoi*) e svolgono la funzione di ghiandole endocrine;
- le *vie spermatiche* (l'insieme dei tubuli che convogliano i gameti prodotti dai testicoli all'uretra e di qui all'esterno);
- alcune ghiandole (la più importante delle quali è la *prostata*), i cui secreti, unendosi agli spermatozoi, danno origine allo *sperma* (o *seme, o liquido seminale*);
- il *pene*, organo erettile che consente di deporre lo sperma all'interno delle vie genitali femminili.

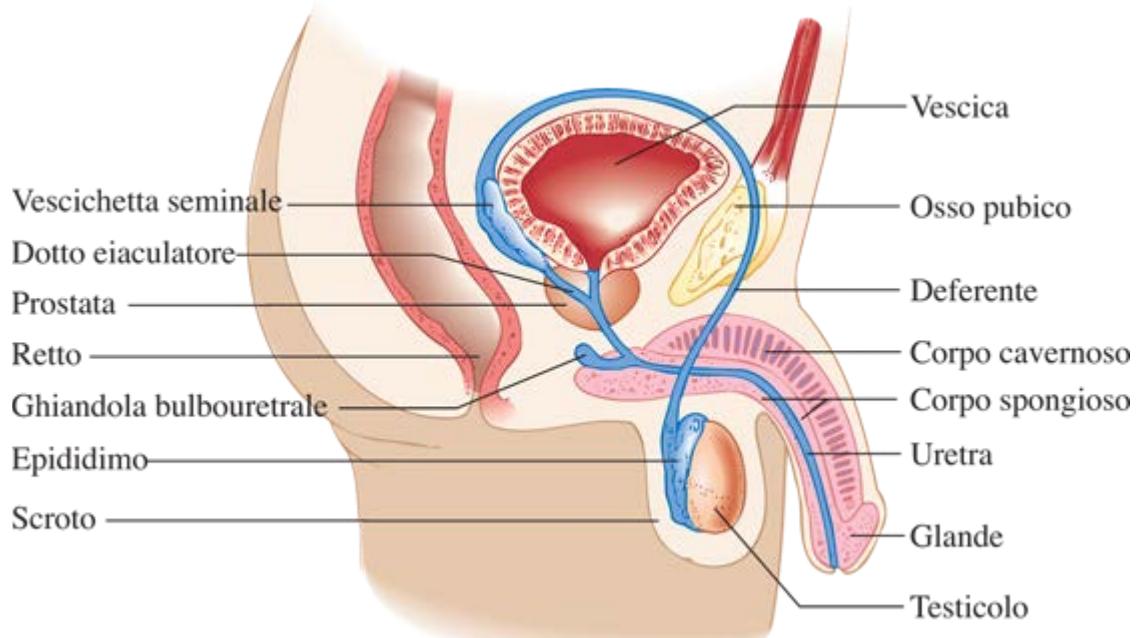


FIGURA 6.41 L'apparato genitale maschile.

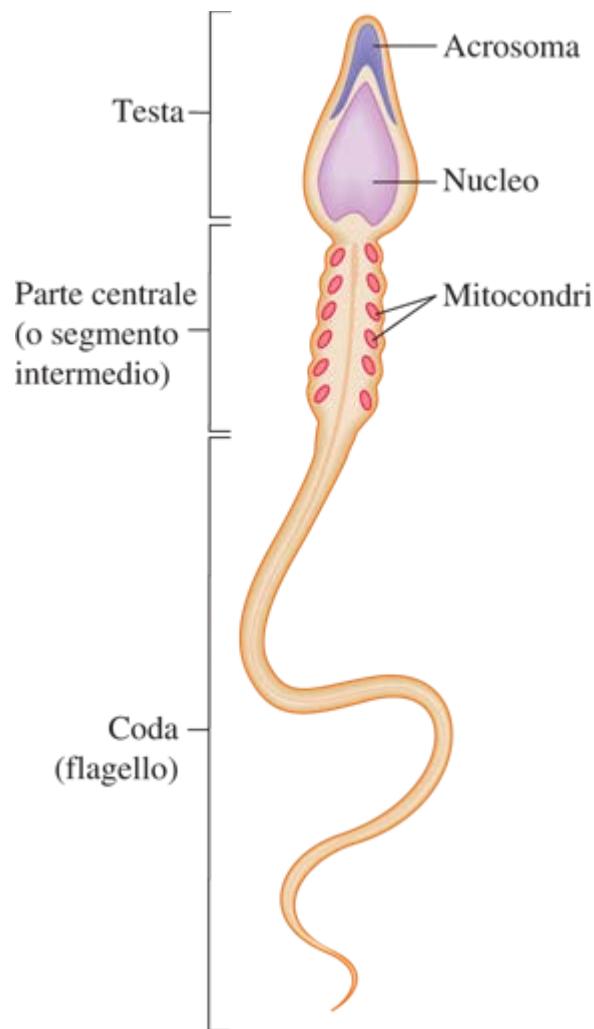


FIGURA 6.42 Rappresentazione schematica della struttura di uno spermatozoo.

Testicolo e spermatogenesi

Le gonadi maschili, chiamate **testicoli**, sono due organi a forma di fagiolo situati nello scroto, rivestiti da una guaina di tessuto connettivo, e contenenti una complessa rete di tubuli, chiamati *tubuli seminiferi*, all'interno dei quali hanno origine i gameti maschili, detti spermatozoi, attraverso il processo della **spermatogenesi**. Negli spazi tra i tubuli sono situati dei gruppi di cellule dette **cellule interstiziali** o **cellule di Leydig**, responsabili della sintesi e della secrezione del *testosterone*. A differenza di altri animali, nell'uomo adulto la spermatogenesi è un processo continuo, che produce ogni giorno milioni di spermatozoi. La parete dei tubuli seminiferi è costituita da uno strato esterno di cellule muscolari lisce e uno strato interno di cellule epiteliali, chiamate **cellule del Sertoli**. Tra le cellule del Sertoli sono presenti cellule diploidi indifferenziate, gli *spermatogoni*, che, nell'adulto, sono in attiva proliferazione. Continuamente, un certo numero di spermatogoni aumenta di volume, trasformandosi in *spermatociti primari* (o *spermatociti di I ordine*), che iniziano il processo della meiosi (§ 2.7.2). Ciascuno spermatocita di I ordine, in seguito alla prima divisione meiotica, dà origine a due *spermatociti secondari* (o *spermatociti di secondo ordine*), aploidi. Ciascuno di essi, andando incontro alla seconda divisione meiotica, forma due *spermatidi*, aploidi. Attraverso una serie di modificazioni morfologiche, nelle quali intervengono le *cellule di Sertoli*, gli spermatidi si trasformano in spermatozoi maturi. Da ogni spermatogonio, quindi, hanno origine quattro spermatozoi. Gli spermatozoi maturi si vengono

a trovare nel lume dei tubuli, ripieno di un fluido nutritizio, secreto dalle cellule del Sertoli. Le contrazioni peristaltiche delle cellule muscolari lisce della parete dei tubuli contribuiscono a spingere gli spermatozoi verso l'epididimo (vedi sotto).

Gli **spermatozoi** maturi presentano una struttura caratteristica (Fig. 6.42), nella quale si distinguono una *testa*, che contiene il nucleo, in cui il DNA è fortemente condensato; il nucleo è incappucciato da un sacchetto, contenente numerosi enzimi idrolitici, l'*acrosoma* (che al momento della fecondazione svolge un importante ruolo nella penetrazione dello spermatozoo nell'uovo); la testa si prolunga in un *segmento intermedio* o *collo*, nel quale sono contenuti numerosi mitocondri; ad esso fa seguito un lungo *flagello* (o *coda*), che consente allo spermatozoo di muoversi.

La normale temperatura interna dell'organismo è troppo elevata per consentire la maturazione degli spermatozoi: la disposizione dei testicoli nello scroto consente un loro relativo raffreddamento e il normale svolgimento della spermatogenesi.

Durante lo sviluppo embrionale i testicoli si formano all'interno della cavità addominale e scendono nello scroto attorno al settimo mese di gravidanza. Nei casi in cui questa discesa non avviene o avviene in modo incompleto, i tubuli seminiferi possono degenerare, causando **sterilità**. In questi casi, per prevenire questo inconveniente, è necessario intervenire chirurgicamente o con terapie ormonali.

Vie spermatiche

Gli spermatozoi lasciano i tubuli seminiferi attraverso una serie di piccoli condotti che confluiscono in un dotto notevolmente convoluto, esterno al testicolo, chiamato *epididimo*, dove essi completano la loro maturazione e vengono immagazzinati. Al momento dell'eiaculazione, gli spermatozoi lasciano gli epididimi e percorrono due tubuli, i *dotti spermatici* o *vasi deferenti*, che, dallo scroto, risalgono nella cavità pelvica, aggirano la vescica e si continuano con i *dotti eiaculatori*. Questi attraversano la prostata e sboccano nell'*uretra*. L'uretra quindi, nell'uomo, può portare all'esterno alternativamente urina o sperma. Questa serie di condotti costituisce, nel suo insieme, le *vie spermatiche*. Lo **sperma** o **seme** o **liquido seminale** è il liquido che viene emesso al momento dell'eiaculazione: contiene circa 60 milioni di spermatozoi per mL. Alla sua formazione contribuiscono i prodotti di secrezione immessi nelle vie spermatiche da alcune ghiandole: le *vescichette seminali*, il cui secreto, ricco di fruttosio e di prostaglandine, fornisce agli spermatozoi il "combustibile" per i loro movimenti nelle vie genitali femminili, la *prostata*, situata al di sotto della vescica, il cui secreto, alcalino, contribuisce a neutralizzare l'acidità dell'ambiente vaginale e ad accentuare la mobilità degli spermatozoi, le *ghiandole bulbouretrali*, il cui secreto mucoso ha funzioni lubrificanti. Il **pene** è l'organo erettile che consente la deposizione degli spermatozoi all'interno delle vie genitali femminili. Esso termina con una parte espansa, detta *glande*. La porzione di epidermide che si ripiega a coprire il glande prende il nome di *prepuzio*; questo eccesso di epidermide può essere rimosso per ragioni igieniche o religiose attraverso un intervento chirurgico detto *circoncisione*.

Il pene è costituito da strutture formate da un particolare tipo di tessuto vascolare, il *tessuto erettile*: i *corpi cavernosi* e il *corpo spongioso* (che avvolge l'uretra nella sua porzione che percorre il pene). Il sangue giunge al tessuto erettile attraverso arterie, le cui pareti, a riposo, sono contratte, e defluisce attraverso vene. Al momento dell'eccitazione sessuale, i neuroni del sistema nervoso autonomo secernono *ossido d'azoto*, che causa il rilassamento della muscolatura delle pareti delle arterie, per cui la quantità di sangue che entra nel tessuto erettile aumenta grandemente. La portata delle vene, d'altra parte, non solo non varia, ma a causa del turgore del tessuto erettile causato dall'accumulo di sangue che le comprime, diminuisce, rendendo più difficile il deflusso del sangue. L'accumulo di sangue sotto pressione causa un aumento del volume del pene e la sua erezione.

Regolazione ormonale dell'attività riproduttiva maschile

Lo sviluppo e l'attività degli organi sessuali maschili sono sotto il controllo di diversi ormoni (Tabella 6.6). All'inizio della pubertà, attorno ai 10 anni, l'ipotalamo del maschio inizia a produrre un ormone, il *fattore di rilascio delle gonadotropine* (*GnRH*, *gonadotropin releasing hormone*); esso stimola il lobo anteriore dell'ipofisi a produrre e a rilasciare gli *ormoni gonadotropi* (o *gonadotropine*), rappresentati dall'**ormone follicolo-stimolante** (*FSH*, *follicle stimulating hormone*) e dall'**ormone luteinizante** (*LH*, *luteinizing hormone*).

Questi due ormoni sono prodotti dall'ipofisi sia nel maschio, sia nella femmina, entrambi agiscono sugli organi dell'apparato genitale, ma hanno effetti diversi nei due sessi. I loro nomi riflettono l'effetto di questi ormoni nella donna.

•• TABELLA 6.6 Controllo ormonale dell'attività riproduttiva maschile

Ghiandola endocrina	Ormone	Principali organi bersaglio	Principali effetti
Ipotalamo	Fattore di rilascio delle gonadotropine	Lobo anteriore dell'ipofisi	Stimola la secrezione di ormone follicolo-stimolante (FSH) e di ormone luteinizante (LH)

	Puro	ormone interzionale (s)	
Lobo anteriore dell'ipofisi	Ormone follicolo-stimolante (FSH)	Testicoli (cellule di Sertoli)	Stimola lo sviluppo dei tubuli seminiferi e la spermatogenesi
	Ormone luteinizzante (LH)	Testicoli (cellule interstiziali)	Stimola la secrezione di testosterone
Testicoli (cellule interstiziali)	Testosterone	Numerosi	<i>Prima della nascita:</i> stimola lo sviluppo degli organi sessuali e la discesa dei testicoli nello scroto; <i>Alla pubertà:</i> è responsabile della rapida crescita; stimola la comparsa dei caratteri sessuali secondari <i>Nell'adulto:</i> stimola la spermatogenesi, mantiene i caratteri sessuali secondari
Testicoli (cellule di Sertoli)	Inibina	Lobo anteriore dell'ipofisi	Inibisce la secrezione di ormone follicolo-stimolante

L'ormone follicolo-stimolante da un lato stimola lo sviluppo dei tubuli seminiferi e dall'altro agisce sulle cellule di Sertoli stimolandole a secernere la *proteina legante gli androgeni* (*ABP, androgen binding protein*, importante perché concentra gli ormoni androgeni a livello dei tubuli seminiferi) e diverse altre molecole segnale, necessarie per la spermatogenesi. Le funzioni delle cellule del Sertoli sono sintetizzate nella Tabella 6.7. L'ormone luteinizzante stimola invece le **cellule interstiziali** o **cellule di Leydig**, a produrre l'ormone steroideo **testosterone**, che è il principale **ormone sessuale maschile** o **ormone androgeno**³⁵. Il testosterone è necessario affinché si svolga la spermatogenesi e determina un ampio ventaglio di effetti indicati nella Tabella 6.6, tra cui la comparsa dei caratteri sessuali secondari.

³⁵ Il testicolo non è il solo organo in grado di produrre testosterone. Sia nel maschio che nella femmina, questo composto, sia pure in piccole quantità, è prodotto anche dalle ghiandole surrenali.

• TABELLA 6.7 Caratteristiche funzionali delle cellule del Sertoli

- Sono stimolate dall'ormone follicolo-stimolante (FSH)
- Secernono il liquido che riempie il lume dei tubuli seminiferi, che assicura lo sviluppo e il trasporto degli spermatozoi
- Forniscono il nutrimento per lo sviluppo degli spermatozoi
- Secernono fattori che stimolano la spermatogenesi
- Secernono la proteina legante gli androgeni nel lume dei tubuli seminiferi
- Secernono inibina

La produzione degli ormoni sessuali è controllata attraverso meccanismi di *feedback negativo*:

- elevati livelli di testosterone agiscono:
 - sull'ipotalamo, facendo diminuire la secrezione di fattore di rilascio delle gonadotropine e ciò, a sua volta, determina una riduzione della produzione di gonadotropine da parte dell'ipofisi,
 - sull'ipofisi bloccando l'effetto del fattore di rilascio sulla sintesi e riducendo la secrezione di ormone luteinizzante: le cellule interstiziali del testicolo sono quindi meno stimolate e la produzione di testosterone diminuisce;
- elevati livelli di ormone follicolo-stimolante stimolano le cellule di Sertoli a produrre un ormone, la *inibina*, che, agendo sull'ipofisi, rallenta la sintesi dell'ormone follicolo-stimolante stesso.

Apparato genitale femminile

L'apparato genitale femminile comprende (Fig. 6.43):

- le *gonadi femminili*, dette *ovaie* (o *ovaia*), poste nella cavità pelvica, che producono i gameti femminili (cellule uovo) e svolgono la funzione di ghiandole endocrine;
- le *tube uterine* (o *ovidotti*), canali che conducono all'utero;

- l'*utero*, organo muscolare cavo, all'interno del quale avviene la crescita dell'embrione e del feto in caso di fecondazione;
- la *vagina*, che mette in comunicazione l'utero con l'esterno, che accoglie il pene al momento dell'atto sessuale ed è percorsa dal feto al momento del parto;
- la *vulva*, formata dalle *grandi* e dalle *piccole labbra*, che rappresentano gli *organi genitali esterni femminili*.

Ovaia e ciclo ovarico

Le **ovaia** (gonadi femminili) sono due organi della forma e delle dimensioni di una mandorla, situati ai lati della cavità pelvica e rivestiti dal peritoneo. Esse sono costituite da tessuto connettivo nel quale sono immerse cellule uovo e cellule deputate alla protezione e al nutrimento delle cellule uovo stesse. Il processo di maturazione delle cellule uovo prende il nome di **oogenesi** (o **ovogenesi**). A differenza della spermatogenesi, che una volta iniziata, prosegue ininterrotta, l'ovogenesi avviene in modo discontinuo. Inoltre le sue tappe sono regolate da una complessa rete di controlli ormonali, coordinati dagli ormoni prodotti dall'ipotalamo, che determina variazioni cicliche nei livelli dei diversi ormoni sessuali femminili.

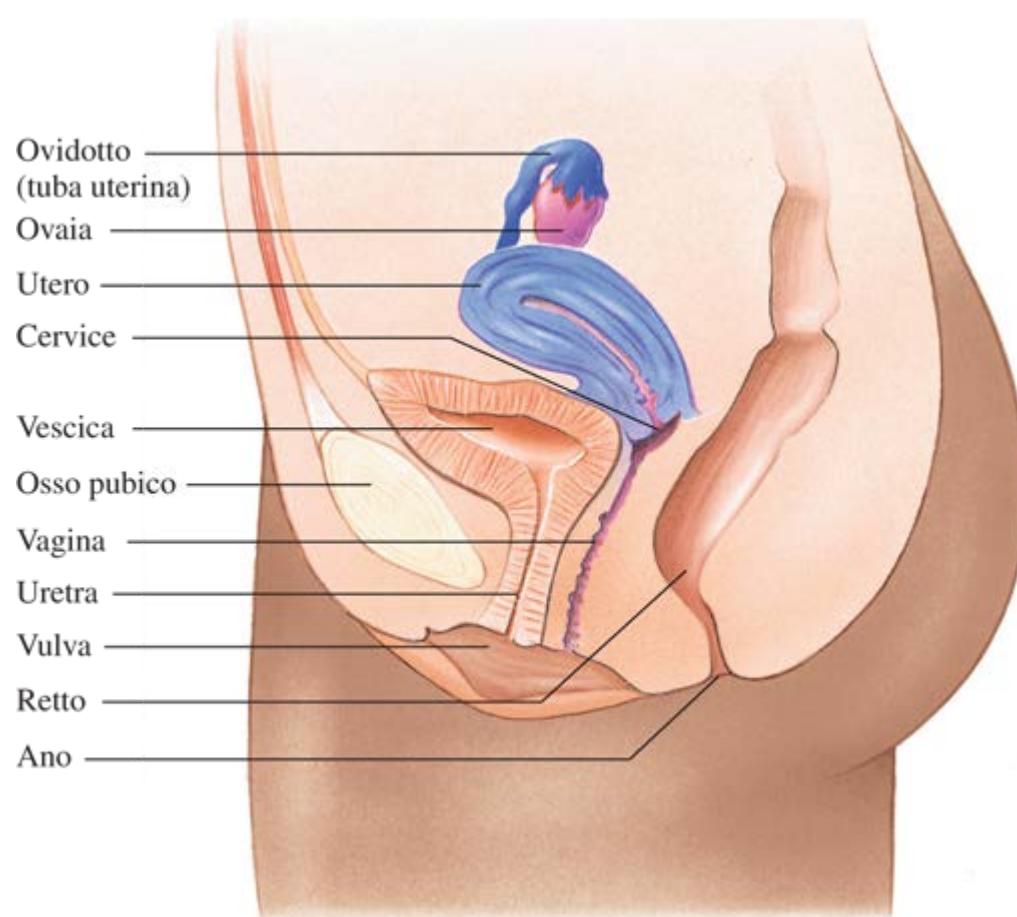


FIGURA 6.43 Apparato genitale femminile.

Nelle ovaia di un embrione di sesso femminile sono presenti cellule germinali, chiamate *oogoni* (o *ovogoni*), dotate un corredo cromosomico diploide: esse si moltiplicano per mitosi solo durante i primi mesi della vita fetale. Nella donna, come in tutti i mammiferi e negli uccelli, l'ovogenesi inizia prima della nascita e comporta l'arresto della moltiplicazione degli ovogoni, la crescita delle loro dimensioni e la loro trasformazione in *ovociti di I ordine* (o *ovociti primari*), dotati di un corredo cromosomico diploide. In una donna, quindi, il numero di ovociti, al momento della nascita, risulta già definito. Gli ovociti si trovano circondati da un guscio di cellule strettamente accostate le une alle altre, le *cellule follicolari*. Gli ovociti primari, circondati dalle cellule follicolari, costituiscono un *follicolo primario*. Prima della nascita, gli ovociti primari entrano nella profase della prima divisione meiotica (§ 2.7.2.), bloccandosi allo stadio di diplotene. Essi rimangono in questa condizione fino a quando, con l'inizio della pubertà, l'ovogenesi a carico di alcuni di essi riprende.

Con l'inizio della pubertà (attorno ai 12-15 anni) e fino all'instaurarsi della *menopausa* (o *climaterio*, tra i 40 ed i 50 anni), si svolge ciclicamente una serie di eventi della durata di 28 giorni circa, caratterizzati:

- da un lato dal completamento dell'ovogenesi a carico di un ovocito, il cui follicolo va incontro ad un processo di *maturazione* e che culmina con la liberazione di una cellula uovo da parte dell'ovaio (ovulazione)³⁶;
- dall'altro da una serie di modificazioni a carico dell'utero che si prepara ad accogliere lo zigote in caso di fecondazione e che lo riporta allo stato iniziale qualora la fecondazione non avvenga.

³⁶ Nella specie umana talora possono giungere a maturazione due o più follicoli ovarici. Le due cellule uovo possono venir fecondate da due spermatozoi, formando due zigoti, che danno origine a due gemelli. Questi gemelli, derivati dalla simultanea fecondazione di due o più

cellule uovo sono detti **gemelli dizigotici** (perché derivati da due zigoti), o **gemelli falsi**, o **gemelli fraterni** (§ 4.2.3). I gemelli possono però derivare anche da un fenomeno diverso, cioè dalla divisione in due o più parti di un singolo embrione, derivato da una singola cellula uovo fecondata da uno spermatozoo, ai primissimi stadi di sviluppo. Questi gemelli sono detti **gemelli monozigotici** (perché derivati da un unico zigote), o **gemelli veri**, o **gemelli identici** (perché dotati di un patrimonio genetico identico), o **gemelli monocoriali** (perché hanno in comune gli stessi annessi embrionali, § 4.2.3).

I fenomeni a carico dell'ovaio costituiscono il cosiddetto *ciclo ovarico*, quelli a carico dell'utero, il *ciclo uterino* o *ciclo mestruale*. Il ciclo ovarico è sotto controllo ormonale dell'ipofisi (a sua volta regolata dall'ipotalamo) e controlla il ciclo uterino attraverso la propria attività endocrina.

Lo stimolo all'inizio del ciclo ovarico ha origine dall'ipotalamo: durante i primi cinque giorni del ciclo, esso produce il *fattore di rilascio delle gonadotropine* (*GnRH gonadotropin releasing factor*, lo stesso già incontrato nel caso del controllo della funzione sessuale nel maschio), che, agendo sull'ipofisi, la stimola a secernere l'**ormone follicolo-stimolante (FSH, follicle stimulating hormone)** e l'**ormone luteinizante (LH, luteinizing hormone)** (Tabella 6.8 e Fig. 6.46). L'FSH stimola alcuni follicoli primari ad iniziare la maturazione (Fig. 6.44): le cellule follicolari cominciano a moltiplicarsi formando più strati attorno all'ovocita e a produrre **estrogeni**, in particolare **estradiolo**, ormoni sessuali femminili. La moltiplicazione delle cellule follicolari dà origine alla cosiddetta *granulosa*, mentre le cellule del tessuto connettivo circostante si differenziano formando uno strato di *cellule della teca*. Lo strato di cellule follicolari più vicino all'ovocita prende il nome di *corona radiata*. Dopo la prima settimana, normalmente un solo follicolo continua il proprio sviluppo e le cellule della sua granulosa divengono sensibili anche all'ormone luteinizante. L'aumento degli estrogeni nel sangue agisce sull'ipofisi con un meccanismo di *feed-back* negativo, inibendo la secrezione di FSH e di LH; le cellule della granulosa, inoltre, secernono l'ormone *inibina*, che inibisce la secrezione di FSH. Nello spessore della granulosa inizia a formarsi una piccola cavità ripiena di liquido (*liquor folliculi*), prodotto dalle cellule follicolari e ricco di ormoni sessuali femminili. L'ovocita risulta separato dalle cellule della corona radiata da una membrana formata da glicoproteine, chiamata *zona pellucida* nei mammiferi e *membrana vitellina* in tutti gli altri animali. Ovocita e corona radiata sporgono all'interno della cavità del follicolo formando il cosiddetto *cumulo ooforo*. A questo stadio il follicolo viene chiamato *follicolo di Graaf*.

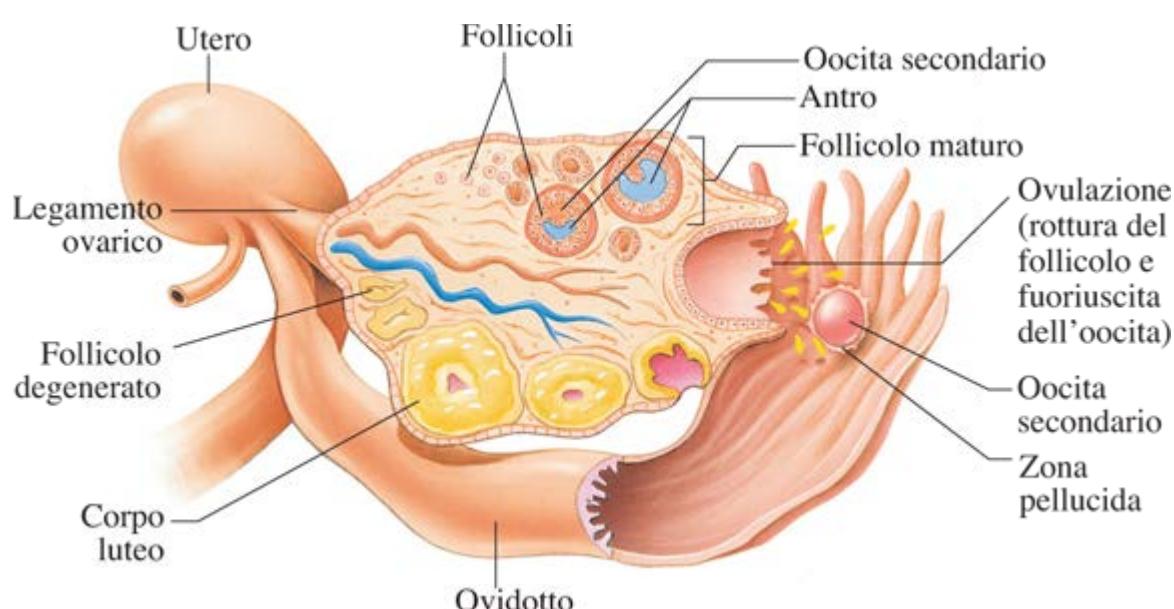


FIGURA 6.44 Rappresentazione schematica del ciclo ovarico. La figura è arbitraria, perché i diversi stadi di sviluppo del follicolo e del corpo luteo non sono presenti contemporaneamente nell'ovaio.

•• TABELLA 6.8 Controllo ormonale dell'attività riproduttiva femminile

Ghiandola endocrina	Ormone	Principali organi bersaglio	Principali effetti
Ipotalamo	Fattore di rilascio delle gonadotropine	Lobo anteriore dell'ipofisi	Stimola la secrezione di ormone follicolo-stimolante (FSH) e di ormone luteinizante (LH)
Lobo anteriore dell'ipofisi	Ormone follicolo-stimolante (FSH)	Ovaio	Stimola lo sviluppo dei follicoli e la produzione di estrogeni
	Ormone luteinizante (LH)	Ovaio	Stimola l'ovulazione, la formazione del corpo luteo e la produzione di progesterone
	Prolattina	Mammella	Stimola la produzione di latte

			(dopo che la mammella è stata preparata da estrogeni e progesterone)
Lobo posteriore dell'ipofisi	Ossitocina	Utero	Stimola la contrazione del miometrio e la produzione di prostaglandine
		Mammella	Stimola la progressione del latte nei dotti galattofori
Ovaio (cellule della granulosa del follicolo e corpo luteo)	Estrogeni (estradiolo)	Numerosi	<i>Alla pubertà:</i> stimolano la crescita degli organi sessuali e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari (sviluppo del seno, ampliamento della regione pelvica, distribuzione del tessuto adiposo) <i>Nell'adulto:</i> stimolano la proliferazione dell'endometrio in preparazione alla gravidanza; rendono più fluido il muco cervicale
Ovaio (corpo luteo)	Progesterone	Utero	Stimola l'endometrio alla secrezione in preparazione alla gravidanza
Ovaio (cellule della granulosa e corpo luteo)	Inibina	Lobo anteriore dell'ipofisi	Inibisce la secrezione di ormone follicolo-stimolante

In seguito all'attività endocrina del follicolo, il livello degli estrogeni nel sangue aumenta rapidamente e raggiunge un massimo poco prima dell'ovulazione. L'alto livello di questi ormoni stimola la produzione di LH da parte dell'ipofisi: questo ormone, a sua volta, stimola la maturazione finale del follicolo e l'ovulazione. Appena prima dell'ovulazione, l'ovocito di I ordine completa la prima divisione meiotica (iniziata durante la vita fetale, prima della nascita), dando origine a due cellule aploidi. Ma, a differenza di quanto avviene nella spermatogenesi, le due cellule prodotte in questo caso sono di dimensioni diverse: una, che conserva praticamente tutto il citoplasma dell'ovocito di I ordine, è l'*ovocito di II ordine*, l'altra, con pochissimo citoplasma, è il *I globulo polare*, che eventualmente si divide in due piccolissime cellule aploidi (*globuli polari*), destinate a degenerare. L'ovocito di II ordine inizia la seconda divisione meiotica e si arresta alla metafase di questa divisione.

Man mano che si sviluppa, il follicolo aumenta di dimensioni e preme sulla parete dell'ovaio, che, al momento dell'ovulazione, sotto lo stimolo dell'ormone luteinizante prodotto dall'ipofisi, si rompe, permettendo la fuoriuscita della cellula uovo (sotto forma di ovocito di II ordine, arrestato in metafase), circondato dalla zona pellucida (che protegge la cellula uovo dalla fecondazione da parte di spermatozoi di specie diversa) e dalle cellule della corona radiata. Esso è immesso nella cavità peritoneale, ma è raccolto dall'ovidotto, nel quale, eventualmente, avviene la fecondazione. Se ciò accade, l'ovocito di II ordine (fecondato) completa la seconda divisione meiotica dando nuovamente origine ad una cellula di piccolissime dimensioni – il *II globulo polare*, aploide e destinato a degenerare – e allo *zigote*. Se invece la fecondazione non avviene, l'ovocito di II ordine degenera, senza completare la meiosi.

In sintesi, quindi, l'ovogenesi inizia durante la vita fetale, si arresta prima della nascita, riprende a partire dalla pubertà e produce, per ogni ovocito primario, una singola cellula in grado di essere fecondata. Sotto questo aspetto, quindi, l'ovogenesi differisce dalla spermatogenesi, nella quale invece da ogni spermatogonio hanno origine quattro spermatozoi, tutti in grado di fecondare una cellula uovo.

Subito dopo l'ovulazione, l'LH stimola la trasformazione in *corpo luteo* della parte del follicolo rimasta nell'ovaio. Il corpo luteo è una ghiandola endocrina temporanea che produce ormoni sessuali femminili, soprattutto **progesterone** e in misura minore estrogeni. Gli alti livelli ematici di estrogeni e di progesterone, legati all'attività endocrina del corpo luteo, inibiscono a livello dell'ipotalamo la produzione di fattore di rilascio delle gonadotropine e a livello dell'ipofisi la secrezione delle gonadotropine (FSH e LH) stesse. L'abbassamento dei livelli di queste ultime rende impossibile l'inizio della maturazione di nuovi follicoli. Dopo circa otto giorni dall'ovulazione, se non è intervenuta la fecondazione (accompagnata dalle modificazioni ormonali legate all'attività endocrina dell'embrione), l'abbassamento dell'LH induce l'inizio della degenerazione del corpo luteo, che si trasforma nel cosiddetto *corpus albicans* e che cessa completamente la produzione di ormoni dopo 14 giorni dall'ovulazione.

Nel ciclo ovarico quindi si distinguono due fasi:

- la prima, detta *fase preovulatoria* o *fase follicolare*, caratterizzata dall'attività endocrina del follicolo: ha la durata di 14 giorni circa;
- la seconda, detta *fase postovulatoria* o *fase luteinica*, caratterizzata dall'attività endocrina del corpo luteo: ha la durata di 14 giorni.

Ovidotti

Gli **ovidotti**, o **tube uterine**, o **tube di Falloppio**, sono due condotti a forma di imbuto molto allungato che si aprono con una estremità sfrangiata nella cavità peritoneale in corrispondenza delle ovaie e sboccano agli angoli superiori dell'utero (Fig. 6.45). L'epitelio che ne riveste il lume è dotato di ciglia, i cui movimenti favoriscono la migrazione dell'ovocito verso la cavità uterina. La fecondazione avviene all'interno dell'ovidotto³⁷.

³⁷ Può accadere che processi infettivi o infiammatori causino la chiusura delle tube, rendendo impossibile la fecondazione e causando quindi **sterilità**. In altri casi, la parziale otturazione delle tube o alterazioni nella loro motilità possono impedire che l'ovocito, pur venendo fecondato e dando origine ad un embrione, riesca a raggiungere l'utero. Si verifica allora una *gravidanza extrauterina* o *gravidanza tubarica*, che mette in pericolo la vita della donna se non si interviene tempestivamente con un intervento chirurgico.

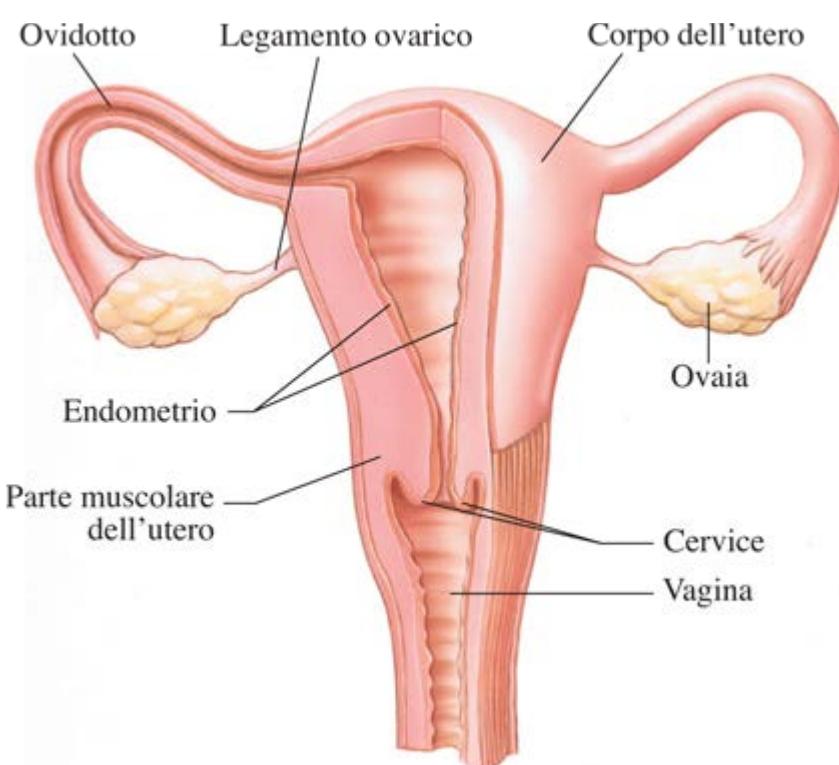


FIGURA 6.45 Visione frontale dell'apparato riproduttivo femminile. Parte delle pareti dell'utero e di una delle tube è stata rimossa per evidenziarne la struttura interna.

Utero e ciclo mestruale

L'utero è un organo muscolare cavo, grossolanamente a forma di pera, delle dimensioni di un pugno, situato nella parte centrale della cavità pelvica e rivestito dal peritoneo su buona parte della sua superficie esterna. Esso possiede una spessa parete muscolare liscia, detta **miometrio**. La cavità uterina, di forma grosso modo triangolare, è rivestita da un epitelio ricco di ghiandole, detto **endometrio**. La porzione inferiore dell'utero, più stretta, costituisce il *collo dell'utero* (o *cervice*): esso sporge leggermente nella vagina ed è percorso da un condotto che mette in comunicazione la cavità uterina con la vagina. Questo condotto è normalmente chiuso da un tappo di muco.

L'utero va incontro a notevoli modificazioni sia in relazione al ciclo ovarico, sia in caso di gravidanza. L'ovaio, grazie alle funzioni endocrine del follicolo e del corpo luteo (a loro volta regolate dall'ipotalamo attraverso l'ipofisi), regola il **ciclo mestruale**, che consiste in una serie di eventi con una cadenza media di 28 giorni, che preparano l'apparato riproduttivo ed in particolare l'utero ad una eventuale gravidanza. Nella donna, i cicli mestrali si susseguono dalla pubertà fino alla menopausa, interrompendosi in caso di gravidanza. Le prime due settimane del ciclo mestruale (Fig. 6.46) corrispondono alla *fase preovulatoria* del ciclo ovarico e costituiscono la *fase follicolare* del ciclo mestruale. Si considera come primo giorno del ciclo quello in cui iniziano le **mestruazioni**, cioè l'espulsione, attraverso la vagina, di sangue e di tessuto endometriale. L'ovulazione avviene circa al quattordicesimo giorno del ciclo; ad essa fa seguito, nelle due settimane successive, la *fase postovulatoria* (o *fase luteinica*). Durante la fase preovulatoria, sotto l'effetto degli estrogeni, le cellule dell'endometrio proliferano, per cui la mucosa aumenta di spessore, le ghiandole dell'endometrio si approfondiscono e si sviluppano nuove arteriole che riforniscono di sangue l'endometrio: l'insieme di questi processi prende il nome di *fase proliferativa* del ciclo. Contemporaneamente, a livello del collo dell'utero viene prodotto un muco più fluido e alcalino.

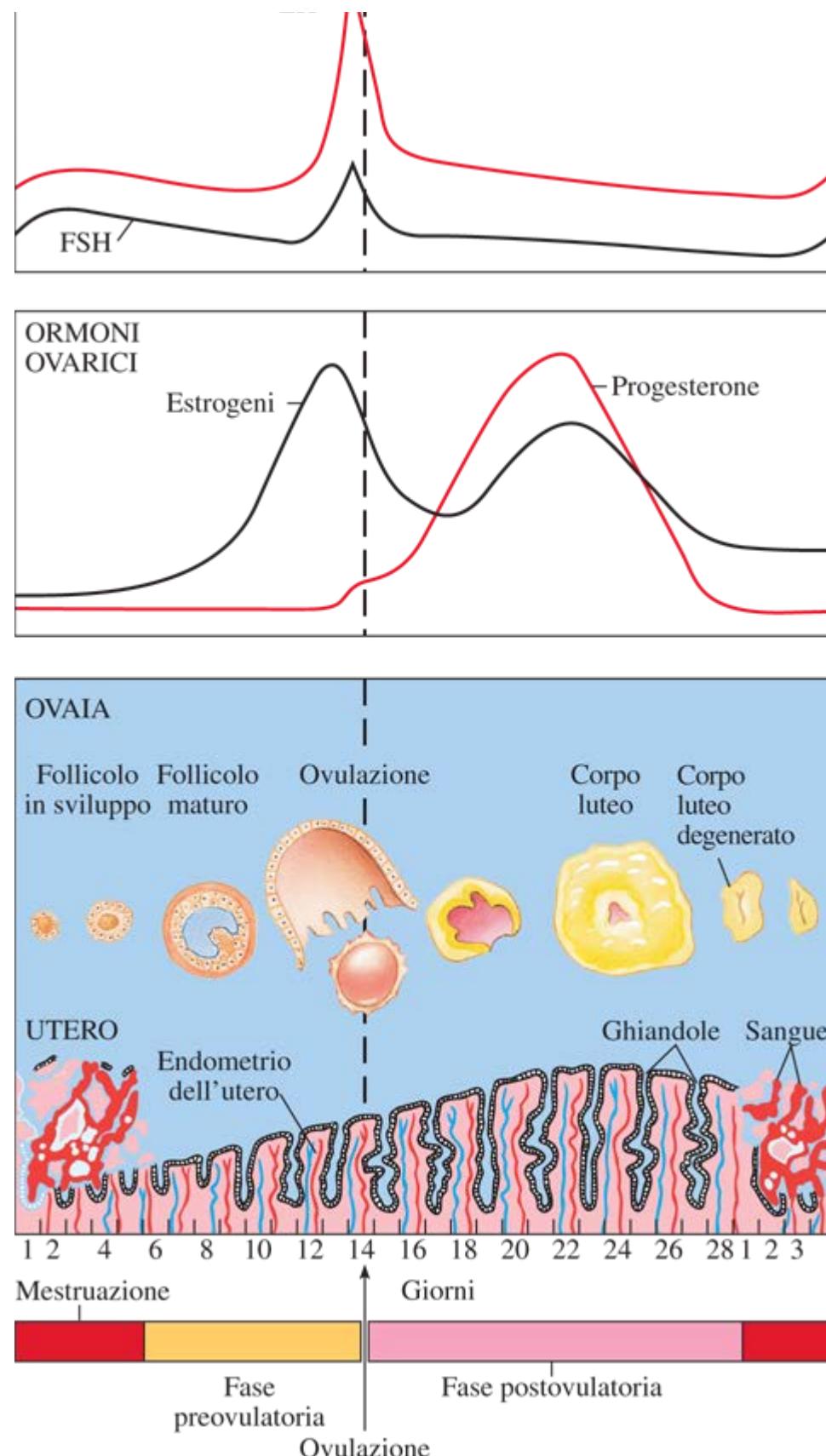


FIGURA 6.46 Variazioni ormonali, ciclo ovarico e ciclo uterino.

Subito dopo l'ovulazione, per effetto combinato degli estrogeni e del progesterone, l'endometrio raggiunge il massimo spessore e le sue ghiandole secernono un fluido ricco di sostanze nutritizie (*fase secretiva* del ciclo): è pronto ad accogliere l'uovo fecondato. Se la fecondazione non avviene, il calo dei livelli di estrogeni e di progesterone (legato al declino dell'attività endocrina del corpo luteo) finisce col causare l'occlusione delle arteriole dell'endometrio: ciò priva di rifornimento di ossigeno le cellule e causa lo sfaldamento dell'endometrio stesso, dando origine alle mestruazioni.

Fecondazione e inizio della gravidanza

La cellula uovo, dopo l'ovulazione, rimane fecondabile per circa 24 ore. Gli spermatozoi, d'altra parte, subito dopo l'eiaculazione, non sono in grado di fecondare la cellula uovo: essi devono soggiornare per alcune ore all'interno delle vie genitali femminili, periodo durante il quale si verifica il fenomeno della *capacitazione*. Gli spermatozoi risalgono le vie genitali femminili e raggiungono il terzo superiore delle tube, dove di solito avviene la **fecondazione**, cioè la fusione tra la cellula uovo e uno spermatozoo. Molti spermatozoi circondano la cellula uovo, ma uno solo, andando incontro alla *reazione acrosomiale*, che, grazie agli enzimi idrolitici dell'acrosoma, gli consente di perforare la membrana pellucida, penetra nella cellula uovo. In realtà ciò che penetra nell'uovo è la testa dello spermatozoo (contenente il nucleo), mentre il flagello ed il colletto rimangono all'esterno e degenerano. La penetrazione dello spermatozoo scatena, nella membrana della cellula uovo, la cosiddetta *reazione corticale*, che impedisce la penetrazione di altri spermatozoi, stimola la cellula uovo a completare la meiosi e ad espellere il secondo globulo polare. A questo punto i due nuclei (quello della cellula uovo, ora chiamato *pronucleo femminile*, e quello dello spermatozoo, ora chiamato *pronucleo maschile*, entrambi aploidi) sono pronti a fondersi, ricostituendo così il corredo cromosomico diploide tipico della specie. La cellula uovo fecondata prende ora il nome di **zigote**.

Lo zigote inizia lo sviluppo dividendosi ripetutamente e formando due, quattro, otto, sedici cellule (dette *blastomeric*), e così via. Il processo è detto *segmentazione*. La successione delle divisioni cellulari è molto rapida, per cui le cellule non si accrescono dopo ogni divisione e di conseguenza il rapporto citoplasma/nucleo diminuisce (aumenta il numero delle cellule, ma il volume dell'embrione rimane sostanzialmente costante). Dopo quattro o cinque cicli di divisione, l'embrione assume l'aspetto di una piccola mora, ed è appunto detto *morula*. L'embrione impiega alcuni giorni a percorrere la tuba e penetra nell'utero quando ha raggiunto lo stadio di morula. Esso rimane ancora due o tre giorni fluttuante nella cavità uterina: in questo periodo al suo interno comincia a crearsi una cavità ripiena di liquido nella quale sporge una piccola massa di cellule che prende il nome di *nodo embrionale*, mentre la parete della vescicola prende il nome di *trofoblasto*. A questo stadio l'embrione è detto **blastocisti** (Fig. 6.47).

Grazie a particolari enzimi prodotti dalle cellule del trofoblasto, che digeriscono le cellule della mucosa uterina, la blastocisti si annida nella mucosa; le cellule del tessuto connettivo dell'utero, reagiscono formando attorno all'embrione una capsula, detta *decidua*. L'annidamento si verifica circa una settimana dopo la fecondazione (Fig. 6.81).

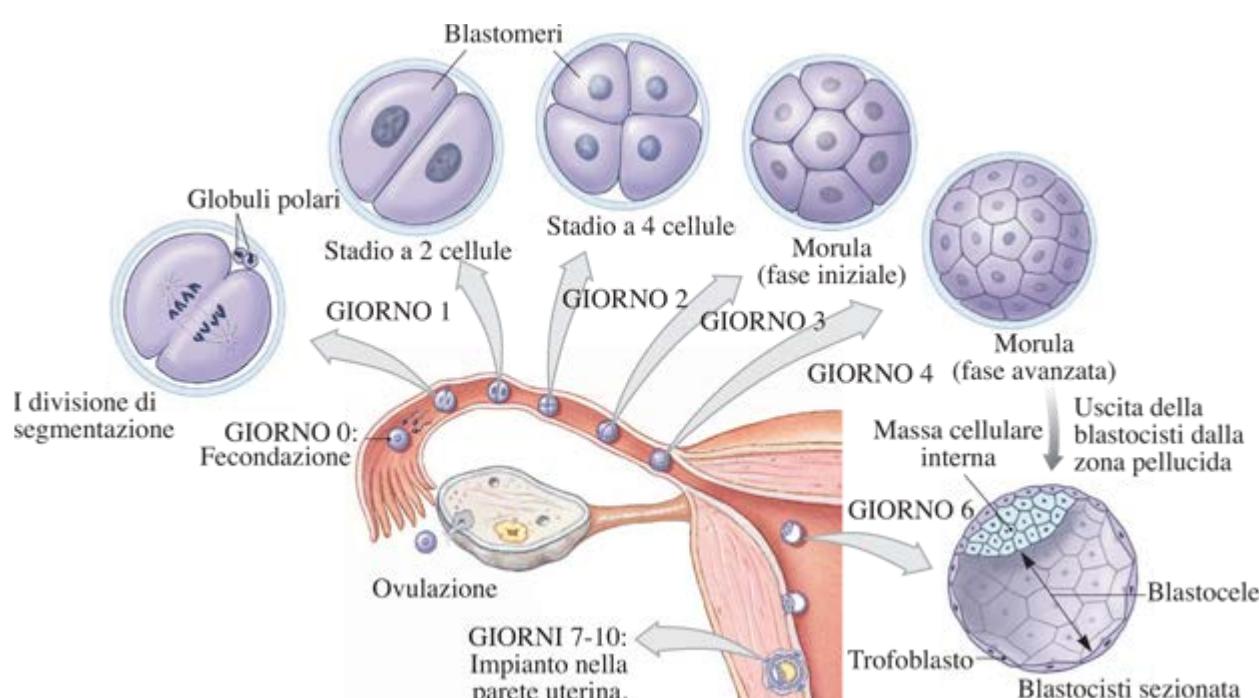


FIGURA 6.47 Fecondazione, inizio dello sviluppo dell'embrione, migrazione nell'utero e annidamento nella mucosa uterina. La figura è arbitraria, perché le varie fasi rappresentate si verificano in momenti successivi.

Durante l'annidamento, il trofoblasto si trasforma in **corion**, dal quale si sviluppano delle estroflessioni, dette **villi coriali**. Il corion, oltre a permettere all'embrione di prelevare materiale nutritizio dall'utero, è anche una ghiandola endocrina, che secerne un ormone, la *gonadotropina corionica (human chorionic gonadotropin, HCG)*³⁸, che si sostituisce all'ormone luteinizante (non più prodotto dall'ipofisi materna in questa fase del ciclo mestruale) nel mantenere attivo il corpo luteo, che quindi non va incontro a degenerazione, ma continua a produrre progesterone ed estrogeni, necessari per la prosecuzione della gravidanza. Gli elevati livelli di questi ormoni, inoltre, inibendo l'attività dell'ipofisi, impediscono, durante tutta la gravidanza, che inizi la maturazione di nuovi follicoli e che si svolgano i normali cicli mestruali.

Il corion, nella zona discoidale rivolta verso la parete uterina, dà origine alla parte embrionale della **placenta**, mentre dalla decidua se ne sviluppa la parte materna. La placenta è l'organo deputato agli scambi tra la madre e il feto e svolge anche una funzione endocrina: quando infatti, dopo circa tre mesi, il corpo luteo degenera, la sua funzione viene assunta dalla placenta. Gli estrogeni stimolano lo sviluppo del miometrio, le cui contrazioni saranno necessarie per l'espulsione del feto al momento del parto; il progesterone inibisce le contrazioni uterine, impedendo che il feto venga espulso prematuramente.

³⁸ Questo ormone passa nel sangue, viene filtrato dal rene e si ritrova nelle urine. I **test di gravidanza** si basano sulla rilevazione di questo ormone nelle urine.

Parto e allattamento

La **gravidanza (o gestazione)** umana, durante la quale avviene lo sviluppo del feto, richiede in media 266 giorni (38 settimane, ossia circa 9 mesi)³⁹. Gli elevati livelli di estrogeni che caratterizzano la parte finale della gravidanza non solo causano l'aumento della muscolatura dell'utero, ma la stimolano a produrre i recettori per l'**ossitocina**, ormone secreto dal lobo posteriore dell'ipofisi al termine della gravidanza, che stimola le contrazioni uterine. La dilatazione dell'utero causata dalla crescita del feto, unitamente all'effetto dell'ossitocina e delle elevate quantità di estrogeni, stimola l'instaurarsi di contrazioni involontarie della muscolatura uterina che,

inizialmente, causano la dilatazione del collo dell'utero, la cui apertura si dilata gradualmente, fino a raggiungere un diametro di circa 10 centimetri. A questo stadio, l'amnios (§ 6.5.3) si rompe e si verifica la fuoriuscita del liquido amniotico (“rottura delle acque”). Le contrazioni dell'utero diventano man mano più intense e più frequenti e spingono il feto attraverso il collo dell'utero e la vagina. Le contrazioni volontarie della parete addominale concorrono in questa fase all'espulsione del feto. Questo è ancora collegato alla placenta (rimasta nell'utero) attraverso il cordone ombelicale. Quando la maggior parte del sangue fetale è defluita dalla placenta, il cordone ombelicale viene reciso (il moncone del cordone in pochi giorni si dissecca e la cicatrice che ne rimane costituisce l'ombelico). Nel giro di pochi minuti dalla nascita del feto, la placenta e le membrane fetalì vengono espulse, insieme al rivestimento interno dell'utero. La contrazione della muscolatura uterina, che segue l'espulsione del feto, comprime i vasi che rifornivano di sangue la placenta e la mucosa uterina, impedendo che si verifichino emorragie irrefrenabili.

³⁹ Non sempre è possibile stabilire con certezza il momento della fecondazione. Per questo motivo si usa calcolare la durata della gravidanza a partire dalla data dell'ultima mestruazione: in questo caso il termine della gravidanza viene atteso dopo 280 giorni (40 settimane).

Le **mammelle** sono due ghiandole costituite da 15-20 lobi, formati da “grappoli” di cellule ghiandolari, dai quali originano piccoli condotti (*dotti galatofori*), che confluiscono e sboccano all'esterno in corrispondenza di una porzione rilevata, il *capezzolo*. Le ghiandole mammarie iniziano a svilupparsi alla pubertà; durante la gravidanza, sotto lo stimolo combinato di estrogeni e progesterone, si sviluppano ulteriormente, aumentando di dimensioni. Dopo il parto, l'ormone **prolattina**, secreto dal lobo anteriore dell'ipofisi, stimola la secrezione della ghiandola mammaria. Il secreto iniziale, ricco di proteine e di lattosio, e povero di grassi, è detto *colostro*. La suzione da parte del neonato genera impulsi nervosi che stimolano la liberazione di **ossitocina** da parte dell'ipofisi. Questo ormone da un lato stimola la contrazione delle fibre muscolari dei dotti galatofori favorendo la fuoriuscita del latte, dall'altro, agendo sulla muscolatura dell'utero, favorisce il ripristino fisiologico dell'utero stesso.

6.1.7 • Il sistema nervoso

In tutti gli animali (ad eccezione delle spugne), la capacità di ricevere ed elaborare stimoli sia interni all'organismo, sia esterni ad esso, e di generare risposte mirate alla sopravvivenza dell'organismo, dipende da una rete di cellule specializzate (i neuroni) capaci di trasmettere segnali elettrici, che costituisce il **sistema nervoso**. Nel corso dell'evoluzione, la complessità di questi sistemi è andata gradualmente aumentando per il sommarsi di diversi fenomeni:

- aumento del *numero* dei neuroni;
- raggruppamento dei neuroni a formare dapprima *gangli* e successivamente il *cervello* e dei loro assoni a formare *nervi*;
- *specializzazione della funzione* di singoli neuroni (ad esempio differenziazione tra neuroni sensitivi e neuroni motori) o gruppi di neuroni;
- aumento del numero di *neuroni associativi*, cioè di neuroni che collegano fra loro neuroni specializzati, integrandone le funzioni;
- formazione della testa (*cefalizzazione*), cioè concentrazione degli organi di senso (olfatto, vista) nella porzione anteriore del corpo, in vicinanza dei raggruppamenti di neuroni che costituiscono i gangli o l'encefalo.

Mentre negli animali meno evoluti il sistema nervoso si presenta disperso con gangli posti in punti diversi dell'organismo, nei vertebrati compare una netta distinzione tra sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) e sistema nervoso periferico. Con il procedere dell'evoluzione, la complessità dell'encefalo è andata aumentando e i rapporti tra le dimensioni delle sue parti sono andate modificandosi: nei pesci e negli anfibi la porzione preponderante dell'encefalo è il mesencefalo (che riceve ed integra le informazioni sensoriali, generando le risposte motorie) collegato ai bulbi olfattivi e ai lobi ottici, mentre il talamo è il centro di smistamento dei segnali motori e sensoriali (con l'eccezione di quelli olfattivi). In questi organismi, la principale componente del telencefalo è rappresentata dai bulbi olfattivi e la principale funzione del cervello è l'elaborazione delle informazioni olfattive.

Nei rettili, uccelli e mammiferi, nell'ipotalamo compare il centro responsabile della regolazione della temperatura corporea. Col procedere dell'evoluzione, si ha un graduale aumento delle dimensioni del telencefalo (cervello) e in alcuni rettili e in tutti i mammiferi compare un tipo di corteccia cerebrale (il *neopallio*), con funzioni associative, di integrazione di funzioni sensoriali e motorie e responsabile di funzioni cognitive come l'apprendimento. Con l'aumentare della complessità delle funzioni, la superficie della corteccia cerebrale aumenta, ripiegandosi in circonvoluzioni, raggiungendo il suo massimo sviluppo nel cervello umano.

Nel sistema nervoso dei vertebrati si distinguono due componenti:

1. **sistema nervoso centrale**, che comprende l'*encefalo* e il *midollo spinale*, con funzioni di controllo centrale, di integrazione ed elaborazione delle informazioni in arrivo e di generazione delle risposte appropriate;
2. **sistema nervoso periferico**, costituito dai recettori sensoriali, dalle fibre nervose che portano le informazioni dalla periferia al sistema nervoso centrale (**fibre afferenti**) e da quelle che portano gli stimoli dal sistema nervoso centrale agli organi effettori (**fibre efferenti**), da gruppi di cellule nervose (**gangli**) che inviano o ricevono stimoli dal sistema nervoso centrale.

Dal punto di vista funzionale, nel sistema nervoso si distinguono due sottosistemi, relativamente indipendenti l'uno dall'altro:

- il **sistema nervoso somatico**, che determina risposte controllate dalla volontà,
- il **sistema nervoso autonomo**, i cui recettori valutano costantemente le caratteristiche dell'ambiente interno dell'organismo e le segnalano ai centri del sistema nervoso centrale, dal quale partono stimoli per gli organi effettori che intervengono annullando gli effetti dei diversi fattori che tenderebbero a modificarlo: in tal modo esso contribuisce al mantenimento dell'**omeostasi**.

È opportuno tornare a rileggere i capoversi iniziali di questo paragrafo dopo aver studiato l'intero paragrafo sul sistema nervoso e quello sulla sua organogenesi (§ 6.5.2).

Sistema nervoso centrale

L'encefalo e il midollo spinale sono formati da tessuti soffici e molto fragili, accolti e protetti in cavità ossee (la teca cranica nel caso dell'encefalo e il canale vertebrale nel caso del midollo spinale) e avvolti da tre strati di tessuto connettivo, chiamati **meningi**, che, procedendo dall'esterno verso l'interno, sono:

- la *dura madre*, lamina connettivale molto resistente, nella quale, nel cranio, sono contenuti grossi seni venosi che raccolgono il sangue venoso che refluiscce dal cervello;
- l'*aracnoide*;
- la *pia madre*, vascolarizzata e situata a ridosso del tessuto cerebrale e del midollo spinale.

Tra l'aracnoide e la pia madre è compreso uno spazio, detto *spazio subaracnideo*, riempito dal **liquido cefalorachidiano** (o **fluido cerebrospinale**) che occupa anche le cavità interne dell'encefalo (*ventricoli cerebrali*) ed il sottile canale che percorre il midollo spinale. Il liquido cefalorachidiano svolge funzioni sia di protezione meccanica, sia di mediazione dello scambio di nutrienti e di prodotti di scarto tra il sangue e l'encefalo.

L'endotelio (§ 2.8.1) dei capillari sanguigni che irrorano il sistema nervoso centrale si presenta particolarmente impermeabile a molti soluti presenti nel plasma, perché tra le cellule endoteliali che li rivestono sono presenti numerose *giunzioni occludenti* (§ 2.6.4); inoltre, i capillari sono circondati dalle terminazioni di cellule della glia (*astrociti*, § 2.8.4). Questa struttura rappresenta un ostacolo agli scambi di molecole tra sangue e tessuto nervoso, che viene indicato con il nome di **barriera emato-encefalica**: salvo che per poche piccole molecole (acqua, ossigeno, anidride carbonica, alcuni farmaci liposolubili), che possono liberamente attraversare la parete dei capillari, il passaggio di molecole tra il sangue e il tessuto nervoso può avvenire solo per azione di meccanismi di trasporto specifici presenti nella membrana delle cellule endoteliali (§ 2.5.3), oppure non si verifica affatto⁴⁰.

⁴⁰ La presenza della barriera emato-encefalica rende impossibile il passaggio entro il sistema nervoso di molti farmaci (ad esempio molti antibiotici), neurotrasmettitori, ecc., che, per tale motivo, non possono essere utilizzati nella terapia delle patologie neurologiche.

Sia l'encefalo che il midollo spinale, dal punto di vista macroscopico, si presentano costituiti da due tipi di sostanza:

1. **sostanza grigia**, prevalentemente formata dai corpi cellulari e dai dendriti dei neuroni (§ 2.8.4),
2. **sostanza bianca**, costituita da fasci di fibre nervose mielinizzate.

Midollo spinale

Il midollo spinale è una struttura sottile e allungata che inizia alla base dell'encefalo, percorre la massima parte del canale midollare della colonna vertebrale e termina in corrispondenza della seconda vertebra lombare. In corrispondenza dello spazio fra ogni coppia di vertebre, dal midollo fuoriescono le radici delle 31 coppie di nervi spinali. Per ogni coppia di nervi, si osserva una coppia di radici anteriori (o ventrali) e una coppia di radici posteriori (o dorsali). In sezione trasversale (Fig. 6.48), il midollo si presenta di forma grossolanamente circolare, con due profonde incisioni disposte in senso antero-posteriore ed un sottile canale centrale. Il canale centrale è circondato da una

zona di sostanza grigia a forma di H: le gambe anteriori e quelle posteriori dell'H sono indicate rispettivamente come *corna anteriori* e *corna posteriori*. La sostanza bianca che circonda la H è formata da assoni mielinizzati raccolti in fasci detti *tratti* o *vie* ascendenti (che portano segnali dal midollo verso l'encefalo) e discendenti (che portano segnali dall'encefalo verso il midollo).

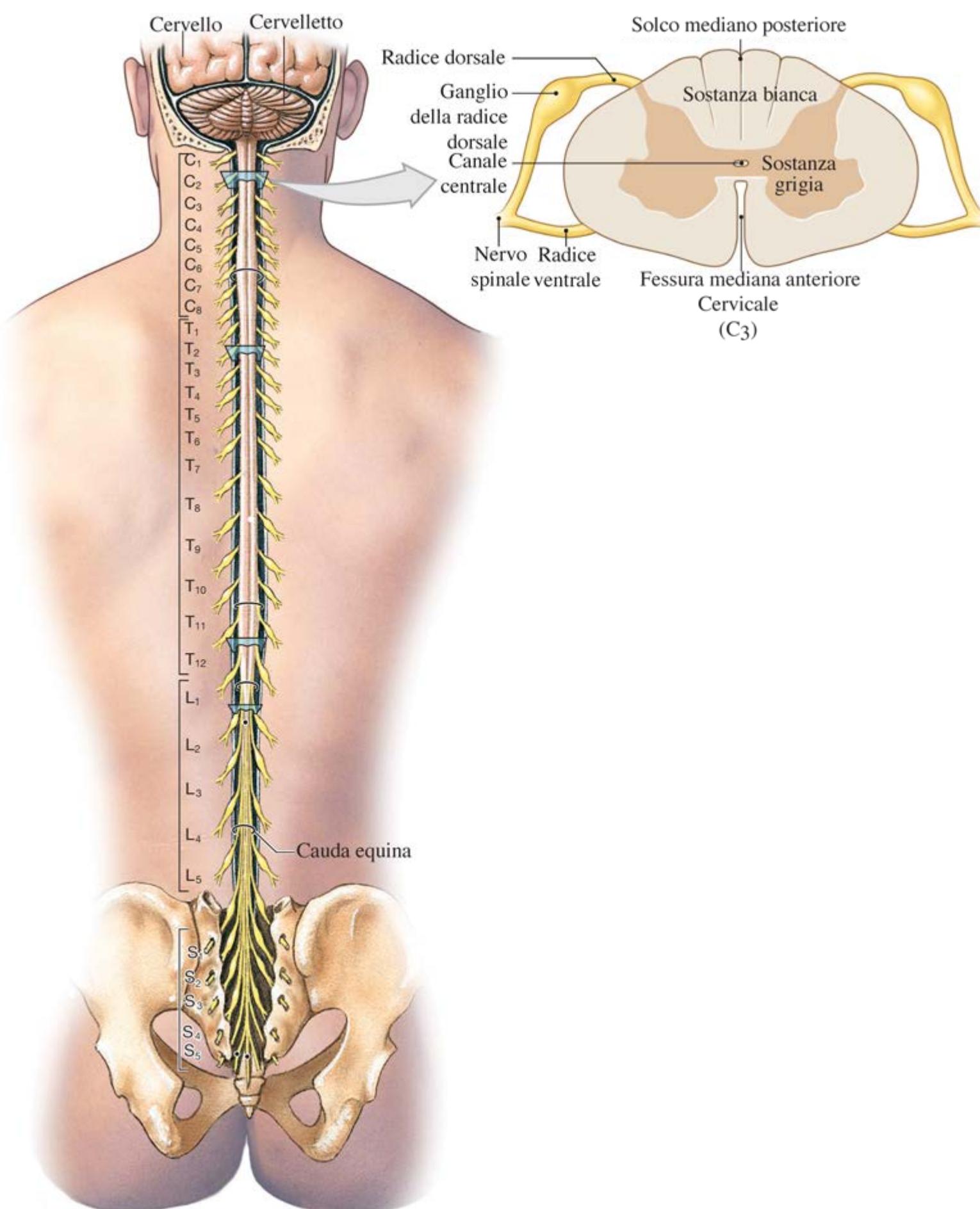


FIGURA 6.48 Il midollo spinale. (a) Veduta posteriore dopo rimozione degli archi vertebrali e della parete posteriore dell'osso sacro: le coppie di nervi spinali che fuoriescono attraverso i fori intervertebrali prendono il nome dalla regione della colonna vertebrale in cui hanno origine e sono indicati con le sigle C_{1...8}, T_{1...12}, L_{1...5}, S_{1...5} e Co₁, dove le lettere indicano rispettivamente Cervicale, Toracico, Lombare, Sacrale e Coccigeo. Il midollo termina in corrispondenza della seconda vertebra lombare, ma i nervi spinali dei rimanenti segmenti lombari, sacrali e coccigei percorrono un tratto del canale vertebrale prima di uscire all'esterno e formano la cosiddetta "coda equina". (b) Sezione trasversale del midollo a livello della terza vertebra cervicale.

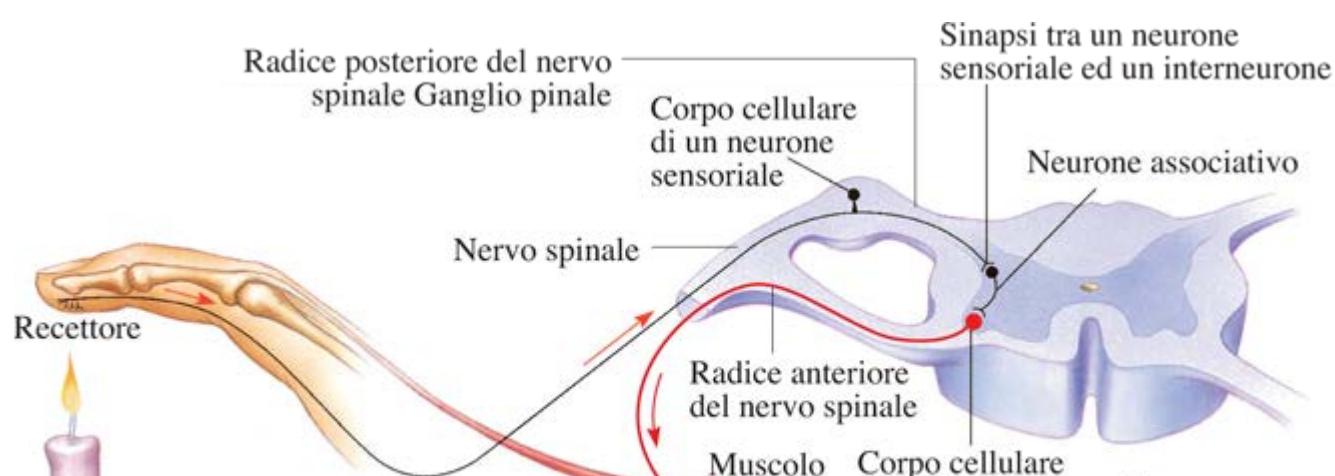




FIGURA 6.49 Il riflesso di ritrazione. Le frecce grigie indicano la direzione in cui si muovono gli impulsi nervosi.

I neuroni presenti nel midollo spinale rappresentano una tappa intermedia fondamentale:

- sia nella trasmissione di segnali dalla periferia all'encefalo;
- sia nella trasmissione di impulsi dall'encefalo agli organi effettori;
- sia nella generazione di attività nervose che si svolgono indipendentemente dall'attività dell'encefalo (*riflessi spinali*).

Ad esempio, nelle corna anteriori si trovano i corpi dei neuroni motori, i cui assoni, entrando a costituire i vari nervi spinali, raggiungono i muscoli volontari (regolandone la contrazione): questi neuroni ricevono impulsi sia dalle zone motrici della corteccia cerebrale (attraverso le vie discendenti che percorrono il midollo), sia da neuroni posti nelle corna posteriori (neuroni associativi), che, a loro volta, ricevono segnali dai neuroni sensoriali (posti nei gangli spinali), i quali, per altro, inviano i loro segnali anche all'encefalo.

È questa situazione che fa sì che il midollo spinale non abbia solo funzioni di tappa intermedia nella trasmissione degli impulsi da e per il cervello, ma che sia anche sede di molte *attività riflesse*. Un **riflesso** è una *risposta motoria* piuttosto costante nella sua esecuzione (e quindi *prevedibile*) e *automatica* (in quanto non richiede un pensiero cosciente e non può essere volontariamente soppressa) che viene prodotta in seguito ad un semplice stimolo sensoriale. Un esempio di riflesso particolarmente semplice è il *riflesso di ritrazione*, la cui realizzazione richiede l'intervento di soli tre neuroni. Quando con la mano si tocca una superficie che scotta, prima ancora che ce ne rendiamo conto coscientemente, la mano si ritrae. In questo brevissimo intervallo di tempo, i recettori del dolore situati nella pelle hanno inviato un segnale al midollo spinale tramite il loro neurone sensoriale situato in un ganglio spinale. Nel midollo il segnale è trasferito dal neurone sensoriale ad un neurone intermedio (*neurone associativo*) e da questo a un motoneurone, che fa partire uno stimolo per i muscoli che fanno ritrarre la mano (Fig. 6.49). L'informazione sensoriale non è solo trasmessa al neurone associativo, ma, attraverso altri neuroni i cui assoni formano le vie ascendenti, viene inviata anche alle zone del cervello deputate all'elaborazione cosciente delle sensazioni dolorifiche.

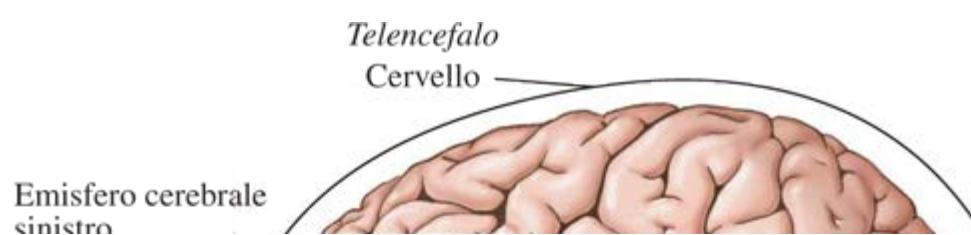
Encefalo

L'**encefalo** è l'insieme delle parti del sistema nervoso centrale contenute nella cavità cranica. Può essere suddiviso in sei parti (Fig. 6.50):

1. *cervello*, costituito dai due *emisferi cerebrali*, destro e sinistro (esso forma il *telencefalo*);
2. *diencefalo* (che comprende l'*epitalamo*, i *talami*, destro e sinistro, e l'*ipotalamo*);
3. il *mesencefalo*;
4. il *ponte*;
5. il *cervelletto* (ponte e cervelletto formano il *metencefalo*);
6. il *bulbo o midollo allungato* (che forma il *mielencefalo*).

Mesencefalo, ponte e bulbo formano il cosiddetto *tronco encefalico* (o *cerebrale*). All'interno dell'encefalo si trovano alcune cavità, i *ventricoli encefalici* (o *cerebrali*), derivati dalla cavità del tubo neurale da cui il sistema nervoso ha origine (§ 6.5.2); essi sono rivestiti da uno strato di *cellule ependimali* e ripieni di *liquido cefalorachidiano* (vedi sopra).

Il **cervello**, porzione preminente dell'encefalo umano, ha grossolanamente la forma di una mezza sfera; una profonda fessura longitudinale lo divide in due **emisferi**, che poggiano sul diencefalo e sul tronco cerebrale. La superficie esterna dei due emisferi è costituita da uno strato di sostanza grigia (la **corteccia cerebrale**) e forma una serie di *circonvoluzioni* (che aumentano considerevolmente la superficie disponibile), separate da *solchi* (poco depressi) o da *scissure* (più profonde), che suddividono ciascun emisfero in **lobi**, che prendono il nome dall'osso cranico con cui sono a contatto (Fig. 6.51a). Al di sotto del solco laterale (che separa il lobo frontale dal temporale) si trova un ulteriore lobo, indicato col nome di *insula*.



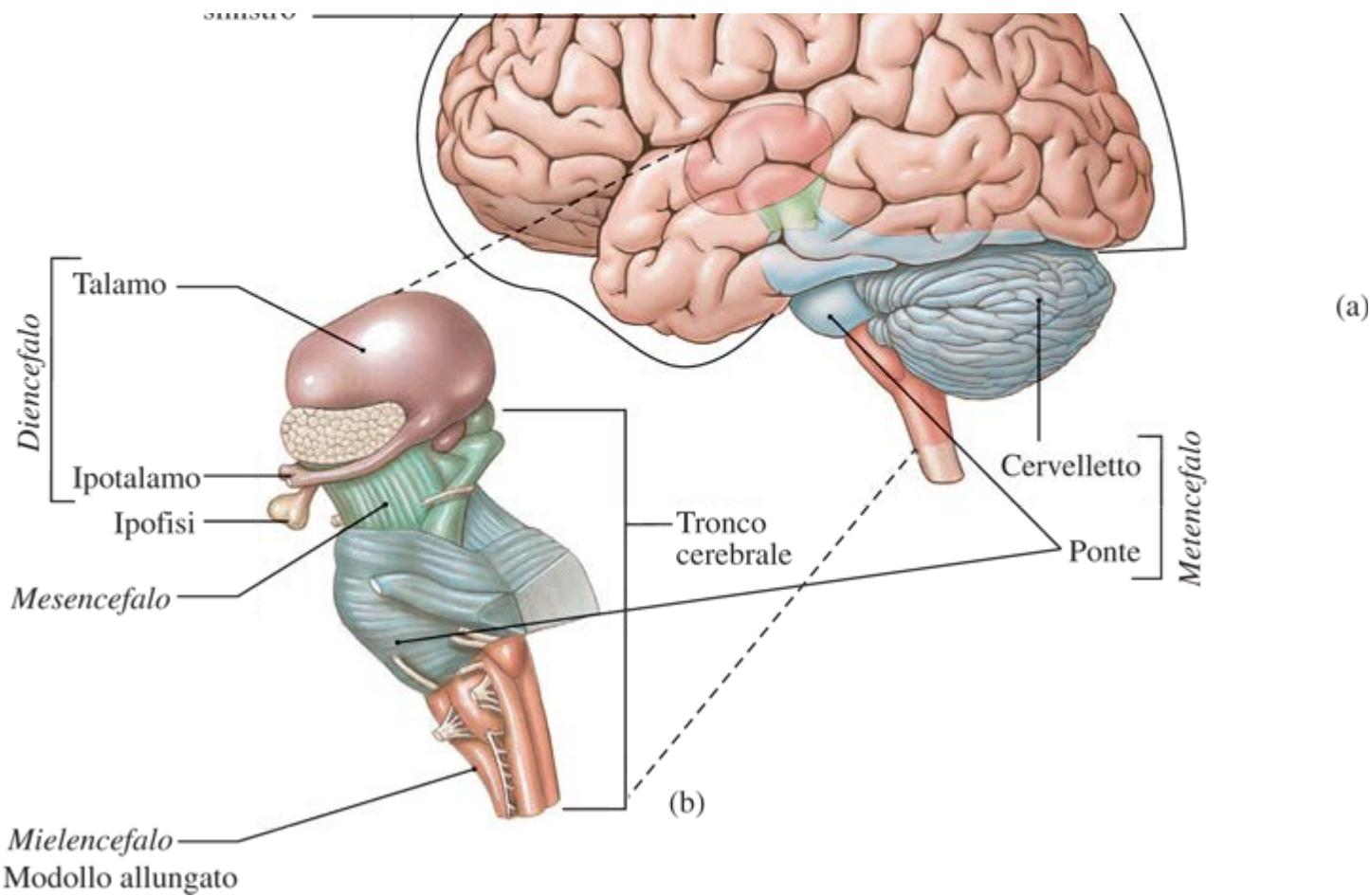


FIGURA 6.50 L'encefalo umano e le sue parti. (a) Visione d'insieme dell'encefalo, visto da sinistra: si notano l'emisfero cerebrale, parte del ponte, l'emisfero del cervelletto e il midollo allungato. (b) Il tronco cerebrale dopo rimozione del cervello e del cervelletto per mettere in evidenza le parti coperte da tali organi.

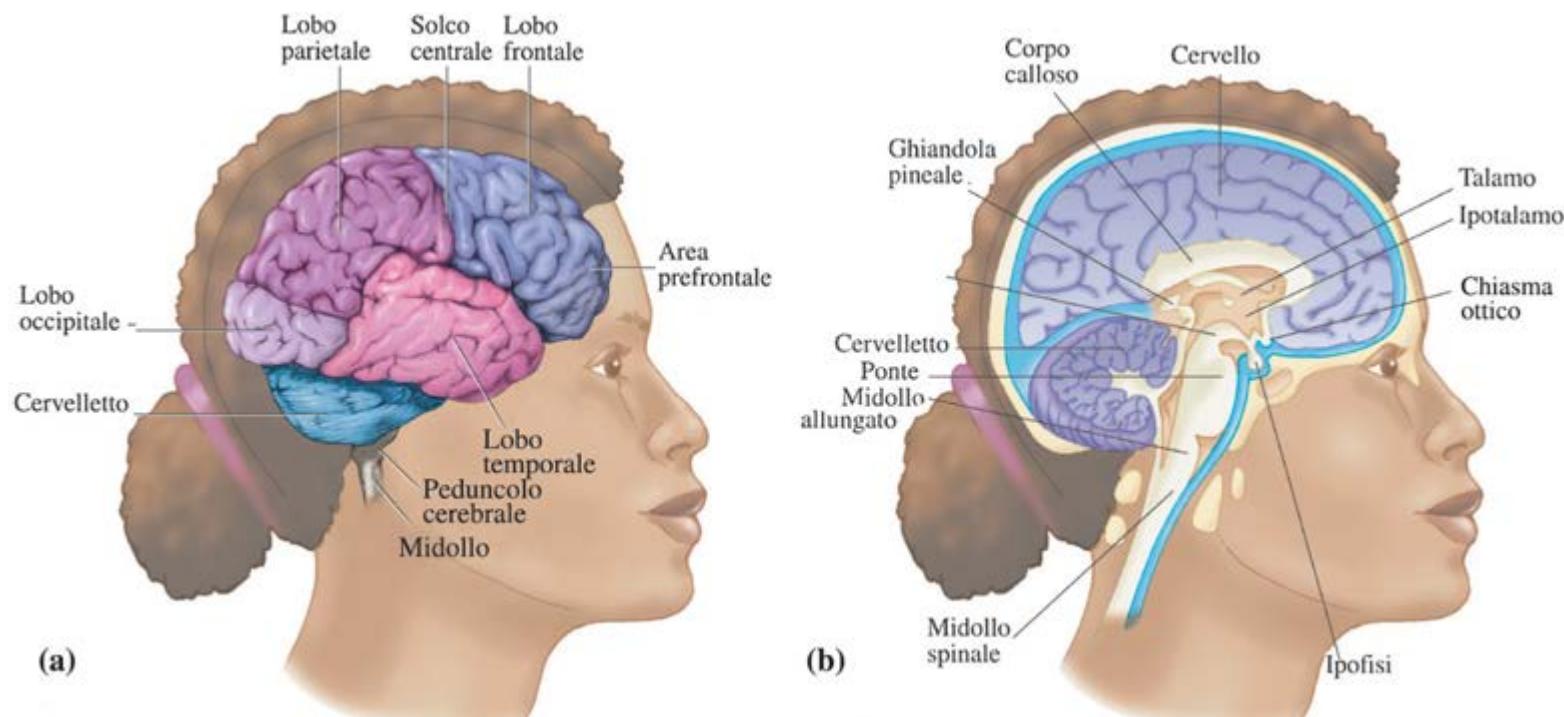


FIGURA 6.51 L'encefalo umano. (a) La superficie esterna dell'encefalo vista da destra: sono indicati i lobi della corteccia cerebrale. (b) L'encefalo in sezione sagittale: sono visibili la faccia interna dell'emisfero sinistro, il corpo calloso sezionato trasversalmente e le strutture del tronco encefalico sezionato.

Al di sotto della corteccia cerebrale si trova la sostanza bianca, formata da fibre nervose mielinizzate:

- alcune di esse connettono tra loro neuroni dello stesso emisfero (*fibre associative*),
- altre connettono neuroni dei due emisferi e attraversano quindi la linea mediana (*fibre commessurali*): gran parte di esse forma un grosso fascio appiattito che prende il nome di *corpo calloso* (Fig. 6.51b);
- *fibre di proiezione*, che portano alla corteccia stimoli originati nelle strutture inferiori del sistema nervoso o che trasmettono impulsi dai neuroni della corteccia ai centri inferiori; la maggior parte di queste, nel percorso lungo il sistema nervoso centrale, incrocia la linea mediana, per cui la parte destra del cervello scambia impulsi con la parte sinistra del corpo, e viceversa.

All'interno della sostanza bianca del cervello, infine, si trovano dei gruppi di neuroni (sostanza grigia) che costituiscono i **nuclei cerebrali** (o **nuclei basali**, o **gangli della base**), i principali dei quali sono il nucleo caudato (che termina con l'amigdala), l'ippocampo, il putamen, il globo pallido.

La maggior parte del cervello è coinvolta nell'elaborazione di informazioni sensitive e motorie, sia a livello cosciente che inconscio: quelle somatiche giungendo al cervello diventano coscienti, mentre i neuroni cerebrali controllano in modo diretto (volontario) o indiretto

(involontario) i neuroni motori somatici. Infine, gran parte del controllo viscerale autonomo avviene in centri cerebrali, di solito al di fuori della coscienza.

La corteccia cerebrale assolve alle funzioni nervose più complesse: in ogni lobo sono state identificate una o più regioni funzionali specifiche, i cui confini sono alquanto sfumati. La Fig. 6.52 ne rappresenta le principali con le relative funzioni.

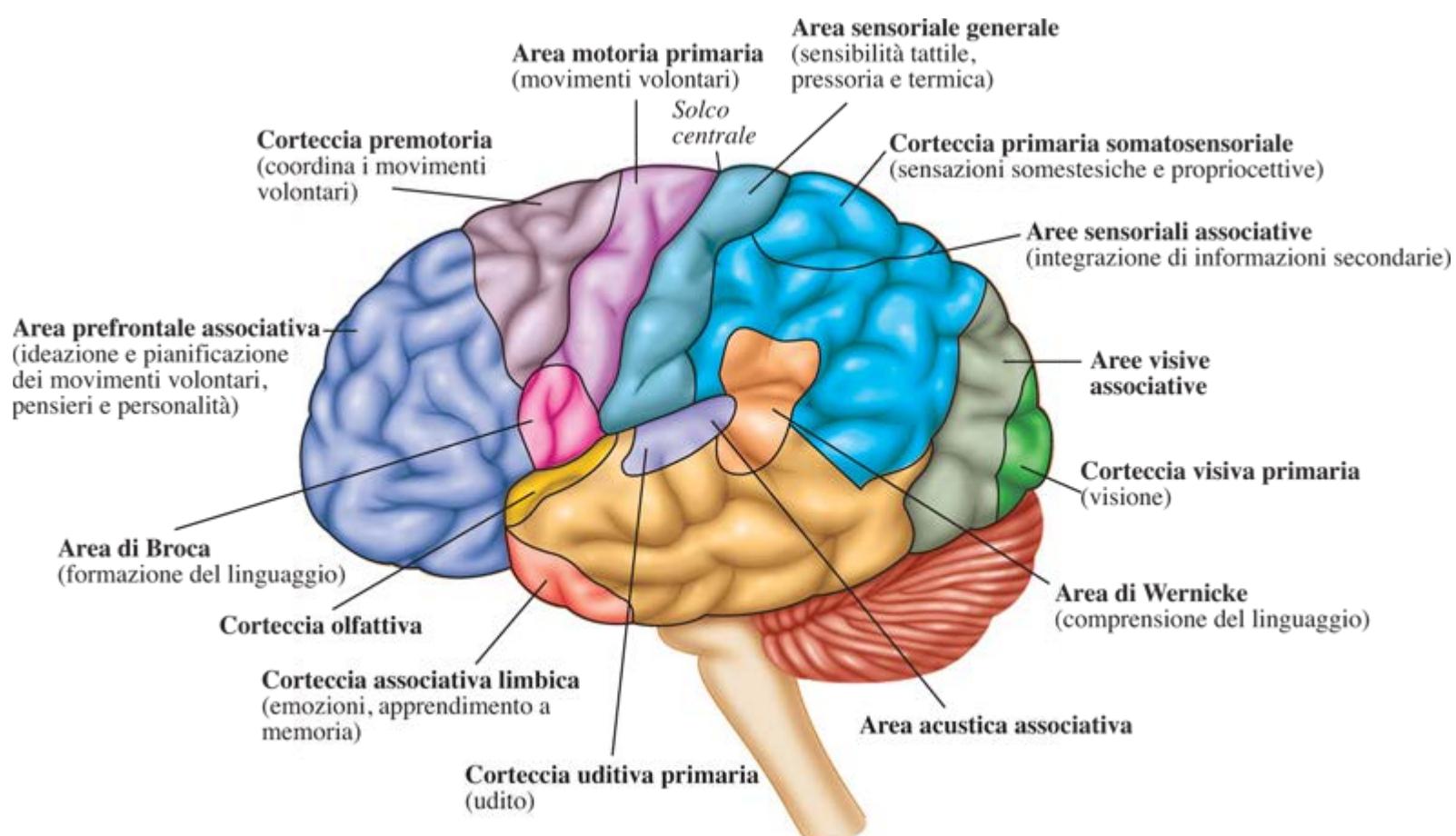


FIGURA 6.52 Le principali aree funzionali della corteccia cerebrale.

Queste aree funzionali sono distinte in:

1. **aree sensoriali**, che ricevono segnali provenienti dagli organi di senso;
2. **aree motorie**, che controllano i movimenti volontari;
3. **aree associative**, che mettono in connessione aree sensoriali e motorie e che sono responsabili delle attività cognitive superiori (pensiero, apprendimento, linguaggio, memoria, giudizio, personalità).

Tra le aree sensoriali, i *lobi occipitali* sono sede dei *centri della vista*; i *lobi temporali*, dei *centri dell'udito*; nella parte anteriore dei lobi parietali, immediatamente dietro al solco centrale (che li separa dai lobi frontali), è situata l'*area sensoriale generale*, in corrispondenza della quale arrivano, spazialmente ordinate, le sensazioni di caldo/freddo, tattili e di pressione provenienti dalle varie parti del corpo (Fig. 6.53). Ad ogni area corporea corrisponde una porzione di corteccia la cui area è proporzionale al numero dei recettori sensoriali presenti nelle varie parti: ad esempio, l'area sulla quale si proiettano la bocca o le mani è molto più ampia di quella del torace. Analogamente, nella parte posteriore del lobo frontale, davanti al solco centrale, si trova l'*area motoria primaria*, nella quale sono situati i neuroni che controllano i movimenti volontari delle varie parti del corpo: l'estensione dell'area che controlla una determinata parte dell'organismo è proporzionale alla complessità dei movimenti che tale parte deve eseguire e non alla massa muscolare.⁴¹

⁴¹ Traumi, emorragie o occlusioni delle arterie cerebrali possono danneggiare parti della corteccia cerebrale. Gli effetti di queste lesioni sono diversi a seconda della sede della lesione: ad esempio una lesione dell'area motoria primaria può portare alla paralisi della metà controlaterale del corpo (in questo caso, rimangono attivi i riflessi spinali, che si svolgono indipendentemente dalla corteccia cerebrale).



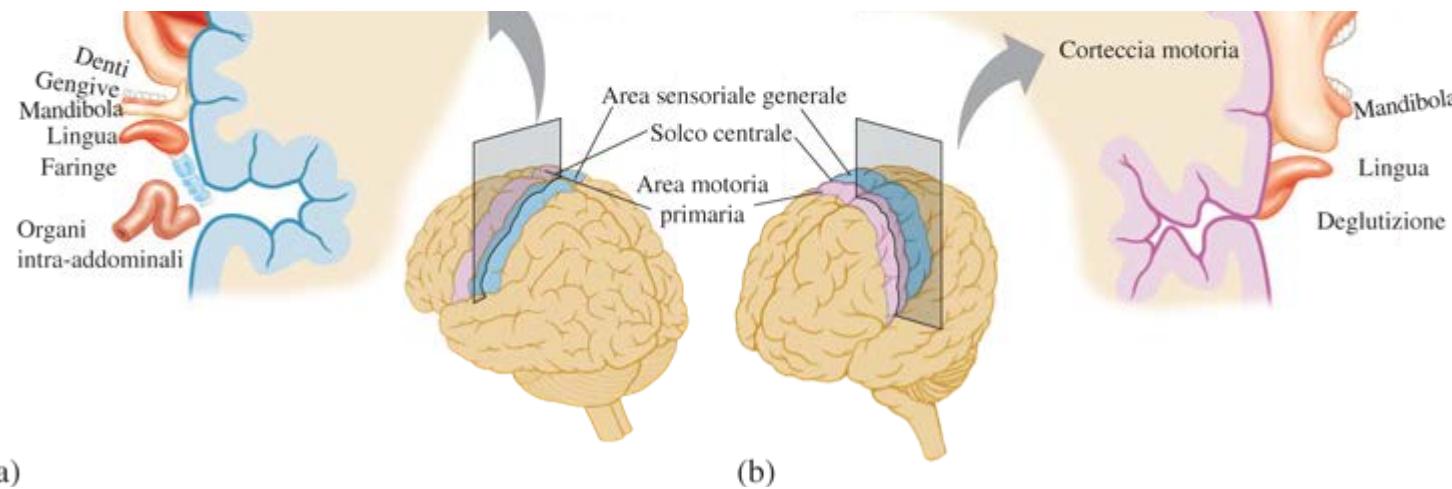


FIGURA 6.53 Proiezioni sulla corteccia cerebrale delle parti del corpo umano. (a) “Omunculus motorio”: sezione trasversale dell’emisfero sinistro in corrispondenza dell’area motoria primaria: le immagini delle parti del corpo sono proporzionali all’area della superficie occupata dai corrispondenti neuroni motori. (b) “Omunculus sensoriale”: sezione trasversale dell’emisfero sinistro in corrispondenza dell’area sensoriale generale: le immagini del corpo sono proporzionali all’area di corteccia che riceve stimoli sensoriali dai corrispondenti distretti.

Il **sistema limbico** è un insieme di strutture appartenenti in parte al cervello (le circonvoluzioni più profonde, a ridosso del diencefalo, i bulbi olfattivi, alcuni nuclei basali, tra cui l’ippocampo e l’amigdala) e in parte al talamo e all’ipotalamo, correlate tra loro funzionalmente. Esso è una delle zone del cervello più “antiche” dal punto di vista evolutivo ed è coinvolto in funzioni che regolano le emozioni (collera, paura, dolore, comportamenti sessuali, piacere), l’apprendimento e la memoria. Soprattutto nei mammiferi meno evoluti, al sistema limbico vengono forniti importanti segnali dal sistema olfattivo. Il continuo funzionamento dei neuroni del sistema nervoso centrale dà luogo ad una intensa attività elettrica, che può essere registrata mediante elettrodi posti all’esterno del cranio, dando luogo ad un **elettroencefalogramma (EEG)**.

Il **diencefalo** è posto tra gli emisferi cerebrali e il tronco cerebrale. È formato dall’*epitalamo*, dai due *talami* (destro e sinistro) e dall’*ipotalamo*, che delimitano una cavità ripiena di liquido cefalorachidiano indicata con il nome di terzo ventricolo (i primi due ventricoli si trovano all’interno degli emisferi cerebrali).

L’epitalamo è una membrana che porta il *plesso corioideo*, struttura deputata alla produzione del liquido cefalorachidiano. All’epitalamo è inoltre collegata la ghiandola endocrina *epifisi* o *ghiandola pineale* (§ 6.2.15).

I due **talami** sono strutture ovoidali poste alla base del cervello e formate da diversi nuclei di sostanza grigia intercalati a fasci di fibre nervose mielinizzate. Costituiscono una tappa importantissima nella trasmissione degli impulsi sensoriali dal midollo spinale e dai nervi cranici (con l’eccezione degli stimoli olfattivi) al cervello (Fig. 6.54). Nel talamo gli stimoli vengono filtrati e modificati prima di essere trasmessi alla corteccia sensoriale generale (Fig. 6.54). Alcuni nuclei del talamo fanno parte del sistema limbico, coinvolto nell’elaborazione delle emozioni (vedi sopra), mentre altri sono coinvolti nella pianificazione e nella messa a punto dei movimenti, attraverso collegamenti con il cervelletto e con la corteccia premotoria (Fig. 6.52).

L’**ipotalamo**, posto al di sotto del talamo, è anch’esso formato da diversi nuclei di sostanza grigia circondati da sostanza bianca e svolge un ruolo centrale nella regolazione dell’omeostasi (§ 6.2.1) in quanto rappresenta il collegamento tra i due sistemi di comunicazione intercellulare del corpo umano: il nervoso e l’endocrino. I neuroni di diversi nuclei dell’ipotalamo sono dotati di attività endocrina: gli ormoni da essi prodotti sono trasportati attraverso i loro assoni fino all’*ipofisi* (§ 6.2.2 e Fig. 6.71), dove vengono rilasciati per essere immessi direttamente in circolo (ormone antidiuretico e ossitocina) o per regolare il rilascio di ormoni ipofisari. Nuclei dell’ipotalamo controllano anche il funzionamento del sistema nervoso autonomo inviando segnali nervosi ai nuclei del tronco encefalico preposti alla regolazione delle funzioni cardiovascolari, respiratorie e digestive.

Il **mesencefalo** contiene nuclei di neuroni che elaborano informazioni visive e uditive e generano riflessi connessi a questo tipo di stimoli (riflesso pupillare, di ammiccamento, riflessi di aggiustamento dell’udito all’intensità dei suoni), mentre altri cooperano con il cervelletto nel mantenimento del tono muscolare e della postura; è inoltre percorso da fasci di fibre ascendenti dirette ai nuclei del talamo e di fibre discendenti che portano impulsi volontari dalla corteccia motoria primaria al midollo.

Il **metencefalo** comprende il *ponte* e il *cervelletto*. Il **ponte** forma una sporgenza sulla superficie anteriore del tronco encefalico ed è collegato posteriormente con gli emisferi del cervelletto. Contiene i nuclei motori e sensoriali di quattro nervi cranici (quinto, sesto, settimo e ottavo, vedi sotto), nuclei coinvolti nel controllo della respirazione e nuclei che elaborano e trasmettono impulsi motori. È attraversato da fasci ascendenti (dal midollo verso l’encefalo), discendenti (dall’encefalo verso il midollo) e trasversi, che collegano fra loro gli emisferi del cervelletto.

Il **cervelletto**, posto dietro e sotto il cervello, è formato da due *emisferi*, separati da una sottile striscia di corteccia, detta *verme*. La loro superficie è formata da sostanza grigia finemente circonvoluta. Il cervelletto è un centro di elaborazione automatica di due funzioni:

- *controllo dei muscoli posturali del corpo* attraverso rapide ed automatiche correzioni del loro tono per il mantenimento dell'equilibrio, sulla base di informazioni propriocettive che gli arrivano dal midollo e di informazioni propriocettive, tattili, statiche ed uditive ricevute dall'encefalo;
- *programmazione e fine regolazione dei movimenti volontari e involontari*, attraverso la modulazione dell'attività della corteccia cerebrale, dei nuclei cerebrali e dei centri motori del tronco cerebrale.

Il **mielencefalo** o **midollo allungato** o **bulbo** connette il midollo spinale (di cui ricorda la forma esterna) con l'encefalo ed è percorso da fibre ascendenti (dal midollo all'encefalo) e discendenti (dall'encefalo al midollo), la massima parte delle quali, a questo livello, passa dal lato destro al lato sinistro e viceversa, per cui gli stimoli provenienti dalla parte destra del corpo vengono trasmessi alla parte sinistra dell'encefalo e la parte sinistra dell'encefalo manda stimoli alla parte destra dell'organismo e viceversa. I fasci di fibre discendenti posti nella parte anteriore del bulbo formano due rilievi indicati con il nome di *piramidi* (fasci piramidali). Nel midollo allungato sono presenti nuclei di sostanza grigia con importantissime funzioni:

- *stazioni intermedie* nella trasmissione e nell'elaborazione di stimoli sensoriali e motori;
- *nuclei motori e sensoriali dei nervi cranici* (dall'ottavo al dodicesimo, vedi sotto), che, nel loro insieme, controllano i muscoli del collo, della faringe, del dorso e dei visceri toracici e addominali;
- *centri cardiaci*, che controllano la frequenza cardiaca e la forza delle contrazioni cardiache;
- *centri vasomotori*, che controllano il grado di vasocostrizione a livello delle arteriole;
- *centri respiratori*, che controllano la frequenza dei movimenti respiratori.

Sistema nervoso periferico

Il **sistema nervoso periferico** comprende i recettori sensoriali, i nervi che li collegano al sistema nervoso centrale e i nervi che collegano il sistema nervoso centrale agli organi effettori (muscoli e ghiandole).

Le fibre nervose, che collegano i recettori ai rispettivi neuroni (*assoni afferenti*) e i neuroni motori agli organi effettori (*assoni efferenti*), sono raggruppate in fasci che formano i **nervi**, nei quali si trovano quasi sempre sia assoni afferenti sia assoni efferenti. Molto spesso, i nervi seguono i vasi sanguigni nel loro percorso da e verso le varie parti dell'organismo.

A seconda della loro origine, i nervi sono distinti in due gruppi:

1. **nervi cranici:** originano in coppie (destro e sinistro) direttamente dal tronco encefalico (12 paia) (Tabella 6.9) e fuoriescono dal cranio attraverso fori nelle varie ossa che lo compongono; le fibre che costituiscono alcuni di questi nervi non vanno incontro all'incrocio tra parte destra e parte sinistra, per cui, a differenza dei nervi spinali, le zone da essi innervate sono controllate dalla parte omolaterale dell'encefalo;
2. **nervi spinali:** originano in coppie dal midollo spinale (31 paia) e sono distinti, in base alla regione della colonna vertebrale da cui hanno origine, in (Fig. 6.48):
 - nervi spinali cervicali (8 paia)
 - nervi spinali toracici (12 paia)
 - nervi spinali lombari (5 paia)
 - nervi spinali sacrali (5 paia)
 - nervi spinali coccigei (1 paio)

Ogni nervo spinale presenta due radici: una dorsale e una ventrale (Fig. 6.48). La radice dorsale è formata da fibre sensoriali (afferenti) che portano stimoli provenienti dai diversi recettori periferici. Prima di penetrare nel midollo, ciascuna radice dorsale presenta un rigonfiamento, formato da materia grigia, chiamato **ganglio spinale**; esso è costituito dai corpi cellulari dei neuroni sensoriali, i cui assoni formano la radice dorsale corrispondente e i cui prolungamenti portano i segnali dalla periferia: questi neuroni, quindi, ricevono segnali dalla periferia e li inviano al midollo.

•• TABELLA 6.9 I nervi cranici

Numeri	Nome	Tipo di impulsi trasmessi	Origine degli assoni sensoriali	Effettori innervati dagli assoni efferenti
I	Olfattivo	Sensoriali	Epitelio olfattivo del naso	Nessuno

II	Ottico	Sensoriali	Retina	Nessuno
III	Oculomotore	Sensoriali e motori	Propriocettori* dei muscoli dei bulbi oculari	<ul style="list-style-type: none"> – muscoli che muovono i bulbi oculari – muscoli che modificano la forma del cristallino – muscoli che restringono la pupilla
IV	Trocleare	Sensoriali e motori	Propriocettori dei muscoli dei bulbi oculari	Alcuni muscoli che muovono i bulbi oculari
V	Trigemino	Sensoriali e motori	Denti, pelle della faccia	Alcuni muscoli che intervengono nella mastizzazione
VI	Abducente	Sensoriali e motori	Propriocettori dei muscoli dei bulbi oculari	Altri muscoli che muovono i bulbi oculari
VII	Facciale	Sensoriali e motori	Papille gustative della parte anteriore della lingua	<ul style="list-style-type: none"> – muscoli che generano le espressioni facciali – ghiandole salivari sottomascellari e sottolinguali
VIII	Acustico (vestibolococleare)	Sensoriali	Coclea (udito) e canali semicircolari dell'orecchio interno (senso dell'equilibrio, del movimento e della rotazione)	Nessuno
IX	Glossofaringeo	Sensoriali e motori	Papille gustative del terzo posteriore della lingua e mucosa della faringe	<ul style="list-style-type: none"> – ghiandole salivari parotidi – muscoli faringe coinvolti nella deglutizione
X	Vago	Sensoriali e motori	Terminazioni nervose in molti organi interni (polmoni, stomaco, aorta, laringe)	Fibre parasimpatiche a cuore, stomaco, esofago, laringe, polmoni, aorta
XI	Accessorio spinale	Sensoriali e motori	Propriocettori dei muscoli della spalla	Muscoli del collo e della spalla
XII	Ipoglosso	Sensoriali e motori	Propriocettori dei muscoli della lingua	Muscoli della lingua

* Sono recettori situati nei muscoli, nei tendini e nelle articolazioni che forniscono informazioni sulla posizione di parti del corpo e dei loro movimenti.

Le radici anteriori sono invece formate da assoni efferenti i cui corpi cellulari si trovano nelle corna anteriori della materia grigia del midollo. Tali fibre raggiungono i muscoli o i gangli del sistema nervoso autonomo.

Subito dopo la sua formazione (generata dalla fusione di una radice anteriore e di una posteriore), ciascun nervo spinale si divide in tre rami:

- un *ramo dorsale*, contenente prevalentemente fibre del sistema somatico provenienti dall'epidermide e dai muscoli della schiena o destinate ad essi;
- un *ramo ventrale*, contenente prevalentemente fibre del sistema somatico provenienti dall'epidermide e dai muscoli delle parti laterali e ventrali dell'organismo o destinate ad essi;
- un *ramo autonomo*, contenente fibre appartenenti al sistema nervoso autonomo.

Lungo il suo percorso, ciascuno di questi rami si suddivide in rami sempre più sottili. In particolari zone, le ramificazioni dei rami ventrali formano complesse reti, chiamate **plessi** (es. plesso brachiale, alla radice del braccio), nelle quali assoni provenienti da diversi nervi

spinali si intrecciano dando origine a nuovi nervi che, quando emergono dal plesso, sono formati da fibre originate a livelli diversi (seppure relativamente vicini) del midollo spinale.

I rami autonomi, nei quali decorrono fibre provenienti da neuroni del sistema nervoso centrale, terminano in una coppia di catene di gangli poste sul davanti e di lato alla colonna vertebrale (*catena gangliare paravertebrale simpatica*). In questi gangli sono presenti i neuroni che ricevono impulsi dal sistema nervoso centrale e li trasmettono, tramite i propri assoni, agli organi effettori.

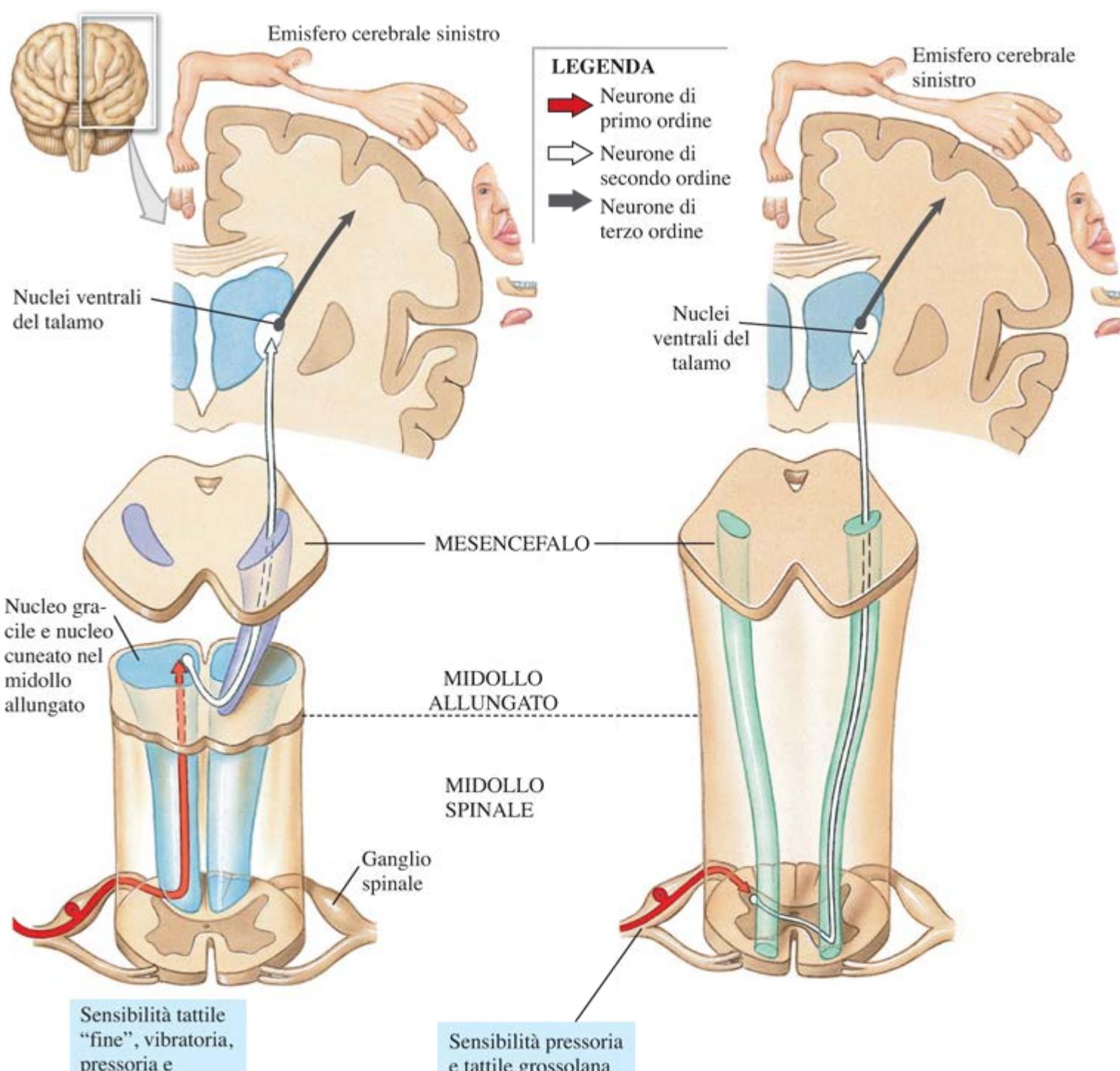
Sistema nervoso somatico o volontario

Il **sistema nervoso somatico o volontario** comprende:

- i *recettori*, che generano segnali sullo stato dell'ambiente esterno e su quello delle varie parti dell'organismo, e le *fibre nervose* (che formano i nervi) dei neuroni sensoriali, lungo le quali gli impulsi viaggiano dalla periferia verso il centro;
- i *neuroni sensoriali* che trasmettono al sistema nervoso centrale questi segnali;
- le *vie ascendenti* che, percorrendo il midollo spinale, portano gli impulsi all'encefalo;
- le *aree cerebrali* che elaborano queste informazioni e le *vie discendenti* del midollo spinale che le trasmettono ai neuroni motori;
- i *neuroni motori* che, con i loro impulsi trasmessi dai nervi del sistema nervoso periferico, modificano la postura dei muscoli scheletrici.

Le vie afferenti, che portano gli stimoli rilevati dai diversi recettori sensoriali alla corteccia cerebrale (gli stimoli provenienti dagli organi di senso hanno vie proprie, attraverso i nervi cranici, Tabella 6.8), avvengono “a tappe” e di solito includono tre neuroni: il neurone sensitivo dei gangli spinali (neurone di primo ordine), un secondo neurone situato o nelle corna posteriori del midollo spinale o in un nucleo del midollo allungato (neurone di secondo ordine) e un terzo neurone situato nel talamo (neurone di terzo ordine) (Fig. 6.54).

Le sensazioni generate dalla parte destra del corpo, ad eccezione di quelle raccolte dai nervi cranici (tranne il nervo ottico, Fig. 6.69) vengono trasmesse all'emisfero sinistro del cervello, quelle raccolte nella parte sinistra, all'emisfero destro, perché le vie afferenti in punti diversi del loro percorso a seconda della via considerata si “incrociano” (si verifica una *decussazione* delle vie: Fig. 6.54).



proprioceettiva
cosciente dal lato
destro del corpo

dalla parte destra
del corpo

(a) Via del cordone posteriore

(b) Fasci spinotalamici anteriori

FIGURA 6.54 Rappresentazione schematica delle principali vie afferenti alla corteccia cerebrale attraverso il midollo spinale. Per maggior chiarezza, è indicato solo il percorso degli impulsi provenienti dalla parte destra del corpo. Le fibre nervose costituiscono la sostanza bianca del midollo, del midollo allungato e del cervello e sono raggruppate in fasci, che occupano posizioni precise in seno alla sostanza bianca. A seconda della via, la decussazione (passaggio dalla parte destra alla sinistra e viceversa) avviene nel midollo spinale o nel midollo allungato.

Il cervelletto, che svolge un ruolo importante nel fine coordinamento dei movimenti, riceve segnali proprioceettivi incoscienti direttamente dal midollo spinale, attraverso una via formata da due soli neuroni (Fig. 6.55).

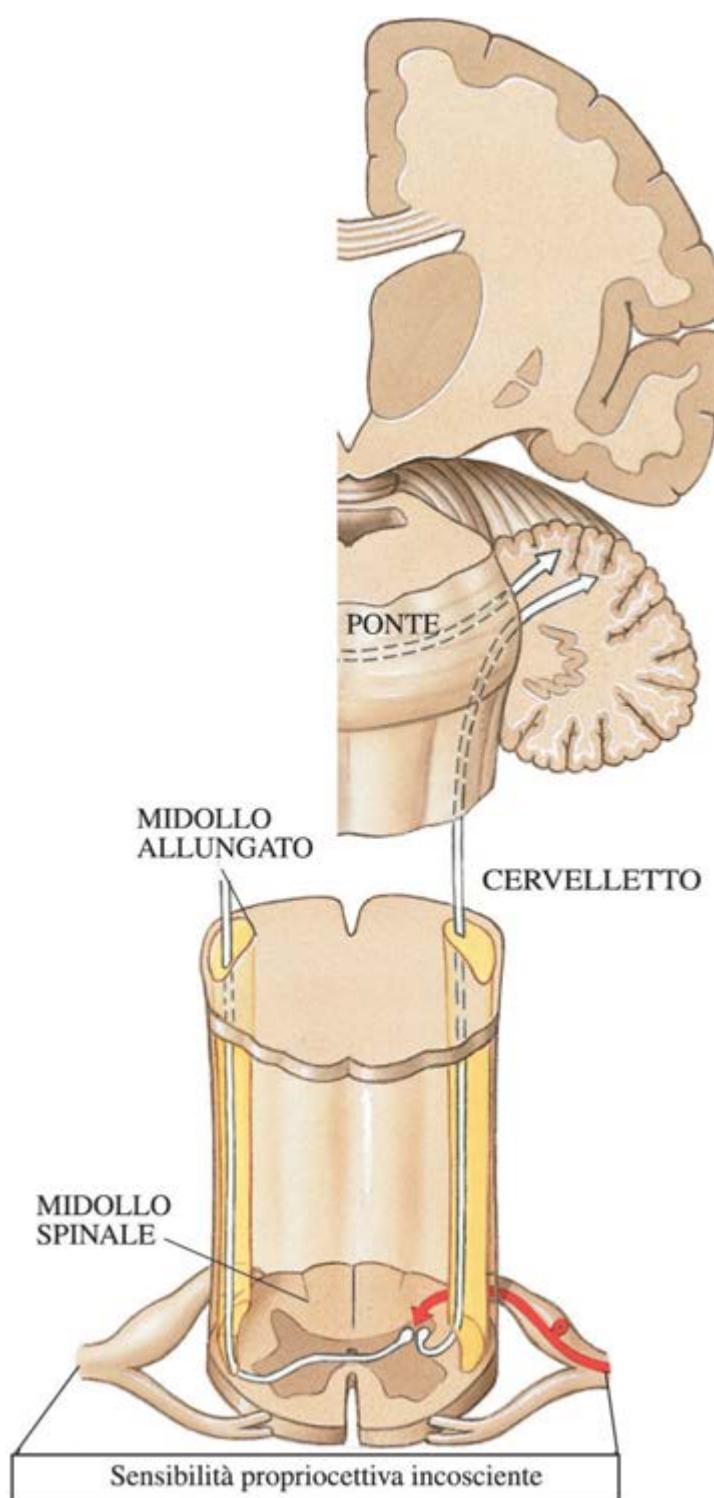


FIGURA 6.55 Rappresentazione schematica delle vie che portano la sensibilità proprioceettiva incosciente al cervelletto, che interviene automaticamente nella fine regolazione dei movimenti muscolari. I due emisferi del cervelletto ricevono impulsi sia dalla parte destra che dalla parte sinistra del corpo.

Le vie motrici sono in generale costituite da due neuroni: un neurone motore della corteccia cerebrale ed un secondo neurone sito in un nucleo del mesencefalo o del midollo allungato (nel caso dei nervi cranici) o nelle corna anteriori del midollo spinale (nel caso dei nervi spinali). Le principali vie motrici, che portano gli impulsi nervosi dalla corteccia cerebrale ai muscoli volontari, sono rappresentate dalle *vie piramidali* (così chiamate perché corrono nelle piramidi del midollo allungato): gli assoni che le costituiscono originano dall'area motoria primaria (Fig. 6.56); alcuni di essi terminano sui neuroni motori dei nuclei del mesencefalo e del midollo allungato da cui hanno origine i nervi cranici; il resto percorre le piramidi del midollo allungato e per la maggior parte passa a questo livello dal lato destro al lato sinistro (a livello della decussazione delle piramidi). Altre fibre motrici, al di fuori delle vie piramidali, costituiscono le *vie extrapiramidali*, che si incrociano nel midollo spinale al livello in cui terminano; provengono da nuclei del mesencefalo e del midollo allungato e stabiliscono sinapsi con i neuroni motori delle corna anteriori del midollo spinale. Anche nel caso delle vie efferenti, quindi, la parte destra dell'encefalo

controlla la parte sinistra del corpo e viceversa. In generale, il sistema piramidale è prevalentemente coinvolto nel controllo dei movimenti precisi di piccoli gruppi di muscoli, mentre il sistema extrapiramidale controlla molti gruppi muscolari implicati nel mantenimento dell'equilibrio e della postura.

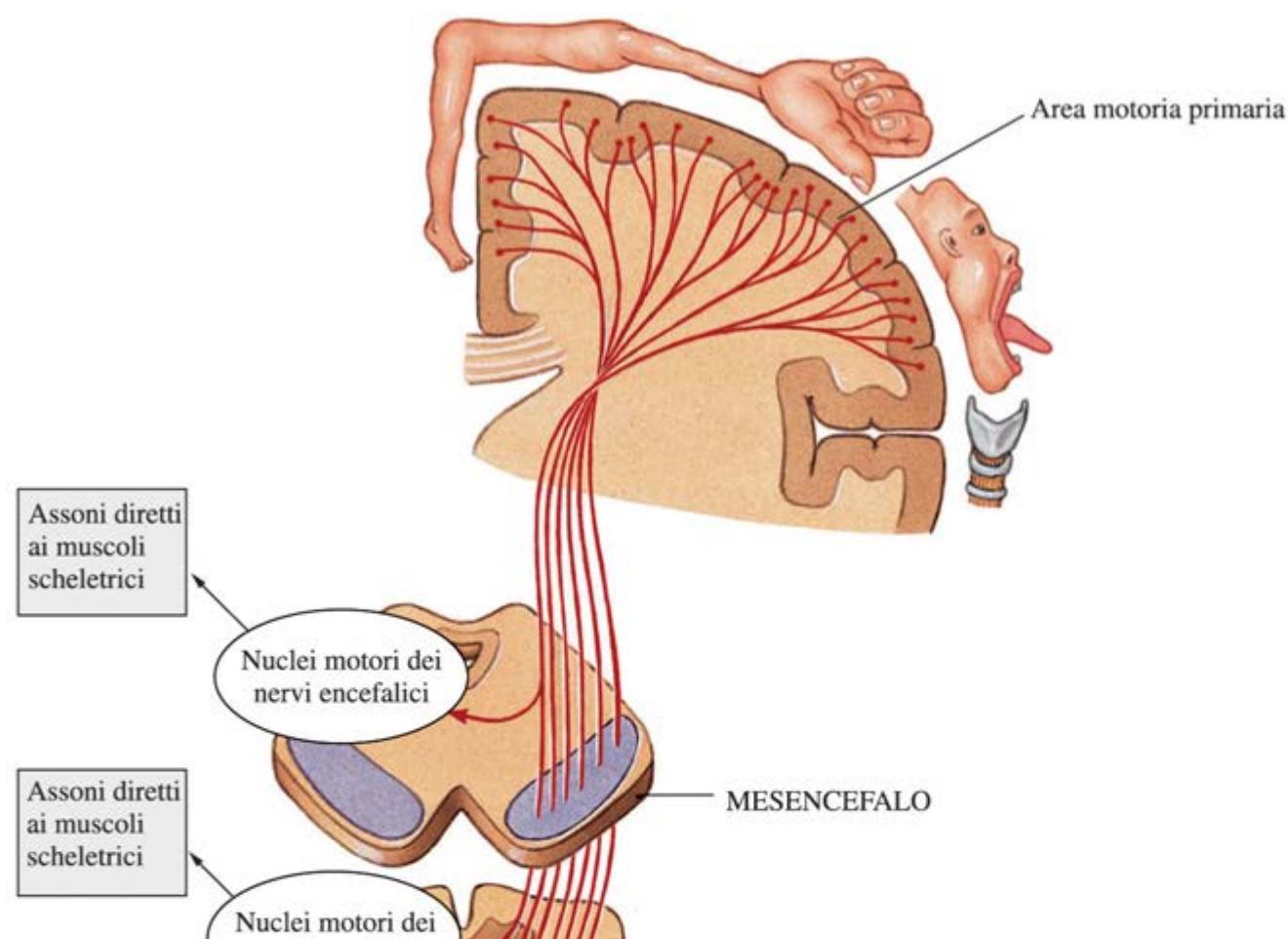
Funzioni integrate del sistema nervoso

Il controllo dei movimenti volontari

La corretta esecuzione dei movimenti volontari comporta diverse fasi e richiede l'intervento di diverse parti del sistema nervoso, le cui funzioni si integrano a vicenda:

- anzitutto deve essere formulata l'intenzione di compiere un movimento (ad esempio quello di cucire con un ago): questa tappa coinvolge in particolare l'area *prefrontale associativa* del lobo frontale e il *sistema limbico*;
- deve poi essere sviluppato un programma di comandi motori da inviare ai muscoli direttamente coinvolti nel movimento: questa fase richiede l'intervento dell'area *premotoria* del lobo frontale, delle *aree somatosensoriali* e dell'*area motoria primaria*;
- gli impulsi devono essere inviati ai muscoli affinché avvenga la contrazione nella misura programmata: essi partono dai neuroni motori dell'*area motoria primaria*, viaggiano lungo le *vie discendenti piramidali* e raggiungono i *neuroni motori* del *midollo allungato* o del *midollo spinale* (a seconda dei muscoli coinvolti): da questi partono gli impulsi che lungo i *nervi cranici* o spinali raggiungono i muscoli;
- devono essere continuamente raccolte informazioni sul modo con cui il movimento viene eseguito: ciò avviene attraverso i *proprioettori* situati nei muscoli e nelle articolazioni che le trasmettono ai *neuroni sensitivi* dei *gangli spinali*, i quali le inviano a *nuclei* del *tronco dell'encefalo*, del *talamo* e al *cervelletto*. Quest'ultimo confronta i movimenti reali con quelli programmati e manda automaticamente stimoli che modulano la stimolazione dei neuroni motori in modo da assicurare la precisione del movimento; il cervelletto interviene anche nel processo di memorizzazione del movimento eseguito, permettendo la ripetizione ed il miglioramento del movimento stesso in caso di ripetizione;
- d'altra parte la corretta esecuzione di un movimento presuppone:
 - che accanto alla contrazione dei muscoli responsabili del movimento avvenga il rilassamento dei muscoli antagonisti (§ 6.1.1);
 - che diversi altri muscoli sinergisti entrino in contrazione in modo da assicurare la stabilità delle origini dei muscoli che si contraggano (nel caso del cucire ad esempio i muscoli della spalla);
 - che venga mantenuta la corretta postura del tronco e della testa;

questi processi avvengono in modo automatico (senza preventiva programmazione a livello cosciente) e coinvolgono nuclei del tronco encefalico che inviano stimoli ai neuroni motori coinvolti attraverso le vie extrapiramidali.



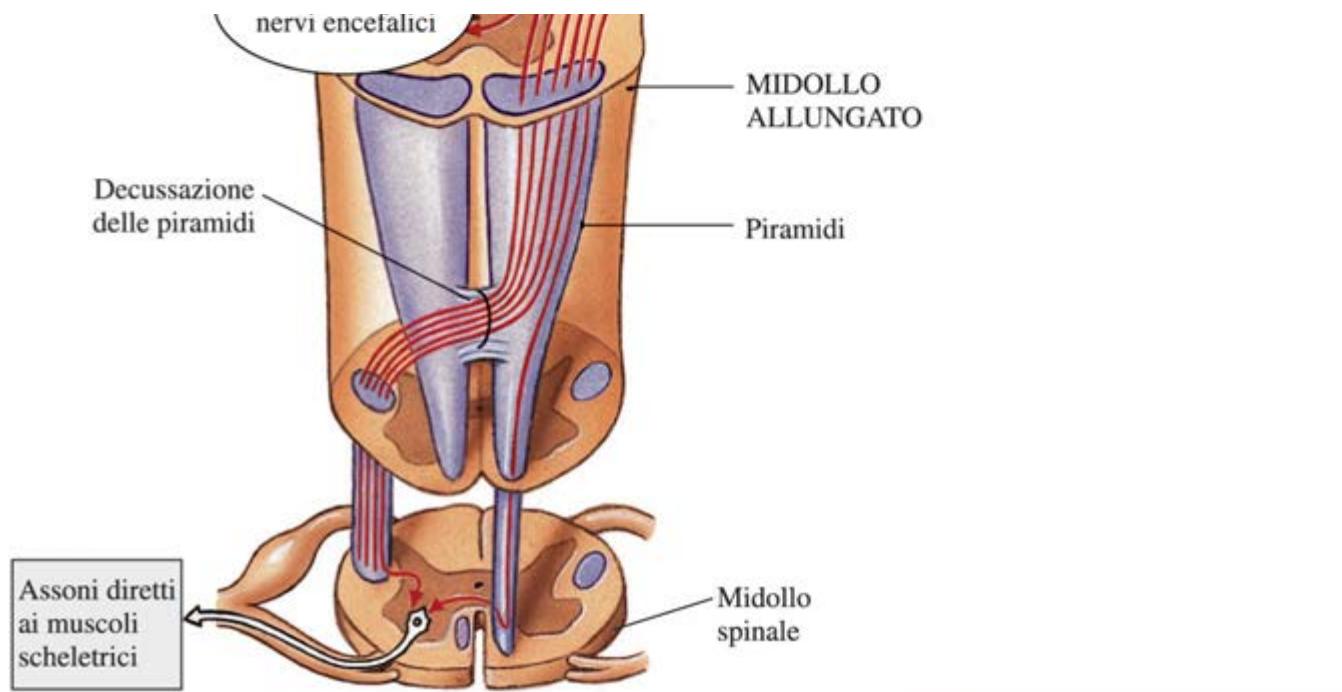


FIGURA 6.56 Rappresentazione schematica del percorso delle vie piramidali. Queste costituiscono le principali vie efferenti, che controllano la motilità di muscoli scheletrici.

Il linguaggio

Il **linguaggio** è l'insieme dei simboli (lettere, parole, suoni) attraverso i quali codifichiamo e comunichiamo pensieri e idee. Nel cervello umano sono presenti due aree associative (di solito prevalenti nell'emisfero sinistro) deputate al linguaggio: l'area *di Wernicke* (a cavallo tra i lobi temporale e parietale), responsabile della comprensione del linguaggio, e l'area *di Broca* (nel lobo frontale, Fig. 6.52), responsabile della produzione del linguaggio (capacità di parlare e di scrivere).

Lesioni di queste aree causano la situazione patologica nota come *afasia* (incapacità di utilizzare il linguaggio): quando è colpita l'area di Wernicke si osserva una afasia *ricettiva*, con difficoltà a comprendere il linguaggio sia parlato che scritto; quando invece è colpita l'area di Broca, si osserva afasia *espressiva*: le persone colpite comprendono il linguaggio e sanno che cosa vogliono dire, ma non riescono a parlare e a scrivere correttamente.

Il ciclo sonno-veglia

Il **sonno** è un fenomeno, caratteristico dei mammiferi, che consiste in una o più fasi di diminuita attività motoria e percettiva che si verificano periodicamente nelle 24 ore. Esso si accompagna a modificazioni nell'attività elettrica del cervello rilevabili attraverso l'elettroencefalogramma. Da questo punto di vista si distinguono due tipi di sonno: il *sonno a onde lente*, più profondo, e il *sonno REM* (acronimo di *Rapid Eye Movement*, in quanto sono presenti rapidi movimenti degli occhi) durante il quale è più frequente il risveglio spontaneo. Durante il sonno notturno i due tipi di sonno si alternano, ma, col passare delle ore, le fasi di sonno a onde lente divengono più brevi e meno profonde. Sebbene i meccanismi che inducono il sonno o mantengono lo stato di veglia non siano completamente noti, sono state identificate zone dell'encefalo coinvolte in questi processi: il mantenimento dello stato di veglia richiede l'intervento di *nuclei del tronco encefalico* i cui impulsi, facendo tappa nel *talamo* e nell'*ipotalamo*, raggiungono la *corteccia*, mentre l'induzione del sonno a onde lente coinvolge il *telencefalo* e quella del sonno REM ha origine nell'attività del *ponte*.

Le emozioni

Le *emozioni* e gli impulsi che guidano le nostre azioni (*motivazioni*) sono di solito attivati da ricordi o da impulsi sensoriali (che utilizzano quindi le varie vie afferenti che dagli organi di senso portano all'encefalo) giungendo alle diverse *aree sensoriali* della corteccia e da queste alle *aree sensoriali associative*. Di qui gli stimoli sono trasmessi al *sistema limbico* e all'*ipotalamo* dove sono elaborati e dai quali partono gli stimoli che da un lato ritornano alle aree associative generando le *percezioni emotive* e dall'altro, raggiungendo i vari centri dell'*ipotalamo* e del tronco encefalico, causano *risposte vegetative*, cambiamenti ormonali e risposte motorie.

Sistema autonomo o vegetativo

Il **sistema nervoso autonomo o sistema nervoso vegetativo o sistema neurovegetativo** ha la funzione di contribuire ad assicurare la costanza dell'ambiente interno dell'organismo (**omeostasi**), attraverso meccanismi indipendenti dalla volontà, in quanto funziona attraverso meccanismi riflessi: i recettori situati nei visceri trasmettono segnali al sistema nervoso centrale attraverso fibre afferenti che percorrono, a seconda dei casi, sia nervi cranici che nervi spinali; nel sistema nervoso centrale i segnali vengono integrati a vari livelli e le risposte elaborate sono trasmesse agli organi effettori. Questi sono rappresentati dalle fibre muscolari lisce dei diversi organi (vasi sanguigni, intestino, bronchi, cute, ecc.), dal muscolo cardiaco e dalle diverse ghiandole (sia esocrine che endocrine).

La porzione efferente del sistema nervoso autonomo presenta una organizzazione diversa rispetto al sistema somatico (Fig. 6.57): gli assoni dei neuroni situati nel tronco encefalico o nel midollo spinale che controllano la funzionalità dei visceri (*neuroni pre-gangliari*) fuoriescono dal sistema nervoso centrale attraverso i nervi cranici o i nervi spinali e raggiungono le strutture nervose periferiche, chiamate **gangli** del sistema nervoso autonomo, nelle quali stabiliscono sinapsi con i neuroni ivi presenti (*neuroni gangliari*). Da questi neuroni partono *assoni post-gangliari* che raggiungono gli organi effettori (effettori viscerali), dove esercitano una azione attivatrice o inibitoria a seconda dei casi.

La porzione *efferente* del sistema neurovegetativo viene suddivisa in due sistemi: **sistema simpatico** e **sistema parasimpatico**, che, in generale, hanno effetti *opposti* (Tabelle 6.10 e 6.11); vari organi sono innervati da entrambi i sistemi.

I neuroni pre-gangliari del *sistema simpatico* sono situati nei segmenti toracici e nei primi due o tre segmenti lombari del midollo spinale. Le loro fibre pregangliari escono attraverso le radici anteriori dei corrispondenti nervi spinali e danno origine ai rami autonomi di tali nervi. Questi rami sboccano in due strutture poste ai lati della colonna vertebrale, i cosiddetti **tronchi simpatici o catene gangliari simpatiche**, formate da *gangli paravertebrali* collegati da fibre nervose parallele alla colonna vertebrale (Fig. 6.58). I tronchi simpatici si estendono sia sopra che sotto la regione da cui hanno origine le fibre pregangliari. Dai gangli paravertebrali partono le fibre postgangliari, che, attraverso i nervi simpatici, raggiungono gli organi bersaglio. Un certo numero di fibre pregangliari non si arresta nei gangli paravertebrali, ma prosegue raggiungendo altri gangli simpatici, posti in prossimità dei visceri innervati.

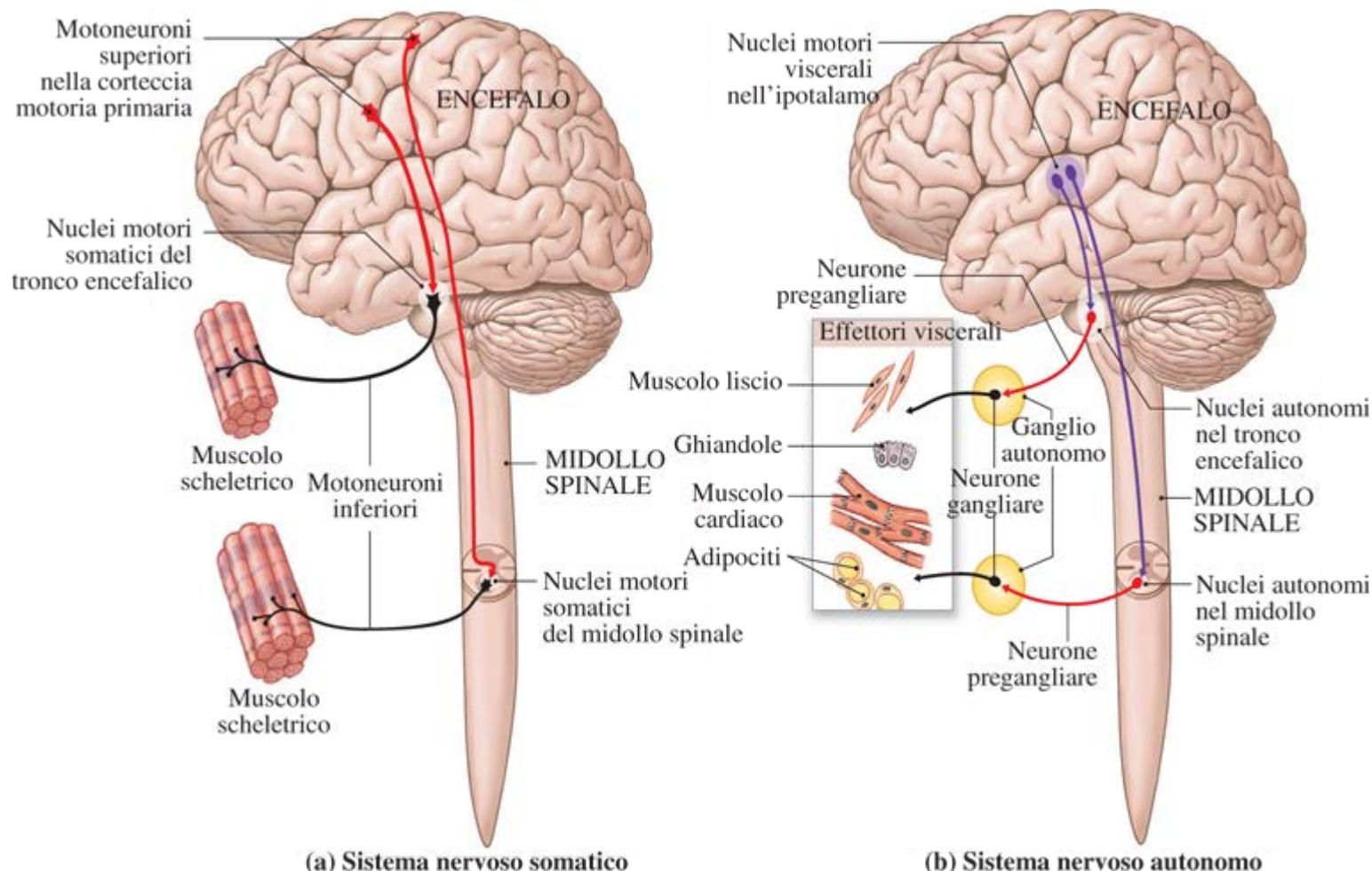


FIGURA 6.57 Confronto tra l'organizzazione delle vie efferenti del sistema nervoso somatico e del sistema nervoso autonomo. Nel sistema nervoso somatico i neuroni che innervano gli organi effettori sono situati entro il sistema nervoso centrale; in quello autonomo i neuroni che innervano gli organi effettori sono situati nei gangli, al di fuori del sistema nervoso centrale.

•• TABELLA 6.10 Confronto tra il sistema simpatico e il sistema parasimpatico

	Sistema simpatico	Sistema parasimpatico
Effetto generale	Prepara l'organismo ad affrontare situazioni di stress	- Ripristina nell'organismo le condizioni preesistenti allo stress - Mantiene attivamente una situazione di normalità nelle funzioni dell'organismo
Parte del corpo interessata	Diffuso in tutto l'organismo	Localizzato
Neurotrasmettore liberato alla sinapsi con l'effettore	Di solito noradrenalina	Acetilcolina
Durata dell'effetto	Duraturo	Breve
Zona di uscita dal sistema	Zona toracica e lombare	Encefalo (alcuni nervi cranici) e

nervoso centrale

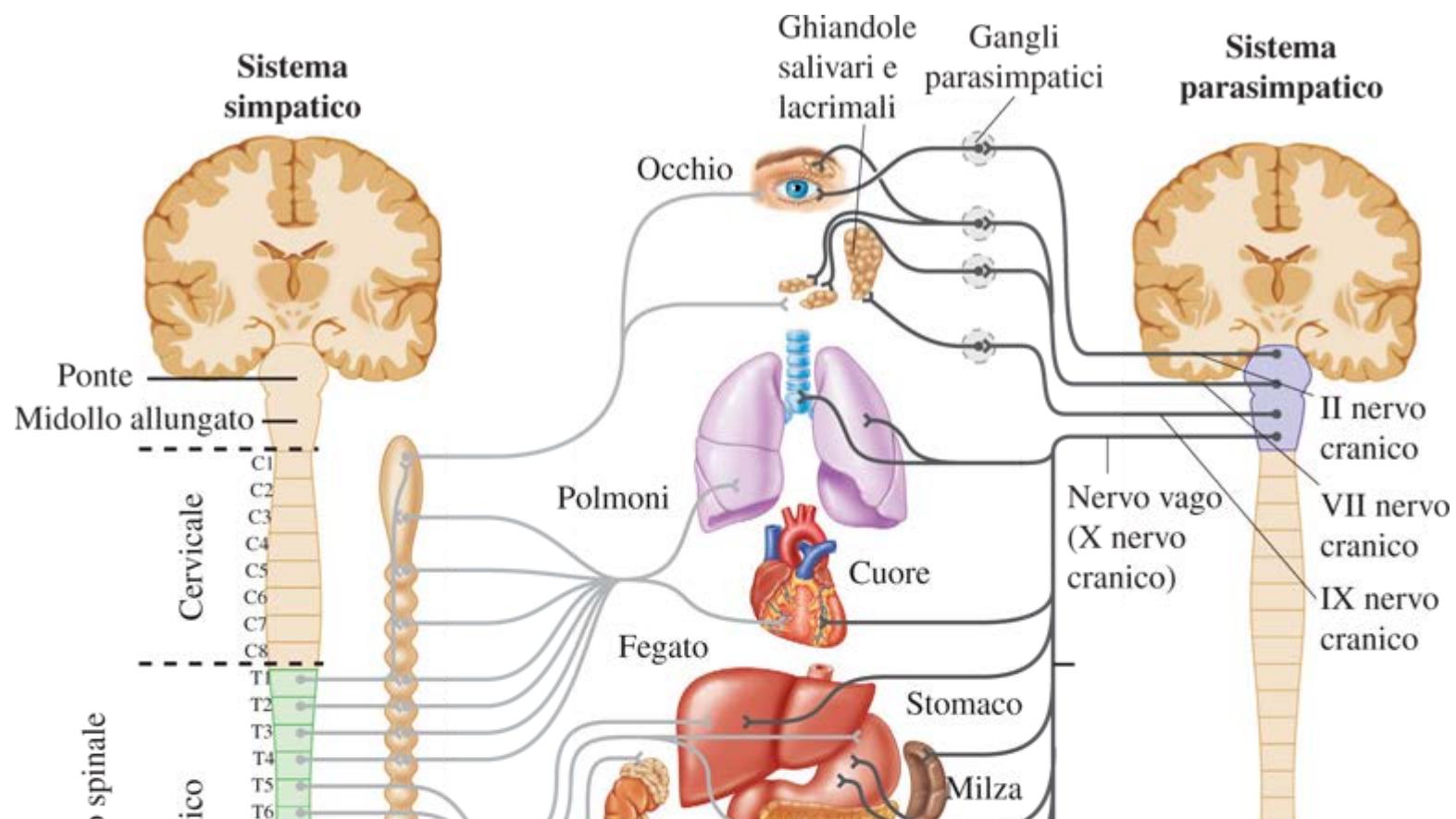
del midollo spinale

midollo spinale

•• TABELLA 6.11 Effetto del sistema simpatico e parasimpatico su alcuni organi effettori

Organo effettore	Sistema simpatico	Sistema parasimpatico
Cuore	Aumenta la frequenza e la forza di contrazione	Diminuisce la frequenza, non agisce direttamente sulla forza di contrazione
Bronchi	Dilata	Restringe
Iride	Dilata la pupilla	Restringe la pupilla
Organi sessuali maschili	– Causa vasocostrizione – Causa l'ejaculazione	– Causa vasodilatazione – Causa erezione
Vasi sanguigni	In genere causa vasocostrizione	Molti vasi sanguigni non sono innervati dal sistema parasimpatico
Ghiandole sudoripare	Stimola	Non sono innervate dal sistema parasimpatico
Intestino	Inibisce la motilità	Stimola motilità e secrezione
Fegato	Stimola la demolizione del glicogeno con formazione di glucosio che viene immesso nel sangue	Nessun effetto
Tessuto adiposo	Stimola la demolizione dei trigliceridi immagazzinati nel tessuto e l'immissione di acidi grassi nel sangue	Nessun effetto
Midollare delle ghiandole surrenali	Stimola la secrezione di adrenalina e di noradrenalina	Nessun effetto
Ghiandole salivari	Riduce la secrezione salivare (densa e viscosa)	Aumenta la secrezione salivare (acquosa e abbondante)
Cute	Vasocostrizione, erezione dei peli	Nessun effetto

I neuroni pre-gangliari del *sistema parasimpatico* sono localizzati nel mesencefalo, nel ponte, nel midollo allungato e nella regione sacrale del midollo spinale (Fig. 6.58). I loro assoni emergono dal sistema nervoso centrale con i nervi cranici e con i nervi spinali sacrali. A differenza della maggior parte dei gangli simpatici, i gangli parasimpatici sono situati in prossimità degli organi innervati.



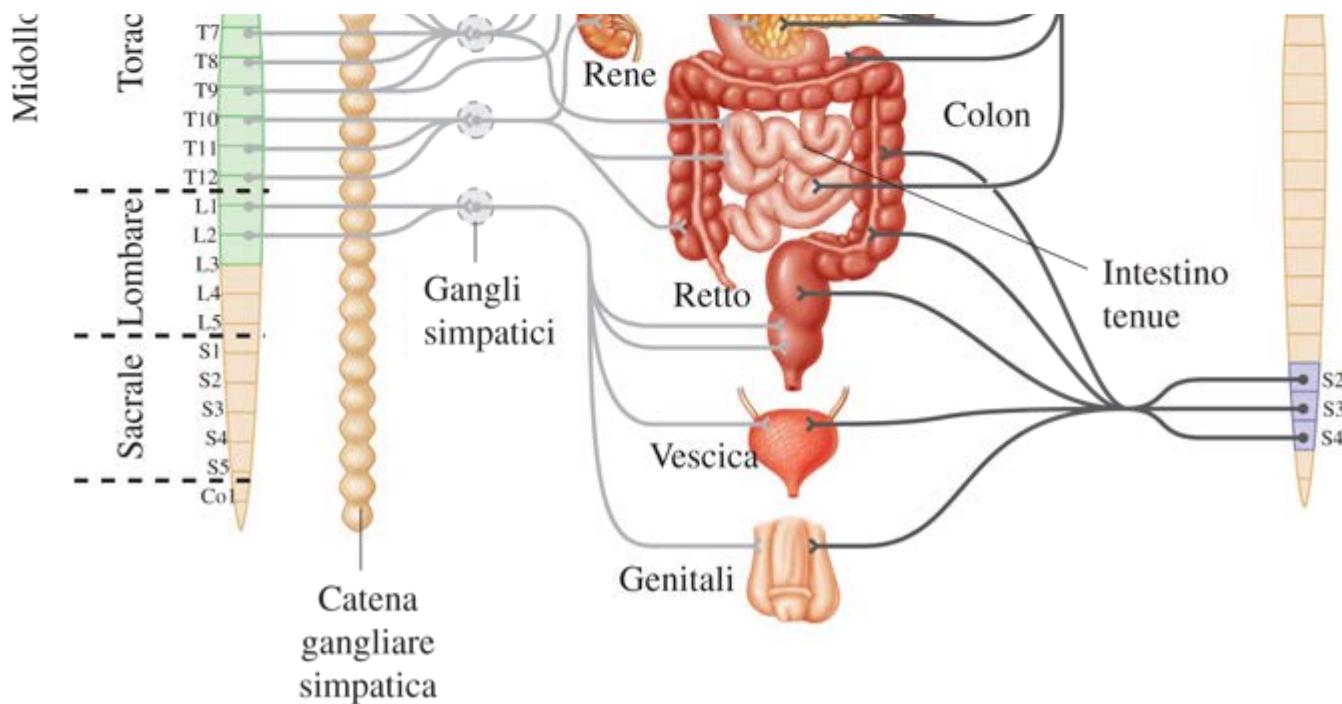


FIGURA 6.58 Rappresentazione schematica dell'innervazione simpatica e parasimpatica dei visceri. Il sistema nervoso è illustrato in sezione trasversale: a sinistra è rappresentato il sistema simpatico, a destra il parasimpatico. Di ciascun sistema è rappresentato un solo lato; in realtà le strutture di entrambi sono presenti in tutti e due i lati dell'organismo. Le sigle T_{1...12}, L₁, L₂, S_{2...4} indicano le radici dei nervi spinali dalle quali originano fibre pregangliari dei due sistemi.

6.1.8 • Organi di senso

I **recettori sensoriali** sono costituiti da terminazioni nervose o da cellule specializzate in stretta connessione con cellule nervose che captano segnali provenienti dall'ambiente interno o da quello esterno all'organismo e li trasformano in impulsi nervosi, che, percorrendo le *vie nervose sensitive*, giungono al sistema nervoso centrale, che li elabora e li interpreta, generando, se del caso, risposte automatiche. Vengono indicati come **esterocettori** i recettori che rispondono a stimoli provenienti dall'esterno dell'organismo (luce, suoni, sostanze chimiche, ecc.) e come **enterocettori** quelli che rispondono a variazioni dell'ambiente interno all'organismo (variazioni del pH e della pressione osmotica del sangue, della tensione muscolare, ecc.). Recettori sensoriali possono essere dispersi in varie parti dell'organismo oppure essere organizzati in strutture complesse deputate alla recezione di specifici stimoli, dette **organi di senso**. In base alla natura degli stimoli cui sono sensibili, i recettori sono suddivisi in varie categorie:

- **chemocettori**, stimolati da variazioni della concentrazione di sostanze chimiche: ne sono esempi i recettori associati al senso dell'olfatto e del gusto, quelli posti in diversi organi interni e capaci di identificare variazioni del pH, della pressione parziale dell'ossigeno, ecc.;
- **termocettori**, stimolati da variazioni della temperatura: ne sono esempi i recettori del caldo e del freddo situati nella pelle e nelle mucose;
- **meccanocettori**, sensibili a forze meccaniche, come variazioni di pressione o spostamenti di liquidi: ne sono esempi i **propiocettori** sensibili alle variazioni di tensione dei muscoli e dei tendini, i **barocettori** (o **pressocettori**) di alcuni vasi sanguigni, stimolati da variazioni della pressione arteriosa, le cellule sensoriali dell'orecchio interno, sensibili a onde di pressione (suoni) o all'accelerazione prodotta dal movimento;
- **fotorecettori**, sensibili alle radiazioni luminose: ne sono esempi i coni ed i bastoncelli della retina;
- **nocicettori o recettori dolorifici**, stimolati da lesioni di un tessuto, sono sensibili a lievi stress termici, meccanici, elettrici, chimici, ecc.;
- **elettrrocettori**, stimolati da differenze di potenziale elettrico: ne sono esempi i recettori della pelle di alcuni pesci.

Se un recettore viene stimolato con sufficiente intensità, esso, direttamente o indirettamente, genera un *potenziale d'azione* in un neurone (§ 2.8.4) e questo impulso elettrico raggiunge il sistema nervoso centrale. È importante sottolineare che, qualunque sia la natura dello stimolo che attiva un recettore sensoriale, l'impulso trasmesso al sistema nervoso centrale è sempre costituito da un potenziale d'azione: gli impulsi sono quindi simili tra di loro. I diversi tipi di sensazione dipendono dal modo con cui il sistema nervoso interpreta gli impulsi ricevuti e non dal tipo di stimolo che li ha generati, o, meglio, *dipendono dalla regione della corteccia cerebrale che riceve l'impulso* (ad esempio, gli impulsi che raggiungono una data regione sono sempre interpretati come sensazioni tattili, quelli che raggiungono un'altra come sensazioni acustiche, ecc.). Contemporaneamente, la corteccia cerebrale funziona in modo che la sensazione venga riferita ai recettori stimolati (processo di **proiezione**), permettendoci così di riconoscere con precisione la regione stimolata. Questo fatto, però, non è sempre vero.

Molti recettori sensoriali vanno incontro al fenomeno dell'**adattamento sensoriale**: quando sono soggetti a una stimolazione continua e di intensità costante, generano impulsi con frequenza sempre minore, finché l'invio di segnali al sistema nervoso centrale cessa del tutto. In queste condizioni, nuovi impulsi possono essere evocati solo da variazioni nell'intensità dello stimolo. Questo fenomeno è particolarmente evidente, ad esempio, nell'olfatto: entrando in un locale impregnato da un odore intenso, inizialmente esso viene percepito con intensità, ma nel giro di pochi minuti finisce col non essere più percepito.

Sensibilità tattile e pressoria

La percezione del **tatto** e di stimoli pressori è legata alla presenza nella cute di recettori sensibili a stimoli derivati da forze meccaniche che deformano o spostano i tessuti. Tali recettori sono rappresentati da:

- *terminazioni nervose libere*, sensibili al tocco e alla pressione;
- *corpuscoli di Meissner*, di forma ovale, particolarmente abbondanti nelle zone della cute prive di peli (labbra, polpastrelli, palmo della mano e pianta dei piedi, capezzoli, organi genitali esterni) e sensibili al movimento di oggetti che sfiorano la superficie della pelle;
- *corpuscoli di Pacini*, costituiti da una terminazione nervosa circondata da strati concentrici di tessuto connettivo, sensibili a variazioni di pressione, in particolare alle vibrazioni.

In molti animali, sia invertebrati che vertebrati, recettori del tatto si trovano alla base dei peli: il recettore viene stimolato nel momento in cui il pelo viene piegato o tirato.

Sensibilità termica

I **termocettori**, localizzati soprattutto nella cute, sono rappresentati da terminazioni nervose libere di due tipi:

- *recettori del caldo*, sensibili a temperature superiori a 25°C, cessano di rispondere al di sopra dei 45°C (man mano che ci si avvicina a questa temperatura, vengono attivati anche i recettori dolorifici⁴² che producono una sensazione di bruciore);
- *recettori del freddo*, particolarmente sensibili a temperature comprese tra 10 e 20°C (se la temperatura scende sotto i 10°C, vengono attivati nocicettori che producono una sensazione di gelo).

⁴² Le vie nervose sensitive che dal midollo spinale salgono verso l'encefalo (come indicato in § 6.1.7) attraversano la linea mediana, per cui gli stimoli originati nella metà sinistra dell'organismo sono trasmessi alla metà destra dell'encefalo e quelli originati nella metà destra sono trasmessi alla metà sinistra.

Sensibilità dolorifica

I recettori che vengono stimolati da un danno ai tessuti (azioni meccaniche, forti escursioni termiche, variazione della concentrazione di sostanze, come idrogenioni o ioni potassio, carenza di ossigeno, presenza di particolari peptidi, ecc.) sono detti **nocicettori**. Sono ampiamente distribuiti sia nella cute, sia negli organi interni, ad eccezione del tessuto nervoso, che ne è privo. La loro stimolazione viene percepita come dolorosa e rappresenta un importante meccanismo di difesa dell'organismo, in quanto il carattere spiacevole della sensazione spinge a reagire allontanando o rimuovendo la fonte dello stimolo.

I nocicettori sono gli unici recettori sensoriali presenti nei visceri. La percezione della loro stimolazione presenta spesso una caratteristica importante: il dolore non viene attribuito all'organo o alla struttura dove ha effettivamente avuto origine, bensì a una regione diversa. Ad esempio, un dolore originato dal miocardio viene percepito come localizzato alla spalla sinistra e/o alla faccia interna del braccio sinistro. Questo fenomeno viene indicato con il nome di **dolore riferito**.

Gli stimoli dolorifici vengono trasmessi al sistema nervoso centrale da due tipi di fibre:

1. fibre mieliniche, ad alta velocità di conduzione, i cui impulsi sono associati ad una sensazione di dolore acuto e localizzato, che cessa rapidamente al cessare dello stimolo;
2. fibre amieliniche, a conduzione lenta, i cui impulsi sono associati ad una sensazione di dolore sordo, profondo, di difficile localizzazione, che può persistere per un certo tempo dopo la rimozione dello stimolo.

Gli stimoli originati dalla testa raggiungono l'encefalo attraverso i nervi cranici, quelli originati dal resto dell'organismo raggiungono le corna posteriori della sostanza grigia del midollo spinale attraverso le radici posteriori dei nervi spinali. Questi stimoli iniziano ad essere elaborati a livello della sostanza grigia del midollo e vengono trasmessi all'encefalo, con tappe all'ipotalamo, al talamo e alla corteccia (Fig.

6.54). È soprattutto a livello della corteccia che avviene la valutazione dell'intensità, la localizzazione del punto di origine e la generazione di eventuali risposte motorie ed emotive al dolore.

Diverse porzioni dell'encefalo sono coinvolte nella regolazione della conduzione degli impulsi dolorifici provenienti dal midollo spinale. In particolare, diversi neuroni, attraverso i loro assoni che raggiungono il midollo, liberano, a livello delle sinapsi (§ 2.8.4), sostanze (neuropeptidi chiamati *encefaline*) che contrastano i segnali dolorosi, alleviando quindi le sensazioni dolorose. La morfina ed altri oppiacei usati come analgesici si legano ai recettori deputati al legame con queste sostanze. Un altro gruppo di neuropeptidi ad azione antidolorifica sono le *endorfine*, presenti in diverse parti del sistema nervoso.

Sensibilità propriocettiva

La **sensibilità propriocettiva** è quella che ci consente di percepire la posizione spaziale degli arti, della testa, delle altre parti dell'organismo e l'orientamento del corpo nel suo complesso, anche senza l'aiuto di altri organi di senso (es. al buio). I **propriocettori** sono i recettori che rispondono allo stiramento e alla tensione dei muscoli e delle articolazioni. I vertebrati hanno tre principali tipi di propriocettori:

- i *fusi neuromuscolari*, localizzati nei muscoli scheletrici, sono costituiti da fibrocellule, avvolte da una guaina connettivale, attorno alle quali si avvolge la terminazione di una fibra nervosa sensitiva (Fig. 6.59). Quando il muscolo viene stirato (allungato), i fusi generano impulsi che raggiungono il midollo spinale e che vengono trasmessi ai neuroni motori del midollo stesso, i quali stimolano la contrazione del muscolo. Il fenomeno è detto *riflesso di stiramento*: esso si oppone al rilasciamento del muscolo e permette di mantenere le posizioni volute nonostante la forza di gravità o altre forze che tenderebbero a modificarle⁴³;
- gli *organi tendinei di Golgi*, situati nei tendini, sono stimolati da un forte stiramento dei tendini; gli impulsi da essi generati inducono un riflesso che inibisce la contrazione del muscolo, impedendo così che il tendine o la sua inserzione sull'osso vengano strappati;
- i *recettori articolari*, posti nelle articolazioni, identificano i movimenti dei legamenti.

⁴³ Il riflesso rotuleo, che viene evocato percuotendo con un martelletto il tendine del quadricep femorale sotto alla rotula, con la gamba flessa a 90° e libera di muoversi, è un riflesso (§ 6.1.7) che origina dai fusi neuromuscolari del muscolo quadricep femorale, stirato dalla percussione del tendine.

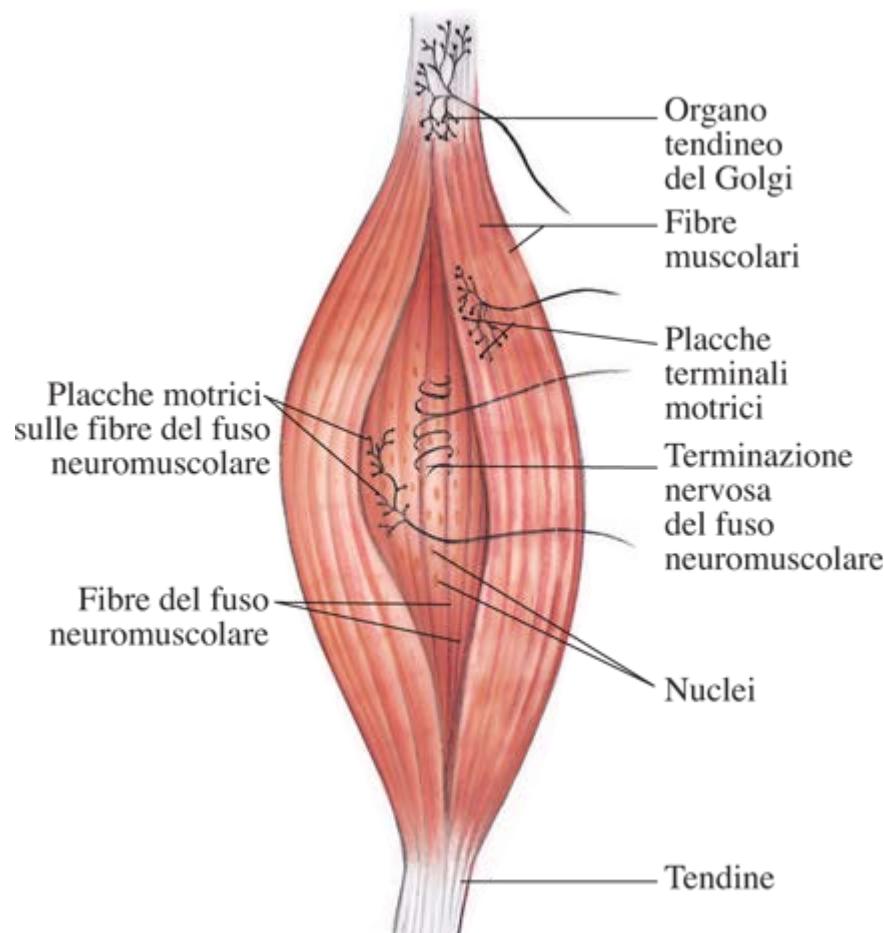


FIGURA 6.59 Fuso neuromuscolare e organo tendineo di Golgi.

Olfatto

Il senso dell'**olfatto**, cioè la capacità di percepire gli odori, è dovuto a recettori situati nell'epitelio che riveste la parte superiore delle cavità nasali (epitelio olfattivo) (Fig. 6.60). Questi recettori, chiamati *cellule olfattive*, sono cellule nervose intercalate tra cellule epiteliali di

sostegno. I dendriti di questi neuroni presentano delle ciglia (non mobili) che si spingono nello strato di muco semifluido che riveste la mucosa delle cavità nasali: queste ciglia rappresentano la porzione sensibile dei recettori. Gli assoni che hanno origine dalle cellule olfattive costituiscono le fibre dei nervi olfattivi (primo paio di nervi cranici, § 6.1.7), attraversano l'osso sfenoide e penetrano nei *bulbi olfattivi* (estensioni della corteccia cerebrale poste al di sotto dei lobi frontali) dove stabiliscono sinapsi con i neuroni ivi presenti. Nell'epitelio olfattivo sono presenti circa 100 milioni di cellule olfattive.

Le sostanze chimiche che stimolano le cellule olfattive penetrano nelle fosse nasali in forma gassosa o di vapore, ma, per poter essere percepite, devono disciogliersi, almeno in parte, nei liquidi che circondano le ciglia dei recettori. Affinché un composto chimico possa essere percepito come odore, è necessario che siano presenti cellule olfattive che posseggono proteine (recettori) capaci di legarlo e di andare incontro a modificazioni che, in ultima analisi, portano alla generazione di un potenziale d'azione: si valuta che nel genoma umano esistano almeno 1000 geni che codificano altrettante proteine recettoriali diverse. Ogni odore consiste di diversi componenti, ciascuno dei quali interagisce con un proprio recettore: la combinazione di recettori di volta in volta attivati determina quale odore noi rileviamo.

Nell'uomo, il senso dell'olfatto e quello del gusto agiscono in stretta collaborazione, in quanto sapore e odore vengono percepiti simultaneamente e spesso è difficile stabilire quale sia il contributo di ciascuno dei due sensi alla percezione del sapore di un alimento.

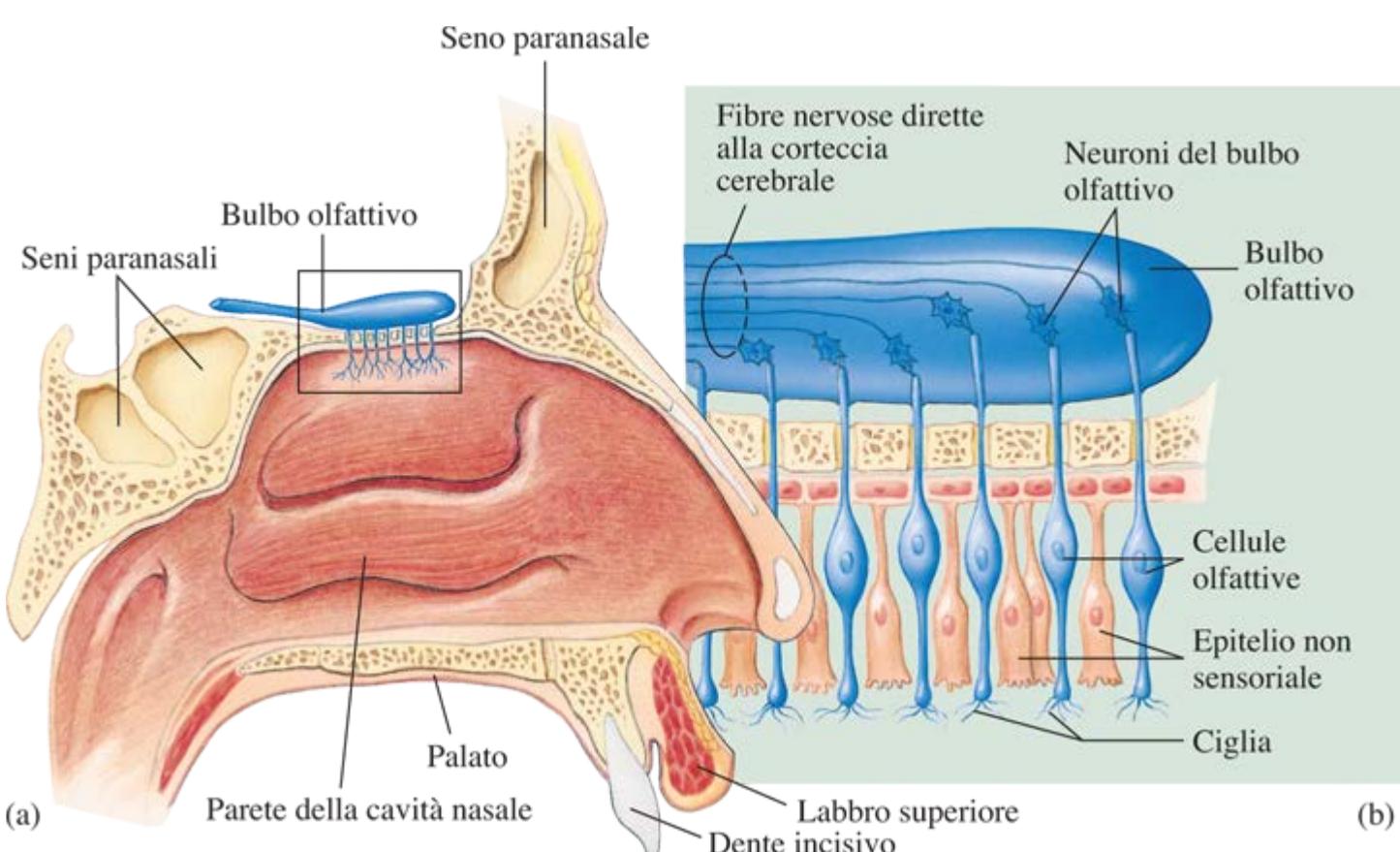


FIGURA 6.60 L'organo dell'olfatto. (a) Sezione del naso che mette in evidenza la posizione dell'epitelio olfattivo e del bulbo olfattivo rispetto alle cavità nasali. (b) Struttura dell'epitelio olfattivo.

Gusto

La capacità di distinguere i sapori costituisce il senso del **gusto**. I recettori del gusto nei mammiferi sono i **calici gustativi**, situati soprattutto sulla superficie della lingua (dove sono associati a particolari strutture, dette **papille gustative**), del palato e, in misura minore, della faringe. Ciascun calice gustativo è costituito da circa 100 cellule epiteliali specializzate, chiamate **cellule gustative**, con il ruolo di recettori, e da cellule epiteliali di sostegno, organizzate in modo da formare una struttura di forma grossomodo sferica che, nella parte esposta all'esterno, presenta un orificio, detto *poro gustativo* (Fig. 6.61). Attraverso di esso sporgono delle minuscole estroflessioni delle cellule gustative, dette *ciglia gustative*, che costituiscono la parte sensibile dei recettori. Le cellule gustative sono a stretto contatto con terminazioni nervose, che vengono eccitate quando le cellule gustative sono stimolate.

Affinché il sapore di una sostanza possa essere percepito, occorre che la sostanza sia sciolta nella saliva che circonda i calici gustativi. L'interazione della sostanza con specifiche proteine delle ciglia gustative genera una depolarizzazione della membrana di queste cellule in proporzione alla concentrazione della sostanza. La depolarizzazione può poi essere trasmessa alle terminazioni nervose, generando un potenziale d'azione che viene trasmesso all'encefalo attraverso diversi nervi cranici (facciale, glossofaringeo e vago, § 6.1.7).

Si distinguono cinque tipi fondamentali di gusto, di solito riconosciuti da calici gustativi diversi:

- dolce;
- amaro;

- salato;
- acido;
- glutammato (quest'ultimo è stato riconosciuto solo nel 2000, sebbene la sua presenza fosse stata proposta fin dal 1908).

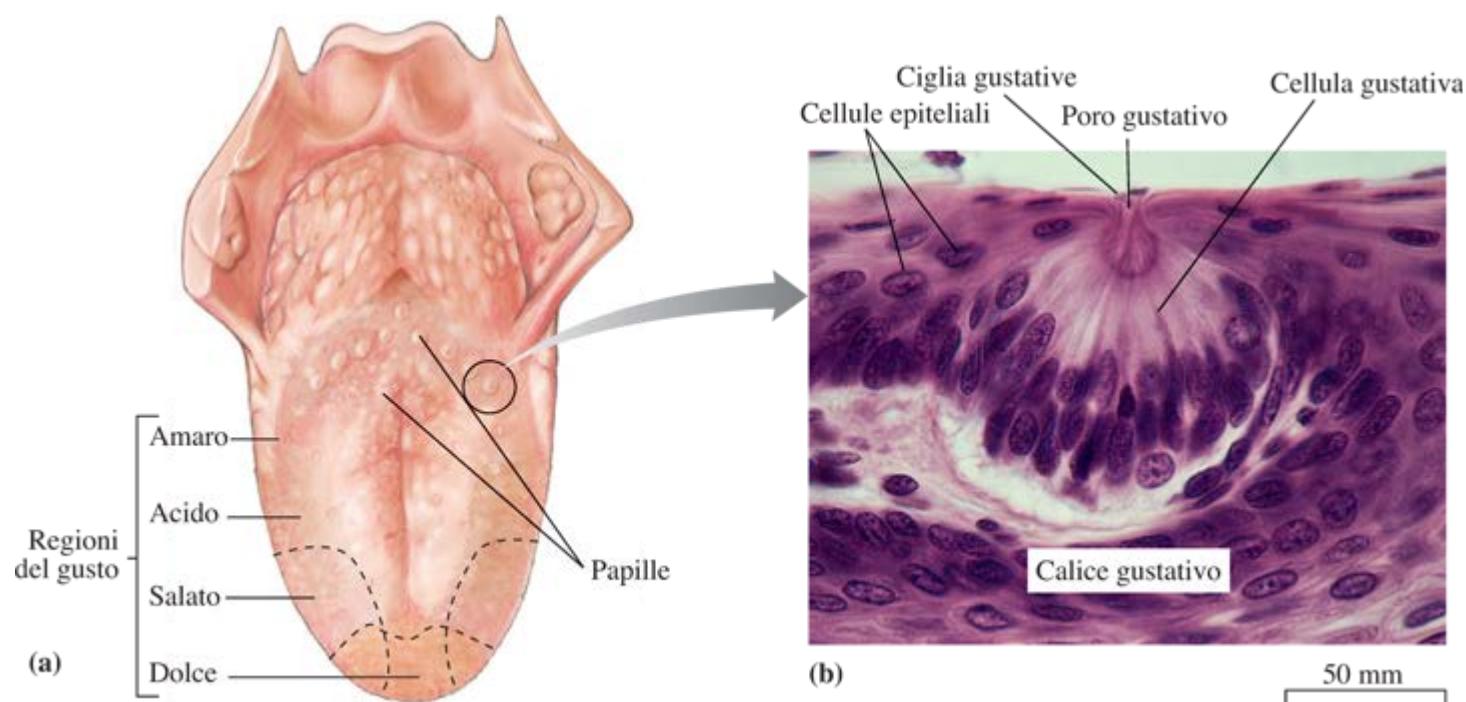


FIGURA 6.61 Calici gustativi. (a) Superficie della lingua che mostra la distribuzione delle papille e dei calici sensibili ai diversi gusti. (b) Immagine al microscopio ottico di un calice gustativo.

I recettori per i diversi tipi di sapori non sono distribuiti uniformemente sulla superficie della lingua (Fig. 6.61). Il sapore di ciascun alimento risulta dalla combinazione delle diverse risposte dei vari tipi di recettori alle componenti dell'alimento, con il contributo di ulteriori stimoli come l'odore, la temperatura, ecc.

Udito

La capacità di percepire i suoni costituisce l'**udito**. L'organo deputato alla recezione delle onde sonore è l'**orecchio**, nel quale si distinguono tre parti:

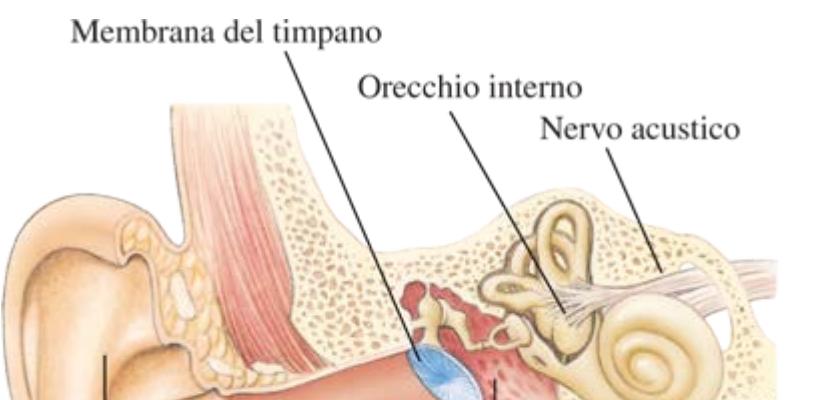
- orecchio esterno;
- orecchio medio;
- orecchio interno.

Una parte dell'orecchio interno è deputata al senso dell'equilibrio (vedi in seguito).

Orecchio esterno

L'**orecchio esterno** comprende il **padiglione auricolare**, struttura di forma irregolare, imbutiforme, costituita da uno scheletro di cartilagine elastica rivestito dalla cute. Esso presenta un foro che costituisce l'ingresso del **meato acustico esterno**, canale che si spinge entro il cranio per circa 2,5 cm, attraversando parte dell'osso temporale, e sbocca nell'orecchio medio. Esso è chiuso sul fondo dalla membrana del timpano (Fig. 6.62). La cute che riveste il meato acustico esterno contiene particolari ghiandole, che secernono una sostanza cerosa, il *cerume*⁴⁴.

⁴⁴ Un'eccessiva produzione di cerume, se non viene rimossa, può produrre un tappo di cerume, che, ostacolando il passaggio delle onde sonore, causa una diminuzione dell'udito. Il tappo di cerume può essere rimosso con una semplice manovra, che deve però essere eseguita da personale esperto in modo da evitare lesioni alla membrana del timpano.



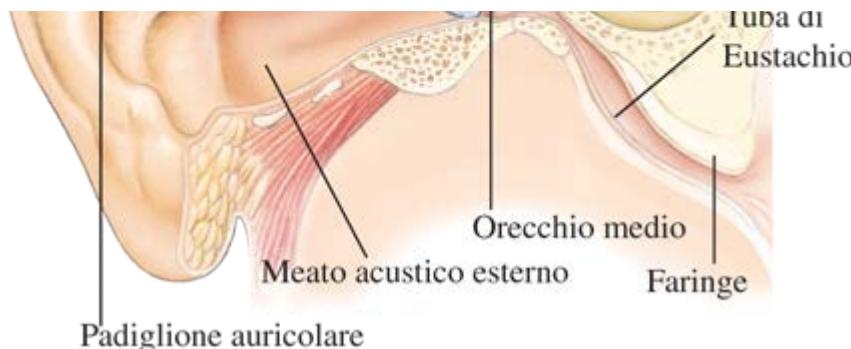


FIGURA 6.62 Sezione che mostra le diverse parti dell'orecchio.

Le onde sonore, convogliate dal padiglione auricolare nel meato acustico, raggiungono la membrana del timpano, sulla quale causano variazioni di pressione, facendola vibrare.

Orecchio medio

L'**orecchio medio**, situato nello spessore dell'osso temporale, comprende:

- la cavità *timpanica* (o *cassa del timpano*);
- la membrana del *timpano*;
- tre minuscole ossa, chiamate *ossicini uditivi* (martello, incudine e staffa).

La **cassa del timpano** è una cavità ripiena di aria e rivestita da una mucosa, posta nell'osso temporale. Presenta:

- esternamente l'apertura che la mette in comunicazione con il meato acustico esterno: questa apertura è chiusa dalla membrana del timpano;
- sul lato interno due aperture che la mettono in comunicazione con il vestibolo dell'orecchio interno: nella prima (detta *finestra ovale*) si inserisce la staffa, la seconda corrisponde all'estremità della chiocciola dell'orecchio interno ed è chiusa da una membrana;
- anteriormente e in basso un'apertura nella quale sbocca la tuba di Eustachio.

La membrana del **timpano** separa l'orecchio esterno dall'orecchio medio: ha forma conica con la punta rivolta verso la cavità timpanica, perché uno degli ossicini (il martello) si fissa ad essa e la mantiene in tensione.

I tre **ossicini uditivi** sono articolati fra di loro e formano una catena che non solo trasmette le vibrazioni dalla membrana del timpano all'orecchio interno, ma ne amplifica la forza. Essi sono mantenuti in posizione da legamenti e da due muscoli (muscolo *stapedio*, legato alla staffa, e muscolo *tensore del timpano*, legato al martello). Il martello tiene in tensione il timpano e, quando questo vibra, trasmette le vibrazioni all'incudine, che, a sua volta, le trasmette alla staffa. Questa è inserita nella finestra ovale e fissata ai suoi margini da un legamento. La staffa, funzionando come un pistone, trasforma le vibrazioni del timpano in variazioni di pressione nel liquido contenuto nell'orecchio interno (*endolinfa*).

Il muscolo stapedio e il tensore del timpano sono gli effettori del cosiddetto *riflesso timpanico*: in presenza di un suono molto intenso, i segnali trasmessi all'encefalo generano una risposta automatica che fa contrarre questi muscoli: irrigidendo la catena degli ossicini uditivi, essi riducono la trasmissione delle vibrazioni all'orecchio interno, prevenendo così eventuali danni.

Tuba di Eustachio

La **tuba di Eustachio** o **tromba di Eustachio** è un sottile condotto che mette in comunicazione la cassa del timpano con la faringe (§ 6.1.3 e 6.1.4), permettendo all'aria di penetrare all'interno della cassa del timpano in modo che le due facce della membrana del timpano siano sottoposte alla stessa pressione. L'apertura della tuba nella faringe è spesso chiusa da pieghe della mucosa: se in queste condizioni l'individuo passa da un ambiente dove è presente una certa pressione atmosferica ad un altro dove la pressione è diversa, l'aria non passa attraverso la tuba e la differenza di pressione tra le due facce del timpano viene percepita come un ottundimento dell'udito. Producendo volontariamente movimenti dei muscoli attorno alla faringe (deglutendo o sbadigliando), è possibile far aprire l'ingresso della tuba e permettere quindi il riequilibrio della pressione sulle due facce del timpano⁴⁵.

⁴⁵ È quanto fa normalmente chi pratica immersioni in apnea, quando “compensa” la pressione esercitata dall'acqua sul timpano facendo volontariamente aumentare la pressione all'interno della cassa del timpano.

Orecchio interno

L'**orecchio interno** è costituito da:

- un sistema di camere e condotti intercomunicanti scavati nello spessore dell'osso temporale, che costituisce il cosiddetto *labirinto osseo*;
- un sistema di sacculi e condotti intercomunicanti situati all'interno del labirinto osseo e chiamato *labirinto membranoso*: esso è ripieno di un liquido chiamato *endolinfa*;
- un liquido che riempie lo spazio tra labirinto membranoso e labirinto osseo, chiamato *perilinfa*.

Nel labirinto osseo si distinguono tre parti (Fig. 6.63):

- la *chiocciola*, che contiene la parte del labirinto membranoso, deputata alla percezione acustica;
- tre *canali semicircolari*, perpendicolari fra di loro, che contengono la porzione del labirinto membranoso, sede del senso dell'equilibrio;
- il *vestibolo*, camera che collega la chiocciola ed i canali semicircolari, che contiene due strutture membranose, il *sacculo* e l'*utricolo*, e che partecipa ad entrambe le funzioni.

La **chiocciola** o **coclea** ha la forma di un guscio di lumaca, avvolto a spirale. La porzione membranosa risulta costituita da tre canali sovrapposti, separati da sottili membrane (Fig. 6.64):

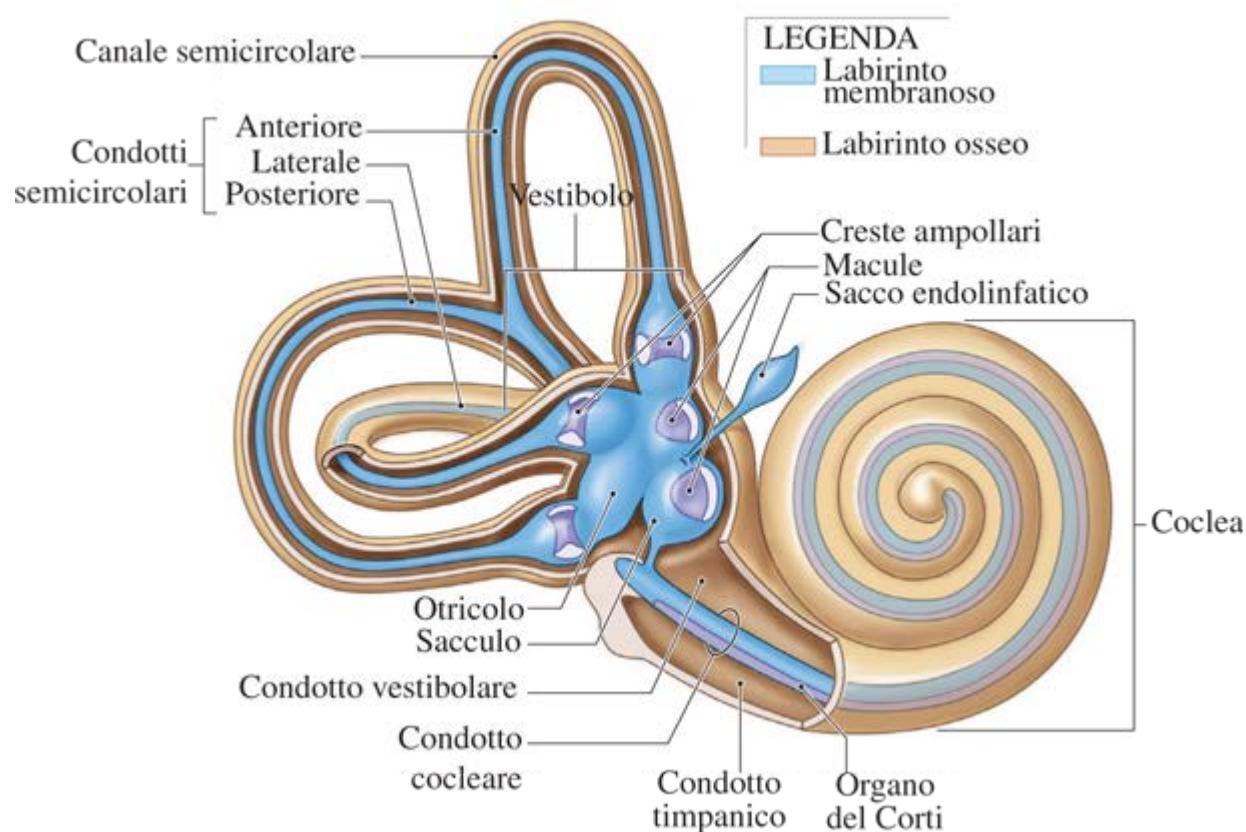


FIGURA 6.63 Labirinto osseo e labirinto membranoso.

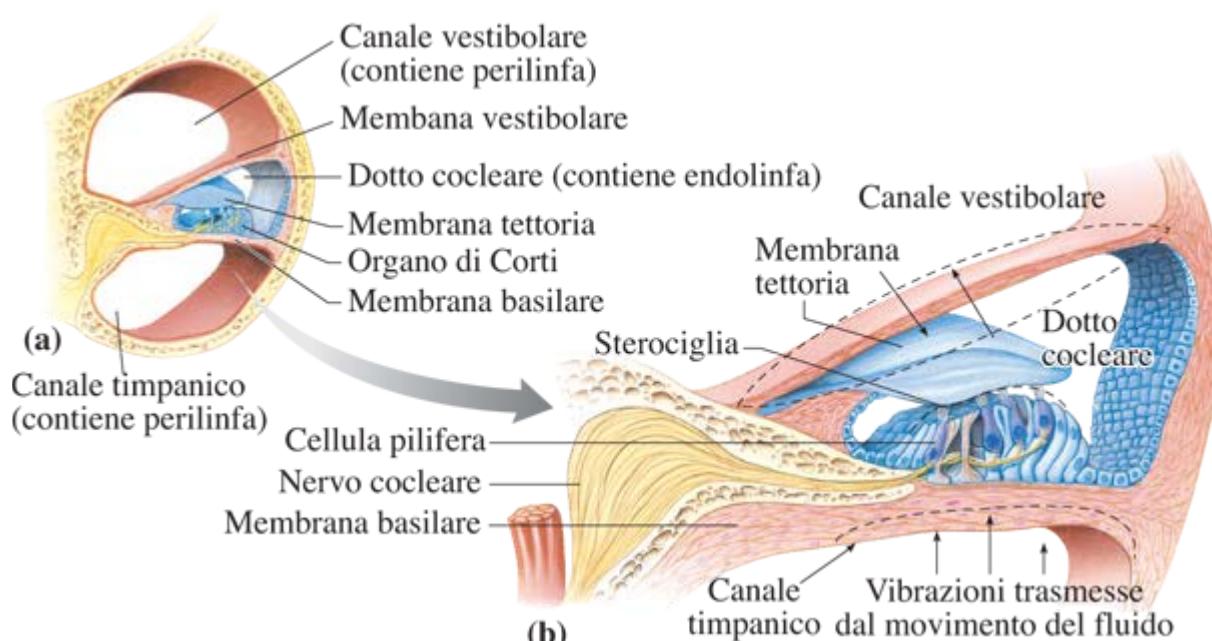


FIGURA 6.64 L'organo dell'udito. (a) Sezione della coclea che illustra la reciproca disposizione dei tre canali che la costituiscono. (b) Ingrandimento dell'organo di Corti: le linee tratteggiate indicano i movimenti delle membrane sotto la spinta della perilinfa mossa dalla staffa dell'orecchio medio.

- quello superiore è il *canale vestibolare* o *scala vestibolare*, è in connessione con la finestra ovale della cassa del timpano (alla quale è connessa la staffa) ed ha come pavimento la *membrana vestibolare*;
- quello inferiore è il *canale timpanico* o *scala timpanica*, è in connessione con la finestra rotonda della cassa del timpano ed ha come tetto la *membrana basilare*; questi due canali sono in comunicazione fra di loro all'estremità della chiocciola e sono ripieni di perilinfa;
- quello centrale è il *dotto cocleare* o *scala media*, ha come pavimento la membrana basilare e come tetto la membrana vestibolare, è ripieno di endolinfa e contiene l'organo uditivo vero e proprio, chiamato *organo di Corti*.

Le vibrazioni del timpano sono trasformate dalla catena di ossicini uditivi in movimenti a stantuffo della staffa nella finestra ovale, che è a contatto con la perilinfa. Questa viene quindi spinta avanti e indietro lungo il canale vestibolare fino all'estremità della chiocciola e di qui il movimento passa al canale timpanico, scaricandosi in parte a livello della finestra rotonda, la cui membrana si rigonfia elasticamente. Le variazioni di pressione della perilinfa così generate deformano la membrana basale e la membrana vestibolare (Fig. 6.64): questi movimenti si ripercuotono sull'organo di Corti. Ciascuna porzione della membrana basale è messa in movimento da una particolare frequenza di vibrazione e trasmette il movimento alla porzione dell'organo di Corti che poggia su di essa.

L'organo di Corti contiene circa 18000 cellule acustiche (cellule epiteliali specializzate, § 2.8.1), appoggia sulla membrana basale e si estende per tutta la lunghezza della chiocciola. Le cellule acustiche (dette *cellule capelluti*), disposte in quattro file parallele, presentano alla loro estremità superiore numerosi sottili prolungamenti (*stereociglia*) immersi nell'endolinfa ed in contatto con una membrana mobile, la *membrana tettoria*. Quando la membrana basilare entra in vibrazione, le stereociglia, sfregando contro la membrana tettoria, vengono deformate. Ciò causa una depolarizzazione (§ 2.8.4) della membrana che, a sua volta, determina la liberazione di un neurotrasmettore (il glutammato), che stimola le terminazioni nervose che formano sinapsi con ciascuna cellula acustica. Le corrispondenti fibre nervose convergono a formare il nervo cocleare, che è una diramazione del nervo acustico (VIII nervo cranico, § 6.1.7), e trasportano gli impulsi al talamo, che li ritrasmette alle aree acustiche della corteccia cerebrale, situate nel lobo temporale del cervello, dove vengono interpretate ed elaborate. Un individuo con acuità uditiva normale è in grado di percepire suoni con frequenze comprese tra 20 e 20000 vibrazioni al secondo (Hertz), con la massima sensibilità tra 2000 e 3000 Hertz. La perdita dell'acuità uditiva è detta **sordità**. Essa può essere causata sia da fattori che interferiscono con la trasmissione delle onde sonore all'orecchio interno (es. nell'otosclerosi, che impedisce i movimenti della staffa), sia da lesioni a carico della chiocciola o del nervo acustico (es. causate da suoni eccessivamente forti).

Equilibrio

I **canali semicircolari**, l'**utricolo** e il **sacculo** sono gli organi deputati al senso dell'**equilibrio**. Il mantenimento dell'equilibrio presuppone due distinti meccanismi, mediati da parti diverse dell'orecchio interno:

- gli organi deputati all'*equilibrio statico* ed alla *percezione delle accelerazioni lineari* percepiscono la posizione della testa e del corpo in condizioni di immobilità o registrano bruschi movimenti lineari del capo e sono rappresentati dall'utricolo e dal sacculo;
- gli organi deputati all'*equilibrio dinamico* percepiscono i movimenti lineari o le rotazioni del capo e sono rappresentati dai canali semicircolari.

Equilibrio statico

L'utricolo e il sacculo sono due dilatazioni del labirinto membranoso contenute nel vestibolo del labirinto osseo. La loro parete presenta una zona (detta *macula*) nella quale sono presenti cellule capellute, le cui stereociglia sono immerse in una membrana gelatinosa (*membrana otolitica*) alla quale aderiscono minuscoli cristalli di carbonato di calcio (*otoliti*), che, appesantendola, fungono da indicatori gravitazionali (Fig. 6.65). I movimenti della testa (in avanti, indietro o lateralmente), così come delle brusche accelerazioni rettilinee, determinano uno spostamento della membrana otolitica, che a sua volta fa flettere le stereociglia delle cellule sensoriali. A seconda della direzione del movimento, ciò può causare una depolarizzazione della membrana delle cellule sensoriali o una sua iperpolarizzazione (§ 2.8.4). Nel primo caso si verifica, a livello delle sinapsi che le terminazioni nervose della macula formano con le cellule, la liberazione di un neurotrasmettore che può scatenare un potenziale d'azione; nel secondo caso la liberazione del neurotrasmettore diviene più difficile ed i potenziali d'azione sono meno frequenti. Le fibre nervose che originano dalla macula formano il ramo vestibolare del nervo acustico e trasmettono i segnali al cervello, che li elabora ed invia impulsi ai muscoli scheletrici, che, contraendosi o rilasciandosi, mantengono l'equilibrio.

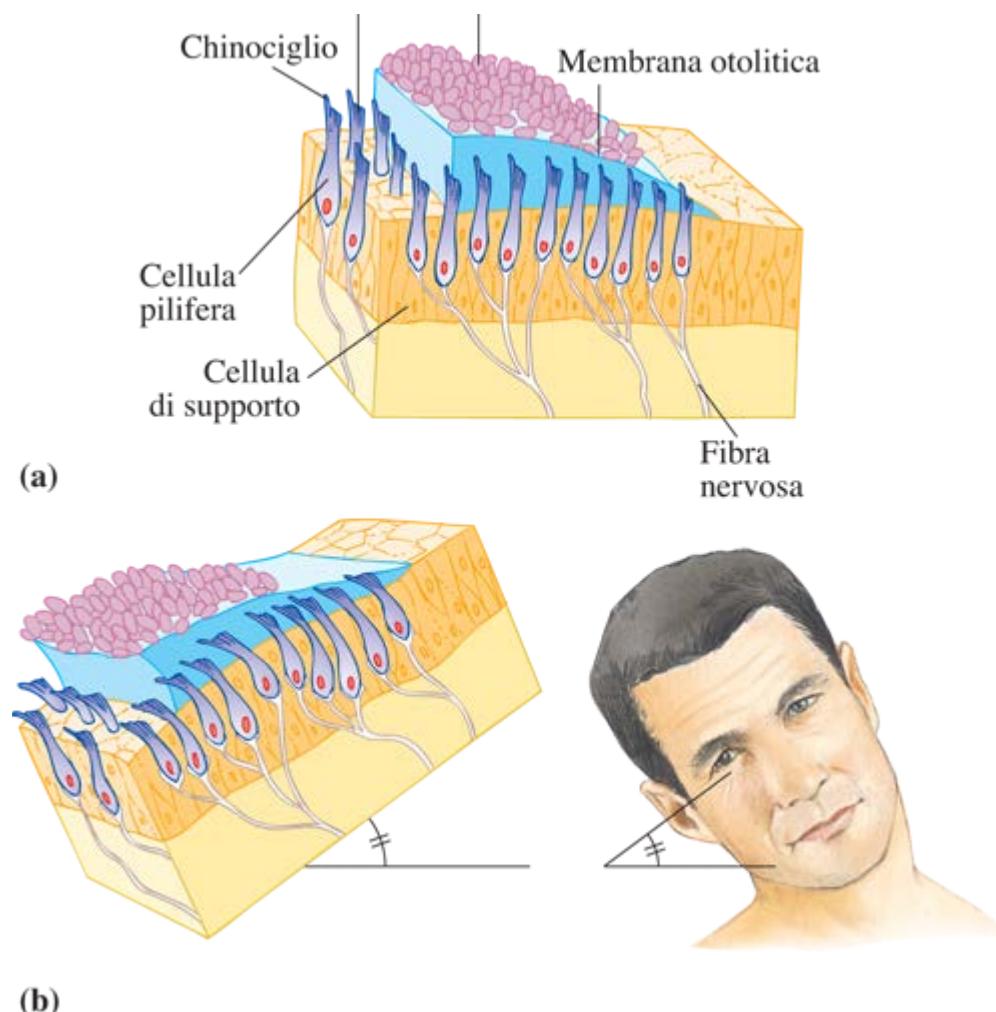


FIGURA 6.65 Funzione del sacculo e dell’utricolo nel mantenimento dell’equilibrio. (a) Posizione di riposo. (b) L’inclinazione della testa di un certo angolo causa uno spostamento della membrana otolitica, che determina una deformazione delle stereociglia delle cellule capellute.

Equilibrio dinamico

L’organo deputato alla percezione dei **movimenti rotatori** fornendo all’encefalo le informazioni necessarie al mantenimento dell’**equilibrio dinamico** è costituito dai tre *canali semicircolari*, che seguono un percorso circolare di circa 6 mm di diametro e sono tra loro perpendicolari. All’interno di ciascuno dei canali è presente un condotto che termina con un rigonfiamento, detto *ampolla*; con le loro estremità sono in comunicazione con il sacculo e con l’utricolo e sono ripieni di endolinfa. Ciascuna delle ampolle presenta un setto costituito da un gruppo di cellule capellute chiamato *cresta ampollare*, le cui stereociglia sono immerse in una massa gelatinosa chiamata *cupola ampollare*. Inoltre, ciascuna delle cellule capellute è in contatto con terminazioni nervose del ramo vestibolare del nervo acustico. Quando la testa viene ruotata, l’endolinfa contenuta nei canali, per inerzia, si muove in direzione opposta al movimento e così facendo sposta la cupola e deforma le stereociglia delle cellule di almeno una delle tre creste ampollari. Tale deformazione causa una depolarizzazione della membrana delle cellule capellute e la liberazione di un neurotrasmettore che può generare un potenziale d’azione nelle terminazioni nervose. Questi impulsi, trasmessi al cervelletto ed al cervello ed ivi elaborati, producono non solo la sensazione di rotazione, ma anche una serie di movimenti riflessi di risposta che tendono a ristabilire l’equilibrio. A questo risultato concorrono anche altre strutture sensitive (occhi, propriocettori).

Vista

L’organo deputato alla percezione delle radiazioni luminose, e quindi sede del senso della **vista**, è l’**occhio**, o, più precisamente, il bulbo oculare. La posizione degli occhi nella testa dell’uomo e di altri vertebrati superiori permette di mettere a fuoco lo stesso oggetto con entrambi gli occhi. L’uomo possiede cioè una **visione binoculare**, importante fattore nella valutazione della distanza e della profondità degli oggetti. La protezione e l’orientamento dei bulbi oculari sono assicurati da diversi *organi accessori della vista*.

Organi accessori della vista

Gli **organi accessori della vista** comprendono:

- le orbite;
- le palpebre;
- la congiuntiva;
- l’apparato lacrimale;
- i muscoli oculari estrinseci.

Il bulbo oculare e vari organi accessori della vista sono situati all'interno delle **orbite**, cavità formate dal concorso di diverse ossa craniche e contenenti inoltre tessuto adiposo, vasi sanguigni, nervi.

Le **palpebre** (superiore e inferiore) sono due pieghe carnose che ricoprono il bulbo oculare. Sono costituite da quattro strati che, procedendo dall'esterno verso il bulbo oculare, sono:

- la cute, che, in corrispondenza del bordo libero (sul quale sono disposte le **ciglia**) si continua con la congiuntiva;
- uno strato di sottili muscoli che permettono l'apertura e la chiusura delle palpebre;
- uno strato di tessuto connettivo;
- una mucosa (§ 2.8.1), chiamata *congiuntiva*.

La **congiuntiva** riveste la faccia interna delle palpebre e si ripiega a ricoprire la parte anteriore del bulbo oculare.

L'**apparato lacrimale** produce le lacrime, che hanno la funzione di mantenere umide e lubrificate la superficie esterna del bulbo oculare e la faccia interna delle palpebre; è costituito dalle ghiandole lacrimali (situate nell'angolo superiore e laterale dell'orbita) e dai dotti lacrimali (posti nell'angolo interno delle palpebre) che raccolgono il liquido lacrimale e lo convogliano nella cavità nasale. Quando si piange o quando la congiuntiva è irritata, le ghiandole producono lacrime in eccesso, che traboccano dalle palpebre.

I **muscoli oculari estrinseci** sono sei coppie di muscoli (uno per ciascun occhio) che originano dalle ossa dell'orbita e si inseriscono sul bulbo oculare. I loro movimenti sono regolati con estrema precisione dal sistema nervoso, in modo da adattare l'orientamento degli occhi alle esigenze della visione binoculare⁴⁶.

⁴⁶ Quando uno dei due occhi devia dall'asse visivo, si verifica la condizione chiamata **strabismo**, che, inizialmente, comporta uno sdoppiamento delle immagini percepite (diplopia). Se il disturbo non viene tempestivamente corretto, a lungo andare si verificano modificazioni a livello encefalico che sopprimono l'immagine trasmessa dall'occhio deviato, con conseguente cecità dell'occhio strabico.

Struttura del bulbo oculare

Il **bulbo oculare** è una struttura cava sferica (Fig. 6.66), del diametro di circa 2,5 cm, la cui parete è costituita da tre strati:

1. *tonaca esterna*, che comprende due parti:

- per un'estensione pari a circa 1/6 della superficie sporge anteriormente costituendo la *cornea*, struttura trasparente che rappresenta l'apertura dell'occhio sul mondo esterno;
- per la rimanente parte costituisce la *sclera*, che è la parte bianca dell'occhio, è opaca e offre l'attacco dei muscoli estrinseci dell'occhio; nella sua parte posteriore, in corrispondenza dell'uscita del nervo ottico dal bulbo oculare, si continua con la *dura madre* (§ 6.1.7) che riveste il nervo;

2. *tonaca media* (o *tonaca vascolare* o *uvea*); comprende tre porzioni:

- la *coroide*, che occupa i5/6 posteriori del bulbo, è in contatto con la sclera ed è ricca di vasi sanguigni; nella coroide sono presenti abbondanti *melanociti*, cellule che producono *melanina*, sostanza di colore bruno scuro, che assorbe la luce che attraversa la sclera ed assicura un ambiente scuro all'interno dell'occhio;
- il *corpo ciliare* è la continuazione della coroide e forma un anello dal quale partono sottili fibre che tengono in posizione il cristallino e sul quale si inseriscono le fibre del muscolo ciliare, responsabile del processo di accomodazione del cristallino, che permette la messa a fuoco delle immagini. Il **cristallino** è una lente biconvessa, trasparente, elastica, formata da cellule epiteliali specializzate (§ 2.8.1) rivestite da una capsula trasparente⁴⁷. A causa della pressione interna, il cristallino tende spontaneamente ad assumere una forma sferica, ma la curvatura della lente può essere modificata (*accomodazione*) per azione del muscolo ciliare, con conseguente modifica del fuoco della lente. Lo spazio situato dietro il cristallino costituisce la *cavità posteriore* dell'occhio: essa è ripiena di un liquido gelatinoso, trasparente, l'*umor vitreo*⁴⁸;
- l' *iride* è un sottile diaframma interposto tra il cristallino e la cornea; è rivestito da epitelio e costituito da tessuto connettivo e fibre muscolari lisce disposte in parte in modo circolare (a costituire il *muscolo sfintere della pupilla*) e in parte radialmente (a costituire il *muscolo dilatatore della pupilla*); al centro presenta un foro, la **pupilla**, il cui diametro può variare in funzione dei *riflessi pupillari*, evocati da variazioni dell'intensità della luce e assicurati dal sistema nervoso autonomo (§ 6.1.7): in tal modo la pupilla è in grado di regolare la quantità di luce che penetra nell'occhio; l'iride presenta nei vari individui colori diversi a seconda della quantità e della disposizione dei melanociti presenti nell'epitelio. L'iride

divide lo spazio compreso tra la cornea e il cristallino (*cavità anteriore* dell'occhio) in due parti: la *camera anteriore*, tra cornea e iride, e la *camera posteriore*, tra iride e cristallino. La cavità anteriore è ripiena di un liquido, prodotto dall'epitelio dell'iride, chiamato *umor acqueo*, che, con la sua pressione, contribuisce a mantenere la forma della parte anteriore dell'occhio e porta nutrimento alla cornea e al cristallino. Esso è prodotto in continuità e viene riassorbito attraverso i capillari della camera anteriore e attraverso un sottile canale di drenaggio⁴⁹;

3. **tonaca interna**, o **tonaca nervosa** o **retina**, è la sede dei recettori visivi. Essa ricopre gran parte della parete del bulbo e si arresta al margine del corpo ciliare. Nella regione centrale della retina si osserva una zona di colore giallastro, di circa 1 mm^2 , chiamata **macula lutea**, al centro della quale si trova una piccola depressione, detta **fovea centrale**, nella quale è presente la massima concentrazione di cellule recettoriali. A fianco della fovea è situata una zona, detta **papilla ottica**, nella quale convergono le fibre nervose della retina per formare il nero ottico, che esce dal bulbo. Questa zona è priva di recettori ed è definita **punto cieco**. La struttura della retina è piuttosto complessa: essa comprende un epitelio pigmentato, posto all'esterno, sul quale poggiano due tipi di fotorecettori, i coni e i bastoncelli, sopra i quali si trovano diversi tipi di neuroni, alcuni dei quali danno origine a fibre nervose destinate all'encefalo (formando il nero ottico), mentre altri stabiliscono connessioni all'interno della retina stessa (Fig. 6.67).

⁴⁷ Una patologia piuttosto frequente, soprattutto nell'età avanzata, o causata da agenti traumatici, è la perdita di trasparenza del cristallino, chiamata **cataratta**. Essa viene trattata con la rimozione chirurgica del cristallino e con la sua sostituzione con una lente artificiale.

⁴⁸ Talora, soprattutto con il passare dell'età, nell'umor vitreo si possono formare piccoli aggregati di gel addensato, che possono proiettare ombre sulla retina, percepite come piccole macchie fluttuanti nel campo visivo (“mosche volanti”).

⁴⁹ Se si verifica una eccessiva produzione di umor acqueo o un insufficiente drenaggio, l'umor acqueo si accumula e provoca un aumento della pressione all'interno dell'occhio. Questa situazione patologica è detta **glaucoma**. Se non si interviene tempestivamente con una opportuna terapia, la compressione dei vasi sanguigni che portano il nutrimento alla retina causa la morte delle cellule visive e la cecità.

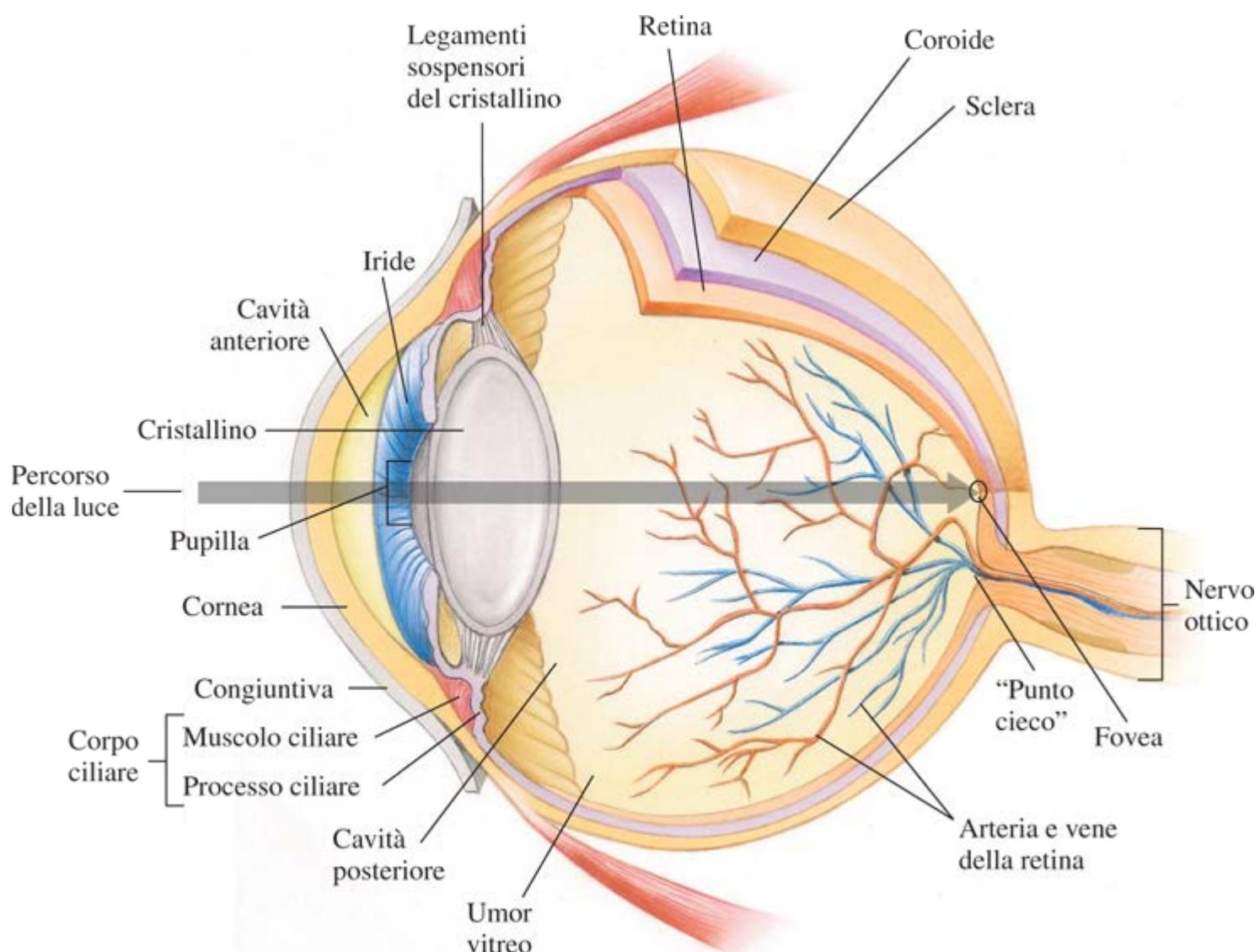
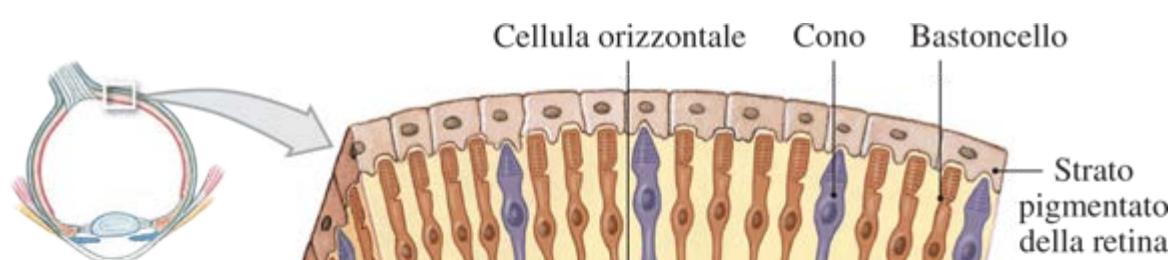


FIGURA 6.66 Struttura dell'occhio umano.



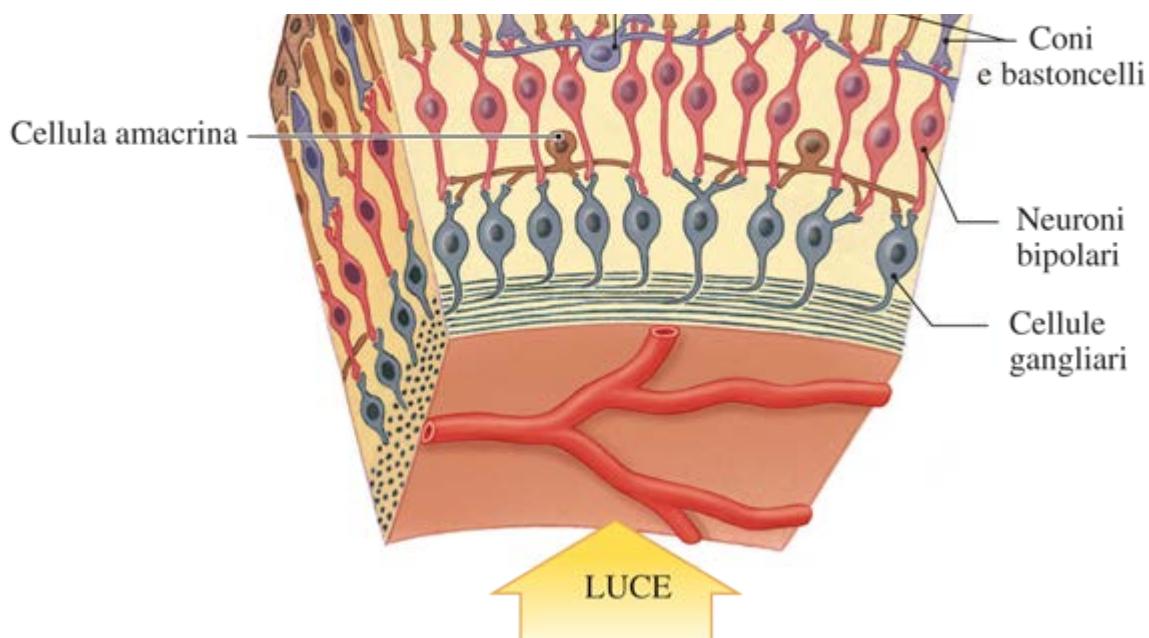


FIGURA 6.67 Struttura della retina. Va osservato che la luce attraversa lo strato di fibre nervose e di neuroni prima di raggiungere i fotorecettori [coni e bastoncelli].

I fotorecettori sono cellule specializzate, che, per la loro forma, vengono distinte in **coni** e **bastoncelli**. In entrambi i tipi di cellule, la membrana cellulare forma invaginazioni che danno origine ad una serie di dischi impilati contenenti le sostanze colorate (in particolare la *rodopsina*) che, interagendo con la luce, danno inizio ai fenomeni che culminano con la produzione di un impulso nervoso da parte dei neuroni della retina. L'occhio umano possiede circa 125 milioni di bastoncelli, che funzionano con luce debole (notturna), permettendo di riconoscere forme e movimento, ma non i colori, e circa 6,5 milioni di coni, responsabili della visione con luce intensa e della visione dei colori. Esistono infatti tre tipi diversi di coni, che contengono rodopsine leggermente diverse, sensibili rispettivamente alle radiazioni blu, alle verdi e alle rosse. I diversi tipi di rodopsina presenti nei vari fotorecettori sono costituiti da una proteina, legata ad un derivato della vitamina A, il *retinale*, che, quando è colpito dalla luce, cambia di conformazione⁵⁰. Ciò scatena all'interno della cellula una cascata di reazioni che, facendo variare la quantità di neurotrasmettitori liberati a livello delle sinapsi tra le cellule nervose della retina, genera un potenziale d'azione che percorre il nervo ottico. I bastoncelli sono più numerosi alla periferia della retina, mentre i coni sono concentrati nella fovea.

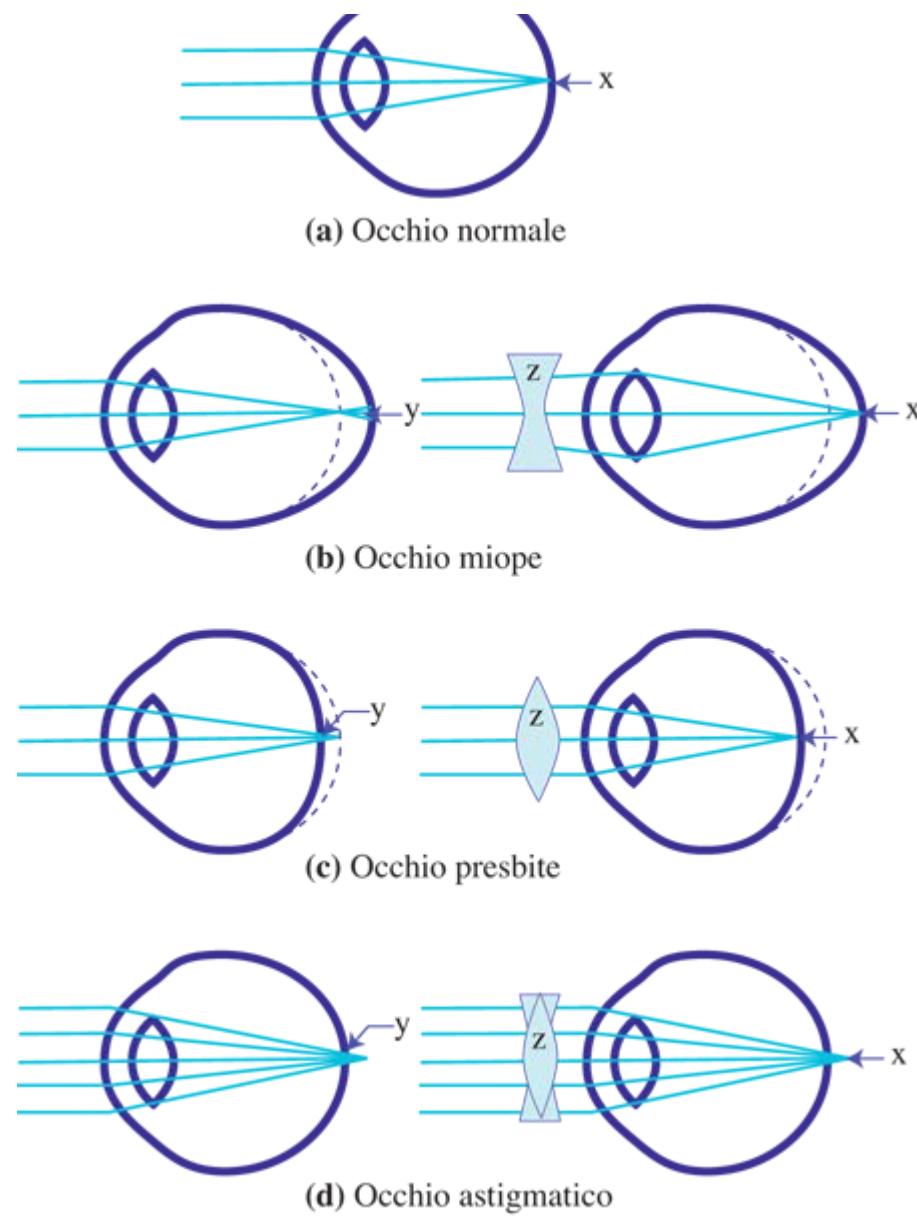
⁵⁰ Le mutazioni (§ 4.6.1) che colpiscono i geni per la rodopsina, localizzati sul cromosoma X, sono responsabili della cecità per i colori, chiamata **daltonismo**.

Percorso della luce nell'occhio

Per raggiungere i fotorecettori, la luce attraversa la cornea, l'umor acqueo, la pupilla (il cui diametro, variando, controlla la quantità di luce che entra nell'occhio), il cristallino (che, agendo da lente, fa convergere i raggi luminosi sulla retina), l'umor vitreo e lo spessore della retina. Come in una macchina fotografica, sulla retina si crea un'immagine capovolta e rimpicciolita degli oggetti che cade in corrispondenza della fovea. Per mettere a fuoco gli oggetti vicini (cioè per farne cadere l'immagine virtuale sulla fovea), il cristallino aumenta la propria curvatura (il muscolo ciliare si rilascia e il cristallino tende spontaneamente ad assumere una forma più vicina alla sfera); per mettere a fuoco gli oggetti lontani, il cristallino deve diminuire la propria curvatura (il muscolo ciliare si contrae ed esercita una trazione sui margini del cristallino, che si appiattisce).

I più comuni difetti della vista sono (Fig. 6.68):

- la **miopia**: l'individuo miope non riesce a mettere a fuoco gli oggetti distanti; è di solito dovuta al fatto che il bulbo oculare è allungato, per cui l'immagine virtuale si forma al davanti della retina; viene corretta per mezzo di lenti concave;
- la **ipermetropia** (o **presbiopia**): l'individuo ipermetrope non riesce a mettere a fuoco gli oggetti vicini; le cause più frequenti sono due:
 - il bulbo oculare è accorciato e l'immagine a fuoco si formerebbe dietro la retina,
 - con l'avanzare dell'età il cristallino perde di elasticità e non riesce a modificare sufficientemente la propria curvatura in modo da portare sulla retina l'immagine (che si forma dietro di essa); in entrambi i casi, il difetto si corregge con lenti convesse;
- la **astigmatismo**: è dovuto ad irregolarità nella curvatura della cornea o del cristallino, per cui solo una parte dell'immagine viene messa a fuoco sulla retina, mentre un'altra no; il difetto viene corretto con lenti cilindriche.



x, immagine a fuoco y, immagine sfocata, z, correzione

FIGURA 6.68 Principali difetti della vista e loro correzione. In (b) e (c) la linea tratteggiata indica la posizione della retina nell'occhio normale

Vie nervose ottiche

Gli assoni dei neuroni della retina di ciascun occhio convergono a formare il **nervo ottico** (Fig. 6.69). I nervi ottici penetrano nella cavità cranica e qui formano una struttura ad X, chiamata *chiasma ottico*, in cui parte delle fibre si incrociano, per cui parte dei segnali provenienti dall'occhio destro sono trasmessi alla parte sinistra dell'encefalo e parte di quelli provenienti dall'occhio sinistro alla parte destra. Le fibre nervose terminano nei nuclei del talamo (§ 6.1.7), dove formano sinapsi con i neuroni ivi presenti, che a loro volta sono collegati alla *corteccia visiva primaria*, nel lobo occipitale.

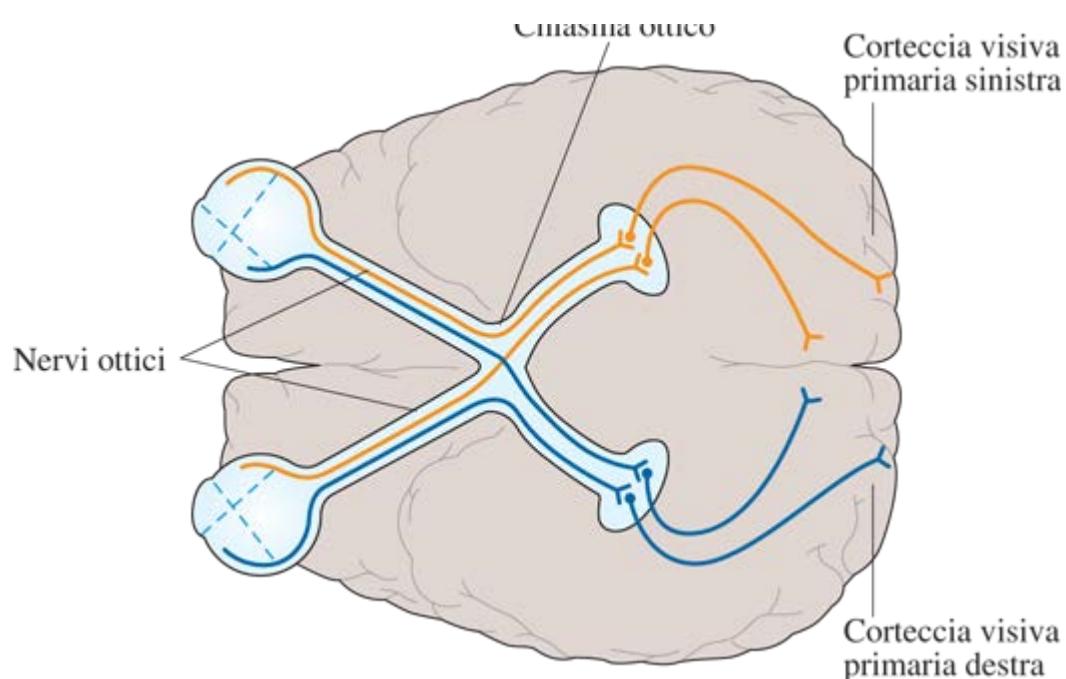


FIGURA 6.69 Vie nervose ottiche. L'encefalo, schematizzato, è visto da sotto.

6.2 • Omeostasi e sistema endocrino

Il fatto che tutti i parametri sia fisici (temperatura, pressione) sia chimici (pH, pressione osmotica, concentrazione di molte sostanze) dell'ambiente interno all'organismo siano mantenuti entro i ristretti limiti che consentono la sopravvivenza, la funzione e la moltiplicazione delle cellule viene indicato con il termine di **omeostasi**. Al mantenimento dell'omeostasi concorrono molti degli organi e dei tessuti dell'organismo; il loro intervento viene coordinato dall'azione congiunta del sistema nervoso e del sistema endocrino.

La connessione tra sistema nervoso e sistema endocrino è assicurata da alcuni nuclei dell'**ipotalamo** (§ 6.1.7) dotati di attività secretoria, i cui assoni terminano nel lobo posteriore dell'**ipofisi**, ghiandola a secrezione interna posta alla base dell'encefalo e ad esso connessa da un sottile peduncolo. L'ipofisi, a sua volta, controlla il funzionamento della maggior parte del sistema endocrino.

Il meccanismo generale che consente all'organismo di far sì che ciascun parametro chimico-fisico oscilli entro limiti ristretti, nonostante molti fattori sia interni che esterni all'organismo tendano a modificarlo, è in molti casi basato sulla logica del *feed-back* ed in particolare del *feed-back*:

- nel **feed-back negativo**, la variazione di un parametro scatena una risposta che tende ad annullare la variazione stessa: quando il valore di un parametro (es. temperatura) aumenta, un opportuno sensore (nell'esempio un termocettore) invia un segnale ad un centro nervoso che stimola un effettore (nell'esempio le ghiandole sudoripare) ad agire in modo che il valore del parametro diminuisca; quando il valore del parametro ritorna nei limiti normali, il sensore segnala l'informazione al centro, che interrompe l'azione dell'effettore; l'effetto della risposta (diminuzione della temperatura) è causa dell'interruzione dell'azione che la ha determinata;
- nel **feed-back positivo**, invece, quando il valore di un parametro aumenta, il sensore invia il segnale al centro che stimola l'effettore ad agire in modo che il valore del parametro aumenti ulteriormente.

6.2.1 • Sistema endocrino

Il **sistema endocrino** è costituito da diverse ghiandole endocrine (§ 2.8.1) che immettono i loro prodotti di secrezione (chiamati *ormoni*) nel sangue, che li trasporta in tutto l'organismo. Gli ormoni sono segnali chimici, capaci di modificare l'attività di determinate cellule, indicate come *cellule bersaglio*. Affinché una data cellula possa essere il bersaglio di un dato ormone, occorre che essa possegga gli opportuni **recettori**, cioè molecole capaci di riconoscere l'ormone, di combinarsi con esso e, in seguito a tale combinazione, di innescare una serie di reazioni che modificano il funzionamento della cellula stessa.

Accanto agli ormoni "classici" (che sono trasportati dal sangue e possono agire su bersagli molto lontani), negli ultimi decenni sono stati identificati altri segnali chimici che agiscono su bersagli posti nelle immediate vicinanze delle cellule che li hanno prodotti: ne sono esempi i fattori di crescita, diverse citochine coinvolte nel processo dell'infiammazione, ecc.

Un caso particolare è rappresentato dalle **prostaglandine** (composti derivati dall'acido arachidonico): esse sono rilasciate da diversi organi (polmoni, fegato, tubo digerente, organi sessuali, ecc.) ed hanno effetti estremamente diversificati sui diversi tessuti. Alcune fanno diminuire la pressione sanguigna, altre la fanno aumentare, altre causano dilatazione dei bronchi, altre inibiscono la secrezione gastrica, altre stimolano le contrazioni uterine, quelle secrete dal nucleo dell'ipotalamo deputato alla regolazione della temperatura provocano la febbre, ecc.

Natura chimica degli ormoni

Gli **ormoni** sono composti chimici diversi tra loro: le loro caratteristiche chimico-fisiche ed in particolar modo la loro solubilità in acqua o nei lipidi sono importanti in quanto condizionano:

- sia le modalità di trasporto dell'ormone nel sangue (semplicemente sciolto nel plasma se solubile in acqua; combinato con proteine trasportatrici se insolubile);
- sia la possibilità o l'impossibilità per l'ormone di attraversare la membrana plasmatica delle cellule: ciò condiziona il tipo di recettore che le cellule bersaglio devono possedere.

Dal punto di vista della struttura chimica, gli ormoni possono essere raggruppati in quattro classi:

- *ormoni derivati dagli acidi grassi*: es. prostaglandine; sono scarsamente solubili in soluzioni acquose;
- *ormoni steroidei*: es. ormoni sessuali maschili (testosterone) e femminili (estrogeni, progesterone), ormoni della corteccia surrenale (aldosterone, cortisolo, cortisone); sono solubili nei lipidi e sono quindi in grado di attraversare la membrana plasmatica delle cellule: i loro recettori sono situati nel citoplasma delle cellule bersaglio;
- *ormoni derivati da amminoacidi*: es. adrenalina e noradrenalina (derivate dalla tirosina, solubili in acqua, non possono attraversare la membrana delle cellule, per cui i loro recettori sono situati alla superficie della membrana plasmatica delle cellule bersaglio), ormoni della tiroide (triiodotironina e tiroxina, derivate dalla tirosina, scarsamente solubili in acqua, perciò nel plasma sono trasportate da specifiche proteine ed attraversano facilmente la membrana plasmatica: i loro recettori sono localizzati all'interno delle cellule bersaglio), melatonina (derivata dal triptofano);
- *ormoni peptidici* (o *protasi*): sono molto numerosi; es. glucagone, insulina, ossitocina, ormone antidiuretico, ormone adrenocorticotropo, ecc.; sono di natura proteica anche i fattori di crescita e le citochine; sono solubili in acqua, non sono quindi in grado di attraversare la membrana plasmatica e i loro recettori sono situati nella membrana delle cellule bersaglio.

Organizzazione del sistema endocrino

La massima parte dell'attività endocrina è controllata, direttamente o indirettamente, dall'**ipotalamo** (§ 6.1.7), che collega il sistema nervoso e quello endocrino sia anatomicamente, sia funzionalmente. Le fibre nervose originate da alcuni nuclei dell'ipotalamo raggiungono infatti l'ipofisi, ghiandola a secrezione interna posta alla base dell'encefalo. Tali fibre trasportano all'ipofisi diversi ormoni, prodotti dai neuroni, alcuni dei quali agiscono su organi lontani, mentre altri (ormoni di rilascio) stimolano l'ipofisi a secernere propri ormoni, i quali, a loro volta, hanno come bersagli altre ghiandole endocrine, che vengono stimolate a secernere i propri ormoni. L'ipotalamo, attraverso l'ipofisi, quindi, controlla il funzionamento di gran parte delle altre ghiandole endocrine.

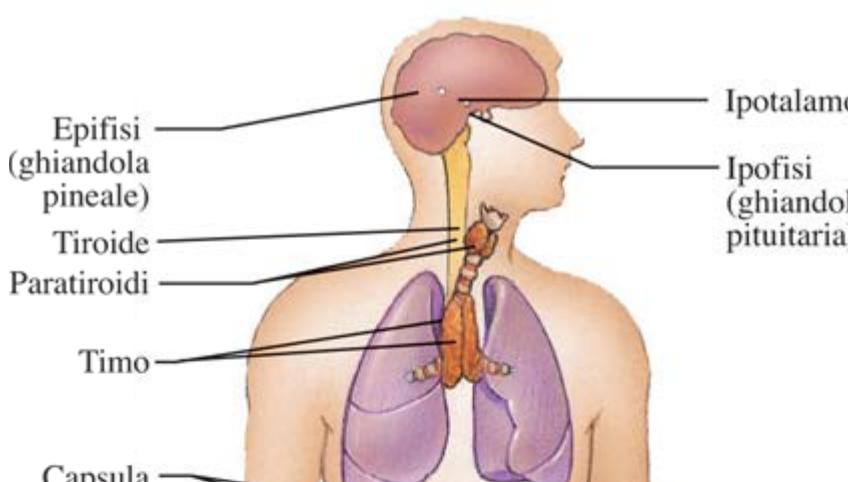
La funzione dell'ipofisi in molti casi è sottoposta a un controllo a *feed-back* negativo: l'aumento degli ormoni prodotti dalle ghiandole stimolate agisce sull'ipofisi inibendo la produzione di ormoni stimolanti.

Le principali ghiandole endocrine sono (Fig. 6.70):

- l'ipofisi
- la tiroide
- le paratiroidi
- la porzione endocrina del pancreas
- le ghiandole o capsule surrenali
- le gonadi maschili e femminili
- il timo
- la ghiandola pineale

Funzioni endocrine sono anche svolte da altri organi, la cui funzione principale non è endocrina e che costituiscono i cosiddetti organi *endocrini secondari*. Tra di essi vanno ricordati:

- il rene
- il fegato
- molte parti del tubo digerente
- gli atrii del cuore



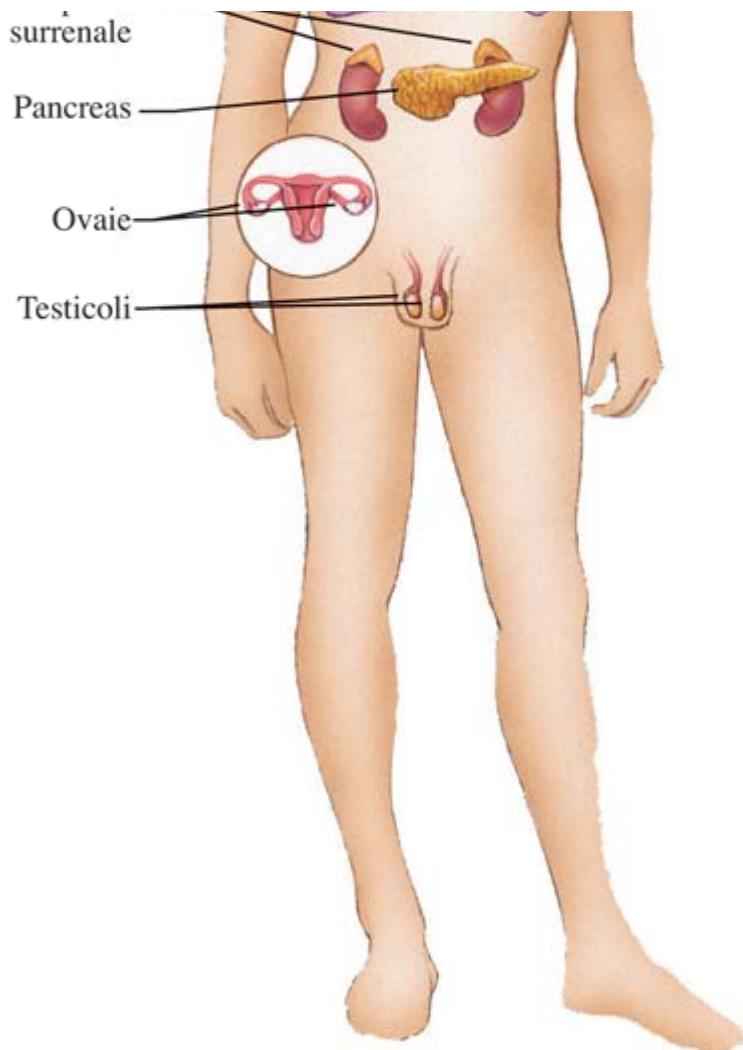


FIGURA 6.70 Le principali ghiandole endocrine dell'organismo umano.

6.2.2 • Ipofisi

L'ipofisi è un corpicciolo di meno di un centimetro di diametro e del peso di circa 0,5 g, posto alla base del cervello e ad esso collegato da un breve peduncolo, percorso da fibre nervose. Nell'ipofisi si distinguono due parti:

- *l^obo posteriore* (o *neuroipofisi*), derivato dal tessuto cerebrale, secerne gli ormoni prodotti dall'ipotalamo e trasportati all'interno delle fibre nervose del peduncolo;
- *l^obo anteriore* (o *adenoipofisi*), di origine epiteliale.

I due lobi hanno una vascolarizzazione indipendente, che riflette la loro diversa funzione (Fig. 6.71).

Ormoni del lobo posteriore

Nel lobo posteriore (Fig. 6.71c) giungono gli assoni delle cellule (neuroni) neurosecretorie dei nuclei ipotalamici, lungo i quali sono trasportati gli ormoni prodotti nell'ipotalamo: gli assoni entrano in contatto con la rete di capillari sanguigni del lobo posteriore e vi immettono direttamente gli ormoni, che entrano nel sangue e sono trasportati al resto dell'organismo. Gli ormoni che seguono questa via sono due:

- **osxitocina:** di natura peptidica, è secreta verso la fine della gravidanza, stimola le contrazioni dell'utero al momento del parto e, dopo il parto, per effetto di un riflesso originato dalla suzione del neonato sul capezzolo, stimola anche le contrazioni della muscolatura liscia attorno alle ghiandole mammarie, favorendo l'uscita del latte (§ 6.1.6);
- **ormone antidiuretico (ADH) o vasopressina:** di natura peptidica, viene secreto dai nuclei ipotalamici in risposta ad un aumento della pressione osmotica del sangue (in seguito a disidratazione dell'organismo) e agisce sui tubuli renali causando un aumento del riassorbimento dell'acqua; i dettagli del meccanismo di regolazione del volume di liquido dell'organismo (**equilibrio idrico-salino**), che coinvolge anche altri ormoni (è descritto in § 6.1.6).

Ormoni del lobo anteriore

Il lobo anteriore è la porzione secernente dell'ipofisi, che produce numerosi ormoni, sotto il controllo dei **fattori (ormoni) di rilascio** e **di inibizione** prodotti dalle cellule neurosecretrici dell'ipotalamo (Fig. 6.71d). Gli assoni di questi neuroni raggiungono il peduncolo ipofisi dove entrano in contatto con una rete di capillari entro la quale rilasciano gli ormoni. Questi capillari confluiscono in una *vena porta* che raggiunge il lobo anteriore, dove dà origine ad una seconda rete capillare che si distribuisce alle cellule ghiandolari. I fattori ipotalamici sono così trasportati alle cellule ghiandolari, che vengono stimolate o inibite a seconda del tipo di fattori (di rilascio o di

inibizione) prodotti di volta in volta dall'ipotalamo. Gli ormoni prodotti dalle cellule dell'ipofisi sono immessi negli stessi capillari sanguigni e trasportati a tutto l'organismo: molti di essi agiscono su altre ghiandole endocrine, stimolando la secrezione dei rispettivi ormoni.

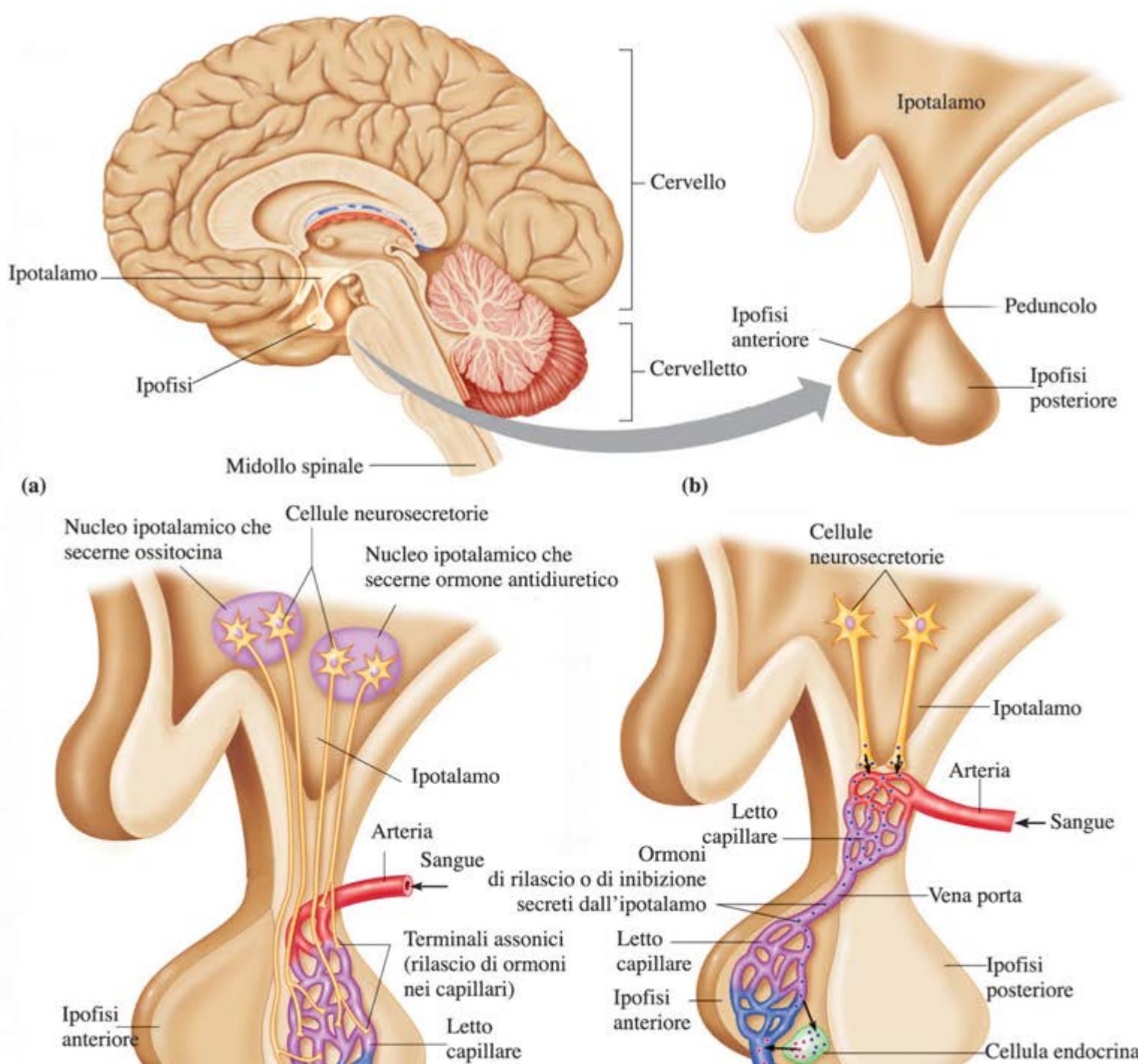
I fattori di rilascio e di inibizione sono proteine, ciascuna delle quali controlla la secrezione di uno o due ormoni ipofisari. Il livello della loro secrezione è controllato attraverso meccanismi di *feed-back* negativo da parte degli ormoni secreti dalle ghiandole endocrine stimolate dagli ormoni ipofisari.

I principali **ormoni di rilascio** o di **inibizione** sono:

- *l'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH, growth hormone releasing hormone);*
- *l'ormone di inibizione dell'ormone della crescita (GHIH, growth hormone inhibiting hormone), o somatostatina;*
- *l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH, gonadotropin releasing hormone);*
- *l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH, corticotropin releasing hormone).*

Gli **ormoni prodotti e secreti** dal **lobo anteriore** dell'ipofisi sono:

- *l'ormone della crescita o somatotropina o GH: agisce su gran parte dei tessuti;*
- *la prolattina: agisce sulla mammella;*
- *gli ormoni gonadotropi o gonadotropine: sono due e agiscono sulle gonadi, sia maschili che femminili:*
 - *l'ormone follicolostimolante o FSH;*
 - *l'ormone luteinizante o LH;*
- *l'ormone tireotropo o tireotropina o TSH: agisce sulla tiroide;*
- *l'ormone corticotropo o corticotropina o ACTH: agisce sulla corteccia surrenale;*
- *l'ormone melanocitastimolante o melanotropina (MSH): agisce sui melanociti;*
- *la β-lipotropina: agisce sul tessuto adiposo;*
- *la β-endorfina: ha azione analgesica.*



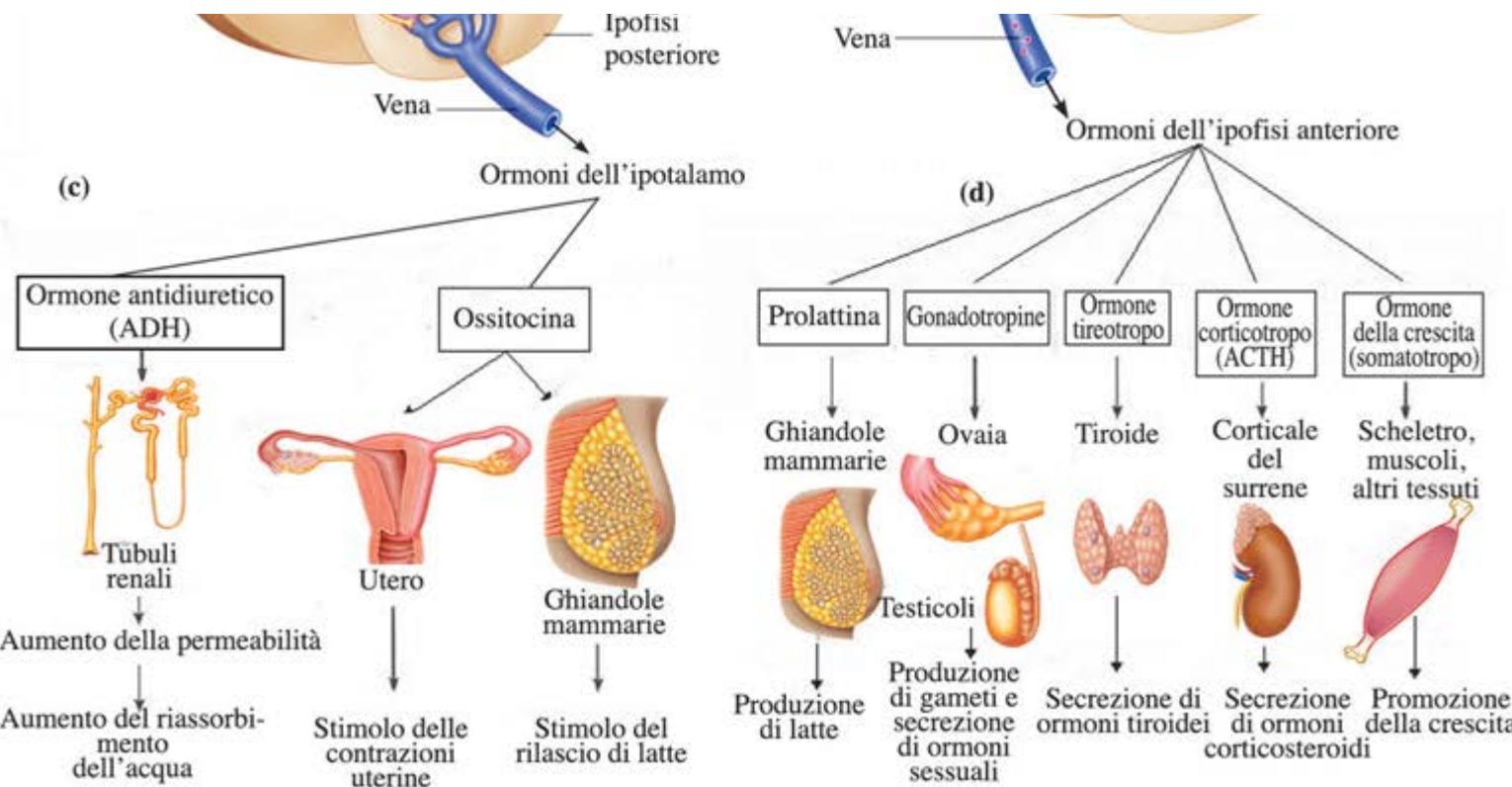


FIGURA 6.71 Rapporti tra l'ipotalamo e l'ipofisi e ruolo dei lobi dell'ipofisi. (a) Posizione dell'ipotalamo e dell'ipofisi rispetto all'encefalo. (b) Struttura dell'ipofisi. (c) Lobo posteriore dell'ipofisi: gli assoni provenienti dalle cellule neurosecretrorie dell'ipotalamo immettono il loro secreto [ormone antidiuretico e ossitocina] direttamente nei capillari sanguigni. (d) Lobo anteriore: gli assoni provenienti dalle cellule neurosecretrorie dell'ipotalamo immettono gli ormoni secreti [ormoni di rilascio o di inibizione] in una prima rete di capillari posti nel peduncolo, che confluiscono in una vena porta. Questa, giunta nel lobo anteriore, dà origine ad una seconda rete capillare attorno alle cellule ghiandolari. Qui gli ormoni ipotalamici raggiungono le cellule ghiandolari dell'ipofisi stimolando o inibendo la secrezione degli ormoni ipofisari, che sono a loro volta immessi nella seconda rete capillare e raggiungono la circolazione generale.

La secrezione di molti di questi ormoni da un lato è stimolata dai corrispondenti ormoni di rilascio di origine ipotalamica, dall'altro è ridotta sia da ormoni di inibizione di origine ipotalamica, sia da meccanismi di *feed-back* negativo esercitati dagli ormoni prodotti dalle ghiandole stimolate da ciascuno di essi.

Ormone della crescita

L'**ormone della crescita** o **somatotropina** o **GH** è un ormone di natura peptidica, che agisce sia direttamente sia indirettamente (attraverso il fegato) su gran parte dei tessuti dell'organismo. Esso stimola il fegato a produrre dei peptidi, chiamati **somatomedine** (tra i quali si trovano i *fattori di crescita insulino-simili*), che, insieme all'ormone della crescita stesso, promuovono l'accrescimento dello scheletro a livello delle cartilagini di accrescimento e stimolano la crescita dei tessuti e degli organi attivando la sintesi delle proteine e gli altri processi di biosintesi e favorendo la demolizione dei grassi che vengono utilizzati dalle cellule come carburanti.

L'ormone somatotropo è secreto ad intervalli nelle 24 ore: viene secreto circa un'ora dopo la comparsa del sonno profondo e in una serie di impulsi da 2 a 4 ore dopo i pasti. La sua produzione è stimolata dall'*ormone di rilascio dell'ormone della crescita* (GHRH), prodotto dall'ipotalamo; quando il livello di ormone della crescita si innalza, agisce sull'ipotalamo inducendo la liberazione di *ormone di inibizione dell'ormone della crescita* o *somatostatina*, che agisce sul lobo anteriore dell'ipofisi rallentando la secrezione di ormone della crescita: si tratta di un tipico meccanismo di *feed-back* negativo. La secrezione dell'ormone della crescita è inoltre stimolata da un abbassamento del tasso di glucosio e di aminoacidi nel sangue. Per tale motivo la secrezione dell'ormone della crescita aumenta durante l'esercizio fisico⁵¹.

⁵¹ Per le condizioni patologiche associate ad alterazioni nella produzione di ormone della crescita, vedi § 2.8.2.

Ormoni gonadotropi e prolattina

Il meccanismo d'azione e la regolazione della secrezione delle gonadotropine e della prolattina sono descritti in § 6.1.6.

Ormone tireotropo

L'**ormone tireotropo** o **tireotropina** o **TSH** è un ormone di natura proteica che agisce sulla tiroide stimolandola a secertere due dei suoi ormoni (*tiroxina* e *triiodotironina*), che, tra l'altro, controllano la velocità dei processi metabolici e quindi anche la temperatura corporea (§ 6.2.4). Quando questi ormoni raggiungono livelli elevati, inibiscono, con un meccanismo di *feed-back* negativo, sia la liberazione di tireotropina da parte dell'ipofisi anteriore, sia la liberazione del fattore di rilascio del TSH (TRH) da parte dell'ipotalamo. Quando i livelli di ormoni tiroidei si abbassano, riprende la produzione sia di TSH sia di TRH, che stimolano la tiroide ad innalzare i livelli di ormoni tiroidei.

La produzione di tireotropina è regolata dall'ipotalamo anche in seguito a brusche modificazioni della temperatura ambientale: l'esposizione ad una stagione fredda stimola l'ipotalamo ad aumentare la secrezione del fattore di rilascio della tireotropina.

Ormone corticotropo (ACTH)

L'**ormone corticotropo** o **corticotropina** o **ACTH** è un ormone di natura proteica che agisce sulla corteccia surrenale regolando la secrezione di *ormoni glucocorticoidi* e di *aldosterone*. L'ACTH viene prodotto sotto lo stimolo di un ormone, il fattore di rilascio della corticotropina (CRH), secreto dall'ipotalamo quando l'organismo si trova in condizioni di stress (§ 6.2.10). Le cellule dell'ipofisi producono una singola catena polipeptidica che è il precursore sia dell'ACTH, sia dell'ormone melanocita-stimolante, sia della b-lipotropina, sia della b-endorfina, indicato con il nome di *pro-opiomelanocortina*. Questa singola catena polipeptidica viene successivamente tagliata in frammenti più piccoli, che costituiscono i quattro ormoni.

6.2.3 • Tiroide

La **tiroide** è una ghiandola situata nel collo, davanti alla trachea e al di sotto della laringe. Gli ormoni prodotti sono:

- **tiroxina (T₄)** e **triiodotironina (T₃)**: derivati dall'amminoacido tirosina, contengono nella loro molecola rispettivamente quattro e tre atomi di iodio;
- **calcitonina**, di natura peptidica.

La secrezione di tiroxina e triiodotironina è controllata dall'ipofisi attraverso la tireotropina (TSH); esse sono indispensabili per la crescita e lo sviluppo e controllano la velocità dei processi metabolici di gran parte dei tessuti ed intervengono nei processi di termoregolazione. Questi due ormoni, poco solubili in acqua, attraversano con facilità la membrana plasmatica delle cellule e penetrano nel citoplasma. Qui possono:

- combinarsi con uno specifico recettore presente nel citoplasma; il complesso ormone-recettore passa nel nucleo dove agisce come **fattore di trascrizione**, inducendo o inibendo la sintesi di diverse proteine, tra cui vari enzimi, molti dei quali sono coinvolti nel differenziamento cellulare;
- interagire con la membrana interna dei mitocondri, fungendo da **agenti disaccoppianti**: l'energia liberata in seguito al trasferimento degli elettroni dai composti ossidati all'ossigeno non viene più utilizzata per la sintesi di ATP (§ 3.4.3), ma viene dispersa sotto forma di calore.

La secrezione della calcitonina è indipendente dal controllo dell'ipofisi, ma viene stimolata da elevati livelli di ioni calcio nel sangue. L'ormone inibisce la mobilizzazione del calcio dalle ossa (§ 6.2.6) e riduce il riassorbimento del calcio da parte dei tubuli renali.

L'insufficiente funzionamento della tiroide durante il periodo neonatale può portare al **cretinismo**, con riduzione dello sviluppo mentale e fisico. Se l'insufficienza si sviluppa in età adulta, la patologia viene chiamata *mixedema*.

L'ingrossamento della tiroide viene chiamato **gozzo** e può essere associato sia ad eccessiva sia ad insufficiente produzione di ormoni. Una delle più comuni cause di gozzo, soprattutto in passato, era un insufficiente apporto di iodio nella dieta.

6.2.4 • Termoregolazione

L'uomo, come i mammiferi, gli uccelli e pochi altri animali, è un **animale omeoterma**, capace, cioè, di mantenere la propria temperatura costante entro limiti ristretti a dispetto delle variazioni della temperatura ambientale. La capacità di contrastare queste variazioni ha tuttavia dei limiti, per cui la sopravvivenza non è possibile al di là di certe condizioni, a meno che non vengano adottati accorgimenti di protezione di tipo non fisiologico (es. indossare vestiti che proteggono dal freddo).

L'organismo ottiene il mantenimento dell'omeostasi termica bilanciando due processi opposti:

- *produzione di calore* al proprio interno, risultante dai processi metabolici e soprattutto dalle ossidazioni (Cap. 3);
- *scambi di calore* con l'ambiente.

Il controllo della temperatura corporea è assicurato da un centro nervoso localizzato nell'ipotalamo, che riceve segnali dai termocettori disposti soprattutto nella cute (§ 6.1.8) ed agisce attivando una serie di meccanismi che modificano sia la produzione di calore, sia gli scambi di calore con l'ambiente (Fig. 6.72).

In seguito ad una *diminuzione della temperatura corporea*, il centro regolatore:



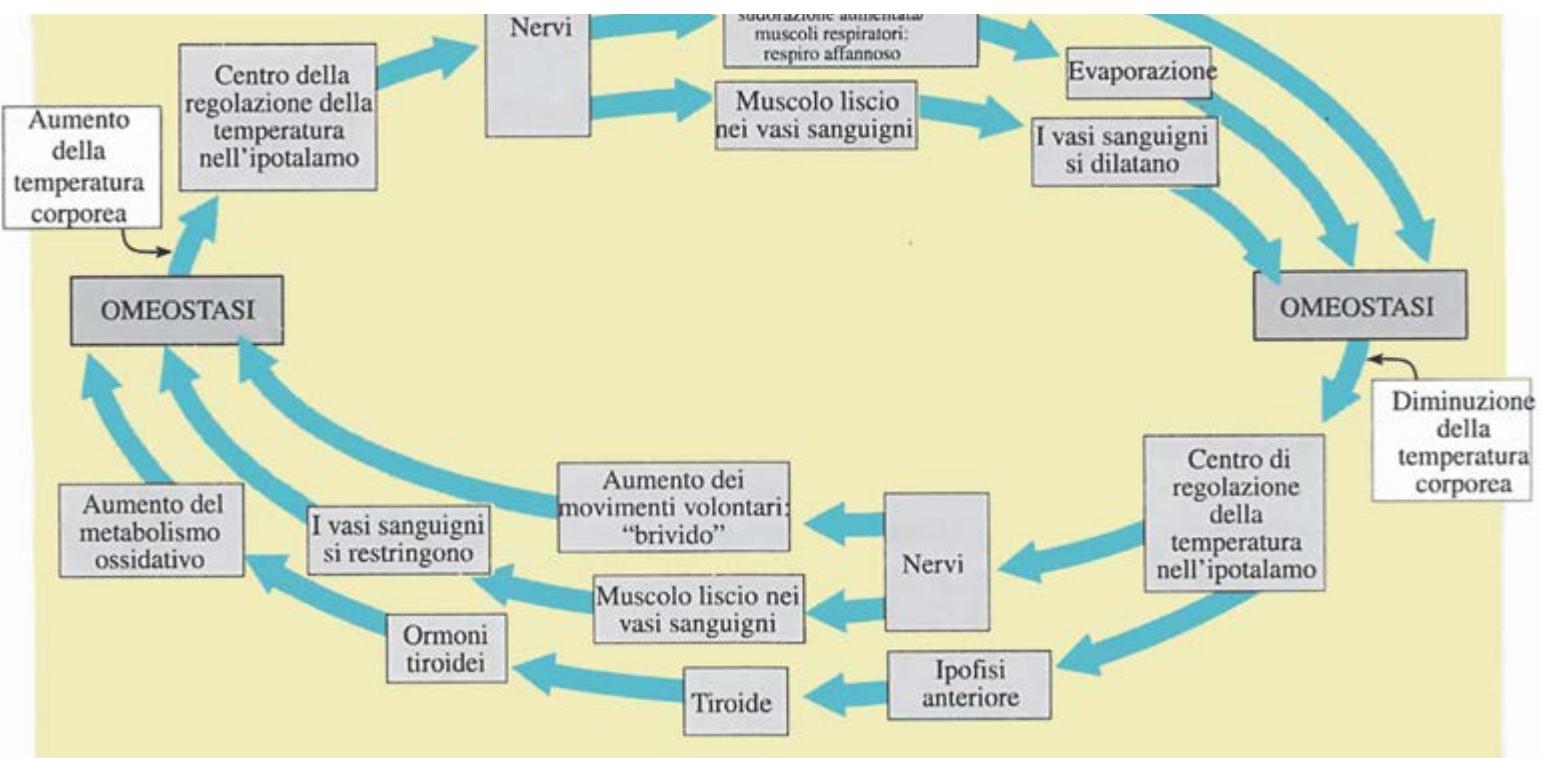


FIGURA 6.72 Meccanismi omeostatici di regolazione della temperatura nell'uomo.

- invia segnali all'ipofisi che, tramite l'ormone tireotropo, stimola la tiroide a secernere tiroxina e triiodotironina, che, facendo aumentare l'intensità del metabolismo ossidativo, causano un aumento della produzione di calore;
- invia segnali al sistema nervoso simpatico (§ 6.1.7) che:
 - stimola la muscolatura liscia dei vasi sanguigni causando vasocostrizione, soprattutto nei vasi sottocutanei: viene così ridotta la dispersione di calore,
 - stimola i muscoli lisci posti alla base dei peli, che, contraendosi, producono calore (viene la "pelle d'oca");
- invia segnali alla muscolatura scheletrica che, contraendosi (brividi, tremore), produce calore.

In seguito ad un *aumento della temperatura corporea*, il centro regolatore:

- invia segnali al sistema nervoso parasimpatico (§ 6.1.7) che, facendo rilassare la muscolatura liscia dei vasi sanguigni, causa vasodilatazione a livello della pelle, favorendo la dispersione di calore ed il trasporto di calore dall'interno verso l'esterno dell'organismo;
- invia segnali al sistema nervoso simpatico che, agendo sulle ghiandole sudoripare, fa aumentare la produzione di sudore: il sudore, evaporando, assorbe calore⁵²;
- invia segnali al centro respiratorio del midollo allungato, che, stimolando i muscoli respiratori, fa aumentare la frequenza degli atti respiratori, e con ciò, determina un aumento della rimozione di vapor acqueo dall'aria degli alveoli polmonari: ciò favorisce l'evaporazione anche a questo livello (questo fenomeno è particolarmente evidente in molti mammiferi, meno nell'uomo);
- agisce sulla muscolatura scheletrica facendo diminuire il tono muscolare (§ 2.8.3) e con ciò fa diminuire l'intensità del metabolismo muscolare e quindi la produzione di calore.

⁵² La rapidità con cui avviene l'evaporazione del sudore (e quindi la rimozione di calore) dipende, oltre che dalla temperatura, anche dalla saturazione dell'aria in vapor acqueo. Se l'aria è già satura di vapor d'acqua, l'evaporazione avviene con maggior difficoltà. Questo è il motivo per cui, a parità di temperatura, noi abbiamo una sensazione di maggior calore quando l'aria è umida (afosa).

In diversi animali esistono anche ulteriori meccanismi di adattamento ai cambiamenti stagionali della temperatura, indicati con il termine di **acclimatazione**. Ad esempio il pelo dei cani è più folto in inverno e viene in parte perso in estate; altri animali, all'arrivo della stagione fredda, vanno incontro spontaneamente ad uno stato di **torpore**, con una diminuzione dell'attività cardiaca e respiratoria, una riduzione della risposta agli stimoli esterni e un abbassamento temporaneo della temperatura corporea (*ipotermia adattativa*) - in un certo senso abbassano il termostato del loro organismo. L'**ibernazione**, che si osserva in alcuni animali, è un torpore profondo e di lunga durata in risposta al freddo invernale e alla scarsità di cibo.

La **febbre** è un aumento della temperatura corporea legato ad una malattia infettiva o ad una disfunzione del sistema di regolazione della temperatura corporea. Nel caso di malattie, particolari sostanze, liberate da agenti infettivi o dai tessuti infiammati, stimolano i granulociti (§ 2.8.2) a secernere una particolare sostanza (interleu-china-1), che trasportata dal sangue al centro nervoso dell'ipotalamo,

attraverso la produzione di prostaglandine, ne modificano la regolazione, per cui la temperatura normale viene “considerata troppo bassa” e vengono attivati i meccanismi che fanno aumentare la temperatura (aumento del metabolismo, vasocostrizione cutanea, brivido, ecc.).

6.2.5 • Paratiroidi

Le ghiandole **paratiroidi** sono quattro piccole ghiandole poste nel tessuto connettivo che circonda la tiroide. Esse secernono l'**ormone paratiroideo** o **paratormone** o **PTH**, ormone peptidico coinvolto nella regolazione della concentrazione degli ioni calcio e fosfato nel sangue. In particolare, esso:

- stimola il riassorbimento dell’osso da parte degli osteoclasti (§ 2.8.2);
- stimola il riassorbimento del calcio da parte dei tubuli renali;
- stimola la trasformazione della vitamina D nel suo derivato attivo ad opera del rene e di conseguenza determina un aumento dell’assorbimento di calcio da parte dell’intestino (§ 6.2.6).

La secrezione dell’ormone è stimolata da una diminuzione della concentrazione degli ioni calcio nel sangue e inibita da un aumento della loro concentrazione.

6.2.6 • Omeostasi degli ioni calcio

Il mantenimento della concentrazione degli **ioni calcio** nel sangue (*calcemia*) entro limiti precisi è indispensabile per la coagulazione sanguigna, per la normale contrazione della muscolatura del cuore e dei muscoli scheletrici e per il funzionamento dei nervi.

Il calcio presente nel sangue può derivare:

- dall’assorbimento intestinale del calcio introdotto con la dieta;
- dalla mobilizzazione del calcio immagazzinato nelle ossa.

L’assorbimento intestinale del calcio avviene per trasporto attivo (§ 2.5.3): la sintesi della proteina di membrana che ne è responsabile è stimolata da un composto derivato dalla **vitamina D** (la 1,25-diodrossivitamina D o **calcitriolo**). Questa vitamina si forma nella pelle per azione delle radiazioni ultraviolette su precursori (derivati dal colesterolo) introdotti con la dieta. La vitamina viene quindi trasportata al fegato che ne inizia la trasformazione e la reimmette in forma modificata nel sangue, che la trasporta al rene. Il rene, quando è stimolato dal paratormone, ne completa la trasformazione nel prodotto attivo biologicamente (1,25-diodrossivitamina D). Questo penetra nelle cellule epiteliali dell’intestino dove, combinandosi con un recettore citoplasmatico, raggiunge il nucleo e stimola la sintesi della proteina trasportatrice del calcio⁵³.

⁵³ La carenza di vitamina D durante l’infanzia, sia per carenze alimentari, sia per insufficiente esposizione ai raggi solari, è causa di un rifornimento di calcio insufficiente a far fronte alla crescita ossea: le ossa sono calcificate in modo anormale e si deformano. Questa condizione patologica è nota come **rachitismo**.

Un abbassamento del livello di ioni calcio nel sangue stimola le paratiroidi a secernere **paratormone**. Questo agisce a tre livelli: stimolando la mobilizzazione del calcio dal tessuto osseo, riducendo la perdita di ioni calcio attraverso le urine (in quanto ne stimola il riassorbimento da parte dei tubuli renali) e stimolando l’assorbimento di calcio da parte dell’intestino.

Quando il livello degli ioni calcio nel sangue aumenta, viene inibita la secrezione di paratormone e stimolata la secrezione di **calcitonina** da parte della tiroide. Questo ormone inibisce l’azione degli osteoclasti e quindi riduce la mobilizzazione di calcio dalle ossa e riduce il riassorbimento di calcio da parte dei tubuli renali, per cui una maggiore quantità di questi ioni viene eliminata con le urine.

6.2.7 • Pancreas

Il **pancreas** è una grossa ghiandola situata nella cavità addominale dietro lo stomaco. È formata da una parte che funziona come ghiandola esocrina e che secerne enzimi digestivi (§ 6.1.3) e una parte che funziona come ghiandola endocrina, costituita da ammassi di cellule dispersi nella porzione esocrina, chiamati **isole pancreatiche** o **isole di Langerhans**.

Le isole di Langerhans sono formate da tre tipi di cellule:

- cellule *alfa*, che producono glucagone;
- cellule *beta*, che producono insulina;
- cellule *delta* che producono somatostatina.

Il **glucagone** è un ormone peptidico che:

- stimola il fegato a demolire il glicogeno (*glicogenolisi*) liberando glucosio;
- stimola il fegato e il rene a sintetizzare glucosio a partire da composti diversi, come amminoacidi e acido piruvico (*gluconeogenesi*);
- stimola la scissione dei grassi (trigliceridi) in acidi grassi e glicerolo (*lipolisi*).

Le prime due azioni dell'ormone hanno come risultato di rendere disponibile glucosio da immettere nel sangue. La secrezione di glucagone è regolata da un sistema di *feed-back* negativo, in base al quale un abbassamento del livello di glucosio nel sangue (*ipoglicemia*) stimola la secrezione dell'ormone, che viene arrestata quando il tasso di glucosio nel sangue (*glicemia*) torna a livelli normali.

L'**insulina** è un ormone peptidico con effetti opposti a quelli del glucagone:

- stimola il fegato e i muscoli a immagazzinare glucosio sotto forma di glicogeno (*glicogenosintesi*);
- riduce, nel fegato e nel rene, la sintesi di nuovo glucosio a partire da composti di natura diversa;
- stimola la penetrazione del glucosio nelle cellule dotate di recettori per l'insulina (fegato, muscoli scheletrici e cardiaco, tessuto adiposo);
- stimola la penetrazione di alcuni amminoacidi all'interno delle cellule;
- stimola il tessuto adiposo a sintetizzare ed immagazzinare grassi.

Gli effetti dell'insulina sono quindi quelli di far abbassare la quantità di glucosio presente nel sangue e di favorire l'immagazzinamento all'interno delle cellule di molecole di "carburante". Anche nel caso dell'insulina la regolazione della secrezione avviene attraverso un meccanismo di *feed-back* negativo, per cui l'ormone viene secreto quando il tasso di glucosio nel sangue aumenta e cessa quando esso ritorna nella norma.

La somatostatina agisce inibendo la secrezione di glucagone.

6.2.8 • Ghiandole surrenali

Le **ghiandole surrenali** o **capsule surrenali** o **surreni** sono due strutture di forma piramidale poste sul polo superiore dei reni (Fig. 6.73). Ognuna di esse è costituita da due parti:

1. la **midollare del surrene**, che costituisce la parte centrale, è ricca di terminazioni del sistema nervoso autonomo ed è costituita da neuroni modificati; produce due ormoni, indicati con il termine generico di **catecolamine**:
 - adrenalina
 - noradrenalina
2. la **corticale del surrene** (o corteccia surrenale), situata all'esterno, di natura epiteliale, produce numerosi ormoni steroidei, appartenenti a tre classi:
 - **mineralcorticoidi**, di cui il principale rappresentante è l'*aldosterone*,
 - **glicocorticoidi**, di cui il principale rappresentante è il *cortisolo* (o *idrocortisone*),
 - **ormoni sessuali**, sia maschili che femminili, secreti sotto forma di precursori e trasformati negli ormoni veri e propri a livello di vari tessuti.

Adrenalina e **noradrenalina** sono derivate dall'amminoacido tirosina e vengono secrete in risposta a stimoli da parte del sistema nervoso simpatico, originati a livello dell'ipotalamo in seguito a situazioni di stress.

Adrenalina e noradrenalina sono liberate anche a livello di sinapsi del tessuto nervoso (§ 2.8.4), sono cioè anche dei neurotrasmettitori.

I loro effetti agiscono in modo sinergico con quelli del sistema simpatico nel preparare l'organismo a fronteggiare situazioni di stress (§ 6.2.10) che richiedano un forte dispendio di energia.

I loro effetti possono essere così riassunti:

- a livello del sistema nervoso centrale viene innalzata la soglia di attenzione, per cui l'individuo risulta allertato;

- a livello dei vasi sanguigni si verifica vasodilatazione a carico dei muscoli e del cervello e vasocostrizione a carico della cute e dei reni;
- a livello del cuore aumenta la gittata cardiaca (§ 6.1.5);
- a livello del fegato e dei muscoli viene stimolata la demolizione del glicogeno (*glicogenolisi*).

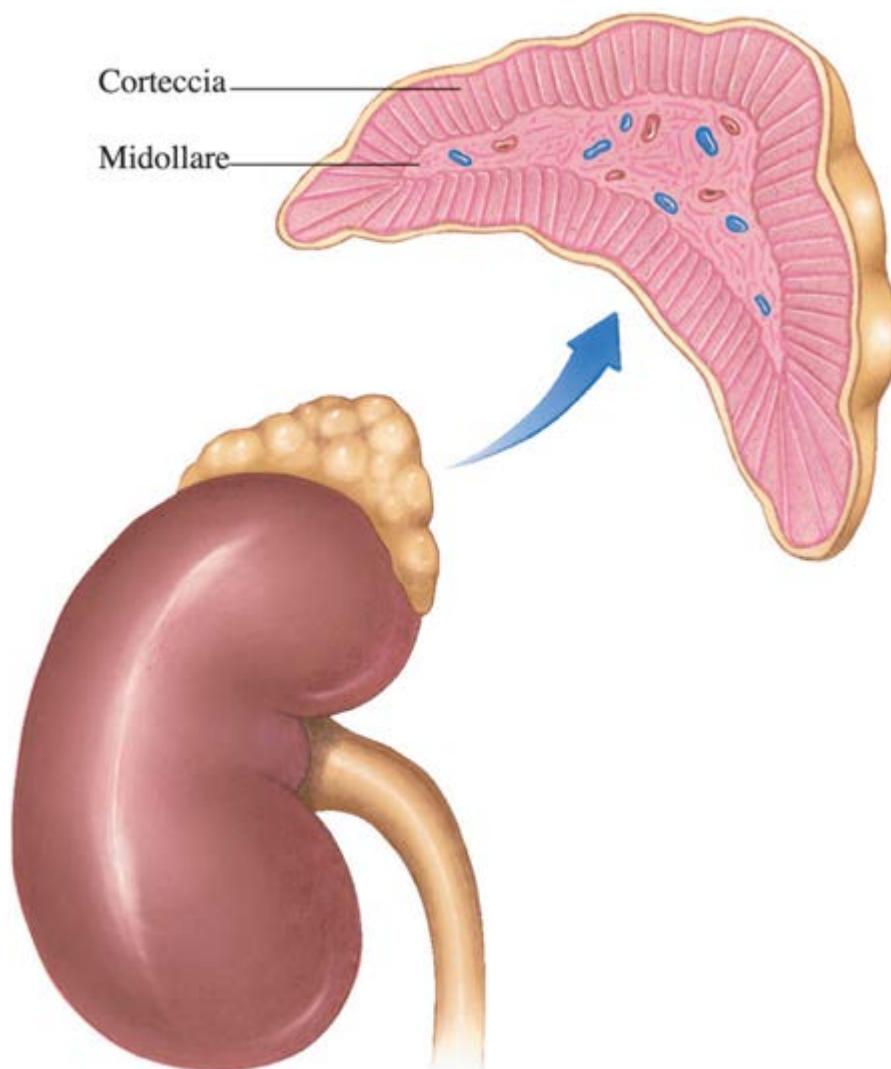


FIGURA 6.73 Ghiandola surrenale.

L'**aldosterone** è un ormone steroideo, che svolge un importante ruolo nella regolazione dell'equilibrio idrico-salino (§ 6.1.6) e per tale motivo viene considerato un *ormone mineraloattivo*. La sua secrezione è stimolata da diversi fattori:

- abbassamento del livello del sodio nel sangue;
- azione dell'**angiotensina II**, ormone che si forma nel sangue per azione dell' *angiotensin converting enzyme* (ACE) sull'angiotensina I, a sua volta formatasi nel sangue per azione della renina sull'angiotensinogeno, proteina presente nel sangue. La renina è un enzima liberato dal rene quando la pressione arteriosa si abbassa;
- azione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) prodotto dall'ipofisi in condizioni di stress.

Il **cortisolo** o **idrocortisone** è il principale dei *glicocorticoidi* o *glucocorticoidi*, ormoni di natura steroidea così chiamati perché agiscono, tra l'altro, sul metabolismo degli zuccheri (glicidi). Le sue funzioni sono:

- a livello del fegato stimola la formazione di nuovo glucosio (*gluconeogenesi*) a partire da sostanze diverse dai carboidrati, come aminoacidi e glicerolo prelevati dal sangue;
- a livello del tessuto adiposo stimola la demolizione dei grassi (*lipolisi*) e la liberazione di acidi grassi consentendo un risparmio di glucosio;
- in diversi tessuti riduce la sintesi delle proteine, causando un aumento di aminoacidi nel sangue;
- inibisce la sintesi delle prostaglandine, che sono i mediatori dell'infiammazione (§ 6.4.2);
- riduce gli effetti dell'istamina, responsabile di fenomeni allergici (§ 6.4.4);
- riduce la produzione di interleuchina, bloccando l'immunità cellulo-mediata (§ 6.4.3).

Gli ultimi tre effetti sono alla base dell'utilizzazione dei glicocorticoidi nella terapia dei processi infiammatori e delle reazioni allergiche.

La secrezione di glicocorticoidi è controllata da un sistema di *feed-back* negativo che coinvolge ipotalamo, ipofisi e corticale del surrene. In condizioni di stress, l'ipotalamo libera il *fattore di rilascio della corticotropina* (CRH) che, agendo sul lobo anteriore dell'ipofisi,

determina il rilascio di corticotropina (ACTH), che, a sua volta, induce la corticale del surrene a secernere cortisolo. Elevati livelli di cortisolo, d'altra parte, hanno un effetto inibitore sulla liberazione sia di CRH, sia di ACTH.⁵⁴

⁵⁴ Alcune situazioni patologiche possono causare sia carenza sia eccesso di ormoni della corticale del surrene. Ad esempio nel **morbo di Addison** si ha carenza di corticosteroidi: la sintomatologia che lo caratterizza è legata al mancato effetto sia dell'aldosterone (con conseguente forte abbassamento della pressione arteriosa), sia dei glicocorticoidi (con conseguente debolezza muscolare, legata all'insufficiente disponibilità di "carburanti"). Nell'**iperaldosteronismo** (eccessiva produzione di aldosterone), al contrario, si osservano ipertensione arteriosa e perdita di ioni potassio.

I *precursori degli ormoni sessuali*, sia maschili che femminili, sono prodotti dal surrene in entrambi i sessi e, a livello della cute, del fegato e del tessuto adiposo, sono trasformati sia in estradiolo (ormone sessuale femminile), sia in testosterone (ormone sessuale maschile). Nelle femmine, gli ormoni androgeni così prodotti svolgono un ruolo importante nel controllo delle pulsioni sessuali.

6.2.9 • Omeostasi glicemica

Il mantenimento della concentrazione del **glucosio** nel sangue (**glicemia**) attorno ai 90 mg/100 mL è indispensabile per il normale funzionamento di diversi tessuti, in particolare del tessuto nervoso, che utilizza il glucosio come fonte di energia e che lo preleva dal sangue per semplice diffusione (§ 2.5.3), per cui un abbassamento della glicemia comporta inevitabilmente una diminuzione dell'apporto di energia a questo tessuto.

Il glucosio presente nel sangue può derivare:

- dall'assorbimento intestinale del glucosio introdotto con la dieta;
- dall'immissione in circolo, da parte del fegato, di glucosio immagazzinato sotto forma di glicogeno;
- dall'immissione in circolo, da parte del fegato, di glucosio sintetizzato a partire da composti di natura diversa, come gli amminoacidi o il glicerolo.

La regolazione della glicemia è assicurata dall'azione coordinata di ormoni secreti da diverse ghiandole endocrine.

L'apporto di glucosio dall'esterno non è costante: dopo i pasti, in seguito all'assorbimento da parte dell'intestino, la glicemia aumenta. Ciò stimola le cellule *beta* del pancreas a secernere insulina. Essa stimola le cellule di fegato, muscoli scheletrici e cardiaco e tessuto adiposo a prelevare glucosio dal sangue. Il glucosio all'interno delle cellule, se non è immediatamente utilizzato, viene immagazzinato sotto forma di **glicogeno**. Il prelievo da parte delle cellule fa abbassare la glicemia e ciò determina una riduzione della secrezione di insulina, che rimane a livelli bassi nell'intervallo tra i pasti. Parallelamente alla diminuzione della concentrazione dell'insulina nel sangue, l'abbassamento della glicemia fa aumentare la secrezione di glucagone. Questo ormone stimola la demolizione del glicogeno epatico (*glycogenolisi*) con formazione di glucosio che viene immesso nel sangue. Il fegato è il solo organo il cui glicogeno possa essere utilizzato per rifornire il sangue di glucosio, in quanto esso solo possiede il corredo enzimatico necessario. In altre parole, il fegato, sotto l'azione dell'insulina, immagazzina glucosio in forma di glicogeno quando la glicemia è alta (dopo i pasti) e lo libera, sotto l'azione del glucagone, demolendo il glicogeno, man mano che gli altri tessuti, prelevando glucosio dal sangue, fanno scendere la glicemia. Il glucosio derivato dalla demolizione del glicogeno presente negli altri tessuti rimane invece all'interno delle cellule (che lo utilizzano per le proprie esigenze), perché esse non posseggono gli enzimi che consentono la fuoriuscita del glucosio. Il glucagone inoltre stimola il fegato a produrre nuovo glucosio (*gluconeogenesi*) a partire da composti diversi (amminoacidi, glicerolo) e il tessuto adiposo a scindere i grassi (*lipolisi*) immettendo in circolo acidi grassi che possono essere utilizzati da molti tessuti come sorgente alternativa di energia, permettendo così di risparmiare glucosio. In questa funzione il glucagone è affiancato dai glicocorticoidi secreti dalla corticale delle ghiandole surrenali, che stimolano la gluconeogenesi del fegato, la lipolisi nel tessuto adiposo e l'immissione di amminoacidi nel sangue da parte di diversi tessuti. In condizioni di pericolo o di stress, quando si instaura una *reazione di allarme* (§ 6.2.10) in cui l'organismo si prepara a pensare con rapidità, a reagire con forza o a correre fuggendo velocemente, il sistema nervoso simpatico stimola la midollare del surrene a secernere adrenalina, che, tra l'altro, agisce stimolando la glicogenolisi a livello del fegato e del muscolo e rendendo quindi il glucosio immediatamente disponibile per la produzione di energia.

In caso di **digiuno** prolungato, le scorte di glicogeno del fegato e degli altri tessuti si esauriscono e l'organismo deve dipendere esclusivamente dalla gluconeogenesi a partire dagli amminoacidi e dal glicerolo per la produzione del glucosio necessario al funzionamento del tessuto nervoso. In queste condizioni, gli elevati livelli di glucagone e di glicocorticoidi stimolano la demolizione delle proteine e l'utilizzazione degli amminoacidi per la sintesi di glucosio. Questi ormoni, inoltre, stimolando, a livello del tessuto adiposo, la demolizione dei grassi (di conseguenza l'organismo dimagrisce), rendono disponibili gli acidi grassi per la produzione di energia. Va ricordato che

l'organismo degli animali non è in grado di trasformare i grassi in glucosio (mentre può trasformare il glucosio in grassi). L'elevata demolizione di acidi grassi e la sottrazione di composti utilizzati per la gliconeogenesi portano ad una elevata produzione di **corpi chetonici** (acetone, acido acetacetico, acido idrossibutirrico), che, accumulandosi nel sangue, ne fanno abbassare il pH, causando una grave acidosi (§ 6.2.11).

Una grave alterazione della regolazione dell'omeostasi glicemica è rappresentata dal **diabete mellito**. Esistono due tipi di questa malattia:

- il *diabete mellito di tipo I* che insorge in età giovanile (perciò è detto anche *diabete giovanile*), dovuto ad una insufficiente produzione di insulina, causata dalla distruzione delle cellule *beta* delle isole di Langerhans: il glucosio si accumula nel sangue (si verifica cioè una *iperglicemia*), ma non viene utilizzato dalle cellule, che non lo trasportano al proprio interno, per cui, paradossalmente, si instaura una situazione simile a quella del digiuno, con alterazioni a carico anche del metabolismo dei lipidi e delle proteine. L'alta concentrazione di glucosio nel sangue supera la capacità dei tubuli renali di riassorbire il glucosio dall'ultrafiltrato (§ 6.1.6) per cui il glucosio compare nelle urine (*glicosuria*). La presenza di elevate quantità di glucosio e di corpi chetonici nell'ultrafiltrato impedisce, per ragioni osmotiche, un efficiente riassorbimento renale dell'acqua e del sodio, per cui l'individuo diabetico produce grandi quantità di urina (*poliuria*). La conseguente disidratazione stimola il centro della sete, che spinge il diabetico a bere continuamente (*polidipsia*). A lungo andare, si verifica una serie di gravi complicate, legate soprattutto ad alterazioni dei vasi sanguigni (cecità, cancrena degli arti, ecc.). In questa forma di diabete, la terapia consiste nella somministrazione di insulina;
- il *diabete mellito di tipo II (diabete mellito non insulino-dipendente)*, la forma più comune, che insorge in età adulta ed è causato da una mancata risposta dei tessuti all'insulina, i cui livelli sono normali o addirittura aumentati. La sintomatologia è simile a quella del diabete giovanile, ma la terapia richiede un attento controllo della dieta, perché la somministrazione di insulina è spesso senza effetto.

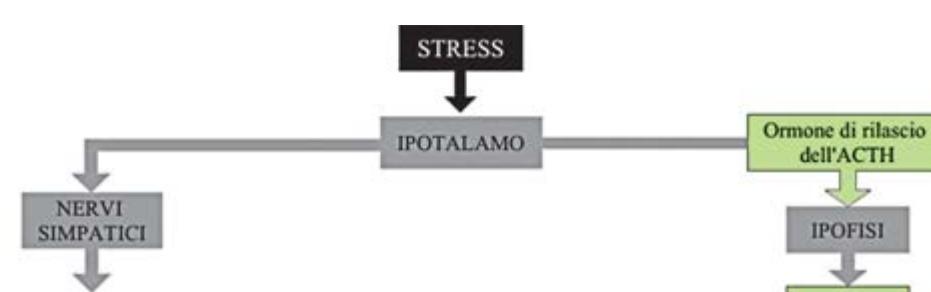
6.2.10 • Risposta allo stress

Quando l'organismo deve fronteggiare una situazione di emergenza, sia perché viene percepito un pericolo, sia perché le condizioni ambientali si allontanano di molto dalla norma, sia per effetto di infezioni o traumi, sia per situazioni di intenso disagio psicologico (ira, paura, ansia, depressione, senso di colpa), si dice che si trova in una situazione di **stress**. Di fronte a queste situazioni l'organismo reagisce con la cosiddetta **sindrome generale di adattamento**, in cui il sistema nervoso simpatico (§ 6.1.7) e le ghiandole surrenali cooperano per modificare l'omeostasi in modo da permettere all'organismo di fronteggiare la situazione di emergenza.

Quando viene percepita una situazione di stress, viene stimolato l'ipotalamo, il quale agisce sia attraverso impulsi nervosi del sistema simpatico, sia attraverso la liberazione dell'ormone di rilascio dell'ACTH (Fig. 6.74).

Il simpatico agisce sia sulla midollare del surrene, stimolando la secrezione di adrenalina, sia direttamente su diversi organi ed apparati. L'azione degli stimoli nervosi e quella degli ormoni si rinforzano a vicenda:

- a livello del cervello vengono aumentate l'attenzione e la concentrazione;
- a livello del sistema circolatorio il sangue viene dirottato verso quegli organi che sono essenziali per fronteggiare l'emergenza: vengono dilatati i vasi che lo portano al cervello, al cuore e ai muscoli, mentre vanno incontro a vasocostrizione i vasi che irrigano il rene e la pelle (ciò spiega l'improvviso pallore che accompagna la paura o la rabbia);
- viene aumentata la frequenza e la forza delle contrazioni cardiache e di conseguenza aumenta la gittata cardiaca e quindi la pressione arteriosa;
- a livello del muscolo e del fegato viene stimolata la scissione del glicogeno in glucosio: nel muscolo si rende così disponibile il combustibile necessario per una rapida produzione di energia, mentre a livello del fegato il glucosio diviene disponibile per l'immissione nel sangue;
- a livello del tessuto adiposo viene stimolata la scissione dei grassi e l'immissione di acidi grassi liberi nel sangue, rendendo disponibile ulteriore carburante per la produzione di energia da parte delle cellule.



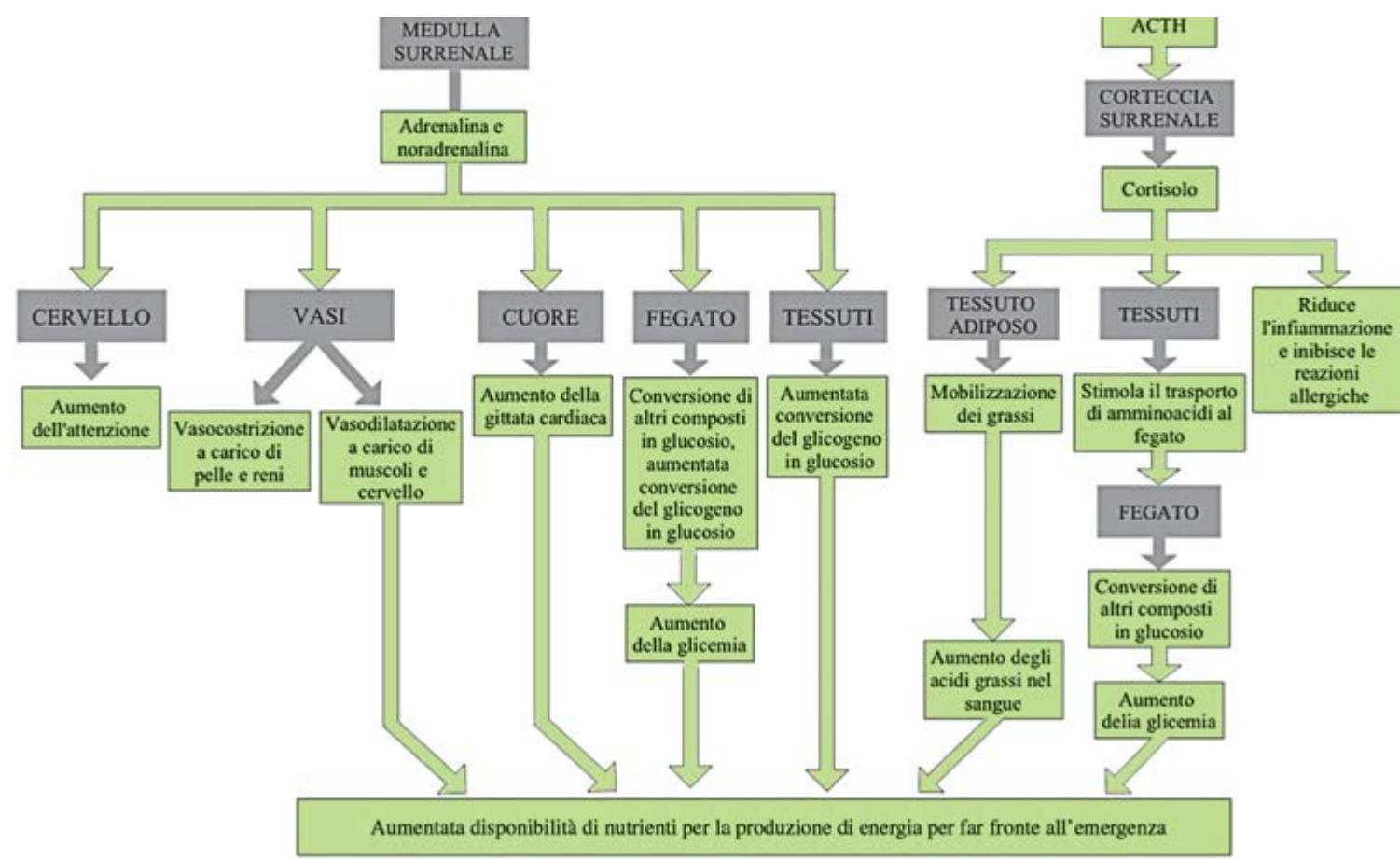


FIGURA 6.74 La risposta allo stress. In grigio gli organi coinvolti, in verde le risposte di ciascuno di essi ed i loro effetti.

D'altra parte, il fattore di rilascio dell'ACTH stimola l'ipofisi a secernere ACTH, che, agendo sulla corteccia surrenale, fa rapidamente aumentare la secrezione di cortisolo. L'effetto di questo ormone sul metabolismo dei vari tessuti rafforza l'azione del sistema nervoso simpatico e dell'adrenalina:

- stimola ulteriormente la scissione dei grassi a livello del tessuto adiposo fornendo combustibile per la produzione di energia e consentendo un risparmio di glucosio a favore della sua utilizzazione da parte del sistema nervoso;
- stimola il trasporto di amminoacidi nelle cellule del fegato;
- a livello del fegato stimola la sintesi di nuovo glucosio a partire da amminoacidi e glicerolo, rafforzando la disponibilità di questo composto per l'immissione nel sangue.

6.2.11 • Regolazione del pH del sangue

Il pH del sangue deve essere mantenuto costante entro strettissimi limiti attorno al valore di 7,4, nonostante diversi processi tendano a modificarlo. In particolare, i processi ossidativi che si svolgono in tutti i tessuti producono continuamente anidride carbonica che, reagendo con l'acqua, forma acido carbonico; il lavoro muscolare molto intenso, che richiede produzione di energia in scarsità di ossigeno, produce acido lattico (§ 6.1.1), mentre, in caso di digiuno prolungato, il fegato produce corpi chetonici (acido acetacetico, ecc.) (§ 6.2.9). L'organismo dispone di meccanismi che consentono da un lato di eliminare l'eccesso di acidità costantemente prodotto, e dall'altro di compensare eventuali variazioni in più o in meno del pH. Questi risultati sono ottenuti attraverso diversi meccanismi, che coinvolgono organi ed apparati diversi:

- in tutti i liquidi organici sono presenti **sistemi tampone**, capaci di reagire istantaneamente compensando l'eventuale formazione di acidi o di basi all'interno dell'organismo; i principali sono il tampone bicarbonato, il tampone fosfato, i tamponi rappresentati dalle proteine del plasma e soprattutto, nel sangue, quello costituito dall'emoglobina contenuta nei globuli rossi; la quantità di acidi o di basi che essi possono neutralizzare è però limitata;
- grazie agli scambi gassosi a livello dei tessuti e dei capillari polmonari (§ 6.1.5) il sangue preleva anidride carbonica dai tessuti e la trasporta ai polmoni, dove viene eliminata; a livello dei tessuti, l'anidride carbonica reagisce con l'acqua, formando acido carbonico, che si dissocia in ione bicarbonato e un idrogenione:



a livello dei polmoni, avviene il processo inverso:



la rimozione dell'anidride carbonica porta all'eliminazione dell'eccesso di idrogenioni: in effetti, il sangue venoso è leggermente più acido del sangue arterioso;

- a livello del rene, i tubuli renali possono secernere idrogenioni tanto maggiormente quanto maggiore è la pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue; il pH dell'urina può scendere fino a valori di circa 4,5, ma l'escrezione da parte del rene di composti capaci di legare idrogenioni (ammoniaca, ione HPO_4^{2-}) consente l'escrezione di grosse quantità di idrogenioni.

Quando il pH del sangue scende al di sotto 7,4, si parla di **acidosi**; quando sale sopra 7,4, si parla di **alcalosi**. Situazioni di acidosi e di alcalosi possono verificarsi in diverse condizioni. È chiaro che una insufficiente ventilazione polmonare, provocando una diminuzione della rimozione dell'anidride carbonica, causa uno stato di acidosi, indicato come *acidosis respiratoria*. Entro certi limiti, esso viene compensato da un aumento dell'eliminazione di idrogenioni a livello renale. Un aumento della ventilazione polmonare, al contrario, aumentando l'eliminazione di anidride carbonica, fa aumentare il pH, causando una *alcalosis respiratoria*. Quando invece il metabolismo cellulare produce acidi relativamente forti, come l'acido lattico o l'acido acetacetico, si può verificare uno stato di acidosi chiamato *acidosis metabolica*. La conseguente diminuzione del pH del sangue stimola i centri del respiro, facendo aumentare la ventilazione polmonare che compensa l'acidosi facendo diminuire la quantità di anidride carbonica (e quindi di bicarbonati) presente nel sangue. Il rene, d'altra parte, interviene anch'esso aumentando l'eliminazione di idrogenioni. In alcune condizioni patologiche, può verificarsi una forte perdita di acidi (es. nel vomito prolungato si ha una notevole perdita di acido cloridrico, presente nel succo gastrico). In questo caso, si verifica una *alcalosis metabolica*. La variazione del pH del sangue agisce sul centro del respiro facendo rallentare la ventilazione polmonare e quindi causando la ritenzione di anidride carbonica e idrogenioni per compensare l'alcalosi.

6.2.12 • Mantenimento dell'equilibrio idrico-salino

Il mantenimento della costanza e della composizione in elettroliti (soprattutto ioni sodio e ioni potassio) dei liquidi dell'organismo è assicurato soprattutto dal rene e la sua regolazione è descritta in § 6.1.6.

6.2.13 • Gonadi

Del ruolo delle gonadi maschili e femminili come ghiandole endocrine si è trattato in § 6.1.6.

6.2.14 • Timo

Il **timo**, situato nel mediastino (§ 6.1.4), tra i due polmoni, si presenta di dimensioni relativamente grosse nei bambini, ma va incontro ad una lenta involuzione con il procedere dell'età. Esso produce un ormone, la *timosina*, che influenza la produzione dei linfociti (§ 2.8.2). Il timo svolge un importante ruolo nel sistema immunitario (§ 6.4).

6.2.15 • Ghiandola pineale

La **ghiandola pineale** o **epifisi** è una piccola struttura ovale posta in mezzo e al di sotto dei due emisferi del cervello. Essa produce un ormone, chiamato **melatonina**, derivato dall'amminoacido triptofano. La secrezione di questo ormone è regolata dalle variazioni delle condizioni di luce, trasmesse dalla retina, attraverso una serie di tappe intermedie, fino alla ghiandola pineale, che, quando la luce diminuisce, aumenta la secrezione dell'ormone. Esso è coinvolto nella regolazione dei ritmi biologici, facilita la comparsa del sonno (viene anche utilizzato nella cura del cosiddetto *jet lag*, il malessere legato ai rapidi cambiamenti di fuso orario) e influenza l'insorgere della maturità sessuale.

6.2.16 • Organi endocrini secondari

Come accennato all'inizio di questi paragrafi dedicati al sistema endocrino, diversi organi, la cui principale funzione è diversa da quella endocrina, secernono anche ormoni. Questi organi sono detti **organi endocrini secondari**. Gli ormoni da essi secreti e le loro principali funzioni sono riassunti nella Tabella 6.12.

•• TABELLA 6.12 Organi endocrini secondari e loro funzione

Organo	Ormoni	Principali funzioni
Atrii del cuore	Peptide natriuretico atriale	Inibizione del riassorbimento del sodio nei tubuli renali (§ 6.1.6)
Reni	Renina	Trasforma l'angiotensinogeno in angio-

	Eritropoietina	tensina I (§ 6.1.6) Stimola la produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo
Stomaco	Gastrina	Stimola la secrezione acida dello stomaco e la motilità intestinale
Intestino tenue	Enterogastrone, costituito da: – Colecistochinina – Secretina – Peptide insulinotropo glucosio-dipendente	Stimola la produzione di bile da parte del fegato e la contrazione della cistifellea Potenzia l'azione della colecistochinina Stimola la secrezione di insulina da parte del pancreas
Fegato	Somatomedine	Stimolano la crescita dell'osso e dei tessuti molli
Cute, fegato, rene, in successione	1,25-diidrossivitamina D (calcitriolo)	Promuove l'assorbimento intestinale degli ioni calcio

6.3 • L'impulso nervoso

6.3.1 • I tessuti eccitabili

Da un certo punto di vista, qualsiasi cellula, per il fatto di essere in grado di rispondere a variazioni dell'ambiente esterno o a stimoli provenienti dall'esterno, dovrebbe essere considerata come eccitabile. Tuttavia, il termine di **tessuti eccitabili** è riservato a quei tessuti che, per effetto di variazioni dell'ambiente o di stimoli provenienti dall'esterno (o in alcuni casi generati anche al proprio interno), sono in grado di generare nella propria membrana plasmatica un *potenziale d'azione* (§ 2.8.4). Sono tipicamente tessuti eccitabili il tessuto nervoso (§ 2.8.4), il tessuto muscolare (§ 2.8.3) e i recettori sensoriali (§ 6.1.8).

6.3.2 • Potenziali d'azione

Il meccanismo d'insorgenza dei potenziali d'azione e le modalità della loro diffusione sono descritti in § 2.8.4.

6.4 • La risposta immunitaria

Tutti gli animali posseggono meccanismi di difesa interna che permettono loro di neutralizzare ed eventualmente di distruggere virus o organismi penetrati al loro interno attraverso l'aria inalata, il cibo ingerito, i rapporti sessuali, le ferite. Questi meccanismi hanno come presupposto necessario il fatto che ogni organismo possieda uno "strumentario" in grado di distinguere tra il *sé* e il *non sé*, cioè tra ciò che fa parte dell'organismo e ciò che gli è estraneo: ciò è possibile perché ogni cellula di un organismo di una data specie presenta alla propria superficie macromolecole che hanno una struttura unica, propria solo degli organismi di quella specie, o, addirittura, propria solo di quel particolare individuo. Ogni organismo ha quindi modo di "conoscere" le proprie cellule e di "riconoscere" come estranee le cellule di un altro organismo⁵⁵.

⁵⁵ Fanno eccezione, entro certi limiti, i gemelli monoovulari, che, possedendo un patrimonio genetico identico, producono anche macromolecole identiche (§ 4.2.3).

Queste capacità sono particolarmente sviluppate nei Mammiferi. Esse vengono genericamente indicate con il nome di **risposta immunitaria**; la capacità di difendersi prende il nome di **immunità**. L'insieme degli organi e delle cellule che contribuiscono a questa funzione costituisce il **sistema immunitario**: esso comprende sia cellule isolate presenti nel sangue e nei tessuti (granulociti, macrofagi, linfociti), sia organi localizzati in diverse parti del corpo (milza, timo, linfonodi, tonsille, appendice).

Le cellule coinvolte nei meccanismi immunitari si scambiano segnali che ne stimolano o ne inibiscono l'attività sia attraverso l'interazione diretta tra proteine esposte alla loro superficie, i **recettori**, sia attraverso la secrezione di un gran numero di proteine, che fungono da segnali regolatori, indicate con il nome generico di **citochine**. Sono stati identificati due tipi di risposta immunitaria (Fig. 6.75):

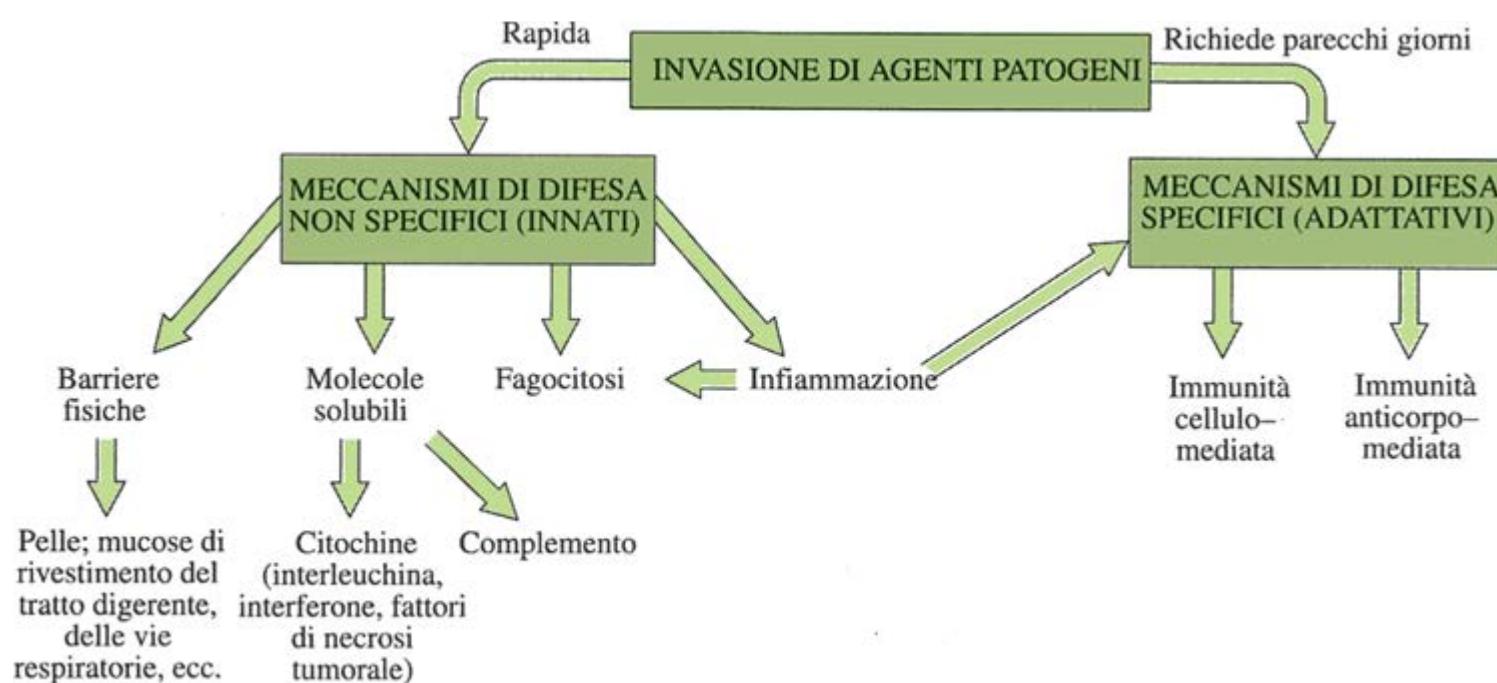


FIGURA 6.75 Tipi di difesa immunitaria e loro meccanismi d'azione.

- *immunità innata*, non specifica, che agisce cioè contro qualsiasi agente esterno e che preesiste all'esposizione all'agente estraneo;
- *immunità acquisita*, diretta specificamente contro un dato organismo o una data sostanza estranea e unicamente contro di essi, che si instaura solo dopo l'esposizione all'agente esterno.

Va subito sottolineato che i due tipi di risposta sono interconnessi e che parecchie delle molecole in esse coinvolte sono comuni ad entrambi.

6.4.1 • Immunità innata

L'**immunità innata** dipende da meccanismi presenti nell'organismo fin dalla nascita. Di solito essi hanno tempi di intervento molto rapidi e non distinguono tra i diversi agenti estranei.

Tali meccanismi sono rappresentati da:

- **barriere fisiche e chimiche:**

- la cute e le mucose proteggono contro l'invasione da parte di microrganismi normalmente presenti su di esse o nell'ambiente; le interruzioni di questi rivestimenti per ferite o ustioni offrono un facile ingresso ai microrganismi patogeni: è questo il motivo per cui tali lesioni vanno subito disinfeziate e ricoperte con medicazioni;
- diversi liquidi organici (saliva, lacrime, sudore, ecc.) contengono sostanze in grado di uccidere certi microrganismi (es. il lisozima, enzima in grado di danneggiare la parete cellulare di molti batteri);
- **produzione di citochine:** le citochine sono un gruppo molto numeroso di proteine secrete da diversi tipi di cellule nel quadro sia dei meccanismi dell'immunità innata, sia di quelli dell'immunità acquisita, che:

- in molti casi agiscono come segnali con un raggio d'azione limitato, regolando l'attività di cellule vicine;
- in altri casi, trasportate dal sangue, si comportano come ormoni agendo a distanza.

I principali gruppi di citochine sono:

- interferoni, prodotti dai macrofagi, dai fibroblasti e dai leucociti, capaci di inibire la replicazione del virus, di attivare le cellule note come *natural killer (NK)*, di stimolare i macrofagi ad uccidere cellule tumorali o infettate da virus;
- i interleuchine, prodotte soprattutto da macrofagi e linfociti, con un ventaglio d'azione molto ampio, sia nei processi immunitari innati, sia in quelli acquisiti; alcune di esse agiscono a grande distanza: ad esempio, l'interleuchina-1, secreta nel corso dell'infiammazione, agisce sul centro dell'ipotalamo che controlla la temperatura, causando la febbre (§ 6.2.4);
- fattori di necrosi tumorale (TNF), prodotti da macrofagi e linfociti T, sono coinvolti nell'instaurazione dell'infiammazione;
- **attivazione del sistema del complemento:** il **complemento** è un insieme di proteine del plasma, molte delle quali sono dotate di attività enzimatica; il sistema può essere attivato direttamente da alcuni agenti patogeni, o, più frequentemente, nei processi di immunità acquisita, dai complessi tra antigeni e anticorpi (§ 6.4.3): l'attivazione consiste in una serie di reazioni a cascata (in cui un componente attiva il successivo), che danno origine a proteine con diverse funzioni, indipendenti dall'agente che ne ha stimolato la formazione:
 - alcune, inserendosi nella parete delle cellule, ne causano la lisi;
 - altre, aderendo alla superficie dei batteri, li rendono più facilmente fagocitabili dai macrofagi e dai granulociti neutrofili;
 - altre attraggono i globuli bianchi verso il luogo dell'infezione attraverso il fenomeno della chemiotassi;
 - altre aumentano l'infiammazione (§ 6.4.2), stimolando la produzione di istamina e di altri composti che causano vasodilatazione ed aumento della permeabilità della parete dei capillari sanguigni;
- **fagocitosi** da parte di cellule specializzate:
 - i *granulociti neutrofili*, circolano nel sangue e migrano nei tessuti, dove possono fagocitare e distruggere più di 20 batteri prima di inattivarsi e morire;
 - i *macrofagi* sono presenti in tutti i tessuti e particolarmente abbondanti in quelli più esposti a possibili infezioni, come gli alveoli polmonari;
 - le *cellule natural killer* o *cellule NK* sono grossi linfociti, originati dal midollo osseo, in grado di fagocitare sia batteri patogeni che cellule tumorali, attraverso meccanismi di tipo sia aspecifico sia specifico.

6.4.2 • Infiammazione

L'**infiammazione** o **reazione infiammatoria** è la reazione dell'organismo all'invasione da parte di un agente patogeno o a una lesione dei tessuti. È caratterizzata da quattro segni caratteristici: *calore, arrossamento, edema* (gonfiore) e *dolore*, con diminuzione della funzionalità della parte colpita.

La reazione infiammatoria è scatenata e regolata da proteine plasmatiche, da citochine, da particolari composti rilasciati dalle piastrine, dai granulociti basofili, da alcuni agenti patogeni e dai tessuti danneggiati (bradichinina, istamina e serotonina). Tali sostanze causano (Fig. 6.76):

AGENTI PATOGENI INVADONO I TESSUTI
O I TESSUTI SONO DANNEGGIATI



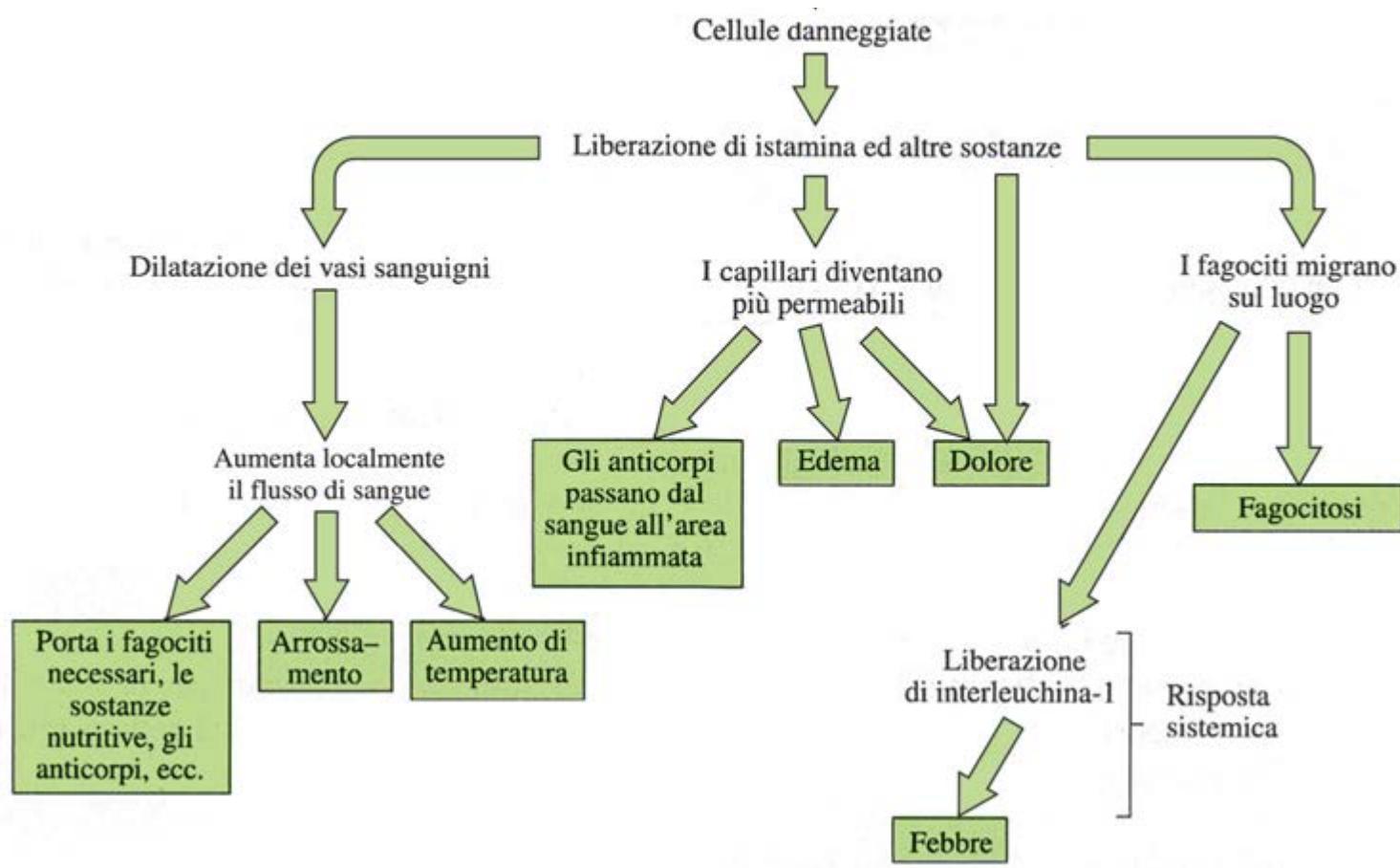


FIGURA 6.76 Meccanismi dell'infiammazione.

- dilatazione dei vasi sanguigni, con conseguente aumento del flusso sanguigno (da cui il calore e l'arrossamento);
- aumento della permeabilità della parete dei capillari, con conseguente aumento della fuoriuscita di liquidi dal sangue verso i tessuti (da cui l'edema) e di proteine, tra cui gli anticorpi;
- attrazione, con meccanismi di chemiotassi, dei granulociti che migrano numerosi nella zona colpita;
- stimolazione del midollo osseo a produrre nuovi granulociti, la cui percentuale tra le cellule del sangue aumenta;
- stimolazione dei nocicettori dei tessuti, dando origine al dolore.

L'insieme di questi effetti porta alla stimolazione dell'attività di fagocitosi di macrofagi e granulociti, e alla disponibilità di nutrienti per le intense attività delle cellule coinvolte, con il risultato che gli agenti estranei vengono eliminati o vengono poste le premesse per la riparazione dei danni ai tessuti.

Nella regione infiammata può talora crearsi una cavità riempita da una sostanza giallastra, densa, chiamata **pus**, costituita da liquido interstiziale, granulociti e macrofagi morti o morenti, batteri.

In molti casi l'infiammazione è una risposta localizzata e circoscritta alla zone colpita; tuttavia, se particolarmente intensa, può coinvolgere l'intero organismo (*risposta sistemica*). Il fenomeno più evidente è la comparsa della **febbre** (§ 6.2.4) dovuta al fatto che l'interleuchina-1, secreta dai macrofagi e da altre cellule, agisce sul centro regolatore della temperatura dell'ipotalamo, modificandone la regolazione.

6.4.3 • Immunità acquisita

L'immunità acquisita si manifesta solo dopo l'esposizione ad un agente estraneo (cellula, virus, macromolecola) e richiede un certo periodo per manifestare i suoi effetti. Si distinguono due tipi di immunità acquisita:

1. *immunità mediata da anticorpi* (o *immunità umorale*);
2. *immunità mediata da cellule* (o *cellulo-mediata*).

I due processi di solito si manifestano insieme, sia pure con intensità relative diverse; in entrambi sono coinvolti molti tipi cellulari, parecchi dei quali concorrono ad entrambe le forme di immunità acquisita.

Cellule coinvolte nell'immunità acquisita

Le cellule principalmente coinvolte nell'instaurarsi dell'immunità acquisita sono le **cellule che presentano l'antigene (APC, antigen-presenting cells)** e i **linfociti**.

Le cellule che fagocitano cellule o macromolecole estranee (anticorpi) li demoliscono ad opera degli enzimi contenuti nei lisosomi (§ 2.6.1). I frammenti di antigene vengono combinati, all'interno delle cellule, con particolari proteine, che fanno parte del **complesso**

maggiore di istocompatibilità (MHC, *major histocompatibility complex*, o anche, nell'uomo, HLA, *human leukocyte antigen*). È da queste molecole, presenti nelle cellule di tutti i tessuti, che dipende, soprattutto, la distinzione tra il sé e il non sé⁵⁶. I complessi tra frammenti dell'antigene e molecole MHC vengono esposti alla superficie delle cellule. Le cellule che svolgono questa funzione vengono perciò chiamate *cellule che presentano l'antigene*. Le principali cellule di questo tipo sono i **macrofagi** (§ 2.8.2) e le **cellule dendritiche**; queste ultime, così chiamate perché presentano lunghi prolungamenti del citoplasma (dendriti), sono localizzate soprattutto nella pelle (dove prendono il nome di cellule di Langerhans) e nelle mucose.

⁵⁶ Nel genoma umano esistono decine di alleli (§ 4.3.1) di ciascun tipo di proteina MHC. Le combinazioni possibili sono talmente tante, che ciascun individuo possiede molecole MHC diverse da quelle di qualsiasi altro (tranne nel caso dei gemelli identici, § 4.2.3). Quanto più stretto è il grado di parentela fra due individui, tanto maggiore è il numero di alleli MHC che hanno in comune. È questa la ragione per cui trapianti di organo tra parenti hanno minore probabilità di essere riconosciuti come estranei e di essere rigettati.

I prolungamenti citoplasmatici di queste cellule, pur essendo chiamati dendriti, hanno un ruolo completamente diverso dai dendriti delle cellule nervose (§ 2.8.4).

Dopo la fagocitosi, le cellule dendritiche, che ora espongono l'antigene, migrano, attraverso i vasi linfatici, verso i linfonodi.

I linfociti possono essere di tre tipi:

1. **linfociti B o cellule B**, che, dopo essere stati attivati, si trasformano in **plasmacellule** e producono anticorpi;
2. **linfociti T, o cellule T**, responsabili, dopo attivazione, dell'immunità cellulo-mediata e dell'attivazione dei linfociti B;
3. **cellule NK**, che uccidono le cellule infettate da virus e alcune cellule tumorali (§ 6.4.2).

Tutti derivano dalle **cellule staminali** del midollo osseo (le cellule staminali sono cellule indifferenziate, potenzialmente capaci di differenziarsi dando origine a molti tipi cellulari diversi).

I linfociti B vanno incontro nel midollo osseo ad un processo di differenziamento e di maturazione, nel corso del quale ciascuna cellula (attraverso un riarrangiamento del DNA, vedi in seguito) acquisisce la possibilità di produrre molecole (anticorpi e recettori) capaci di riconoscere e legare specificamente determinate macromolecole o parti di macromolecole estranee all'organismo. Una volta giunti a maturazione, i linfociti B lasciano il midollo osseo e in parte circolano col sangue, in parte si localizzano negli organi linfoidi (milza, linfonodi, tessuti linfoidi, tonsille, appendice).

I linfociti T, invece, iniziano il loro differenziamento nel midollo osseo del feto e, appena prima della nascita e nei primi mesi di vita, lasciato il midollo osseo, migrano nel **timo** (dove la T che li identifica) dove si moltiplicano attivamente e completano il loro differenziamento divenendo *immunocompetenti* cioè capaci di prender parte alla reazione immunitaria. Nel loro DNA avvengono riarrangiamenti (simili a quelli che avvengono nei linfociti B) che li mettono in condizioni di produrre recettori (*T-cell receptors*) capaci di riconoscere specifici antigeni esposti alle superficie delle cellule insieme a molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Ogni linfocito T riconosce un antigene diverso. Tuttavia solo quei linfociti che esprimono recettori che riconoscono antigeni estranei all'organismo vengono stimolati a moltiplicarsi, attraverso un meccanismo di *selezione positiva*. Quelli i cui recettori riconoscono antigeni propri dell'organismo (appartenenti al "sé") vanno invece incontro a morte programmata (*apoptosi*, § 2.7.1), attraverso un meccanismo di *selezione negativa*. Si calcola che solo circa il 10% dei linfociti inizialmente presenti sia selezionato positivamente.

Il differenziamento dei linfociti T porta alla formazione di due tipi principali di queste cellule:

1. **linfociti T citotossici**, che, una volta attivati, riconoscono e distruggono cellule che hanno sulla loro superficie antigeni (cellule infettate da virus, cellule trapiantate, alcune cellule tumorali): intervengono nella riposta immunitaria cellulomediata;
2. **linfociti T helper**, che, una volta attivati, contribuiscono all'attivazione dei linfociti B o dei linfociti T citotossici.

Immunità mediata da anticorpi

L'**immunità mediata da anticorpi**, o **immunità anticorpo-mediata**, o **immunità umorale** (in quanto richiede la presenza di una soluzione contenente anticorpi), è legata alla produzione da parte dell'organismo di particolari proteine, appartenenti al gruppo delle **immunoglobuline**, chiamate **anticorpi**, capaci di riconoscere specificamente e di legare a sé, in modo relativamente stabile, cellule o macromolecole estranee all'organismo. Tali cellule o molecole sono chiamate *antigeni*.

Struttura e funzione degli anticorpi

Gli anticorpi sono proteine di dimensioni relativamente grosse, costituite da 4 catene polipeptidiche, uguali a due a due: 2 *catene pesanti* e 2 *catene leggere* (Fig. 6.77), tenute insieme da ponti disolfuro. La molecola, nel suo insieme, ha la forma di una Y: ciascuno dei due bracci della Y contiene, alla propria estremità, un sito di legame con l'antigene e che viene indicato con la sigla *Fab* (*antigen-binding fragment*), per cui ogni molecola di anticorpo è in grado di legare due molecole di antigene; la gamba della Y, che contiene la zona riconosciuta dalle cellule o dalle molecole del sistema immunitario, è indicata con la sigla *Fc*.

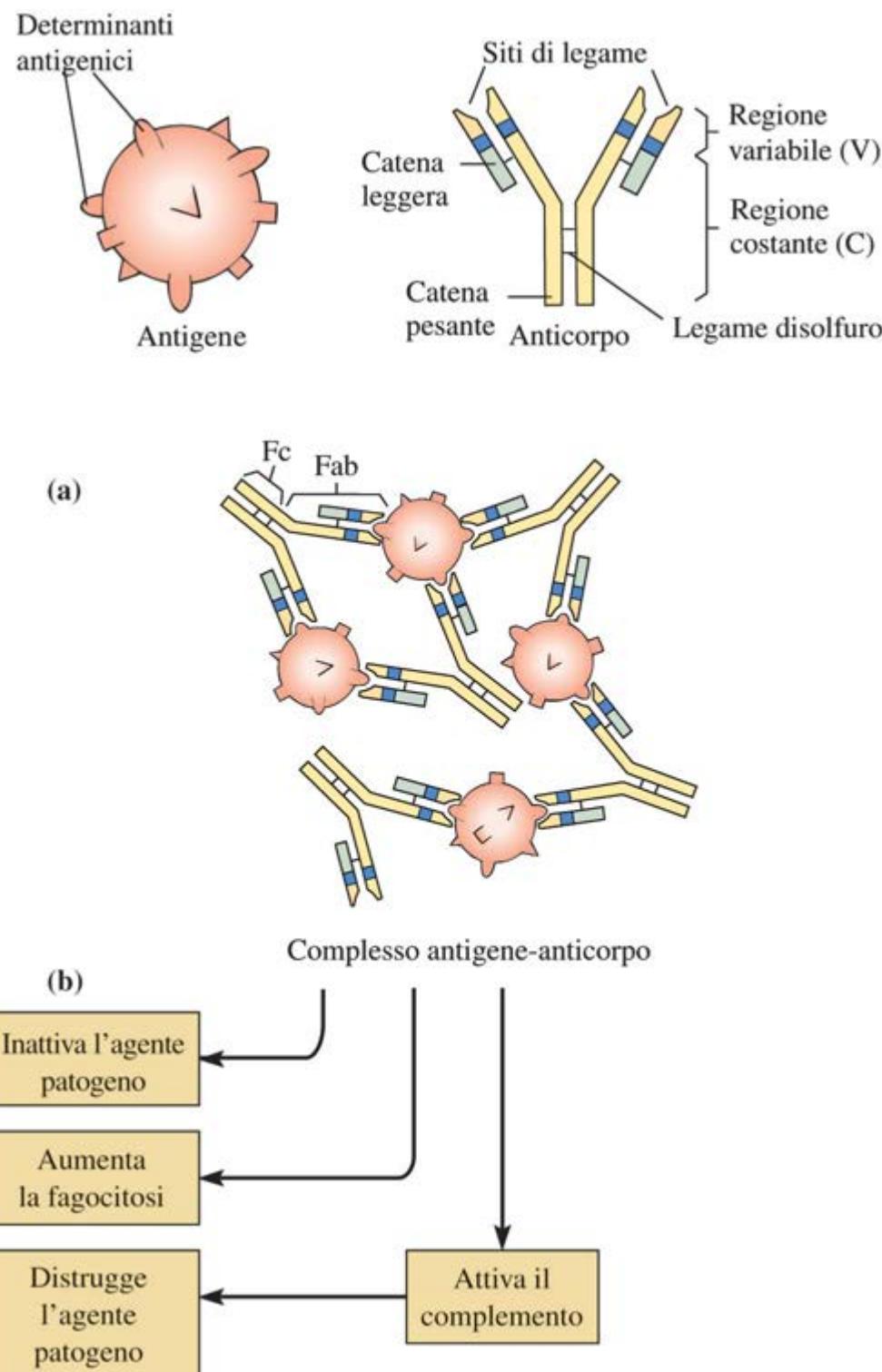


FIGURA 6.77 Struttura e funzione degli anticorpi. (a) Struttura di un anticorpo (IgG) e schema che illustra il rapporto tra antigene e determinante antigenico. (b) Complesso antigene-anticorpo ed effetti della sua formazione.

Ciascuna catena polipeptidica (sia leggera, sia pesante) comprende un *segmento costante* la cui sequenza di amminoacidi è sempre la stessa in tutte le molecole di ciascuna classe di anticorpi, un *segmento di giunzione* e un *segmento variabile*. Il segmento di giunzione e soprattutto il segmento variabile hanno sequenze di amminoacidi (e quindi forma tridimensionale) diverse da anticorpo ad anticorpo e generano la particolare conformazione del sito di legame che rende l'anticorpo capace di riconoscere e di legare un determinato antigene e non altri.

Gli **antigeni** sono molecole di grosse dimensioni (macromolecole) oppure cellule che espongono alla loro superficie determinate macromolecole. Un anticorpo non riconosce l'antigene nel suo complesso, bensì *una porzione della sua superficie*, indicata come **determinante antigenico o epitopo**. Ciascun antigene presenta numerosi epitopi diversi fra loro (Fig. 6.77) e può quindi essere riconosciuto da diversi anticorpi. Esistono 5 classi di anticorpi, indicate con la sigla Ig (immunoglobulina) seguita da una lettera: IgG (sono le più abbondanti), IgM, IgA, IgD e IgE. Gli anticorpi appartenenti ad alcune di queste categorie (IgG, IgM) sono abbondanti nel plasma sanguigno (dove costituiscono la frazione delle gamma-globuline); altri (IgA) soprattutto nel muco delle vie aeree, dell'intestino, delle vie urinarie e genitali, nella saliva, nelle lacrime, nel latte; altri (IgD) sono esposti alla superficie di cellule del sistema immunitario e rappresentano i “recettori” che consentono a tali cellule di riconoscere gli antigeni.

La combinazione degli anticorpi con gli antigeni dà origine a **complessi antigene-anticorpo**, in cui spesso molte molecole di anticorpo legano molte molecole di antigene (Fig. 6.77). Le conseguenze della formazione del complesso antigene-anticorpo possono essere diverse e non esclusive l'una dell'altra:

- *inattivazione* dell'antigene, se ad esempio l'anticorpo si lega all'antigene in un punto importante per la funzione dell'antigene stesso;
- “*marcatura*” dell'antigene come sostanza estranea all'organismo che quindi deve essere attaccata dal sistema immunitario, attraverso due meccanismi:
 - attivazione della fagocitosi da parte dei granulociti e dei macrofagi, che posseggono sulla loro superficie i recettori per il frammento Fc delle IgG e delle IgM
 - attivazione del sistema del complemento (§ 6.4.1) che può portare alla distruzione, diretta o indiretta, dell'antigene.

Origine della diversità degli anticorpi

Gli anticorpi sono sintetizzati dai **linfociti B**, quando questi vengono opportunamente stimolati. L'organismo umano può produrre migliaia di anticorpi diversi, ma ciascun anticorpo è prodotto solo da un gruppo di linfociti B, derivati da un progenitore comune (*origine clonale degli anticorpi*) in grado di produrre quel particolare anticorpo e solo quello, capace di riconoscere uno specifico epitopo.

I linfociti B acquisiscono la possibilità di produrre anticorpi nel corso del differenziamento. Come indicato nel § 4.5.5, la sequenza degli amminoacidi di ciascuna delle proteine sintetizzate da una cellula è codificata da un segmento di DNA, che costituisce il gene di quella proteina. Tuttavia nel genoma umano non sono presenti le migliaia di geni che sarebbero necessari per codificare le migliaia di anticorpi diversi che l'organismo produce. *Il gene per ciascuno degli anticorpi prodotti si forma all'interno di ciascun linfocita B nel corso della sua maturazione*, attraverso un processo di *riarrangiamento* del DNA. Nel genoma umano sono presenti diversi segmenti di DNA (indicati come C, J e V) che codificano rispettivamente per la regione costante, per la giunzione e per la regione variabile degli anticorpi. All'interno di ciascun linfocita, in via di differenziamento un dato segmento C (che definisce a quale classe apparterrà l'anticorpo) viene combinato a caso con uno dei diversi possibili segmenti J e con uno dei molti possibili segmenti V. Il nuovo segmento di DNA che ne risulta costituisce il gene per l'anticorpo ed è presente solo nel linfocita nel quale si è verificata quella particolare combinazione di segmenti. Poiché le combinazioni teoricamente possibili tra i diversi segmenti C, J e V sono numerosissime, il numero di possibili anticorpi è altrettanto numeroso. È importante rilevare che, in base a questo meccanismo, *la possibilità di produrre l'anticorpo capace di riconoscere un dato epitopo si genera prima che l'organismo venga esposto all'epitopo stesso*. In altre parole, un individuo potrà dar luogo ad una reazione immunitaria solo contro quegli epitopi contro i quali possiede linfociti capaci di riconoscerlo. Il linfocita B maturo espone alla sua superficie molecole dell'anticorpo, che fungono da recettore per l'antigene, ma non secernono spontaneamente l'anticorpo: per far questo, devono essere attivati.

Fenomeni di riarrangiamento del DNA analoghi a quelli sopra descritti si verificano durante la maturazione dei linfociti T, i quali non producono anticorpi, ma posseggono recettori di membrana (che hanno una struttura simile alle immunoglobuline) capaci di riconoscere determinati antigeni.

Attivazione dei linfociti B

Per produrre anticorpi, i linfociti B devono venir attivati attraverso un processo che richiede sia la combinazione dei loro recettori di membrana con lo specifico antigene, sia l'intervento di altre cellule del sistema immunitario (Fig. 6.78).

Quando una cellula presentatrice dell'antigene, che espone un dato frammento di antigene combinato con una molecola del complesso maggiore di istocompatibilità (§ 6.4.3), incontra un **linfocita T helper**, che esponga alla sua superficie un recettore capace di riconoscere quel particolare antigene legato alla molecola MHC, vi si lega. Di conseguenza inizia un complesso scambio di segnali chimici (citochine, § 6.4.1) tra le due cellule, che portano all'attivazione del linfocita.

Il linfocita non riconosce l'antigene da solo, ma l'antigene esclusivamente legato alla molecola MHC.

Se il linfocita T helper attivato incontra un linfocita B che abbia legato con i suoi recettori lo stesso antigene e che lo esponga in combinazione con le molecole MHC, vi si lega e lo attiva attraverso la secrezione di varie citochine (Fig. 6.78).

Il linfocita B attivato inizia a moltiplicarsi, dando origine ad un clone di cellule che posseggono tutte il gene per lo specifico anticorpo che riconosce quel determinato antigene. Nel corso della proliferazione le cellule si differenziano in due gruppi:

1. uno, più numeroso, formato da **plasmacellule**, che secernono grandi quantità di anticorpo solubile,

2. l'altro, costituito dalle cosiddette **cellule B della memoria**.

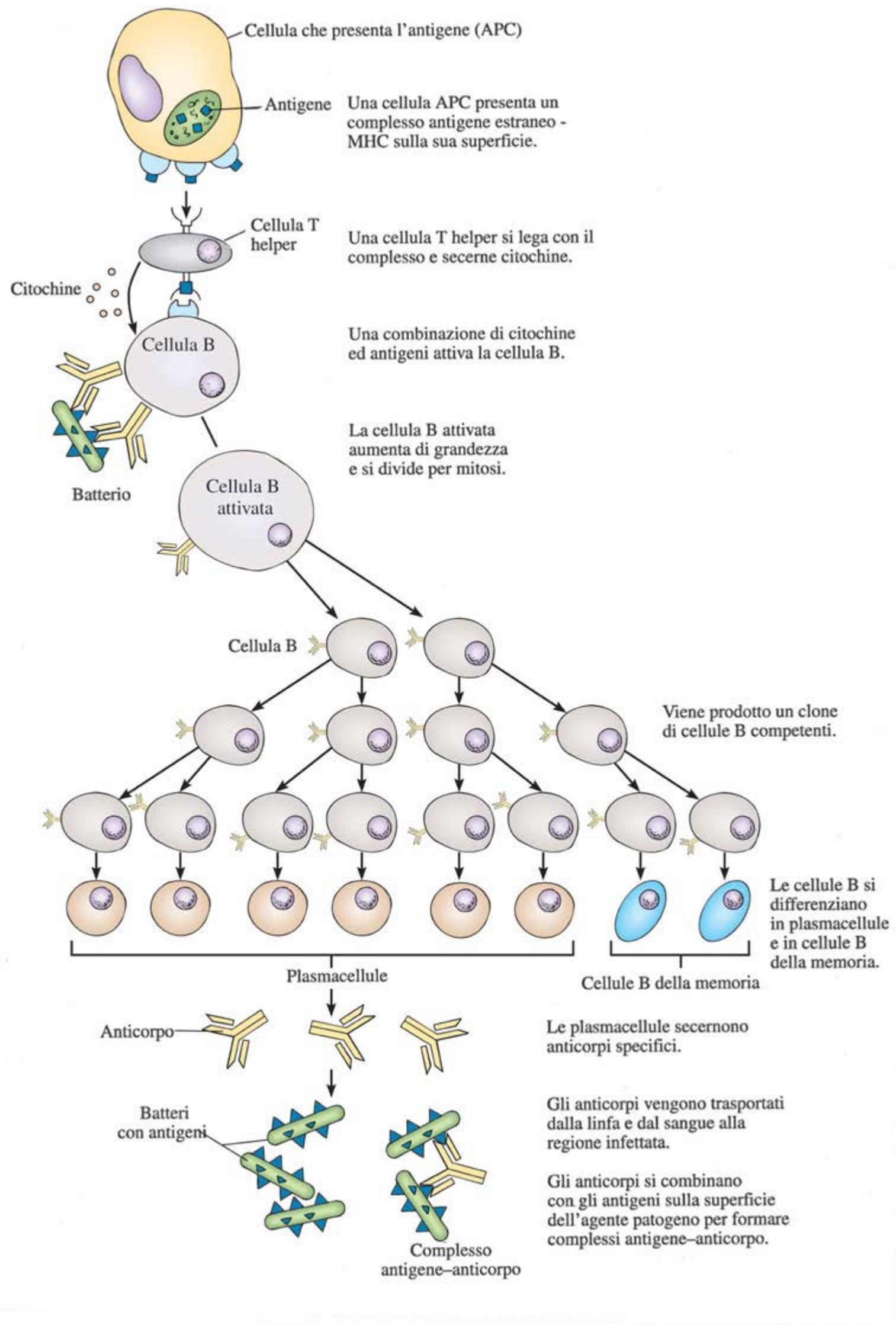


FIGURA 6.78 Attivazione dei linfociti B.

Poiché ogni antigene possiede numerosi epitopi, l'attivazione interessa molti linfociti B, ciascuno capace di produrre un diverso anticorpo. Si formano quindi diversi cloni di plasmacellule e di cellule della memoria. Nel plasma dell'individuo nel quale è penetrato l'antigene si trova quindi una miscela di molti anticorpi, ciascuno dei quali riconosce parti diverse dell'antigene.

Mentre le plasmacellule, una volta esaurito il loro compito, vanno incontro alla morte programmata (apoptosi, § 2.7.1), le cellule della memoria continuano a vivere e a produrre piccole quantità di anticorpo, che entrano a far parte delle gamma-globuline del plasma⁵⁷.

⁵⁷ La presenza nel plasma di specifici anticorpi viene utilizzata in medicina per scoprire una precedente esposizione a determinati agenti patogeni.

Qualora lo stesso antigene penetrasse nell'organismo, questi anticorpi lo riconoscerebbero immediatamente e, legandosi ad esso, attiverebbero i meccanismi per distruggerlo e stimolerebbero le cellule della memoria a moltiplicarsi, dando origine ad un nuovo clone di plasmacellule e di cellule della memoria (identiche a quelle da cui hanno inizialmente avuto origine) e riprendendo rapidamente la produzione massiccia dell'anticorpo. Si dice che l'organismo è *immunizzato* contro quell'antigene (in quanto è andato incontro ad **immunizzazione**). Questa situazione è alla base del fatto che molte malattie infettive (di origine virale o batterica) vengono fatte una sola volta nella vita: una nuova infezione, infatti, viene stroncata sul nascere. Ciò è anche alla base della pratica della **vaccinazione**.

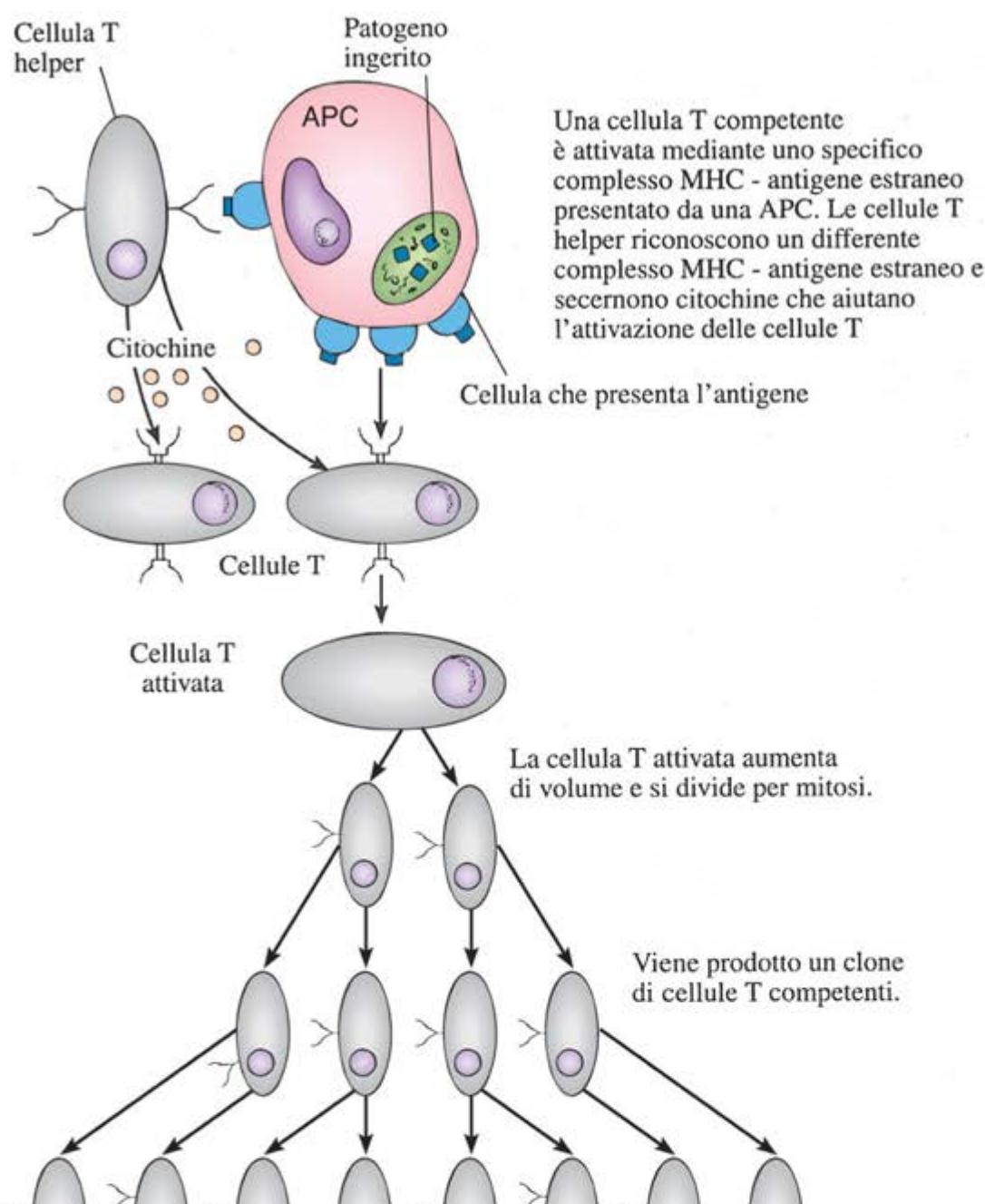
Immunità mediata da cellule

L'**immunità mediata da cellule**, o **immunità cellulo-mediata**, è caratterizzata dal fatto che le *cellule T citotossiche* riconoscono e distruggono le cellule infette da un patogeno o in qualche modo alterate (es. cellule tumorali) o cellule estranee (es. trapianti d'organo). Ciascuna cellula T citotossica espone alla sua superficie più di 50000 copie identiche di un recettore (*T-cell receptor*) capace di riconoscere uno specifico antigene. Anche in questo caso l'antigene viene riconosciuto come tale solo se presentato in combinazione con una molecola MHC da una cellula che presenta l'antigene (vedi sopra). Grazie anche alle citochine secrete da linfociti T helper che riconoscono l'antigene presentato da una cellula che presenta l'antigene, la cellula T inizia moltiplicarsi, dando origine ad un clone di cellule che presentano sulla loro superficie lo stesso recettore (Fig. 6.79). Nel corso del differenziamento di questo clone, si formano tre tipi di cellule:

1. **cellule T della memoria;**
2. **cellule T citotossiche;**
3. **cellule T helper.**

Le cellule T citotossiche attivate, quando incontrano una cellula la cui membrana possiede l'antigene riconosciuto dai suoi recettori, vi si legano e secernono granuli contenenti particolari enzimi che distruggono la cellula bersaglio.

Anche in questo caso, le cellule della memoria assicurano che, in caso di un nuovo contatto con l'antigene, la riposta immunitaria sia immediata.



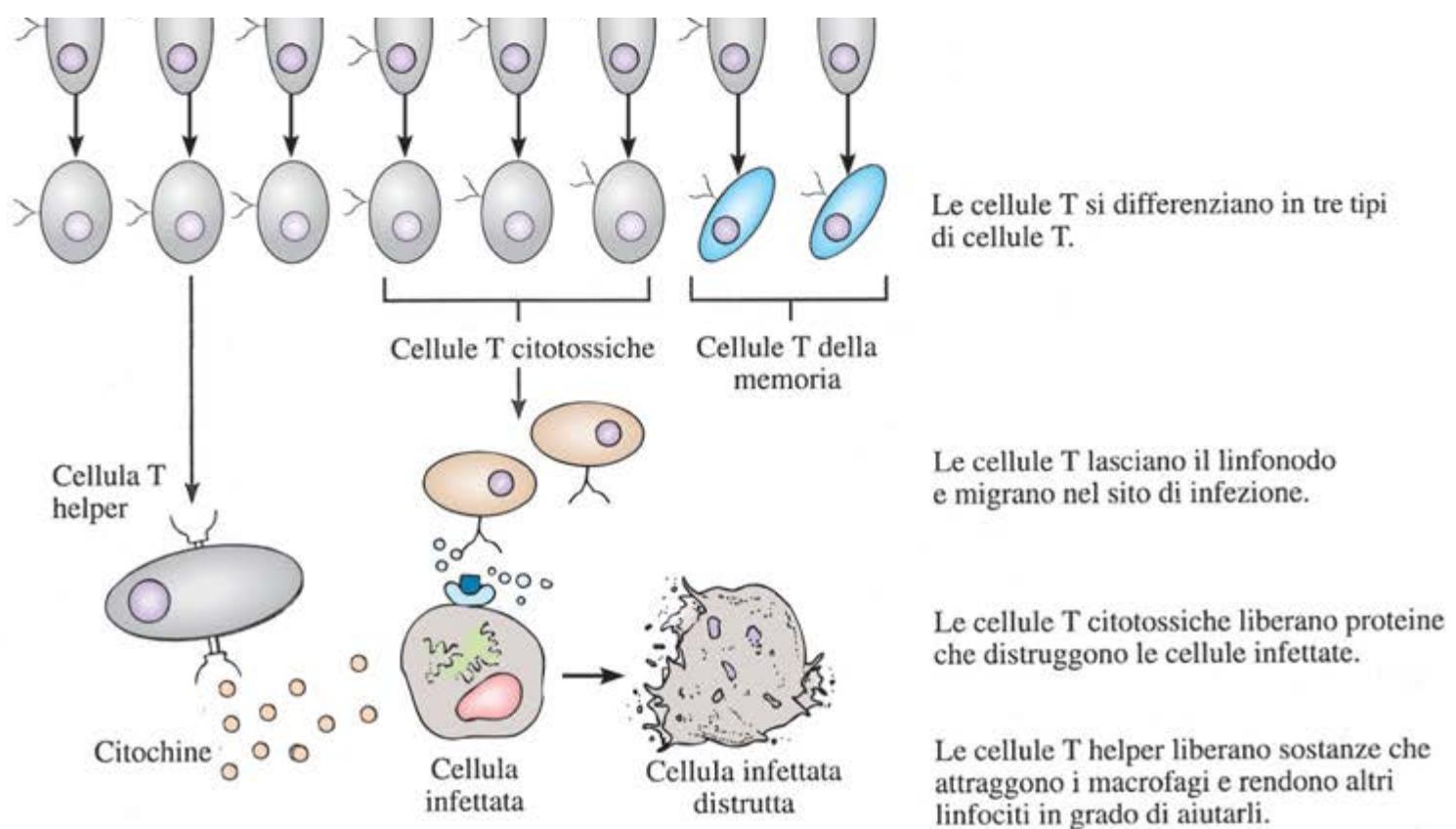


FIGURA 6.79 Attivazione dei linfociti T citotossici.

Fasi della risposta immunitaria acquisita

La prima esposizione dell'organismo ad un antigene stimola una **risposta primaria**. Tra l'introduzione dell'antigene e la comparsa dei primi anticorpi specifici passano dai 3 ai 14 giorni: subito dopo l'introduzione vi è quindi un *periodo di latenza*, durante il quale avviene il riconoscimento dell'antigene, l'attivazione dei linfociti appropriati ed ha inizio la formazione dei cloni. A questo segue una fase logaritmica durante la quale la concentrazione degli anticorpi specifici aumenta in modo esponenziale per alcuni giorni fino a raggiungere un massimo (Fig. 6.80). Le IgM sono i principali anticorpi sintetizzati durante la risposta primaria. Segue una fase di declino durante la quale la concentrazione degli anticorpi specifici diminuisce gradualmente fino a raggiungere livelli molto bassi.

Una seconda esposizione allo stesso antigene, anche dopo anni, genera una **risposta secondaria**. Grazie alla presenza delle cellule della memoria, questa risposta ha un periodo di latenza molto più breve, è necessaria una minor quantità di antigene per generare la risposta e viene prodotta una maggiore quantità di anticorpi. Le immunoglobuline predominanti sono le IgG. Le vaccinazioni vengono effettuate in modo da preparare l'individuo a dare una risposta secondaria.

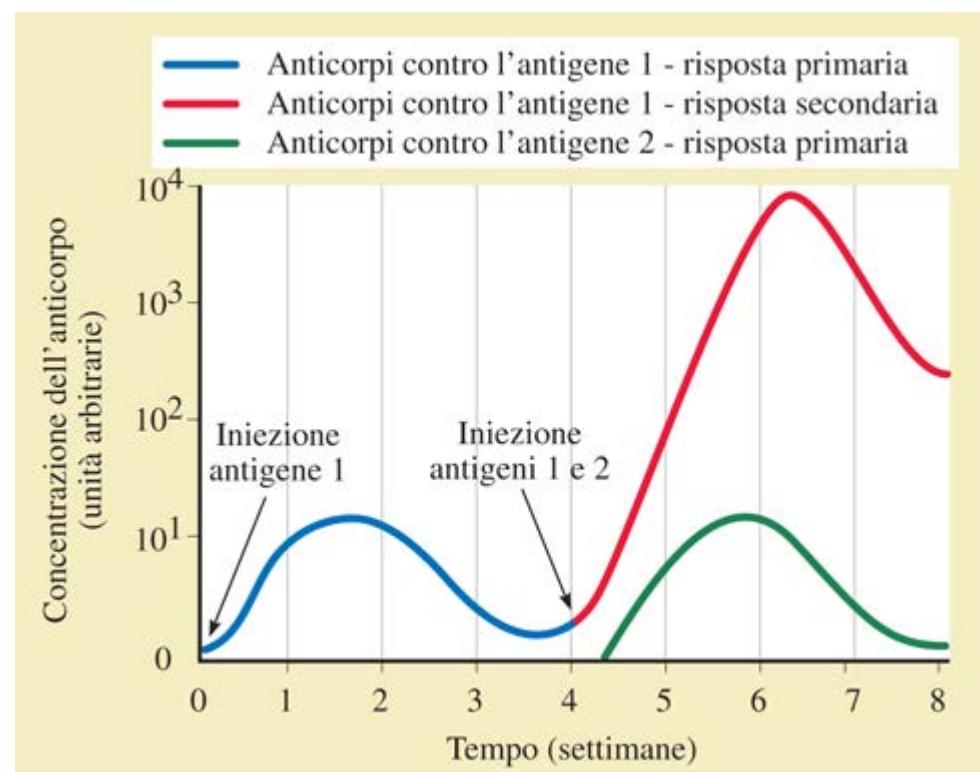


FIGURA 6.80 Fasi della risposta immunitaria. Per evidenziare la differenza di intensità e di comparsa della risposta secondaria rispetto alla primaria, dopo quattro settimane dall'iniezione del primo antigene, sono stati iniettati due antigeni: quello iniettato all'inizio (che genera una risposta secondaria) ed uno nuovo (che genera una risposta primaria).

Immunità attiva e passiva; vaccinazioni

Vi possono essere due tipi di immunità acquisita (Tabella 6.13):

- 1) **immunità attiva:** si instaura come conseguenza dell'esposizione all'antigene ed è caratterizzata dai processi sopra descritti;

2) **immunità passiva:** riguarda solo l'immunità umorale ed è fornita da anticorpi elaborati da un altro organismo (umano o animale) e somministrati ad un individuo.

L'immunità attiva può essere indotta in modo naturale, per casuale esposizione all'antigene, o artificiale, mediante deliberata esposizione all'antigene, sotto forma di **vaccino**. La somministrazione deliberata dell'antigene prende il nome di **vaccinazione**. La vaccinazione contro gli agenti che causano diverse malattie infettive sia virali che batteriche è oggi obbligatoria e ha consentito (insieme alle norme igieniche) di mettere sotto controllo queste malattie. Nel caso del vaiolo (la prima malattia per la quale sia stata messa a punto una vaccinazione⁵⁸), le massicce campagne di immunizzazione condotte in tutto il mondo hanno consentito l'**eradicazione** della malattia, cioè la sua totale scomparsa, per cui attualmente la vaccinazione antivaiolosa non viene più effettuata.

⁵⁸ Il termine “vaccinazione” deriva dalla scoperta fatta dall’inglese Edward Jenner nel 1796, che, esponendo individui al vaiolo bovino (delle vacche, quindi “vaccino”), l’infezione che ne derivava nell’uomo non era grave, ma rendeva gli individui resistenti al vaiolo umano, malattia spesso mortale.

•• TABELLA 6.13 Confronto tra immunizzazione attiva e passiva

Tipo di immunità	Quando si sviluppa	Produzione di cellule della memoria	Durata dell’immunità
Attiva indotta naturalmente	in seguito ad esposizione casuale ad un agente patogeno	sì	molti anni
	in seguito alla somministrazione di un vaccino	sì	molti anni
Passiva indotta naturalmente	in seguito al passaggio di anticorpi dalla madre al feto e al neonato	no	pochi mesi
	in seguito all’iniezione di gamma-globuline elaborate da un altro individuo o da un animale	no	pochi mesi

I vaccini possono essere costituiti da diversi tipi di materiale:

- *virus attenuati*, resi non patogeni per l'uomo in seguito a ripetuti passaggi in organismi diversi (es. vaccino antipoliomielite di Sabin, vaccino contro il morbillo);
- *microrganismi patogeni uccisi* (ma che conservano gli antigeni che li caratterizzano: es. vaccino contro la pertosse);
- *tossine prodotte dal microrganismo patogeno inattivate* (le tossine sono di solito proteine secrete dai microrganismi e direttamente responsabili della patologia; la loro inattivazione ne conserva le proprietà antigeniche, ma abolisce la patogenicità: es. vaccino antitetanico);
- *peptidi sintetici od ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante* (§ 4.8) che riproducono solo alcuni degli antigeni caratteristici di un agente patogeno.

Tenendo conto che la risposta secondaria è molto più rapida e più intensa della risposta primaria, le vaccinazioni sono eseguite somministrando il vaccino più volte (i cosiddetti “richiami”), in modo, appunto, da assicurare l'esistenza di una risposta secondaria.

Anche l'immunità passiva può essere indotta naturalmente o artificialmente. Un esempio della prima è il passaggio di anticorpi dalla madre al feto o al lattante attraverso la placenta o il latte; un esempio della seconda è la somministrazione ad individui che abbiano contratto una certa malattia infettiva, di gamma-globuline umane provenienti da individui che hanno appena superato la malattia stessa, oppure la somministrazione ad individui morsi da una vipera di siero di sangue proveniente da animali immunizzati contro quel veleno (siero antivipera). L'introduzione di anticorpi non determina la produzione di cellule della memoria e quindi la protezione che essa offre è limitata al periodo di permanenza in circolo degli anticorpi. Inoltre, gli anticorpi provenienti da un animale di specie diversa rappresentano essi stessi degli antigeni che stimolano nell'uomo una risposta immunitaria contro se stessi. Essi possono quindi essere utilizzati una sola volta in un dato individuo (in seguito alla quale avviene la risposta primaria contro l'anticorpo estraneo), perché una seconda somministrazione scatenerebbe una violenta risposta secondaria.

6.4.4 • Alterazioni del sistema immunitario

Il sistema immunitario può andare incontro a una diminuzione più o meno grave della sua attività, indicata con il termine di **immunodeficienza**, che si accompagna ad una aumentata suscettibilità alle infezioni e alla comparsa di tumori. La deficienza può essere determinata da fattori genetici (esistono infatti immunodeficienze ereditarie) o essere acquisita, in seguito a denutrizione (soprattutto nei bambini), a privazione del sonno, a stress, a malattie pregresse (le cosiddette “malattie debilitanti”), a chemioterapia (ad esempio in caso di tumori), alla somministrazione di farmaci immunosoppressori (trapianti d’organo) oppure ad agenti patogeni (il virus HIV, responsabile dell’AIDS).

La frequente comparsa di tumori in individui con immunodeficienza mette in luce l’importanza del sistema immunitario nell’individuare e distruggere sul nascere le cellule tumorali (**immunosorveglianza**). Costantemente, in ogni individuo, un piccolo numero di cellule può trasformarsi in una cellula pretumorale per effetto di mutazioni spontanee, radiazioni, sostanze cancerogene ambientali, ecc. Molto spesso queste cellule espongono sulla loro superficie proteine diverse da quelle normalmente presenti che vengono riconosciute come antigeni, stimolando così una risposta immunitaria che le distrugge. Le componenti del sistema immunitario maggiormente coinvolte in questo processo sono le cellule dendritiche, le cellule *natural killer* e i linfociti T citotossici (vedi sopra), tutte coinvolte soprattutto nella risposta immunitaria cellulo-mediata. I tumori avrebbero origine da quelle cellule che sfuggono all’immunosorveglianza.

In alcuni casi il sistema immunitario, pur funzionando normalmente, può dar origine a situazioni patologiche. Un importante esempio è rappresentato dall’**incompatibilità Rh**. Il sistema Rh (§ 4.7.3) è caratterizzato dal fatto che gli individui Rh⁺ esprimono sulla superficie dei loro globuli rossi l’antigene Rh, mentre gli individui Rh⁻ no. A differenza dei gruppi sanguigni ABO, però, gli individui Rh⁻ non producono spontaneamente anticorpi anti-Rh, ma li producono se esposti a globuli rossi Rh⁺. Può accadere che una donna Rh⁻ concepisca un figlio Rh⁺. Durante l’ultimo periodo della gravidanza o durante il parto, qualche globulo rosso del feto (Rh⁺) penetra attraverso la placenta nel sangue materno, dove viene riconosciuto come estraneo, dando origine ad una risposta primaria anti-Rh. Questa, dati i tempi di latenza e la relativa debolezza della risposta primaria, di solito non ha gravi conseguenze. Tuttavia, in caso di una seconda gravidanza con un feto Rh⁺, nelle ultime settimane, il passaggio di pochi globuli rossi fetalni nel sangue materno scatena una risposta secondaria anti-Rh, rapida ed intensa. Gli anticorpi sono in grado di attraversare la barriera placentare e penetrano quindi nel sangue fetale, dove attaccano i globuli rossi fetalni Rh⁺, causandone la lisi. Ciò determina nel feto da un lato la formazione di una grande quantità di prodotti di demolizione del gruppo eme dell’emoglobina, i pigmenti biliari, che causano un grave ittero (§ 2.8.2), ma soprattutto, accumulandosi nei tessuti e in particolare nel cervello, possono causare gravi danni. Dall’altro, soprattutto se la comparsa degli anticorpi anti-Rh è precoce, il feto viene fortemente stimolato a produrre nuovi globuli rossi, che vengono rilasciati dagli organi emopoietici come cellule ancora immature (*eritroblasti*), dando luogo ad una *eritroblastosi fetale*. A causa della possibilità del verificarsi di una incompatibilità Rh, è molto importante evitare di effettuare trasfusioni di sangue Rh⁺ in donne Rh⁻, che alla prima gravidanza con un feto Rh⁺ si troverebbero già immunizzate.

Un secondo esempio è rappresentato dal **rigetto dei trapianti d’organo**. Salvo il caso dei gemelli monovulari, ben difficilmente due individui presentano esattamente le stesse molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, § 6.4.3). Quando viene effettuato un trapianto d’organo, quindi, le cellule dell’organo trapiantato vengono riconosciute come estranee e attaccate dai linfociti T. Allo scopo di ridurre al minimo le differenze negli antigeni di istocompatibilità, occorre effettuare una tipizzazione accurata sia del donatore che del ricevente, ma quanto maggiori sono le differenze, tanto maggiore è la probabilità del rigetto. Per prevenirlo o per ridurne le conseguenze, vengono somministrati ai pazienti che ricevono un trapianto farmaci immunosoppressori. Fanno eccezione alcuni organi, come la cornea, che, essendo praticamente priva di vasi sanguigni, può essere trapiantata senza rigetto.

Esistono anche situazioni patologiche di malfunzionamento del sistema immunitario: le principali sono l’*allergia* e le *malattie autoimmuni*.



Nell’**allergia**, o **reazione allergica**, gli individui producono anticorpi contro antigeni deboli (acari, pollini, alcuni farmaci, alcuni alimenti, ecc.), detti **allergeni**, che normalmente non stimolano una risposta immunitaria negli individui non allergici. Nell’allergia si distinguono varie fasi: la prima è la **sensibilizzazione**. L’antigene viene fagocitato e degradato dai macrofagi che lo espongono ai linfociti T helper, che si attivano e stimolano linfociti B che producono un particolare tipo di anticorpi, le IgE, capaci di riconoscere specificamente l’allergene. Questi anticorpi sono riconosciuti e legati dai recettori di membrana di un particolare tipo di cellula, i **mastociti**, che risultano così sensibilizzati. La fase successiva è l’**attivazione dei mastociti**: quando un individuo sensibilizzato entra nuovamente in contatto con

l'allergene, le IgE attaccate ai mastociti lo riconoscono e lo legano; questo legame stimola i mastociti a liberare i granuli contenuti nel loro citoplasma, granuli che contengono istamina ed altri composti. L'istamina causa una infiammazione (§ 6.4.2), con vasodilatazione e modificazione della permeabilità dei capillari e quindi con arrossamento e gonfiore (edema). La terza fase è legata al fatto che le sostanze liberate dai mastociti richiamano globuli bianchi che migrano attraverso i capillari aumentando l'infiammazione. A seconda della sede in cui avviene l'interazione IgE-allergene e quindi l'attivazione dei mastociti, si possono avere diverse forme: se avviene nelle vie nasali, si ha il *raffreddore da fieno*; se interessa i bronchi, si ha l'*asma* (caratterizzata dal fatto che alcune delle sostanze rilasciate dai mastociti causano, oltre all'infiammazione, anche la contrazione della muscolatura liscia dei bronchi, il cui lume si restringe, causando difficoltà respiratorie); se interessa la mucosa intestinale, si ha *diarrea*; se avviene nella pelle (anche se l'allergene è stato assorbito in un'altra sede), si ha *l'orticaria*.

Una gravissima forma di allergia è l'**anafilassi sistemica o shock anafilattico**. In questo caso, brevissimo tempo dopo la penetrazione dell'allergene, si verifica una reazione allergica diffusa per cui i mastociti liberano grosse quantità di istamina ed altri composti nel sangue, causando una forte vasodilatazione e un aumento generalizzato della permeabilità dei vasi sanguigni. Il forte abbassamento della pressione sanguigna e la diminuzione del volume del plasma che fuoriesce dai vasi causano un gravissimo stato di shock (lo shock anafilattico).

I sintomi dell'allergia possono essere controllati con i farmaci antistaminici. È possibile anche ottenere la **desensibilizzazione** degli individui allergici, somministrando a brevi intervalli e per lungo tempo l'allergene.

Nelle **malattie autoimmuni**, l'attività del sistema immunitario viene indirizzata verso componenti dell'organismo stesso. Ciò è la conseguenza del fatto che alcuni linfociti T identificano come antigeni parti proprie dell'organismo, sfuggendo così alla selezione negativa (§ 6.4.3) che dovrebbe eliminarli. In alcuni casi, infezioni da parte di patogeni che presentano alcuni antigeni molto simili a quelli umani possono contribuire all'insorgenza dell'autoimmunità. A seconda del tessuto o dell'organo contro cui si indirizza la risposta autoimmune, si possono avere diverse malattie autoimmuni. Le principali sono l'**artrite reumatoide**, il **reumatismo articolare acuto**, la **sclerosi multipla**, il **diabete di tipo I** (insulino-dipendente), la **sclerodermia**, la **psoriasi**, il **lupus eritematoso sistemico**.

6.4.5 • Anticorpi monoclonali

Quando un animale viene immunizzato contro un antigene, produce una miscela di anticorpi ciascuno capace di riconoscere specificamente e di legare uno dei diversi epitopi dell'antigene stesso (§ 6.4.3). Ciascuno degli anticorpi è prodotto da un clone di linfociti B (vedi sopra) e la miscela prodotta in seguito all'immunizzazione è di conseguenza una miscela *policlonale*.

Isolando da un animale immunizzato singole plasmacellule e facendole fondere con cellule tumorali in modo da renderle immortali, pur conservando la capacità di produrre l'anticorpo, formando cioè cellule ibride linfocita-tumore, è possibile farle moltiplicare all'infinito in laboratorio, ottenendo un singolo clone di cellule che secernono un singolo anticorpo, che riconosce un singolo epitopo dell'antigene originariamente iniettato nell'animale. Questo anticorpo è chiamato **anticorpo monoclonale**.

Il prelievo delle plasmacellule è casuale, ma, isolando molte cellule ed ottenendo separatamente da ciascuna di esse un clone, è possibile individuare quelli che producono anticorpi monoclonali particolarmente specifici e capaci di legare l'epitopo con particolare forza.

Per queste loro caratteristiche gli anticorpi monoclonali si sono rivelati degli strumenti straordinariamente utili ad esempio per individuare e dosare antigeni di interesse in miscele complesse. Ad esempio, la diagnosi di gravidanza viene fatta utilizzando un anticorpo monoclonale contro la gonadotropina corionica (secreta dall'embrione, § 6.1.6) per dosare questo ormone nelle urine della donna.

6.5 • Embriologia

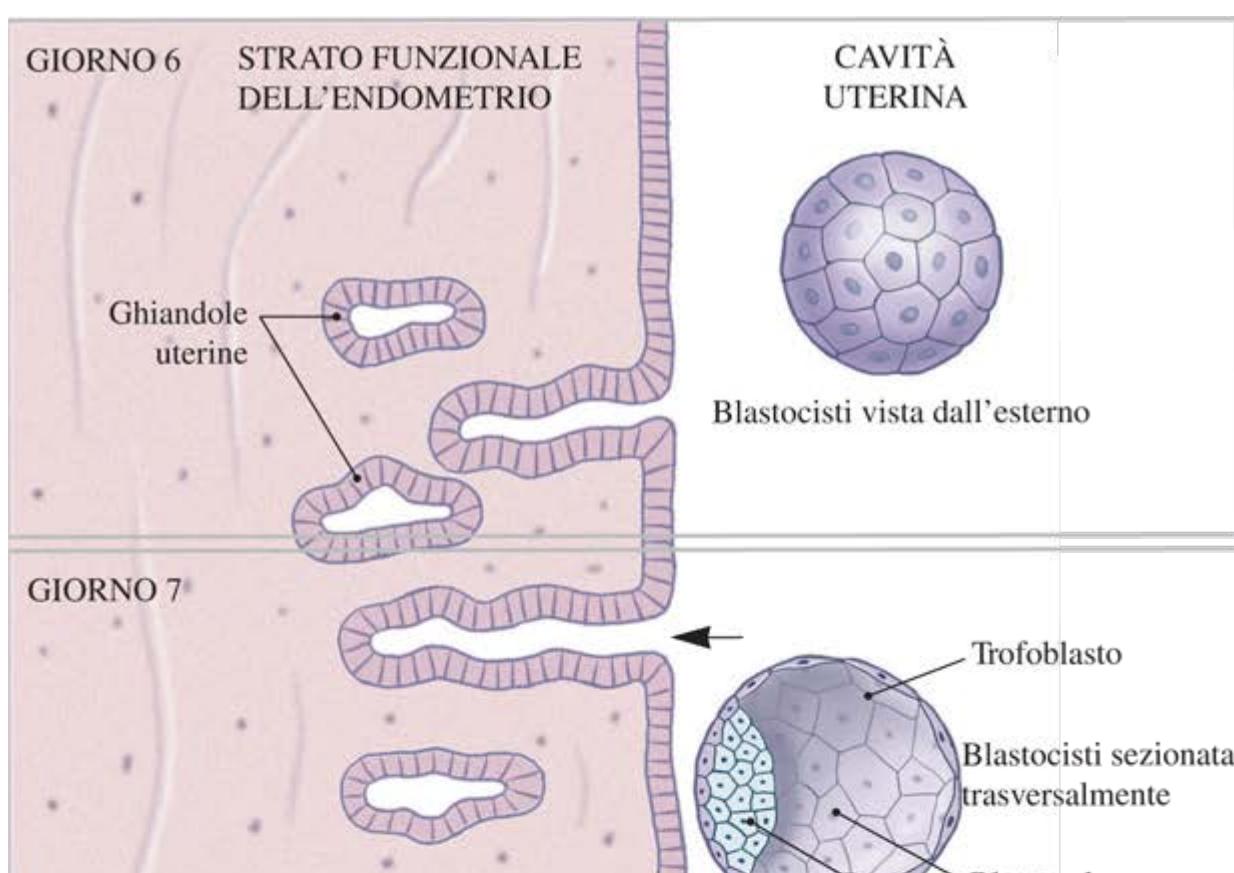
Lo sviluppo dell'embrione, a partire dallo zigote, comporta il suo **accrescimento**, causato dall'aumento del numero di cellule che lo compongono in seguito a successive mitosi, e il progressivo **differenziamento** di queste cellule, risultante da una espressione differenziale dei geni presenti nel genoma, che avviene secondo una successione temporale e spaziale estremamente precisa. Il differenziamento, da solo, non è però in grado di spiegare il processo dello sviluppo: non basta che le cellule si differenzino, ma occorre che si organizzino progressivamente per dare origine ai diversi tessuti e ai diversi organi. Ciò si realizza attraverso una complessa serie di tappe, in cui determinati segnali scambiati tra cellule, cambiamenti di forma, migrazioni di popolazioni cellulari, interazioni con la matrice extracellulare e morte programmata (apoptosi) di determinate cellule permettono la realizzazione del processo di **morfogenesi**, cioè il raggiungimento della forma definitiva di ciascun organo e dell'organismo nel suo insieme.

6.5.1 • Foglietti embrionali

Come indicato in § 6.1.6, l'embrione si impianta nella parete uterina quando ha raggiunto lo stadio di **blastocisti** o **blastula** (Fig. 6.81). L'endometrio si richiude ad inglobare completamente l'embrione, che risulta così separato dalla cavità uterina. Durante le ultime fasi dell'impianto, tra il trofoblasto e il nodo embrionale, inizia a formarsi una piccola cavità, la *cavità amniotica*. Il nodo embrionale si trasforma così in un disco (*blastodisco*, che nella Figura 6.81, giorno 9, è visto in sezione come una specie di ponte) formato da due foglietti di cellule sovrapposti. Quello rivolto verso la cavità amniotica prende il nome di *epiblasto*, quello rivolto verso il blastocele di *ipoblasto*. Le cellule dell'epiblasto si estendono a rivestire la cavità amniotica.

Dallo stadio di blastula si passa allo stadio di **gastrula**, attraverso il processo della *gastrulazione*, che ha caratteristiche diverse a seconda della specie presa in considerazione. Nell'uomo, alla fine della seconda settimana dalla fecondazione, le cellule di specifiche aree dell'epiblasto si spostano verso la parte centrale del blastodisco, formando la cosiddetta *linea primitiva* (Fig. 6.82). Qui si "immergono", interponendosi tra epiblasto ed ipoblasto formando un terzo strato di cellule. Si vengono così a formare tre **foglietti embrionali** o **foglietti germinativi**: l'epiblasto prende il nome di *ectoderma*, il nuovo foglietto di *mesoderma* e l'ipoblasto di *endoderma*. Ciascuno di essi dà origine a strutture diverse dell'organismo:

- **ectoderma**, il più esterno, che dà origine al sistema nervoso, a porzioni degli organi di senso, all'epidermide, ai capelli, alle unghie, alle ghiandole sudoripare e sebacee, alla mucosa della bocca e del canale anale;
- **mesoderma**, intermedio, che dà origine ai vari tipi di tessuto muscolare, al tessuto osseo, al midollo osseo, al sangue, ai vasi sanguigni, agli altri tipi di tessuto connettivo, all'apparato genitale interno, ai reni, alle sierose che rivestono le cavità chiuse interne;
- **endoderma**, il più interno, che dà origine alle mucose che rivestono il tubo digerente, le vie respiratorie, la vescica urinaria e l'uretra.



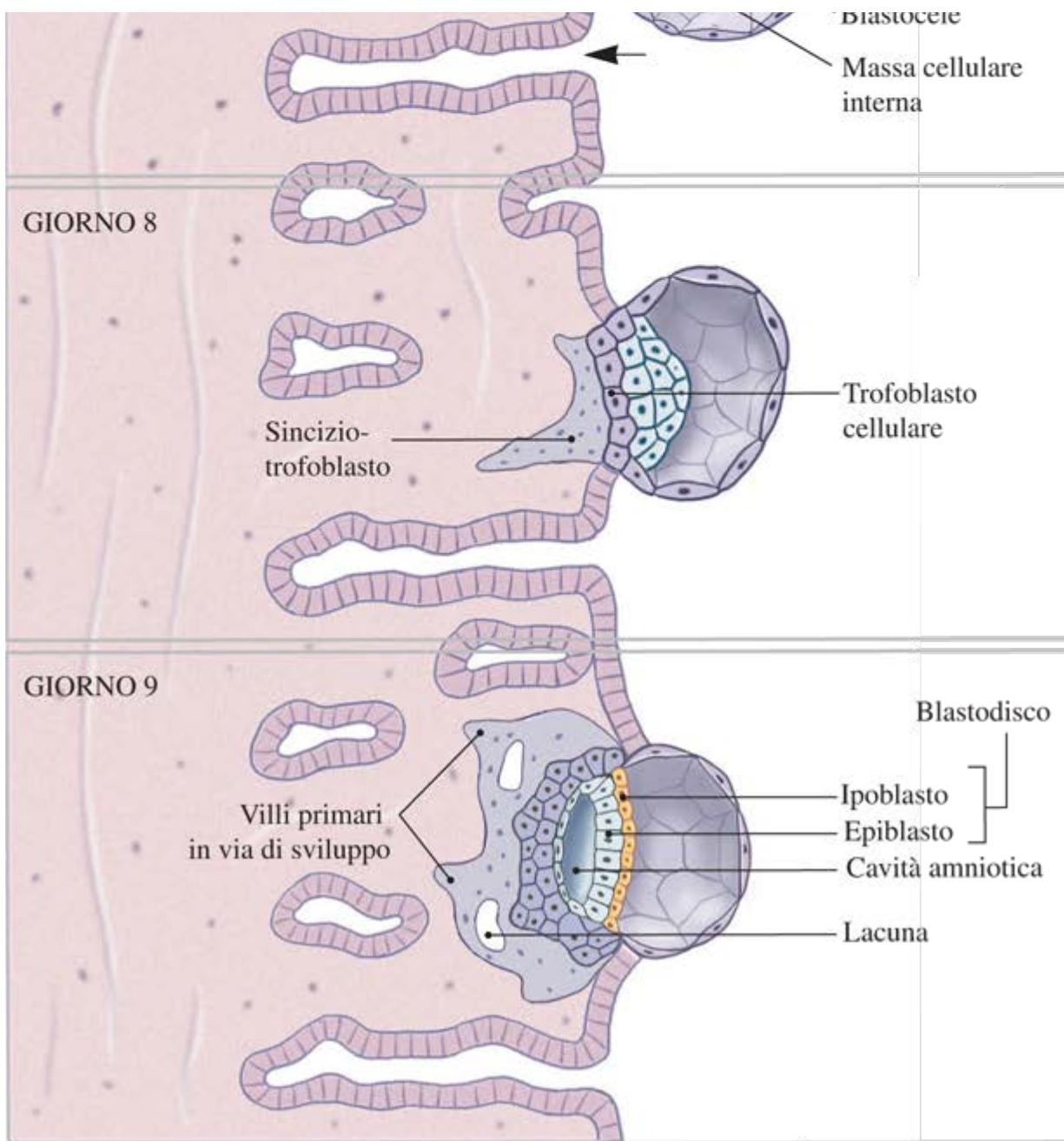


FIGURA 6.81 L'annidamento della blastocisti e l'inizio della formazione della cavità amniotica.

Contemporaneamente iniziano a formarsi anche gli **annessi embrionali** (§ 6.5.3), cioè quell'insieme di strutture che concorrono alla nutrizione e alla protezione dell'embrione e che vengono eliminate al momento della schiusa dell'uovo (nel caso degli animali ovipari) o del parto (nel caso dei mammiferi). Accanto alla formazione della cavità amniotica, infatti, le cellule dell'ipoblasto/endoderma, proliferando ai margini del balstodisco, estendendosi verso la cavità del blastocele e richiudendosi su se stesse, danno origine ad una nuova cavità, il *sacco vitellino*. Le successive tappe dell'accrescimento dell'embrione e della formazione degli annessi embrionali sono illustrate nella Tabella 6.14 e nella Figura 6.83.

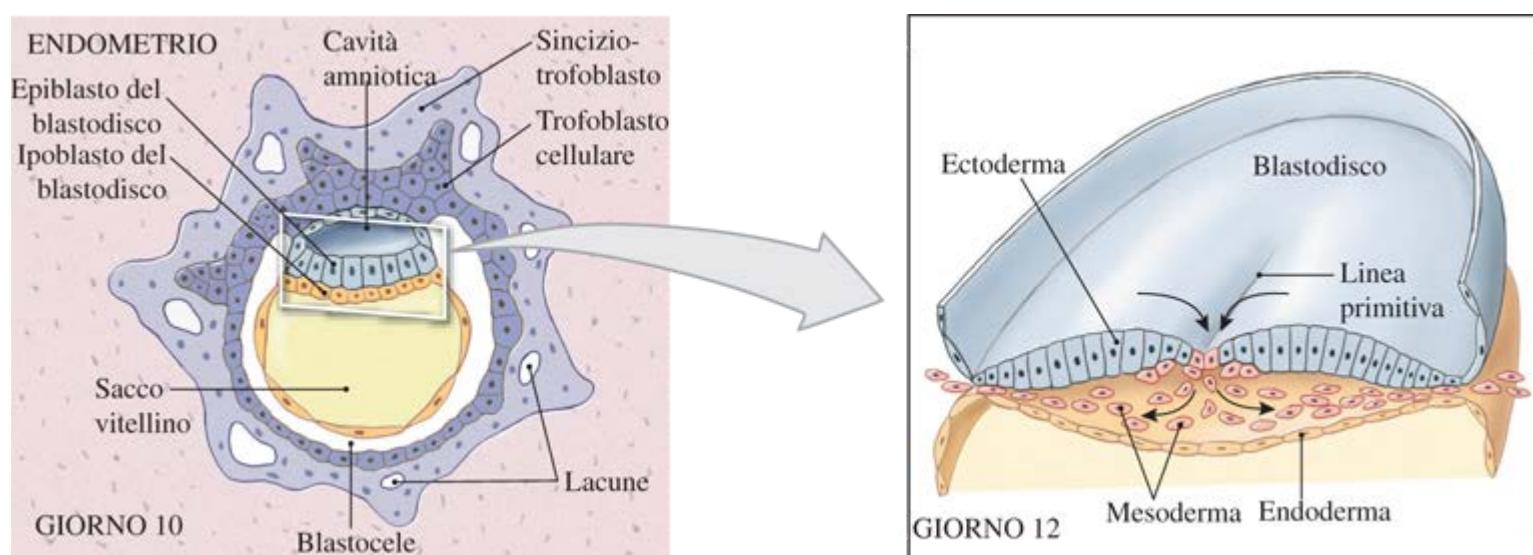
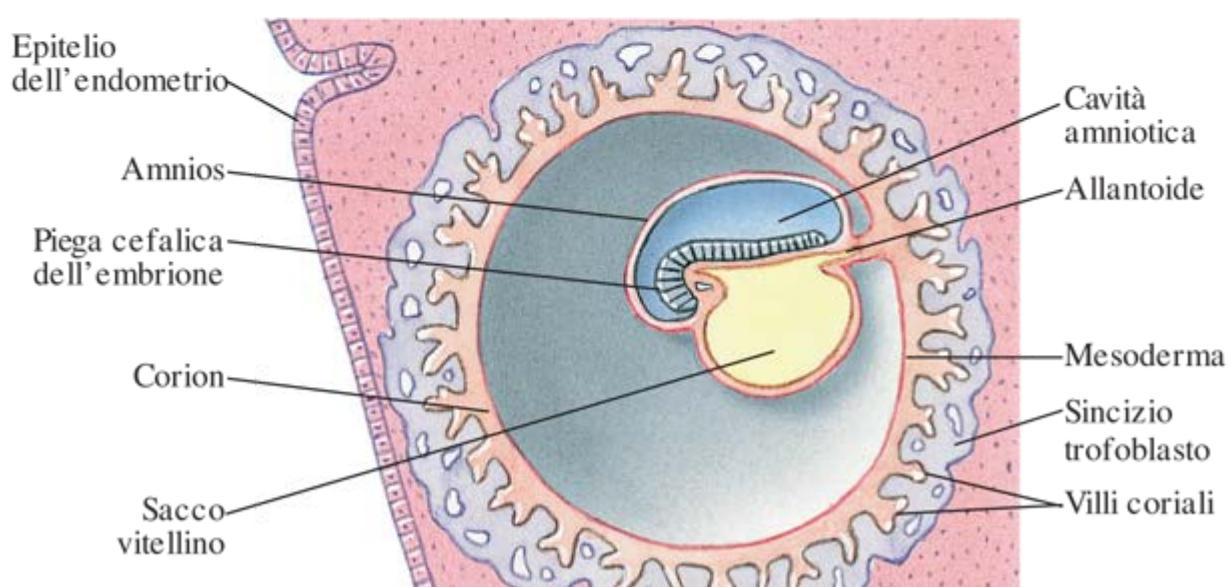
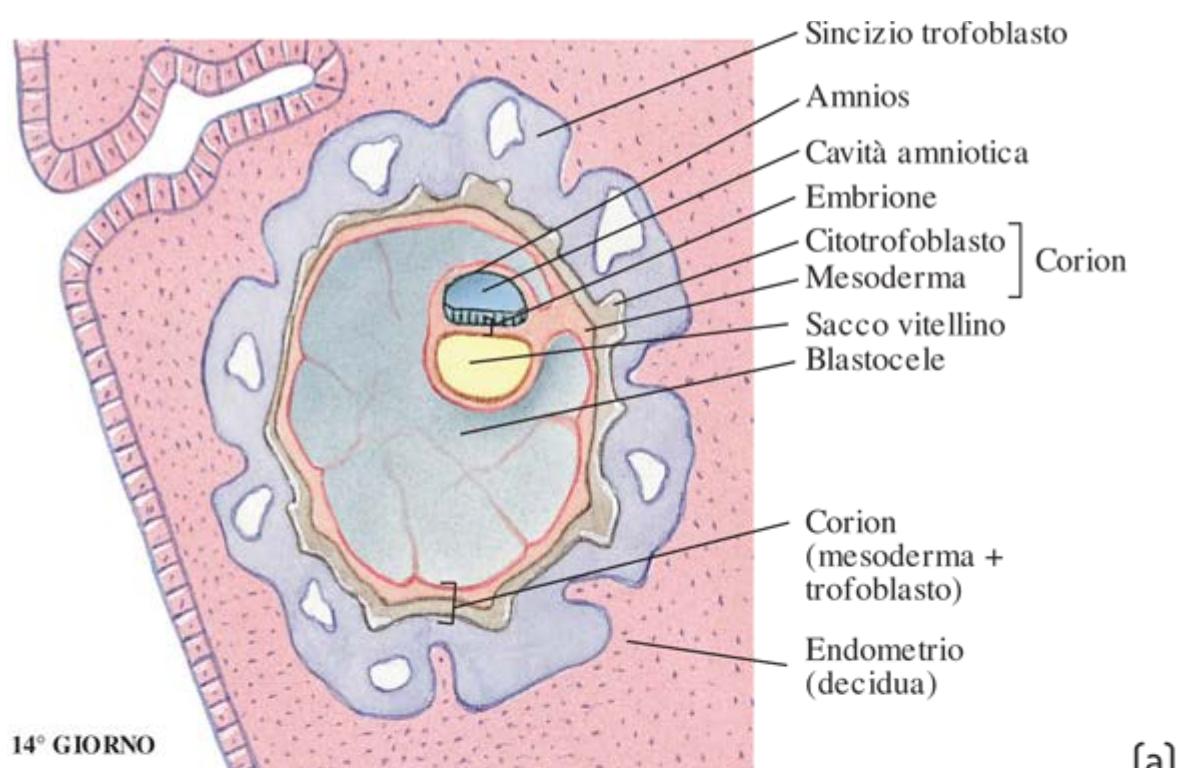


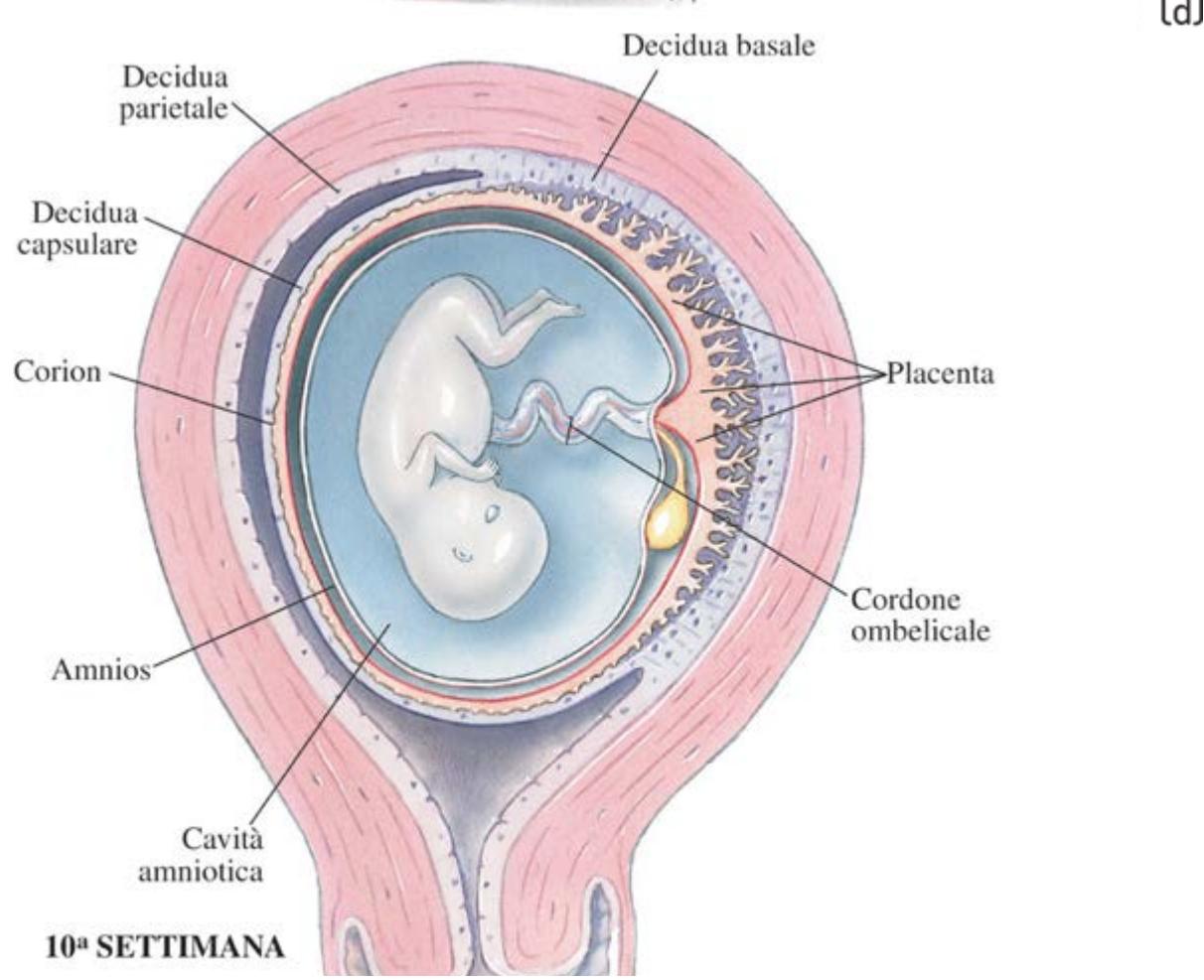
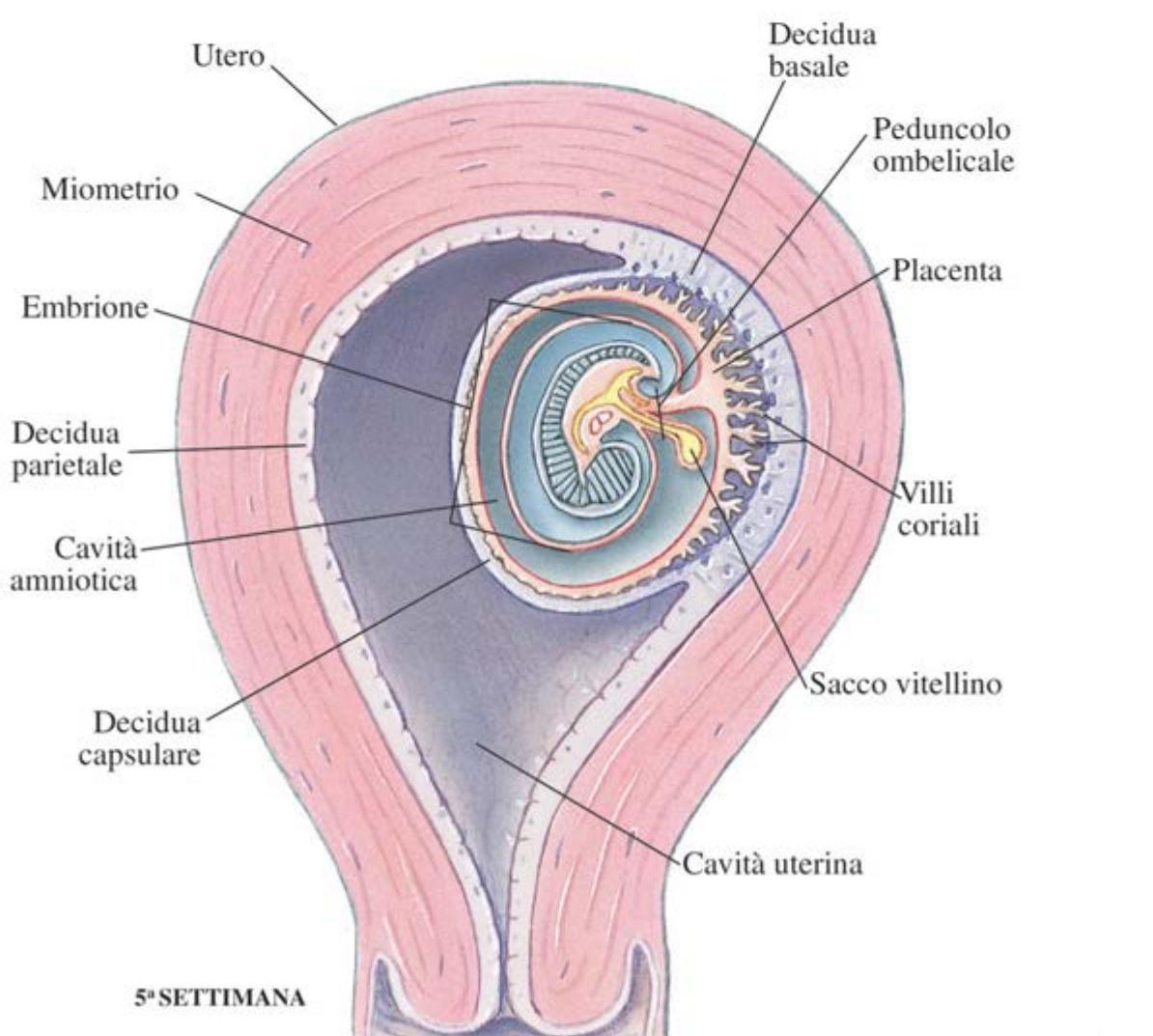
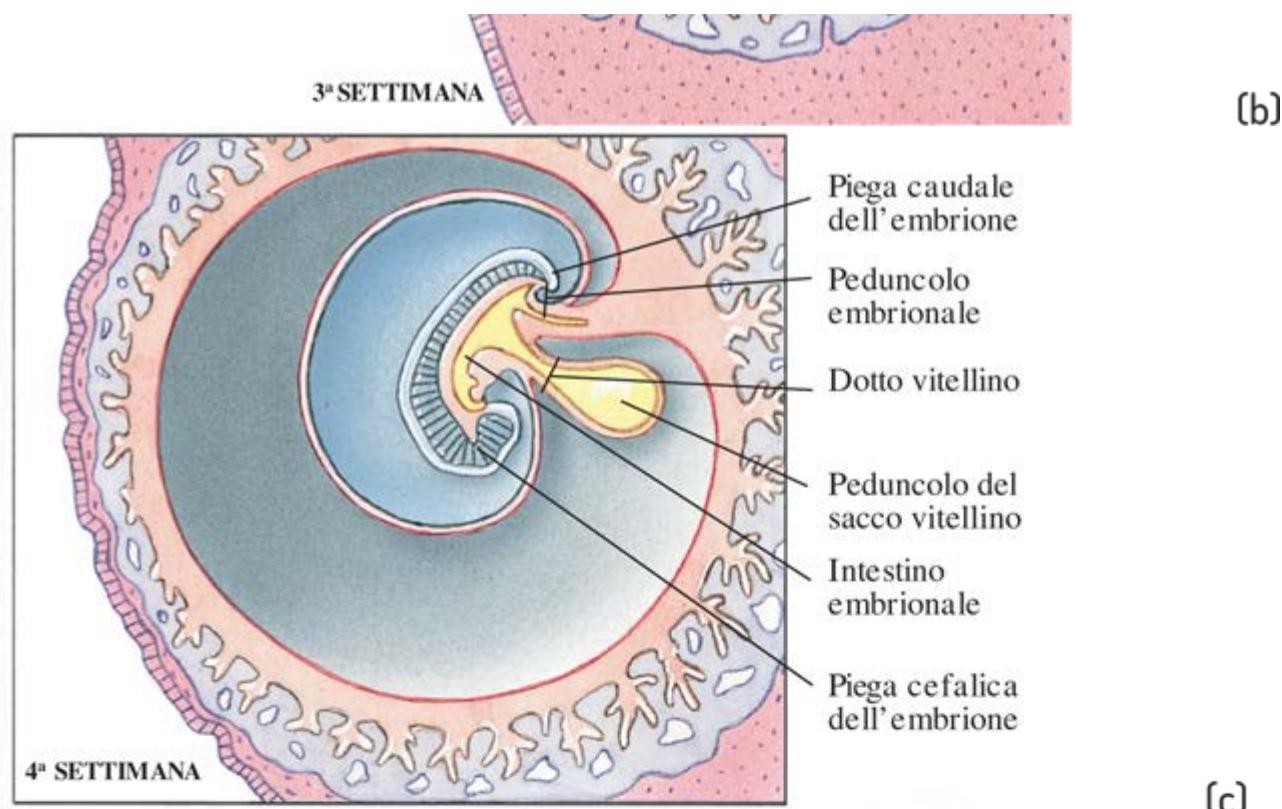
FIGURA 6.82 La gastrulazione. Cellule dell'epiblasto migrano a formare la linea primitiva e qui "si immergono" interponendosi tra epiblasto (che diventa ectoderma) ed ipoblasto (che diventa endoderma), mentre il nuovo strato cellulare forma il mesoderma.

•• TABELLA 6.14 Tappe dello sviluppo dell'embrione

Tempo	Fenomeno
giorno 0	fecondazione
1 giorno	l'embrione raggiunge lo stadio a due cellule

3 giorni	morula
3-6 giorni	entrata della morula nella cavità uterina, formazione della blastocisti
6 giorni	inizio dell'annidamento dell'embrione nella parete uterina
7-14 giorni	impianto dell'embrione nella parete uterina
10 giorni	il trofoblasto si trasforma in corion
12 giorni	inizia la gastrulazione
2,5 settimane	si formano la notocorda e la placca neurale; si differenzia il tessuto da cui originerà il cuore; le cellule del sangue si formano nel corion
3,5 settimane	si forma il tubo neurale; appaiono gli abbozzi degli occhi e delle orecchie; si formano le tasche faringeali; si differenziano gli abbozzi del fegato, dell'apparato respiratorio e della tiroide; il cuore inizia a battere; si formano i vasi sanguigni
4 settimane	compaiono gli abbozzi degli arti e le prime porzioni del cervello
5 settimane	si abbozzano il fegato, il pancreas, la trachea e i polmoni, la tiroide
2 mesi	l'embrione viene chiamato feto; si formano i muscoli e il feto comincia a muoversi; le gonadi si differenziano come testicolo o come ovaia; inizia l'ossificazione dello scheletro; si differenzia la corteccia cerebrale; inizia l'emopoiesi nel fegato
3 mesi	il sesso del feto può essere individuato attraverso una ecografia; la notocorda degenera
4 mesi	il viso comincia ad assumere sembianze umane; si differenziano i lobi del cervello
terzo trimestre	inizia la mielinizzazione degli assoni; si verifica una notevole crescita corporea
266 giorni	nascita







(e)

FIGURA 6.83 Accrescimento dell'embrione e sviluppo degli annessi embrionali. Le immagini sono sezioni trasversali attraverso la parete uterina e longitudinali dell'embrione. (a) Il mesoderma migra attorno alla superficie interna del trofoblasto, formando il corion, e attorno alla superficie esterna dell'amnios e dell'endoderma che riveste il sacco vitellino. (b) Nella parte rivolta verso l'amnios e nella porzione che darà origine alla testa, il disco embrionale si rigonfia e si ripiega, formando la piega cefalica; inizia a formarsi l'allantoide come estroflessione dell'endoderma (rivestito da mesoderma) verso il trofoblasto. (c) Si forma la piega caudale, in corrispondenza della porzione caudale dell'embrione; l'ampliamento della cavità amniotica fa restringere il sacco vitellino e ne fa avvicinare le pareti al peduncolo embrionale, contenente l'abbozzo dell'allantoide. Lo stesso fenomeno fa sì che l'embrione assuma non solo una forma arcuata dalla testa verso la coda, ma anche una forma approssimativamente cilindrica, ripiegandosi in senso laterale (ciò non appare in questa rappresentazione). (d) l'embrione con gli annessi sporge nella cavità uterina ed è ricoperto dall'endometrio, che ora prende il nome di decidua; il peduncolo embrionale e il dottor vitellino si fondono dando origine al peduncolo ombelicale che si trasformerà nel cordone ombelicale; la placenta è pienamente formata. (e) l'embrione, cresciuto e divenuto feto, è immerso nel liquido amniotico e connesso alla placenta dal cordone ombelicale, che contiene i vasi sanguigni ombelicali ed i residui dell'allantoide e del dottor vitellino.

6.5.2 • Organogenesi



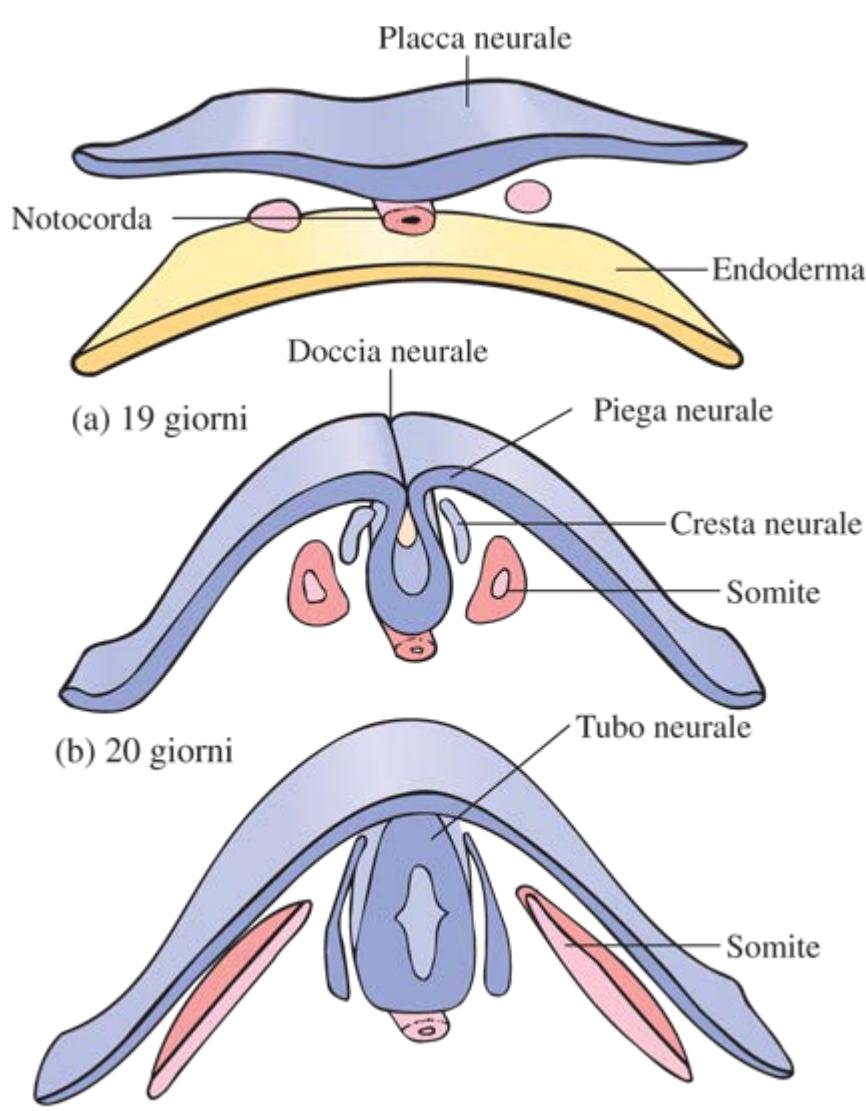
Alla fine della gastrulazione, l'embrione ha ancora una forma grossolanamente discoidale. Nel mesoderma, nel senso della lunghezza dell'embrione, si forma un cordone di cellule che prende il nome di **notocorda**: essa è destinata a regredire nel corso dello sviluppo per far posto alla colonna vertebrale, ma residui di essa rimangono anche nell'adulto a livello dei dischi cartilaginei intervertebrali⁵⁹.

⁵⁹ Gli animali nei quali, in qualche momento della vita, si forma la notocorda appartengono al Phylum dei **Cordati**, che comprende i Tunicati, i Cefalocordati ed i Vertebrati e che, nel loro insieme, annoverano circa 50000 specie.



A questo stadio ha inizio il processo di formazione dei diversi organi, che prende il nome di **organogenesi**. Il primo ad essere abbozzato è il sistema nervoso. La notocorda svolge un importantissimo ruolo, in quanto induce l'ectoderma che la sovrasta a formare la **placca neurale**, ispessimento del foglietto destinato a dar origine al sistema nervoso. Col procedere dell'organogenesi, la parte centrale della placca tende a sprofondare, dando origine alla *doccia neurale*, mentre i margini della placca formano delle pieghe, disposte nel senso della lunghezza dell'embrione, che prendono il nome di *pieghe neurali* (Fig. 6.84). Le due pieghe convergono verso il centro fino a congiungersi e a fondersi, dando origine al **tubo neurale**. La parte anteriore del tubo darà origine all'encefalo, mentre il resto formerà il midollo spinale. Encefalo e midollo spinale rimangono strutture cave anche nell'adulto (i ventricoli cerebrali e il canale che percorre il midollo sono ciò che resta nell'adulto del tubo neurale)⁶⁰.

⁶⁰ La mancata saldatura delle pieghe neurali, che può verificarsi prevalentemente verso la parte terminale del tubo neurale, dà origine alla grave malformazione nota come **spina bifida**.



(c) 26 giorni

FIGURA 6.84 Sviluppo del sistema nervoso. Gli schemi rappresentano sezioni trasversali di embrioni umani.

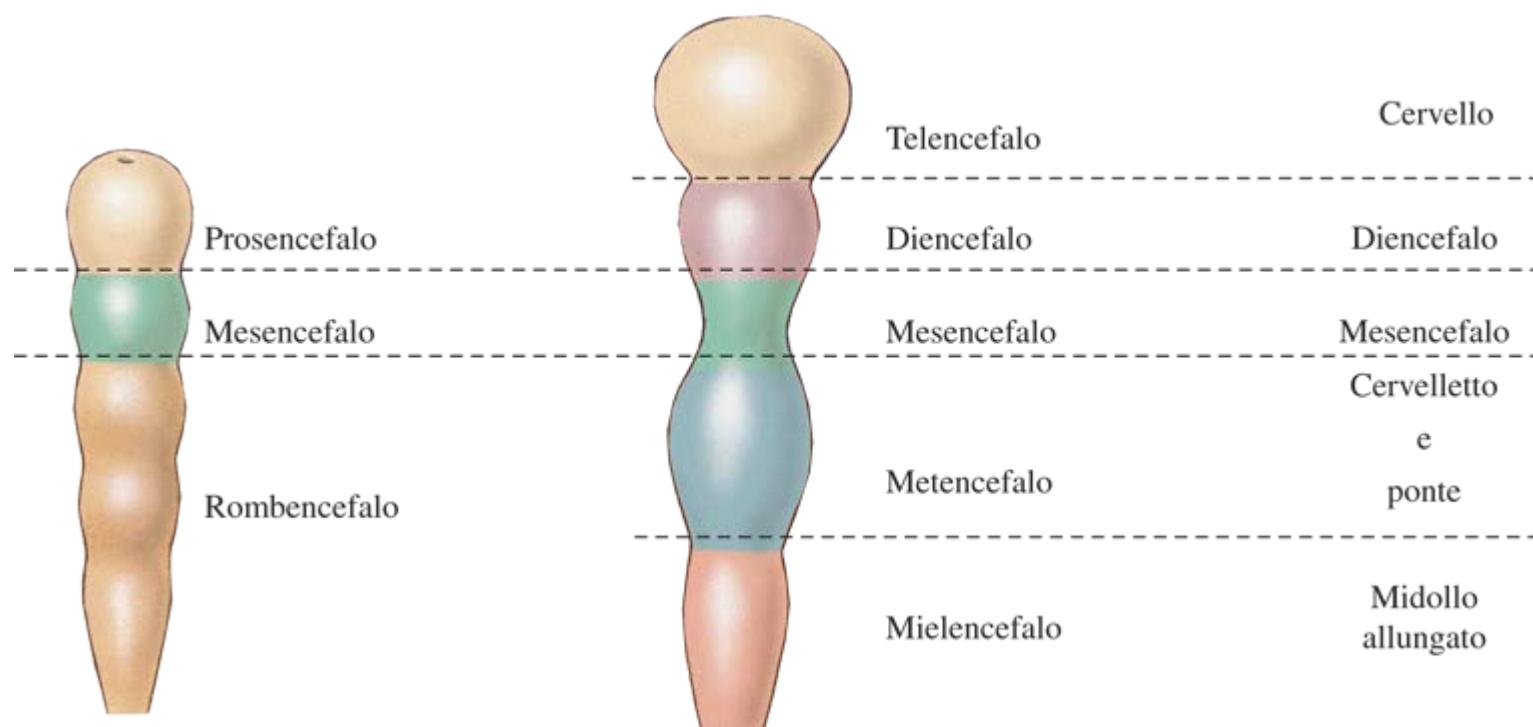


FIGURA 6.85 Origine embriologica delle varie parti dell'encefalo umano.

Ancor prima che la chiusura del tubo neurale sia completata, la sua parte cefalica comincia ad allargarsi, dando origine a tre dilatazioni (vescicole primitive), indicate come *prosencefalo*, *mesencefalo* e *rombencefalo* (Fig. 6.85).

Dal prosencefalo avranno successivamente origine il telencefalo (cervello) e il diencefalo (§ 6.1.7), mentre dal rombencefalo derivano il metencefalo (cervelletto e ponte) e il mielencefalo (midollo allungato). Col procedere dello sviluppo, l'allungamento della parte cefalica del tubo neurale lo porta a ripiegarsi ad S, portando il telencefalo al di sopra delle altre parti dell'encefalo (Fig. 6.86). Inizialmente la corteccia si presenta liscia, ma, man mano che la sua superficie si amplia, compaiono le circonvoluzioni ed i solchi.

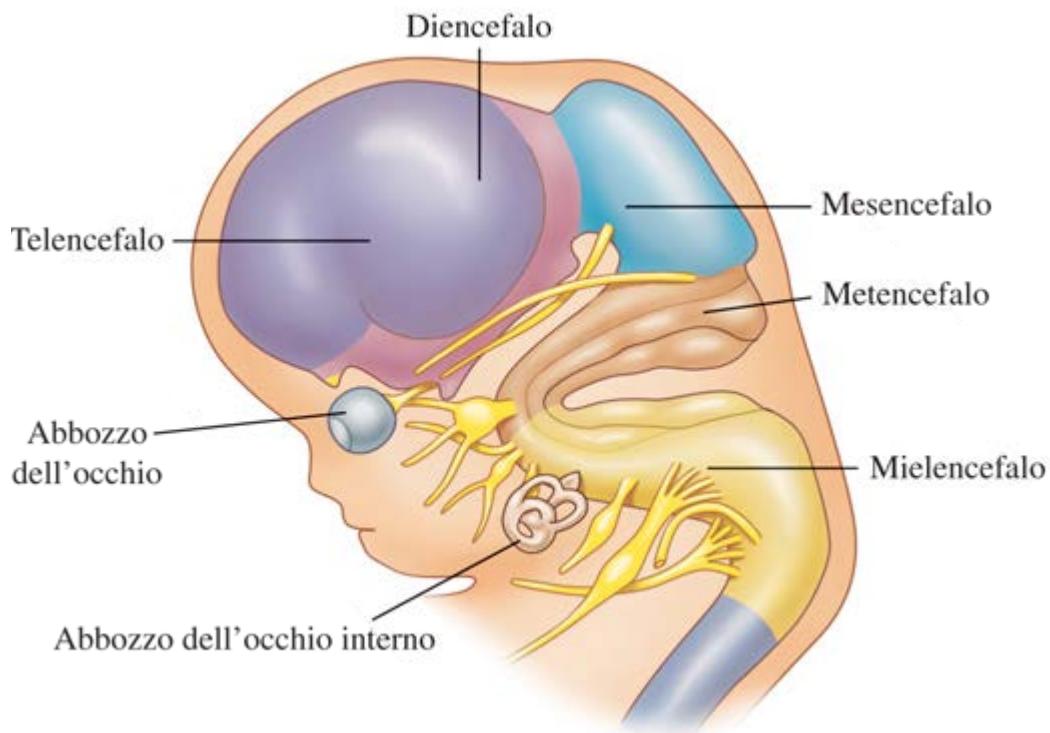


FIGURA 6.86 Il ripiegamento della parte cefalica del tubo neurale. All'ottava settimana, il tubo neurale appare ripiegato ad S; il telencefalo ha cominciato ad aumentare le sue dimensioni più delle altre parti e finirà per ricoprirle; la sua superficie non presenta ancora le circonvoluzioni. Sono visibili gli abbozzi dell'occhio, dell'orecchio interno e dei vari nervi cranici.

Dall'encefalo e dal midollo spinale in via di sviluppo iniziano ad emergere anche i nervi motori, mentre i nervi sensoriali hanno un'origine diversa: al momento della chiusura del tubo neurale, dalle pieghe neurali si staccano piccole porzioni di tessuto ectodermico, chiamate *crestae neurali*, che vanno a disporsi ai lati del tubo neurale. Da esse avranno origine sia i gangli spinali (dai quali si formano le fibre sensitive), sia i gangli del sistema nervoso autonomo.

Prima ancora che la chiusura del tubo neurale sia completata, ha inizio l'organogenesi degli occhi. Ai due lati della parte anteriore dell'abbozzo del tubo neurale si formano due estroflessioni, chiamate *vescicole ottiche*, che rimangono collegate all'abbozzo dell'encefalo da

due *peduncoli ottici* (che daranno origine ai nervi ottici). Successivamente le vescicole subiscono una invaginazione (come una palla colpita da un pugno), dando origine ai *calici ottici*. Le pareti del calice ottico, da cui avrà origine la retina, sono quindi una parte dell'encefalo e in esse si trovano le cellule progenitrici dei neuroni presenti nella retina. Il cristallino deriva da un ispessimento dell'ectoderma, che successivamente se ne distacca, ponendosi all'imboccatura del calice ottico.

Contemporaneamente alla formazione del tubo neurale, nel mesoderma si formano dei gruppi di cellule, chiamati **somiti**, disposti ai lati del tubo neurale (Fig. 6.84). Da essi prendono man mano origine le vertebre, i muscoli e le altre componenti assili del corpo.

I vasi sanguigni, che originano dal mesoderma, sono tra le prime strutture a comparire e devono entrare in funzione quando ancora si trovano in fase di formazione. Il primo organo deputato alla produzione di globuli rossi è il sacco vitellino.

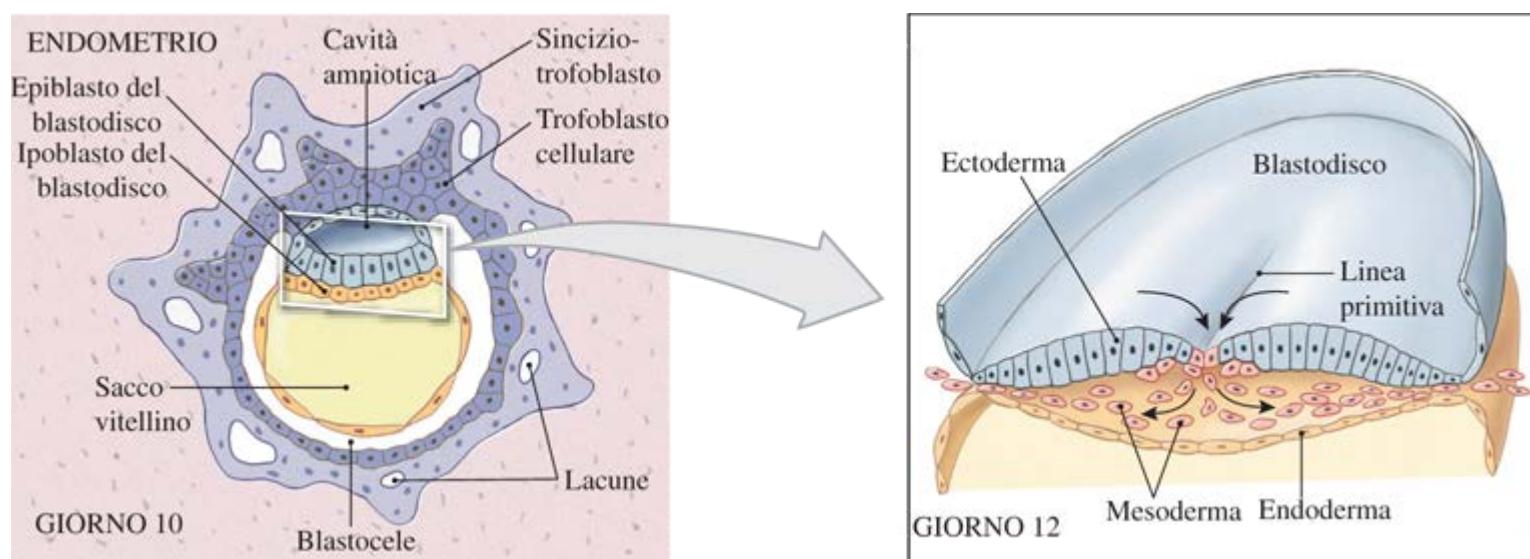


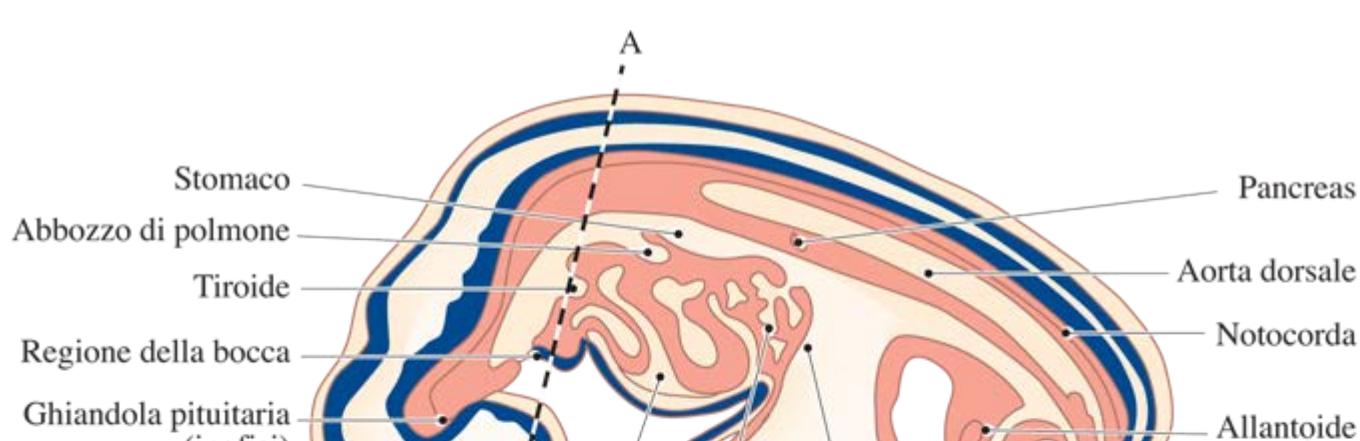
FIGURA 6.87 Formazione del cuore umano. Da (a) ad (e) momenti successivi del processo.

Il cuore deriva dalla fusione di due vasi sanguigni paralleli, disposti nel senso della lunghezza dell'embrione (Fig. 6.87): l'abbozzo che ne deriva presenta un singolo atrio, in basso nella figura, che spinge il sangue in un singolo ventricolo posto al di sopra di esso. Il ventricolo spinge poi il sangue nelle arterie. Successivamente, si verifica una piegatura e una torsione dell'abbozzo cardiaco, che porta l'atrio al di sopra del ventricolo. Contemporaneamente, iniziano a formarsi all'interno dell'atrio e all'interno del ventricolo due setti, verticali, che dividono sia l'atrio che il ventricolo in una cavità destra e in una cavità sinistra: si vengono così a formare le quattro cavità tipiche del cuore dei mammiferi⁶¹. Il cuore inizia a pulsare attorno alle tre settimanette settimane e mezzo dalla fecondazione.

⁶¹ Il mancato completamento del setto interatriale o interventricolare dà origine a malformazioni cardiache congenite, che devono essere curate chirurgicamente.

Il tubo digerente si forma inizialmente come due porzioni separate, una anteriore e una posteriore, sotto forma di due strutture tubolari rivestite dall'endoderma e derivate dal sollevamento e dal ripiegamento ad una forma grossolanamente cilindrica del disco embrionale. Col crescere dell'embrione queste due strutture si allungano; il fegato, il pancreas e la trachea originano come estorflessioni della struttura tubolare dell'intestino. Dalla trachea, che man mano si allunga, si formano gli abbozzi dei due polmoni. La porzione anteriore dell'abbozzo del tubo digerente dà origine alla faringe e ai suoi lati si sviluppano delle piccole estorflessioni, chiamate *tasche faringee*, che vengono a contatto con altrettante intorflessioni dell'ectoderma, dette *solchi branchiali*. Gli archi di tessuto compresi tra i vari solchi sono definiti *archi branchiali*. Al loro interno sono contenuti gli abbozzi delle future strutture scheletriche, nervose e vascolari della faccia, della mandibola e del collo (Fig. 6.88)⁶².

⁶² Nei pesci e in alcuni anfibi, le tasche faringee e i solchi branchiali si congiungono determinando la formazione di una serie di fessure che mettono in comunicazione la faringe con l'esterno e che fungono da organi respiratori (branchie).



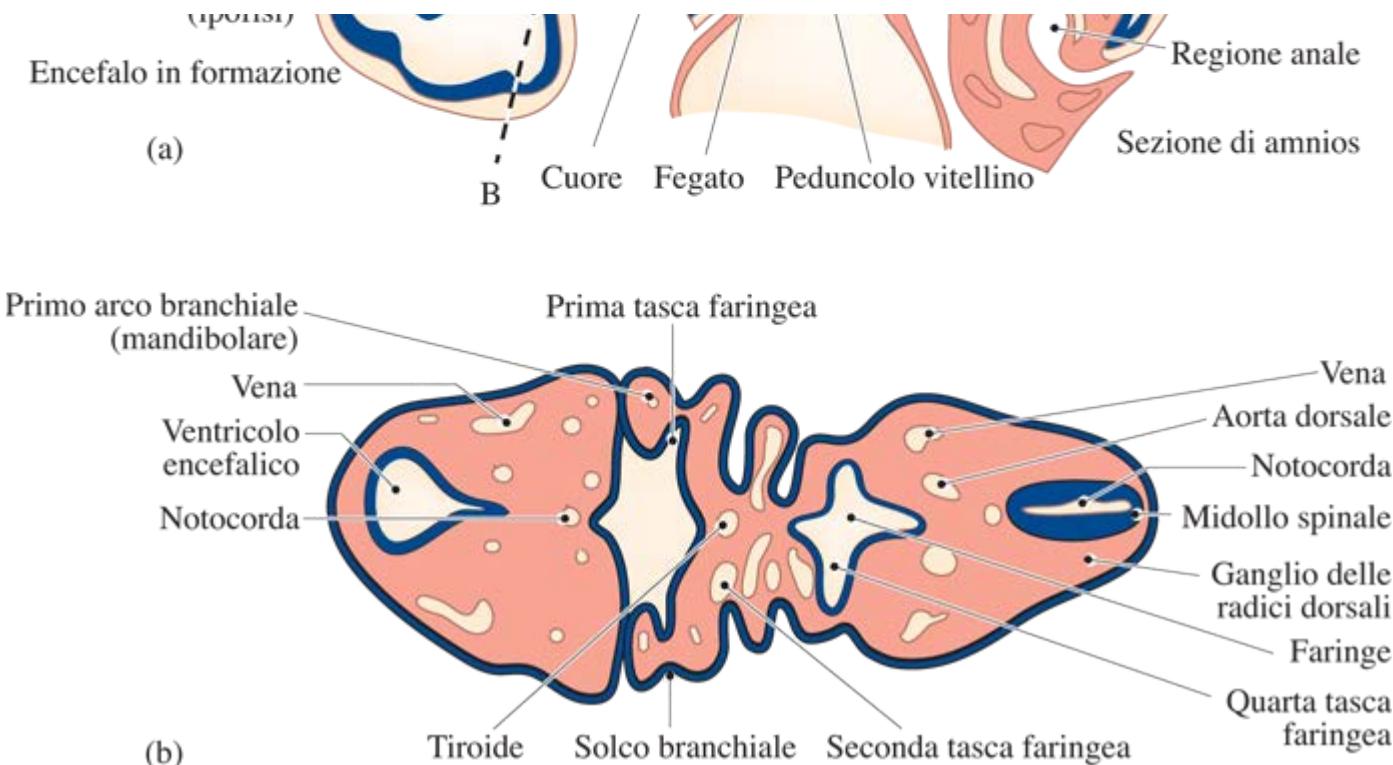


FIGURA 6.88 Prime fasi dell'organogenesi. (a) Sezione longitudinale di un embrione umano di 5 settimane. (b) Sezione trasversale condotta lungo la linea tratteggiata AB e ruotata in modo che la parte inferiore di (a) si trovi a sinistra e la parte superiore si trovi a destra: si noti che l'embrione, essendo piegato, viene tagliato due volte.

6.5.3 • Annessi embrionali

Dall'embrione deriva anche una serie di strutture, chiamate **annessi embrionali**, che vengono eliminate al momento della schiusa dell'uovo o al momento del parto. Esse sono rappresentate dalle *membrane extraembrionali*, dal *cordone ombelicale* e dalla *placenta*.

Formazione delle membrane extraembrionali

L'embrione dei vertebrati terrestri presenta quattro diverse **membrane extraembrionali**, derivate dai foglietti germinativi. Esse rappresentano adattamenti dell'embrione alla vita terrestre durante lo sviluppo, lo proteggono dalla disidratazione e da eventuali traumi, lo riforniscono di nutrimento e di ossigeno ed assicurano l'eliminazione delle sostanze di rifiuto. Ad esempio, la comparsa dell'amnios, con la formazione della cavità amniotica ripiena di liquido (che offre all'embrione il proprio ambiente acquoso "privato"), ha consentito, iniziando dai rettili, la conquista dell'ambiente terrestre svolgendo al di fuori dall'acqua il proprio intero ciclo vitale.

Le membrane extraembrionali sono:

- il **corion**, la membrana più esterna, che deriva dal trofoblasto (§ 6.1.6) e racchiude l'intero embrione; nelle uova dei rettili e degli uccelli esso è a diretto contatto con la superficie interna del guscio e rappresenta il principale organo di scambio gassoso per l'embrione; nell'uomo e in molti mammiferi la sua funzione e la sua struttura sono molto più complesse, in quanto da esso ha origine la placenta;
- l'**amnios**, la membrana più interna, che avvolge anch'essa l'intero embrione e rappresenta il rivestimento interno della **cavità amniotica**, ripiena di liquido, detto **liquido amniotico**, secreto dalla membrana stessa, entro la quale si trova l'embrione prima e poi il feto⁶³;
- l'**allantoide**, che si forma come una estroflessione durante lo sviluppo del tubo digerente: nelle uova dei rettili e degli uccelli ha la funzione di raccogliere al proprio interno le scorie azotate; nell'uomo (dove la funzione di allontanamento dei prodotti di scarto è resa possibile dalla placenta) l'allantoide è rudimentale;
- il **sacco vitellino**, nelle uova ricche di vitello (es. uccelli), che ha la funzione di rendere gradualmente disponibile all'embrione il materiale di riserva immagazzinato nell'uovo; nei mammiferi, il cui uovo contiene scarsissimo vitello o non ne contiene affatto, il sacco vitellino funge da centro temporaneo per la formazione delle cellule del sangue.

⁶³ Una piccola quantità di liquido amniotico può essere prelevata con un ago attraverso la parete addominale ed uterina della madre (operazione detta *amniocentesi*) ed essere utilizzata come fonte di amniociti (cellule fetalì), che, opportunamente coltivati in laboratorio, permettono di effettuare l'analisi del cariotipo del feto (§ 4.4.5).

La placenta

Nei mammiferi placentati, tra i quali è compreso l'uomo, la **placenta** è l'organo deputato agli scambi tra madre e feto. Attraverso di essa, sostanze nutritizie ed ossigeno passano dal sangue materno a quello fetale, mentre le sostanze di scarto passano dal sangue fetale a

quello materno, che le eliminerà attraverso l'apparato escretore materno. La placenta ha inoltre una funzione di ghiandola endocrina, in quanto produce estrogeni e progesterone, che, a partire dal terzo mese di gravidanza, quando il corpo luteo regredisce, agendo sull'organismo materno, permettono il proseguimento della gravidanza (§ 6.1.6).

La placenta deriva in parte dal corion embrionale e in parte dai tessuti dell'utero materno. Durante le prime fasi di sviluppo dell'embrione, il trofoblasto, soprattutto nella parte rivolta verso la parete uterina (Fig. 6.83), si accresce rapidamente come tessuto invasivo all'interno dell'endometrio trasformandosi in corion e formando una serie di estroflessioni, indicate come **villi coriali**⁶⁴. I villi coriali erodono anche la parete dei capillari sanguigni dell'utero creando delle *lacune* ripiene di sangue materno e “pescano” nel sangue materno. Con lo svilupparsi del sistema circolatorio dell'embrione, i villi vengono vascolarizzati. L'embrione (e successivamente il feto) rimane collegato alla zona del corion che dà origine alla placenta attraverso una particolare struttura, il **cordone ombelicale** (che quindi è l'organo che unisce il feto alla placenta). Nel cordone ombelicale corrono due arterie ombelicali e una vena ombelicale. Le arterie, arrivando alla placenta, si ramificano e danno origine ad un'ampia rete di capillari all'interno dei villi. Qui avvengono gli scambi di materiale nutritizio, di ossigeno e di sostanze di scarto tra sangue fetale e sangue materno. Il sangue fetale ritorna al feto attraverso la vena ombelicale. Analogamente a quanto avviene nella circolazione polmonare dell'adulto, dove le arterie polmonari trasportano sangue venoso e le vene sangue arterioso, le arterie ombelicali portano alla placenta il sangue venoso del feto e la vena riporta al feto sangue arterioso. Gli scambi avvengono attraverso la parete dei capillari dei villi e quella dei villi stessi, ma i due apparati circolatori, quello fetale e quello materno, rimangono separati: le cellule del sangue materno normalmente non entrano nel circolo fetale, né quelle fetal nel circolo materno.

⁶⁴ Anche piccoli campioni di villi coriali possono essere prelevati attraverso la parete addominale materna ed essere utilizzati per effettuare analisi cromosomiche sul feto.

VERIFICA 5 • BIOLOGIA

CAPITOLO 1 La chimica dei viventi

RISPOSTE COMMENTATE • BIOLOGIA

1) Identificare quale dei seguenti bioelementi non è presente in quantità elevata.

- A. Carbonio
- B. Ossigeno
- C. Idrogeno
- D. Azoto
- E. Sodio

E. I bioelementi rappresentano gli elementi chimici di base degli organismi viventi. Tra essi quelli più importanti e presenti in quantità elevata sono: ossigeno, idrogeno, carbonio e azoto. Il sodio, invece, fa parte dei bioelementi presenti in concentrazioni molto basse.

Cancella risposta

2) Identificare la risposta errata. Tutte le proteine:

- A. sono polimeri
- B. sono costituite da amminoacidi
- C. hanno funzione enzimatica
- D. possono essere degradate
- E. sono codificate da geni presenti nel DNA

C. Tutte le proteine sono polimeri, i cui monomeri sono gli amminoacidi. Le proteine possono andare incontro a degradazione e sono codificate dal DNA, mentre non tutte le proteine sono enzimi.

Cancella risposta

3) Identificare l'affermazione errata. Le proteine:

- A. possono avere attività enzimatica
- B. sono costituite da amminoacidi
- C. possono avere funzione di difesa
- D. sono implicate nel trasporto di molecole attraverso la membrana cellulare
- E. sono depositarie dell'informazione genetica

E. Al deposito e al trasporto dell'informazione genetica sono deputati gli acidi nucleici (DNA e RNA).

Cancella risposta

4) I legami a idrogeno rivestono un ruolo importante:

- A. nella formazione del legame peptidico tra due amminoacidi
- B. nel determinare la struttura tridimensionale delle proteine e degli acidi nucleici
- C. nell'appaiamento purina-purina e pirimidina-pirimidina del DNA
- D. nei processi di polimerizzazione di molecole biologiche
- E. nella utilizzazione degli zuccheri quale materiale energetico

B. I legami a idrogeno, sebbene siano legami deboli, che si formano e si rompono rapidamente, se presenti in gran numero, sono nel loro complesso forti, quindi rivestono un ruolo importante nel determinare la struttura tridimensionale di macromolecole biologiche, quali proteine e DNA. Nella formazione del legame peptidico o nei processi di polimerizzazione di molecole biologiche sono coinvolti legami covalenti. Nella doppia elica del DNA non vi sono appaiamenti purina-purina o pirimidina-pirimidina, ma purina-pirimidina. I legami a idrogeno non sono implicati nella utilizzazione degli zuccheri come materiale energetico, che è invece basata su una serie di reazioni chimiche di demolizione.

Cancella risposta

5) Gli enzimi si possono definire:

- A. catalizzatori biologici
- B. catalizzatori inorganici
- C. catalizzatori industriali
- D. monosi
- E. bionosi

A. Gli enzimi fungono da catalizzatori biologici, ovvero aumentano la velocità delle reazioni biologiche senza influenzare la termodinamica di tali reazioni.

Cancella risposta

6) Quale dei seguenti composti è formato esclusivamente da glucosio?

A. Glicogeno

B. Saccarosio

C. Lattosio

D. Fruttosio

E. Ribosio

A. Il glicogeno è un polimero del glucosio che rappresenta la principale riserva di carboidrati nei tessuti animali.

Cancella risposta

7) In quali fasi si può dividere il metabolismo?

- A. Metabolismo e catabolismo
- B. Fase oscura e fase luminosa
- C. Anabolismo e catabolismo
- D. Metafase e anafase
- E. Nessuna delle risposte è corretta

C. Catabolismo e anabolismo sono le due fasi in cui è suddiviso il metabolismo corrispondenti, rispettivamente, alla demolizione dei composti e alla sintesi dei composti.

Cancella risposta

8) Il legame a idrogeno è un legame:

A. covalente semplice

B. forte

C. debole

D. ionico

E. covalente doppio

C. Il legame (o ponte) a idrogeno fa parte delle cosiddette interazioni deboli che si stabiliscono tra atomi appartenenti a molecole diverse o alla stessa molecola in aggiunta ai legami covalenti che li legano agli altri atomi della molecola.

Cancella risposta

9) Lo zolfo è un elemento contenuto:

- A. in alcuni zuccheri
- B.** in alcune proteine
- C. in alcuni acidi nucleici
- D. in tutti gli acidi nucleici
- E. nei lipidi

B. Lo zolfo costituisce un elemento essenziale per tutti gli esseri viventi. Esso è presente in due amminoacidi, la cisteina e la metionina, e di conseguenza in molte proteine.

Cancella risposta

10) Gli enzimi che catalizzano la sintesi di molecole complesse appartengono alla classe delle:

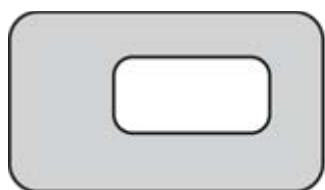
- A. transferasi
- B. isomerasi
- C. idrolasi
- D. ligasi**
- E. ossidoreduttasi

D. La classificazione e la nomenclatura degli enzimi sono effettuate in base al tipo di reazione che essi catalizzano: le ossidoreduttasi catalizzano reazioni di ossidoriduzione; le transferasi, il trasferimento di gruppi di atomi da un composto ad un altro; le idrolasi, reazioni di idrolisi; le liasi, reazioni di addizione su doppi legami o di sottrazione di atomi da un composto con formazione di doppi legami; le isomerasi, reazioni di isomerizzazione; le ligasi o sintetasi, reazioni di condensazione con la contemporanea rottura dei legami anidridici tra i fosfati di un nucleoside trifosfato (di solito ATP).

Cancella risposta

CAPITOLO 2 La cellula

11) La figura rappresenta schematicamente due cellule vegetali, 1 e 2, ma in condizioni differenti. Quale delle seguenti affermazioni è CORRETTA?



1



2

- A. La cellula 1 è stata posta in una soluzione salina, la cellula 2 in acqua distillata
- B. La cellula 1 è stata riscaldata, la cellula 2 è stata raffreddata
- C. La cellula 1 è in normali condizioni di pressione, la cellula 2 è in un ambiente a bassa pressione
- D. La cellula 1 è stata posta in acqua distillata e la cellula 2 in una soluzione salina
- E. La cellula 1 è in piena luce, la cellula 2 si trova al buio

D. L'acqua per osmosi tende a muoversi da un compartimento a concentrazione minore di soluto ad uno con concentrazione maggiore. Se immersiamo una cellula vegetale in acqua distillata ovvero in una soluzione ipotonica (con minore concentrazione salina), l'acqua tenderà ad entrare nella cellula, dove vi è una concentrazione salina maggiore. In questa condizione, l'acqua passa dall'esterno all'interno della cellula: i vacuoli immagazzinano acqua ed esercitano una forte pressione sulla parete cellulare, che si tende e la cellula si dice "turgida". Il turgore è importante per le piante: mantiene distese le foglie e i fiori, sostiene le parti non legnose. La cellula avrà quindi l'aspetto raffigurato nella figura 1. Se, viceversa, poniamo una cellula vegetale in una soluzione ipertonica (con maggiore concentrazione), l'acqua tenderà per osmosi ad uscire dalla cellula, la quale raggrinzirà.

Cancella risposta

12) Il ciclo cellulare è comunemente diviso in 4 fasi. Le fasi G (G1 e G2) sono quelle durante le quali avviene la crescita cellulare, ossia il raddoppio di tutto il contenuto cellulare; nella fase S avviene la duplicazione del DNA; nella fase M avviene la divisione cellulare. La corretta successione delle fasi del ciclo cellulare è:

- A. G1, S, G2, M
- B. G1, G2, S, M
- C. G1, M, G2, S
- D. S, M, G1, G2
- E. M, G1, G2, S

A. Il ciclo cellulare è composto fondamentalmente da due parti: l'interfase e la mitosi. L'interfase è essenzialmente un periodo di sintesi, infatti è costituita da una fase iniziale G1, in cui vengono sintetizzati tutti i componenti cellulari, seguita da una fase S in cui viene duplicato il materiale genetico e successivamente da una fase G2, in cui vengono sintetizzati tutti i materiali necessari alla successiva mitosi. La successione delle fasi è quindi G1, S, G2, M. La mitosi è il processo che permette la formazione di due cellule figlie da una cellula madre con una equa e precisa ripartizione del materiale genetico che pertanto risulta identico nelle due cellule figlie ed identico a quello della cellula madre.

Cancella risposta

13) Individuare l'affermazione ERRATA. In uno stesso individuo:

- A. alcune cellule hanno la metà dei cromosomi
- B. tutte le cellule hanno lo stesso numero di cromosomi
- C. alcune cellule hanno perso i cromosomi

- D. le cellule somatiche hanno una quantità doppia di geni
- E. le cellule sessuali hanno uno solo dei due cromosomi omologhi
- B. In un individuo esistono due tipi di cellule che hanno un numero diverso di cromosomi: le cellule somatiche caratterizzate da un assetto diploide (nell'uomo 46 cromosomi) e le cellule gametiche con un patrimonio cromosomico dimezzato (assetto aploide, 23 cromosomi nell'uomo).

Cancella risposta

14) Quale delle seguenti proteine non è propria del plasma?

- A. L'emoglobina
- B. L'albumina
- C. Il fibrinogeno
- D. La protrombina
- E. L'immunoglobulina

A. L'emoglobina è sì una proteina del sangue, ma è contenuta nei globuli rossi e non si trova disiolta nel plasma. Tutte le altre proteine indicate, invece, sono sciolte nel plasma.

Cancella risposta

15) Quale struttura svolge una funzione diversa nelle cellule animali e vegetali?

- A. Mitocondri
- B. Vacuoli**
- C. Ribosomi
- D. Membrana cellulare
- E. Nucleo

B. In entrambi i tipi cellulari (cellula animale e cellula vegetale), i mitocondri sono la sede della produzione dell'energia in quanto in essi avviene la respirazione cellulare; i ribosomi sono coinvolti nella sintesi delle proteine; la membrana cellulare ha svariate funzioni tra cui la protezione della cellula, la comunicazione intercellulare, il trasporto delle varie molecole dall'interno all'esterno della cellula e viceversa; il nucleo costituisce la sede del materiale genetico.

Al contrario, il vacuolo ha funzioni diverse nei due tipi cellulari; infatti, mentre nella cellula animale i vacuoli sono piccoli e numerosi e hanno un ruolo nello smaltimento dei cataboliti, nelle cellule vegetali è presente un unico grosso vacuolo responsabile del mantenimento del turgore che è anche la sede di accumulo di svariate sostanze.

Cancella risposta

16) Durante la profase della 1° divisione meiotica, quale di questi fenomeni **NON avviene?**

- A. I cromosomi sono ben evidenti
- B. La membrana nucleare si dissolve
- C. I cromosomi omologhi si appaiano
- D. Il nucleolo scompare
- E. I cromosomi si allineano sul piano equatoriale della cellula

E. Durante la profase della prima divisione meiotica i cromosomi iniziano a condensarsi (e quindi diventano ben evidenti), i cromosomi omologhi si appaiano e si scambiano materiale genetico, la membrana nucleare e il nucleolo si dissolvono. Il fenomeno che invece non avviene durante la profase della 1° divisione meiotica è l'allineamento dei cromosomi sul piano equatoriale della cellula, che avviene durante la fase successiva, ovvero la metafase.

Cancella risposta

|

17) L'eritropoietina è:

- A. un ormone prodotto dalle piastrine che impedisce la coagulazione del sangue
- B.** una sostanza prodotta dai reni che sollecita la produzione di globuli rossi
- C. un enzima prodotto dai globuli rossi che permette il legame tra ossigeno ed emoglobina
- D. un pigmento presente nelle cellule dei capelli e della pelle
- E. un enzima che accelera la formazione del legame peptidico negli zuccheri

B. La produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo è controllata da un ormone di natura proteica prodotto dai reni, l'eritropoietina.

Cancella risposta

18) I dendriti trasmettono l'impulso nervoso:

- A. in modo variabile secondo lo stimolo
- B. in senso centrifugo, verso i centri nervosi
- C. alternativamente nei due sensi
- D. in senso centripeto, verso il corpo cellulare**
- E. dai centri nervosi verso i recettori sensoriali

D. Le cellule nervose (neuroni) posseggono numerosi prolungamenti citoplasmatici: un assone (o cilindrassse), che trasmette l'impulso dal corpo cellulare verso altre cellule nervose o verso le cellule effettrici (quindi in senso centrifugo) e numerosi dendriti, deputati alla recezione degli impulsi nervosi provenienti da altre cellule (presentano infatti molte sinapsi) e alla loro trasmissione al corpo cellulare (che avviene quindi in senso centripeto).

Cancella risposta

19) Le ossa dei bambini sono più elastiche di quelle dell'adulto perché:

- A.** hanno una maggior quantità di cartilagine
- B.** contengono un numero maggiore di osteociti
- C.** contengono un numero maggiore di osteoni
- D.** hanno una maggior quantità di calcio e di sali minerali
- E.** non sono costituite da tessuto connettivo

A. Durante lo sviluppo embrionale e fetale, il sistema scheletrico inizia a formarsi sotto forma di abbozzi cartilaginei, che vanno gradualmente incontro ad un processo di ossificazione (calcificazione) che inizia durante la vita fetale e si completa con la fine dell'adolescenza. Nello scheletro dei bambini si trovano quindi ancora zone di cartilagine non ossificata, che presenta una maggior elasticità rispetto al tessuto calcificato.

Cancella risposta

20) In quale dei processi sotto elencati **NON si verifica un flusso di informazioni?**

- A. Un ormone interagisce con il proprio recettore
- B. Un girasole volge la corolla in direzione del sole
- C. Un gatto scatta alla vista di un topo
- D. Una cellula del pancreas produce enzimi digestivi (proteine)
- E. Una molecola di acqua penetra per osmosi in una cellula

E. La domanda è molto sottile, perché chiede di individuare l'assenza di un flusso di informazioni, non semplicemente l'esistenza di informazioni. L'osmosi consiste nel passaggio di particelle di solvente attraverso una membrana semipermeabile: tale passaggio può avvenire indifferentemente in entrambe le direzioni, purché la membrana sia permeabile al solvente. Quindi il passaggio, in sé, non comporta alcuna trasmissione (flusso) di informazioni.

Cancella risposta

CAPITOLO 3 Bioenergetica

21) Quale sostanza necessaria alla fotosintesi di una pianta è ricavata direttamente dall'atmosfera?

- A. Diossido di carbonio
- B. Ossigeno
- C. Azoto
- D. Idrogeno
- E. Acqua

A. Il processo della fotosintesi, operata dalle piante, consiste nella sintesi di glucosio a partire da anidride carbonica (o diossido di carbonio) ed acqua, con liberazione di ossigeno, utilizzando l'energia della luce solare. L'anidride carbonica viene prelevata dall'atmosfera, l'acqua dal terreno.

Cancella risposta

22) L'enzima ribulosio 1,5 bisfosfato carbossilasi (rubisco) fissa il carbonio della molecola di anidride carbonica ad una molecola a 5 atomi di carbonio, il ribulosio 1,5 bisfosfato (RuBP). Tale reazione inizia:

- A. il ciclo di Calvin-Benson
- B. il ciclo di Krebs
- C. la catena di trasporto fotosintetica
- D. il ciclo dei pentoso fosfati
- E. la catena di trasporto mitocondriale

A. La fotosintesi è il processo che utilizza l'energia luminosa per inserire (fissare) l'anidride carbonica (composto inorganico in cui il carbonio si trova al suo massimo stato di ossidazione) in composti organici (in cui il carbonio si trova ad uno stato relativamente ridotto). Nella fotosintesi si distinguono due fasi: la fase luminosa, nella quale l'energia luminosa è trasformata in energia chimica contenuta in due composti: ATP e un coenzima ridotto, il NADPH; la fase oscura, durante la quale questi composti vengono utilizzati, attraverso una serie ciclica di reazioni enzimatiche (il ciclo di Calvin o di Calvin-Benson), per sintetizzare glucosio a partire da CO₂. Il ciclo inizia con una reazione in cui l'anidride carbonica viene legata a uno zucchero a 5 atomi di carbonio (il ribulosio 1,5-bisfosfato) per cui si forma un composto intermedio a 6 atomi di carbonio, legato all'enzima, che si scinde istantaneamente in due molecole di acido 3-fosfoglicerico. L'enzima responsabile di questa prima reazione è la ribulosio 1,5-difosfato carbossilasi (in sigla RuBP).

Cancella risposta

23) L'AMP ciclico:

- A. si forma nel DNA in seguito all'azione dei raggi ultravioletti su due molecole di adenina contigue
- B. è il trasportatore di energia più utilizzato dalle cellule procariotiche
- C. è una molecola segnale delle cellule procariotiche ed eucariotiche
- D. è un neurotrasmettore di tipo chimico che agisce nello spazio intersinaptico
- E. è un isomero dell'ATP

C. L'AMP ciclico (c-AMP), prodotto a partire dall'ATP per azione dell'enzima adenilato ciclasi, è un'importantissima molecola segnale sia per le cellule eucariotiche, sia per quelle procariotiche. Nelle cellule eucariotiche, l'adenilato ciclasi viene attivata in seguito all'interazione di specifici recettori di membrana con ormoni o fattori di crescita e l'AMP ciclico così prodotto rappresenta un "secondo messaggero" che attiva cascate di reazioni che portano alla modificaione di svariate attività cellulari.

Cancella risposta

24) Quale delle seguenti affermazioni relativa alla molecola di ATP è corretta?

- A. Contiene la base azotata adenosina
- B.** Contiene lo zucchero ribosio
- C. Non è utilizzata dai batteri
- D. Il distacco dei gruppi fosfato è altamente endoergonico
- E. La base azotata lega direttamente i tre gruppi fosfato

B. L'ATP è un nucleotide formato da una base azotata (l'adenina), legata, tramite un legame C-N glicosidico, ad una molecola di ribosio, formando così il nucleoside adenosina. Il ribosio, a sua volta, è legato anche ad una catena di tre gruppi fosfato, formando il nucleoside trifosfato, detto adenosintrifosfato.

Cancella risposta

25) Nella fotosintesi clorofilliana la fissazione del carbonio:

- A. si svolge nei grani
- B. avviene nel fotosistema II
- C. è il processo con cui gli atomi di carbonio della CO₂ vengono incorporati nel ribulosio 1,5-difosfato
- D. è la produzione di CO₂ durante il ciclo di Calvin-Benson
- E. è l'assorbimento di CO₂ attraverso gli stomi

C. La serie ciclica di reazioni che porta alla sintesi di glucosio utilizzando CO₂ prelevata dall'ambiente attraverso gli stomi delle foglie, ed ADP e NADPH prodotti durante la fase luminosa della fotosintesi, è indicata con il nome di *ciclo di Calvin* (o *ciclo di Calvin-Benson*) e costituisce la cosiddetta fase "oscura" della fotosintesi clorofilliana. La prima reazione di questo ciclo, catalizzata dall'enzima ribulosio 1,5-bisfosfato carbossilasi (in sigla *rubisco*), consiste nella combinazione di una molecola di CO₂ con una di ribulosio 1,5-bisfosfato, immediatamente seguita dalla scissione del prodotto della reazione in due molecole di acido 3-fosfoglicerico. Tale reazione è indicata come "fissazione" della CO₂.

Cancella risposta

26) Nelle cellule degli eucarioti, durante il processo catabolico che porta alla demolizione di una molecola di glucosio, in quale delle seguenti fasi viene liberato il maggior numero di molecole di CO₂?

- A. La glicolisi
- B. La fermentazione lattica
- C. Il ciclo di Krebs
- D. Il trasporto degli elettroni
- E. La fosforilazione ossidativa

C. Durante la completa ossidazione del glucosio nelle cellule eucariotiche si verificano in totale 6 reazioni di decarbossilazione a carico delle coppie di composti generate dalla divisione in due frammenti della molecola del glucosio durante la glicolisi: 2 a carico delle due molecole di acido piruvico (il prodotto terminale della glicolisi), con formazione di due molecole di due acetil-coenzima A, e 4 durante il ciclo di Krebs nel corso del quale le due molecole di acetil-coenzima A vengono completamente ossidate. Due di tali ossidazioni sono a carico di due molecole di isocitratato, con formazione di due molecole di alfa-chetoglutarato e due a carico delle due molecole di alfa-chetoglutarato con formazione di due succinil-coenzima A.

|

Cancella risposta

27) Nella respirazione aerobica si ha ossidazione delle molecole di:

A. glucosio

B. ossigeno

C. biossido di carbonio

D. acqua

E. NAD^+

A. La respirazione è un processo di ossidazione di un composto chimico ad alta energia, con consumo di ossigeno e liberazione di energia chimica e anidride carbonica. Il composto ad alta energia che viene ossidato nella respirazione è il glucosio.

Cancella risposta

28) La fotorespirazione consiste:

- A. nella semplice formazione di una molecola di acqua a partire dagli ioni idrogeno presenti nello stroma dei cloroplasti
 - B. nella fissazione dell'anidride carbonica, da parte dell'ossigeno gassoso proveniente dall'atmosfera con produzione di un composto chiamato PEP (acido fosfoenolpiruvico)
 - C. nella scissione del ribulosio 1,5 bisfosfato in una molecola a tre atomi di carbonio e in una molecola a due atomi di carbonio con interruzione del ciclo di Calvin-Benson
 - D. in processi ossidativi che avvengono in presenza di luce con formazione di acqua e anidride carbonica
 - E. nella produzione di ATP durante un processo simile a quello della fosforilazione ossidativa
- D. Come suggerisce il nome, la fotorespirazione consiste nell'utilizzazione di ossigeno e nella produzione di acqua e anidride carbonica da parte delle piante in presenza di luce. È l'espressione di un processo che si verifica nelle cosiddette piante C₃ per aggirare il problema posto dalla bassa affinità dell'enzima chiave del ciclo di Calvin, la ribulosio 1,5-bisfosfato carbossilasi, nei confronti dell'anidride carbonica e dalla sua capacità di utilizzare ossigeno al posto della CO₂ combinandolo con il ribulosio. Quando viene utilizzato ossigeno al posto della CO₂, i prodotti della reazione, anziché due molecole di un composto a 3 atomi di carbonio, entrambe utilizzate nel ciclo di Calvin, sono un composto a 3 atomi (utilizzabile nel ciclo di Calvin) e un composto a due atomi, inutilizzabile. L'efficienza della fotosintesi risulta quindi fortemente diminuita. Le piante C₃ utilizzano una complessa serie di reazioni per recuperare circa il 75% di questi atomi di carbonio reinserendoli nel ciclo di Calvin, mentre il rimanente 25% è perso sotto forma di CO₂. L'effetto di queste reazioni che consumano ossigeno e producono acqua e CO₂ in presenza di luce è detto fotorespirazione.

Cancella risposta

29) Il termine “fotosintesi” indica il processo con cui gli organismi vegetali convertono l’energia luminosa in energia chimica utilizzata poi per la sintesi di composti organici altamente energetici. Indicare, tra quelli elencati, quali sono i composti utilizzati per l’accumulo dell’energia chimica durante la fase luminosa della fotosintesi:

- A. ATP e NADH
- B. ATP e NADPH**
- C. NADH e NADPH
- D. ATP, NADH e NADPH
- E. glucosio

B. La trasformazione dell’anidride carbonica (composto inorganico in cui il carbonio si trova al suo massimo stato di ossidazione) in composti organici (in cui il carbonio si trova in uno stato relativamente ridotto) richiede sia energia sia composti ridotti capaci di ridurre il carbonio, ossidandosi. Nel corso della fase luminosa della fotosintesi l’energia luminosa (captata dai diversi fotosistemi) viene in buona parte utilizzata per formare ATP (che rappresenta il principale donatore di energia per i processi endoergonici all’interno della cellula) a partire da ADP e fosfato inorganico e per ridurre un coenzima delle ossidoriduzioni, il NADP^+ , che si trasforma in NADPH.

Cancella risposta

30) Le reazioni del ciclo di Calvin-Benson che servono a ridurre le molecole di anidride carbonica in molecole di 3-fosfoglicerato avvengono:

- A. nelle creste mitocondriali
- B. nella matrice mitocondriale
- C. nelle membrane dei tilacoidi
- D. nello stroma dei cloroplasti
- E. nel citosol delle cellule vegetali

D. Il processo della fotosintesi avviene nei cloroplasti, ma le sue due fasi sono localizzate in compartimenti distinti di questi organelli: la fase luminosa coinvolge strutture inserite nella membrana dei tilacoidi, mentre le reazioni della fase oscura (ciclo di Calvin-Benson) hanno luogo nello stroma dei cloroplasti, in quanto sono catalizzate da enzimi solubili.

Cancella risposta

CAPITOLO 4 Riproduzione ed ereditarietà

31) Due geni si dicono associati quando:

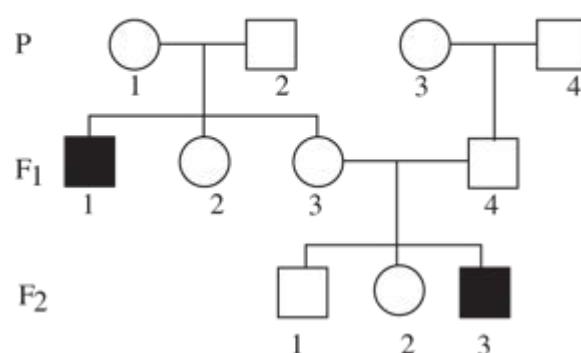
- A. uno si trova su un autosoma, l'altro sul cromosoma X
- B. sono localizzati su cromosomi diversi
- C. occupano lo stesso locus su due cromosomi omologhi
- D. sono localizzati sul cromosoma X
- E. sono localizzati sullo stesso cromosoma

E. Due geni si definiscono associati, se si trovano sullo stesso cromosoma.

Cancella risposta

32) L'albero genealogico riportato si riferisce ad una famiglia in cui compare il carattere "incapacità di distinguere alcuni colori" dovuto ad un allele recessivo che si trova sul cromosoma X.

○ □ = fenotipo normale
■ = fenotipo alterato



Dal suo esame si può dedurre:

- A. la donna F₁ 3 è sicuramente portatrice del gene alterato
- B. la donna P 1 è sicuramente omozigote
- C. la donna F₁ 2 è sicuramente eterozigote
- D. il figlio F₂ 1 diventerà malato
- E. la figlia F₂ 2 è sicuramente omozigote

A. Gli individui maschi affetti hanno un cromosoma X che porta l'allele recessivo che causa la malattia e un cromosoma Y. Il cromosoma X viene trasmesso ai maschi dalla madre. Ne consegue che se un individuo maschio è affetto, la madre deve portare almeno un cromosoma con l'allele patologico. Quindi, sia la donna P-1 che la donna F1-3 sono portatrici della malattia.

Cancella risposta

33) Il termine ibrido usato da Mendel nella genetica moderna è sinonimo di:

- A. figli di razze diverse
- B. carattere che non si manifesta
- C. figli di specie diverse
- D. eterozigote

E. eredità poligenica

D. Nella concezione di Mendel, un ibrido è un organismo che viene prodotto da un incrocio di genitori che presentano forme diverse per uno stesso carattere. Tradotto in termini moderni, l'ibrido è un individuo eterozigote che ha ricevuto, per un determinato carattere ereditario, alleli diversi dal padre e dalla madre.

Cancella risposta

34) L'analisi del cariotipo di una cellula che si trova in metafase mitotica consente di evidenziare:

- A.** una possibile mutazione genica avvenuta nella molecola del DNA
- B.** la perdita di un gene conseguente alla duplicazione del DNA
- C.** le anomalie di numero o di struttura dei cromosomi
- D.** l'acquisto di un gene da parte di un cromosoma
- E.** la frequenza del *crossing-over*

C. Il numero e la morfologia dei suoi cromosomi costituiscono il cariotipo di una cellula eucariotica. Mediante l'analisi del cariotipo si possono osservare innanzitutto anomalie numeriche dei cromosomi, ovvero la presenza di un numero di cromosomi diverso da quello atteso per una cellula normale, come le trisomie (ad esempio, la trisomia 21 o sindrome di Down). Inoltre, possono essere evidenziate anomalie di struttura dei cromosomi, quali delezioni o traslocazioni. Le alterazioni a carico di un gene, quali la perdita, la mutazione genica, l'acquisto di un gene o il fenomeno del *crossing-over* non sono osservabili in una cellula in metafase mitotica.

Cancella risposta

35) È stato possibile iniziare a costruire una mappa cromosomica:

- A.** associando la frequenza del *crossing-over* alla distanza relativa dei geni sui cromosomi
- B.** esaminando il numero di cromosomi di un cariotipo
- C.** esaminando i gameti di più generazioni
- D.** verificando l'andamento della meiosi nei gameti maschili
- E.** esaminando il tipo di cromosomi presenti nel maschio e nella femmina

A. Una mappa cromosomica consente di conoscere la sequenza dei geni su un cromosoma e quindi se due geni sono localizzati sullo stesso cromosoma oppure su due cromosomi diversi. Infatti, valutando la frequenza di *crossing-over* tra due geni è possibile stimare la distanza tra i due geni sullo stesso cromosoma oppure stabilire se sono indipendenti. Se la frequenza di *crossing-over* è superiore o uguale a 0,5, i due geni si trovano su cromosomi diversi o comunque molto distanti sullo stesso cromosoma. Più, invece, due loci sono vicini, più tale frequenza è prossima allo zero.

Cancella risposta

36) Una catena di m-RNA contiene la tripletta UUU corrispondente all'informazione per l'amminoacido fenilalanina. L'anticodone di t-RNA capace di legare questo amminoacido sarà:

- A. GGG
- B. TTT
- C. UUU
- D. CCC
- E. AAA

E. L'anticodone sul t-RNA è quella regione di tre nucleotidi in grado di appaiarsi con il codone (tripletta) presente sull'mRNA. Per potersi appaiare, i nucleotidi dell'anticodone devono essere complementari a quelli presenti sull'mRNA. Se sull'mRNA è presente una tripletta UUU, sul tRNA deve essere presente una tripletta AAA, poiché la base complementare all'uracile è l'adenina.

Cancella risposta

37) In un tipo di pianta il carattere “fiore rosso” (R) è dominante rispetto al carattere “fiore giallo” (r). Una pianta a fiori rossi, selezionata per molte generazioni, viene incrociata con una pianta a fiori gialli, pure selezionata per molte generazioni. Quali saranno i possibili risultati di tale incrocio?

- A. Tutte piante a fiori gialli
- B. Tutte piante a fiori rossi**
- C. 50% di piante a fiori gialli e 50% di piante a fiori rossi
- D. 75% di piante a fiori rossi e 25% di piante a fiori gialli
- E. 75% di piante a fiori gialli e 25% di piante a fiori rossi

B. Una pianta con fiore rosso selezionata per generazioni avrà genotipo RR mentre una con fiori gialli avrà genotipo rr . Un incrocio di due piante di questo tipo darà origine a individui tutti Rr , ovvero piante con fenotipo fiori rossi.

Cancella risposta

38) Un uomo ha gruppo sanguigno A e sua moglie gruppo sanguigno B. Quale serie rappresenta tutti i possibili gruppi sanguigni che il figlio che aspettano potrebbe avere?

A. A, B, AB, 0

B. A, B, 0

C. A, B, AB

D. AB, 0

E. A, B

A. Un individuo con gruppo sanguigno A può avere genotipo $I^A I^A$ o $I^A i$. Un individuo con gruppo B può avere genotipo $I^B I^B$ o $I^B i$. Gli scenari possibili sono quattro: $I^A I^A$ e $I^B I^B$, $I^A i$ e $I^B I^B$, $I^A I^A$ e $I^B i$ o $I^A i$ e $I^B i$. I figli potrebbero avere quindi i seguenti genotipi: $I^A I^B$, $I^B i$, $I^A i$, ii . I gruppi sanguigni possibili sono A, B, AB, 0.

Cancella risposta

39) Il codice genetico è definito degenero o anche ridondante perché:

- A.** un amminoacido può essere codificato da più codoni
- B.** la struttura dei geni è in continua mutazione
- C.** uno stesso codone codifica diversi amminoacidi
- D.** la sequenza dei codoni non è separata da intervalli, ma è continua
- E.** è differente in tutti gli organismi, tranne nei gemelli omozigoti

A. Una delle caratteristiche del codice genetico è la degenerazione, ossia il fatto che uno stesso amminoacido può essere codificato da più di un codone.

Cancella risposta

40) Le mappe genetiche possono essere stabilite mediante:

- A. la frequenza di ricombinazione di geni indipendenti
- B. l'analisi delle mappe cromosomiche
- C. l'utilizzo del test-cross
- D. la frequenza di ricombinazione di geni associati**
- E. la tecnica della PCR

D. Una mappa genetica è una rappresentazione della posizione e della distanza che separa i geni su uno stesso cromosoma. La distanza tra i geni è calcolata con una unità di misura genetica, ossia è basata su dati di frequenza di ricombinazione tra geni associati (non tra geni indipendenti!). Con il termine di mappa cromosomica si intende invece l'insieme dei cromosomi metafasici di una cellula eucariotica, ossia il loro numero e la loro morfologia.

Cancella risposta

CAPITOLO 5 Eredità e ambiente

41) Gli antibiotici hanno provocato lo sviluppo di batteri resistenti agli antibiotici:

- A. vero
- B. falso**
- C. talvolta
- D. solo per particolari specie batteriche
- E. solo in particolari condizioni ambientali

B. Un fattore ambientale, come in questo caso gli antibiotici, non provoca lo sviluppo di un nuovo carattere ereditario, come la resistenza agli antibiotici, ma seleziona tra i caratteri già presenti nella popolazione, in questo caso di batteri.

Cancella risposta

42) L'allele per la beta-talassemia è molto diffuso in alcune aree geografiche, nonostante sia deleterio, perché:

- A. è mantenuto nella popolazione dalla deriva genetica
- B. dà un vantaggio selettivo in climi caldi
- C. in eterozigosi dà un vantaggio selettivo nei confronti della malaria diffusa in quelle zone**
- D. impedisce il diffondersi della malaria nella popolazione
- E. è dominante sull'allele normale

C. In ambiente malarico, gli individui eterozigoti per l'allele *s* che causa la beta-talassemia hanno un vantaggio selettivo (corrispondente a una maggiore resistenza alla malaria e conseguente fitness maggiore, cioè maggiore probabilità di sopravvivere e riprodursi) rispetto agli individui omozigoti normali *SS* (gli individui omozigoti recessivi *ss* muoiono per l'anemia falciforme). L'allele *s* è quindi mantenuto nella popolazione dagli individui eterozigoti, a causa del vantaggio selettivo di questo genotipo in ambiente malarico.

Cancella risposta

43) L'isolamento prezigotico impedisce:

- A. l'unione di uova e spermatozoi**
- B. il successo riproduttivo di un ibrido interspecifico
- C. lo sviluppo embrionale dello zigote
- D. la crescita numerica degli individui di una specie
- E. lo scambio di geni dopo la fecondazione

A. L'isolamento riproduttivo è indispensabile affinché si verifichi speciazione. L'isolamento riproduttivo è suddivisibile in isolamento prezigotico e postzigotico. Il primo comprende vari meccanismi per ostacolare la fecondazione, mentre il secondo comprende vari meccanismi per prevenire lo scambio di geni dopo la fecondazione. I meccanismi elencati non impediscono la riproduzione, tranne la fecondazione, ossia l'unione di uova e spermatozoi.

Cancella risposta

44) Affinché si verifichi speciazione allopatica è necessario che:

- A. avvenga uno scambio di geni
- B. l'ibrido non sia vitale
- C. vi sia isolamento geografico
- D. gli individui si accoppino liberamente tra loro
- E. la prole sia sterile

C. La speciazione allopatica è uno dei meccanismi di speciazione e si verifica quando una popolazione diventa isolata geograficamente dal resto della specie (ciò impedisce lo scambio di geni) e in seguito se ne differenzia.

Cancella risposta

45) Una specie vegetale A ha un numero di cromosomi $2n$ pari a 10. Una specie vegetale B ha un numero di cromosomi $2n$ pari a 12. Per speciazione simpatrica si origina una nuova specie C. Il numero di cromosomi $2n$ di questa nuova specie sarà:

- A. 10
- B. 12
- C. 11
- D. 22
- E. 32

D. Il meccanismo di speciazione noto come speciazione simpatrica si verifica soprattutto nelle piante mediante la formazione di ibridi interspecifici e successiva poliploidia. Gli ibridi interspecifici (in questo problema, $2n = 11$) che si originano dalle due specie sono quasi sempre sterili. Tuttavia, se in questi ibridi si verifica un raddoppiamento del numero di cromosomi (poliploidia) ($2n = 22$) prima della meiosi, può avvenire appaiamento dei cromosomi durante la meiosi e quindi produzione di gameti vitali e formazione di un nuovo organismo.

Cancella risposta

46) Sia Lamarck che Darwin proposero che:

- A. i cambiamenti indotti dall'ambiente sono ereditari
- B.** le specie possono subire cambiamenti nel tempo
- C. l'adattamento deriva dall'uso o non uso delle diverse strutture anatomiche
- D. i reperti fossili indicano che le specie sono entità fisse
- E. le specie sono il risultato di una creazione divina

B. Sia Lamarck che Darwin proposero l'evoluzionismo, ossia l'ipotesi che le specie potessero subire cambiamenti nel tempo. Tuttavia i due scienziati si differenziarono per i meccanismi evolutivi proposti. La teoria dell'evoluzione di Lamarck era basata sulla ereditarietà dei caratteri acquisiti, quella di Darwin sulla selezione naturale.

Cancella risposta

47) L'evoluzione, ossia l'accumulo di cambiamenti genetici nel tempo, ha come oggetto di studio:

- A. le cellule
- B. gli individui
- C. i cromosomi
- D. le popolazioni**
- E. la biosfera

D. L'evoluzione spiega l'origine degli organismi esistenti oggi o esistiti come conseguenza dell'accumulo di cambiamenti genetici nel tempo. L'evoluzione si riferisce a cambiamenti nelle popolazioni e non in singoli individui.

Cancella risposta

48) Nella, l'agente selettivo è l'ambiente. Mentre, nella, l'agente selettivo è l'uomo.

- A. selezione naturale, evoluzione convergente
- B. selezione artificiale, selezione naturale
- C. mutazione, selezione artificiale
- D. evoluzione divergente, selezione artificiale
- E. selezione naturale, selezione artificiale

E. Secondo la teoria dell'evoluzione proposta da Darwin l'evoluzione avviene per selezione naturale. L'uomo ha esercitato ed esercita un impatto enorme sull'ambiente, provocando con le proprie attività, mediante la selezione naturale, profonde alterazioni ambientali.

Cancella risposta

49) La legge di Hardy-Weinberg è applicabile se:

- A. la popolazione è di piccole dimensioni
- B.** la selezione naturale non è in atto
- C. si verificano mutazioni con frequenza costante
- D. gli accoppiamenti si verificano tra individui con lo stesso genotipo
- E. si verifica migrazione all'inizio della stagione riproduttiva

B. La legge di Hardy-Weinberg, che afferma che in una popolazione all'equilibrio genetico le frequenze alleliche e genotipiche rimangono costanti di generazione in generazione, è applicabile se la popolazione è di grandi dimensioni, l'accoppiamento è casuale, cioè ogni individuo ha la stessa probabilità di incrociarsi con ciascuno degli individui di sesso opposto, indipendentemente dal fenotipo e dal genotipo, e non vi sono "fattori di disturbo" quali mutazione, selezione e migrazione.

Cancella risposta

50) Molti geni umani hanno sequenze molto simili a quelle dei geni corrispondenti nello scimpanzé. La spiegazione più verosimile è che:

- A. lo scimpanzé deriva dall'uomo
- B. l'uomo deriva dallo scimpanzé
- C. uomo e scimpanzé condividono un progenitore evolutivamente recente
- D. uomo e scimpanzé sono il risultato di una convergenza evolutiva
- E. uomo e scimpanzé appartengono allo stesso genere

C. Oltre che su dati anatomici, è possibile ripercorrere la filogenesi degli organismi anche basandosi su dati molecolari. Il confronto tra macromolecole omologhe da organismi diversi consente di stimare le divergenze evolutive: più recente è la diramazione di due specie da un antenato comune, più simili saranno le sequenze di DNA e di amminoacidi. Quindi, l'osservazione che molti geni umani hanno sequenze particolarmente simili a quelle dei geni corrispondenti nello scimpanzé indica che uomo e scimpanzé condividono un progenitore evolutivamente recente.

Cancella risposta

CAPITOLO 6 Anatomia e fisiologia

51) Gli uccelli coordinano perfettamente i muscoli connessi al volo e sanno facilmente orientarsi. Quale parte del loro encefalo è pertanto particolarmente sviluppata?

- A. Cervello
- B. Cervelletto**
- C. Bulbo
- D. Midollo spinale
- E. Prosencefalo

B. La parte dell'encefalo principalmente deputata al coordinamento ed al fine controllo dei movimenti è il cervelletto.

Cancella risposta

52) Il centro bulbare regolatore dell'attività cardiovascolare:

- A. agisce direttamente sul cuore
- B. stimola i centri encefalici superiori
- C. rilascia adrenalina che stimola il cuore
- D. manda segnali al sistema nervoso autonomo**
- E. manda segnali ai chemiocettori dell'aorta e delle carotidi

D. La regolazione dell'attività dei visceri, e quindi anche del cuore, è controllata dal sistema nervoso autonomo, le cui fibre effettive innervano i diversi visceri.

Cancella risposta

53) L'iperventilazione orale, caratteristica dei cani dopo una corsa, è innescata da un “termostato” naturale situato:

- A. sulla pelle
- B. sotto la lingua
- C. nei muscoli
- D. nell'ipotalamo**
- E. nei vasi sanguigni

D. La corsa, come tutti gli esercizi fisici intensi, genera calore all'interno dell'organismo, facendone innalzare la temperatura. Tra i meccanismi con cui l'organismo riesce ad eliminare il calore in eccesso, c'è l'evaporazione. Questa avviene sia a livello della cute con la produzione di sudore, sia a livello polmonare. Un aumento della ventilazione fa diminuire la quantità di vapor acqueo nell'aria alveolare, facilitando l'evaporazione. Il centro nervoso che regola la temperatura corporea è situato nell'ipotalamo; esso reagisce a un aumento della temperatura corporea mettendo in atto i meccanismi che consentono l'eliminazione di calore, tra cui la sudorazione e l'iperventilazione.

Cancella risposta

54) La struttura dell'occhio utile a variare la quantità di luce che entra è:

- A. la retina
- B. il cristallino
- C. l'iride
- D. la cornea
- E. la sclerotica

C. L'iride è un diaframma posto davanti al cristallino. Essa presenta un foro (la pupilla) il cui diametro può variare per azione della muscolatura presente nell'iride, muscolatura che risponde ai riflessi pupillari trasmessi dal sistema nervoso autonomo in risposta alle variazioni di intensità della luce che colpisce la retina.

Cancella risposta

55) Le ossa del cranio sono collegate tra loro mediante:

- A. sinapsi
- B. sutura
- C. sistole
- D. legamenti
- E. coclea

B. Le ossa del cranio sono collegate tra di loro da articolazioni non mobili, di forma caratteristica, dette suture.

Cancella risposta

56) I legamenti:

- A.** servono a tenere insieme le ossa nelle articolazioni
- B.** servono all'attacco dei muscoli scheletrici alle ossa
- C.** sono l'unità contrattile dei muscoli nelle articolazioni
- D.** formano lo scheletro assile
- E.** collegano le suture tra le ossa piatte

A. Nelle articolazioni, le ossa adiacenti sono tenute vicine le une alle altre da fasci di tessuto connettivo fibroso, chiamati legamenti.

Cancella risposta

57) Il sangue che circola in un capillare polmonare rilascia CO₂ secondo il meccanismo di:

- A. osmosi
- B. diffusione**
- C. trasporto attivo
- D. esocitosi
- E. pinocitosi

B. Il passaggio dei gas dal sangue presente nei capillari all'aria presente negli alveoli polmonari e viceversa, attraverso l'epitelio che riveste l'alveolo e la parete dei capillari, avviene per diffusione, secondo il gradiente di pressione parziale di ciascun gas. La pressione parziale della CO₂ è maggiore nel sangue rispetto all'aria alveolare, quindi la CO₂ esce dal sangue verso il lume dell'alveolo; la pressione parziale dell'O₂ è invece maggiore nell'aria alveolare rispetto al sangue (che provenendo dai tessuti, ne è stato impoverito), quindi l'O₂ passa dall'alveolo verso il sangue.

Cancella risposta

58) Il fatto che l'ossigeno si leghi o si separi dall'emoglobina dipende dalla pressione parziale dell'ossigeno nel plasma. Pertanto nei capillari alveolari:

- A. la pressione dell'ossigeno è bassa
- B.** l'ossigeno si lega all'emoglobina
- C. l'ossigeno si separa dall'emoglobina
- D. l'ossigeno diffonde nei tessuti
- E. l'emoglobina lega una molecola di ossigeno

B. Nei capillari alveolari avviene la diffusione dell'ossigeno dall'aria alveolare (dove la sua pressione parziale è elevata grazie alla ventilazione polmonare) verso il plasma del sangue. La pressione parziale che qui raggiunge l'ossigeno è sufficientemente elevata perché possa avvenire la combinazione con l'emoglobina. Si noti che l'emoglobina lega 4 molecole di ossigeno e non una sola.

Cancella risposta

59) Da quale ghiandola è prodotto l'ormone antagonista della calcitonina nella regolazione della calcemia?

- A.** Paratiroide
- B.** Midollare surrenale
- C.** Corticale surrenale
- D.** Ipofisi
- E.** Pancreas

A. La calcemia, cioè il tasso di ioni calcio nel sangue, è regolata da due ormoni che producono effetti opposti: la calcitonina, prodotta dalla tiroide, causa una diminuzione della calcemia riducendo la mobilizzazione del calcio dalle ossa e il riassorbimento di ioni calcio da parte dei tubuli renali (per cui una maggior quantità di ioni calcio viene eliminata con le urine); il paratormone, prodotto dalle ghiandole paratiroidi, stimola la mobilizzazione del calcio dalle ossa, il riassorbimento degli ioni calcio a livello dei tubuli renali (quindi meno calcio viene eliminato con le urine) e l'assorbimento di calcio a livello intestinale, stimolando anche la trasformazione a livello del rene della vita.

Cancella risposta

60) La patologia infartuale:

- A. colpisce solamente il tessuto cardiaco
- B.** è una necrosi ischemica localizzata
- C. non è in relazione alla mancata ossigenazione dei tessuti
- D. è sempre causata da una trombosi arteriosa
- E. è sempre asintomatica

B. L'infarto consiste nella morte (necrosi) di una porzione di un organo a causa della cessazione dell'apporto di sangue (ischemia) – e quindi di ossigeno – in seguito all'occlusione dell'arteria che la alimenta, che può essere dovuta a fattori diversi (compressione prolungata, trombosi, embolia, ecc.). La patologia infartuale può interessare qualsiasi organo.

Cancella risposta

