

Comprende



versione Ebook
e Software
di simulazione

Fondamenti di Fisiologia

generale e integrata

A cura di
Vanni Taglietti

A. F. Barbuti
M. Dal Monte
M. E. De Stefano
F. Goglia
M. Marino
M. Mazzanti
F. Mulè
L. Ricci Paulesu
G. Rispoli
A. Russo
M. Toselli
M. Zaniboni



Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse
un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del tuo lettore!



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

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

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

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

Se sei registrato al sito

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

Se non sei già registrato al sito

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



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

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

- **Ebook**: versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

- **Software di simulazione**: un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

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

Fondamenti di Fisiologia generale e integrata



a cura di Vanni Taglietti
FONDAMENTI DI FISIOLOGIA GENERALE E INTEGRATA
Copyright © 2019, EdiSES Università S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2023 2022 2021 2020 2019

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

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

L'Editore

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

Progetto grafico e Fotocomposizione:  curvilinEE

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

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

www.edisesuniversita.it info@edisesuniversita.it

ISBN 9788833190525

Autori

ANDREA FRANCESCO BARBUTI *Università degli Studi di Milano*

MASSIMO DAL MONTE *Università degli Studi di Pisa*

MARIA EGLE DE STEFANO *Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

FERNANDO GOGLIA *Università degli Studi del Sannio*

MARIA MARINO *Università degli Studi di Roma "Roma Tre"*

MICHELE MAZZANTI *Università degli Studi di Milano*

FLAVIA MULÈ *Università degli Studi di Palermo*

LUANA RICCI PAULESU *Università degli Studi di Siena*

GIORGIO RISPOLI *Università degli Studi di Ferrara*

ANTONELLA RUSSO *Università degli Studi di Catania*

VANNI TAGLIETTI *Università degli Studi di Pavia*

MAURO TOSSELLI *Università degli Studi di Pavia*

MASSIMILIANO ZANIBONI *Università degli Studi di Parma*

Coordinamento e revisione a cura di

VANNI TAGLIETTI *Università degli Studi di Pavia*

Questo testo, che nel capitolo sulla Trasmissione Sinaptica contiene molto materiale preparato dal prof. Jacopo Magistretti, valente Fisiologo dell'Università di Pavia che ci ha prematuramente lasciati il 12 Novembre 2016, è dedicato alla sua memoria. L'auspicio è che la moglie Lauretta e la figlia Letizia, scorrendo le sue pagine, traggano conforto dalla condivisione del loro grande dolore da parte di tutta la Fisiologia italiana.

Prefazione

Che cos'è la Fisiologia?

Fisiologia ($\phiύσις$ = natura + $\λόγος$ = discorso) significa etimologicamente "discorso sulla natura", ma è evidente che un'accezione così estensiva poteva essere valida per esempio ai tempi di Aristotile, quando non era ancora ben stabilita la distinzione tra Filosofia e Scienza, ed il bagaglio delle conoscenze sui fenomeni naturali era così limitato da poter essere compreso in un'unica disciplina. L'antichissima origine del termine ci aiuta però a comprendere quanto sia centrale il ruolo della Fisiologia nell'ambito delle Scienze della vita: essa costituisce il *ceppo originario* dal quale sono via via gemmate tutte le discipline rivolte ad approfondire aspetti particolari dei processi vitali, ad esempio la Zoologia e la Botanica, ed in tempi più recenti l'Anatomia Umana, la Farmacologia e la Biochimica.

Sebbene per certi aspetti possa sfiorare i domini della Filosofia, la Fisiologia è una Scienza che può essere definita come *lo studio delle funzioni* degli organismi viventi: quei processi, quegli "atti" che ne assicurano la sopravvivenza e li distinguono dalla materia inanimata. Anche questa è soggetta a cambiamenti a volte improvvisi e su scala temporale paragonabile a quella dei fenomeni vitali, ma mentre le variazioni che si verificano nei corpi inanimati sono *passive*, cioè determinate da forze esterne ai corpi stessi, i processi vitali hanno carattere *attivo*, tanto da sembrare che a volte violino le leggi della termodinamica. Inoltre le funzioni degli organismi sono chiaramente *finalizzate alla sopravvivenza* propria e della specie cui appartengono. La morte, cioè il drammatico ritorno di un organismo alla materia inanimata (che peraltro è altrettanto misterioso quanto il meraviglioso equilibrio che ha assicurato l'insorgenza ed il mantenimento della sua vita) comporta la rapida cessazione di tutte le funzioni. Lo studio delle funzioni (la Fisiologia) vuol dunque cogliere l'aspetto *dinamico* del fenomeno-vita, e ciò la differenzia delle scienze morfologiche (tipicamente *l'Anatomia*), che sono rivolte a descrivere la forma, quindi l'aspetto *statico*, dei viventi. La Fisiologia inoltre riguarda l'ambito di *normalità* delle funzioni vitali, e ciò la differenzia dalle *Patologie*, le quali invece studiano le numerose anomalie del normale funzionamento corporeo, alcune delle quali possono essere causa di morte.

Le funzioni dei viventi sono comunque così complesse e poliedriche che il loro studio ha richiesto la suddivisione della Fisiologia in diverse branche. Una prima distinzione si è stabilita tra la *Fisiologia vegetale* e la *Fisiologia animale*; nell'ambito della Fisiologia animale, si è differenziata la *Fisiologia comparata*, che studia il modo con cui le principali funzioni (nutrizione, respirazione, circolazione, ecc.) si attuano nelle varie forme della scala zoologica, e come esse siano correlate dal punto di vista evolutivo. In un approccio più analitico si collocano la *Fisiologie speciali*, che possono riguardare varie classi di animali (gli Insetti, i Pesci, ecc.), ma anche le molte sfaccettature del fenomeno-vita nella sua incredibile complessità: la *Fisiologia ambientale*, quella *applicata*, la *Fisiologia dello sviluppo*, quella *spaziale*, la *Fisiologia dello sport*, ecc. Anche la *Fisiologia umana*, a stretto rigor di termini, si potrebbe collocare tra le Fisiologie speciali; essa però merita una considerazione del tutto particolare, perché è nell'ambito di questa disciplina, fondamentale e propedeutica alla pratica medica, che si è storicamente accumulato il più importante corpo di nozioni della Fisiologia moderna.

Ai giorni nostri, il campo della Biologia è stato letteralmente *invaso* da una moltitudine di osservazioni scientifiche, generate dal travolgente sviluppo di nuove tecniche e discipline (prima tra tutte la Genetica molecolare) e trasportata dalle ondate mediatiche con cui l'informazione viene oggi distribuita. Il contesto delle Scienze della Vita è mutato, e da più parti si sente l'urgenza di recuperare una visione unitaria, un territorio scientifico nel quale si possano proporre delle risposte esaurienti all'eterna domanda: "Che cos'è la vita sul nostro pianeta?". Se questa visione unificante fosse possibile, se le innumerevoli acquisizioni in campo biologico, sempre crescenti per dimensioni e complessità, potessero essere sfondate dai dettagli e confluire in una disciplina unificata, ebbene questo compito spetta di diritto alla Fisiologia, che infatti è chiamata dai Cinesi "*Studio della logica del vivente*".

Specifiche icone contenute nel testo, accessibili dalla propria area riservata seguendo la procedura descritta nel frontespizio, indicano



Ulteriori approfondimenti sull'argomento



Quesiti con cui esercitarsi

Indice generale

Sezione I Fisiologia generale

Capitolo 1	Principi generali	4
1.1	“Mezzo interno” e omeostasi	4
1.1.1	“Mezzo interno”	4
1.1.2	Importanza della regolazione nei processi vitali	5
1.2	Energia e attività vitale	10
1.2.1	Organismi viventi e termodinamica	11
1.2.2	Accumulo di energia libera nell’ATP e sua liberazione	14
Capitolo 2	Scambi tra cellula e ambiente	17
2.1	Flusso e permeazione: principi teorici	17
2.1.1	Definizione di flusso e di “driving force”	17
2.1.2	Modalità di flusso in una soluzione acquosa	18
2.1.3	Permeazione di una membrana omogenea	21
2.1.4	Osmosi	22
2.2	Trasporti transmembranari	25
2.2.1	Diffusione semplice attraverso le membrane cellulari	26
2.2.2	Scambi tramite proteine transmembranarie	27
BOX 2-1	Equilibrio di Donnan	23
Capitolo 3	Trasduzione dei segnali chimici	44
3.1	Recettori cellulari	44
3.1.1	Recettori intracellulari	45
3.1.2	Recettori di membrana	47
3.2	Vie dei secondi messaggeri	53
3.2.1	Via dell’AMP ciclico	54
3.2.2	Via dei messaggeri inositidici (DAG e IP ₃)	56
3.2.3	Via del guanosin-monofosfato ciclico (cGMP)	58

3.3	Attivazione delle proteine-segnale	60
3.3.1	Attivazione (e inattivazione) fosforilativa	61
3.3.2	Proteine G	63
3.4	Via del calcio	65
3.4.1	Omeostasi del Ca^{2+} intracellulare	66
3.4.2	Ioni Ca^{2+} come secondi (o terzi) messaggeri	68
3.5	Rete di comunicazione intracellulare	69

Capitolo 4 Potenziale di membrana e potenziali d'azione 73

4.1	Cellule eccitabili e non eccitabili	73
4.2	Differenze di potenziale a cavallo di una membrana semipermeabile	73
4.2.1	Potenziale di Nernst	74
4.2.2	Potenziale di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)	75
4.3	Potenziale di membrana	76
4.4	Potenziale d'azione	76
4.4.1	Caratteri generali	77
4.4.2	Relazione intensità-durata	79
4.4.3	Relazione intensità-intervallo: refrattività	80
4.4.4	Propagazione dell'attività elettrica sotto soglia: la teoria del cavo	82
4.4.5	Propagazione del potenziale d'azione	83
4.4.6	Conduzione del potenziale d'azione nelle fibre nervose	87
4.4.7	Scariche di potenziali d'azione	87
4.4.8	Attività autoritmiche	91
4.5	Modello di Hodgkin ed Huxley (HH)	93
4.5.1	Tecnica del "voltage clamp"	93
4.5.2	Le due fondamentali componenti ioniche: I_{Na} e I_K	94
4.5.3	Correnti di singolo canale e correnti di whole-cell	96

Capitolo 5 Trasmissione sinaptica 98

5.1	Proprietà generali	98
5.2	Sinapsi elettriche	99
5.2.1	Proprietà funzionali delle sinapsi elettriche	100
5.3	Sinapsi chimiche	100
5.3.1	Meccanismi generali della trasmissione sinaptica chimica	101
5.3.2	Meccanismi presinaptici	102
5.3.3	Meccanismi postsinaptici	105
5.3.4	Destino del neurotrasmettore	107
5.3.5	Eventi elettrici postsinaptici	107
5.3.6	Trasmissione sinaptica lenta	115
5.3.7	Regolazione presinaptica della trasmissione	116
5.4	Neurotrasmettitori	117
5.4.1	Acetilcolina (ACh)	118
5.4.2	Neurotrasmettitori aminoacidici: glutammato	120
5.4.3	Neurotrasmettitori aminoacidici inibitori: GABA e glicina	121

5.4.4	Monoamine	122
5.4.5	Neuropeptidi	126
5.4.6	Altri neurotrasmettitori	129
5.5	Recettori sinaptici	130
5.5.1	Recettori ionotropici	130
5.5.2	Recettori metabotropici	137

Capitolo 6 Motilità 142

6.1	Proteine motrici	142
6.1.1	Molecole delle proteine motrici	143
6.1.2	Funzioni delle proteine motrici	145
6.1.3	Ciclo operativo delle proteine motrici	147
6.2	Motilità cellulare	150
6.2.1	Moto ameboide	150
6.2.2	Moto ciliare e flagellare degli eucarioti	155
6.2.3	Moto flagellare dei batteri	158

Sezione II Fisiologia dei sistemi

Capitolo 7 Sistema nervoso: organizzazione anatomica e funzioni 164

7.1	Cellule del sistema nervoso	165
7.1.1	Neuroni	165
7.1.2	Cellule gliali	168
7.2	Sostegno e protezione del sistema nervoso	170
7.3	Metabolismo cerebrale	175
7.4	Struttura del sistema nervoso centrale	175
7.4.1	Midollo spinale	176
7.4.2	Tronco encefalico	178
7.4.3	Cervelletto	180
7.4.4	Diencefalo	182
7.4.5	Telencefalo	183

Capitolo 8 Sistema nervoso: sistemi motorio, sensoriale, autonomo e funzioni nervose superiori 189

8.1	Sistema motorio	189
8.1.1	Riflessi spinali	190
8.1.2	Tono muscolare, postura e locomozione	195
8.1.3	Controllo dei movimenti volontari	197

8.2	Sistema sensoriale	205
8.2.1	Messaggi nervosi e informazione sensoriale	206
8.2.2	Sensibilità somatoviscerale	211
8.2.3	Vie della sensibilità somatoviscerale	215
8.2.4	Dolore	221
8.2.5	Funzione visiva	225
8.2.6	Funzione uditiva	246
8.2.7	Funzione vestibolare ed equilibrio	258
8.2.8	Olfatto e gusto	264
8.3	Sistema nervoso autonomo	271
8.3.1	Caratteristiche comuni del sistema nervoso simpatico e sistema nervoso parasimpatico	272
8.3.2	Sistema nervoso simpatico (ortosimpatico)	273
8.3.3	Sistema nervoso parasimpatico	277
8.3.4	Regolazione dell'attività del sistema nervoso autonomo	279
8.3.5	Sistema nervoso enterico	280
8.4	Funzioni superiori del sistema nervoso	280
8.4.1	Apprendimento e memoria	280
8.4.2	Sonno e ciclo sonno-veglia	285

Capitolo 9 Sistema muscolare: muscoli scheletrico, cardiaco e liscio

..... 292

9.1	Muscolo scheletrico	292
9.1.1	Struttura della fibra muscolare del muscolo scheletrico	293
9.1.2	Ultrastruttura dei sarcomeri	297
9.1.3	Eccitamento e contrazione delle fibre muscolari scheletriche	300
9.1.4	Meccanica della contrazione	312
9.2	Muscolo cardiaco	328
9.3	Muscolo liscio	330
9.3.1	Diversità dei muscoli lisci	330
9.3.2	Fibrocellule muscolari lisce	331
9.3.3	Proprietà meccaniche del muscolo liscio	334
9.3.4	Eccitabilità	335

Capitolo 10 Sistema endocrino

..... 342

10.1	Ormoni	342
10.1.1	Natura chimica degli ormoni	343
10.1.2	Secrezione ormonale e trasporto degli ormoni nel circolo ematico	344
10.1.3	Meccanismi di azione degli ormoni	344
10.1.4	Controllo dell'attività endocrina e ipotalamo	346
10.2	Iopofisi	347
10.2.1	Ormoni del lobo anteriore	347

10.2.2	Parte intermedia ed ormone stimolante i melanociti (MSH) o melanotropina	349
10.2.3	Ormoni del lobo posteriore	349
10.3	Tiroide	350
10.3.1	Sintesi, secrezione e trasporto degli ormoni tiroidei	350
10.3.2	Recettori nucleari per la T ₃	354
10.3.3	Effetti non genomici degli ormoni tiroidei	355
10.3.4	Cellule C della tiroide	355
10.3.5	Paratiroidi	356
10.4	Ghiandole surrenali	356
10.4.1	Ormoni mineralcorticoidi	357
10.4.2	Ormoni glucocorticoidi	358
10.4.3	Androgeni di origine surrenalica	359
10.5	Epifisi	359
10.6	Pancreas endocrino	359
10.6.1	Insulina	360
10.6.2	Glucagone	362
10.7	Segnali endocrini derivanti da altri organi	364
10.7.1	Intestino	364
10.7.2	Rene	364
10.7.3	Cuore	364
10.7.4	Timo	364
10.7.5	Tessuto adiposo bianco	364
Capitolo 11	Sistemi riproduttivi	366
11.1	Sistema riproduttivo maschile	366
11.1.1	Gonadi maschili	366
11.1.2	Spermatogenesi	368
11.1.3	Dotti e ghiandole accessorie	371
11.1.4	Controllo endocrino della funzione testicolare	371
11.1.5	Funzione endocrina delle gonadi maschili	373
11.1.6	Erezione ed ejaculazione	373
11.2	Sistema riproduttivo femminile	374
11.2.1	Gonadi femminili e organi accessori	374
11.2.2	Oogenesi	376
11.2.3	Ciclo ovarico	377
11.2.4	Regolazione dell'attività ovarica	380
11.2.5	Ciclo uterino	381
11.2.6	Secrezione di muco nella cervice uterina	382
11.2.7	Gravidanza	382
BOX 11-1	Caratteristiche dello sperma: normalità e patologia	370
BOX 11-2	Fecondazione assistita	384

Capitolo 12	Sistema cardiovascolare	393
12.1	Elettrofisiologia cardiaca	397
12.1.1	Potenziali d'azione cardiaci	397
12.1.2	Refrattarietà	400
12.1.3	Accoppiamento eccitazione-contrazione	400
12.1.4	Elettrocardiogramma	401
12.2	Meccanica cardiaca e ciclo cardiaco	405
12.2.1	Toni cardiaci	405
12.2.2	Gittata cardiaca	407
12.3	Regolazione del cuore	408
12.3.1	Regolazione intrinseca: meccanismo di Frank-Starling	408
12.3.2	Relazione pressione-volume e lavoro del cuore	409
12.3.3	Controllo neuro-ormonale del cuore	410
12.4	Circolazione	412
12.4.1	Emodinamica	413
12.4.2	Arterie e arteriole	416
12.4.3	Capillari	418
12.4.4	Venule e vene	420
12.4.5	Compliance	421
12.4.6	Pressione arteriosa e suo controllo	422
Capitolo 13	Sistema respiratorio	429
13.1	Descrizione anatomica	429
13.1.1	Polmoni	433
13.2	Meccanica respiratoria e ventilazione polmonare	434
13.2.1	Pressioni	437
13.2.2	Surfactante	438
13.2.3	Compliance polmonare	438
13.2.4	Resistenza nelle vie aeree	439
13.2.5	Ventilazione polmonare e ventilazione alveolare	440
13.3	Scambi alveolari	441
13.3.1	Diffusione dei gas respiratori	442
13.3.2	Accoppiamento tra flusso ematico e ventilazione alveolare	442
13.4	Trasporto di O ₂ nel sangue	444
13.4.1	Emoglobina	444
13.5	Trasporto di CO ₂ nel sangue	447
13.6	Controllo nervoso dell'attività respiratoria	448
13.7	Controllo chimico dell'attività respiratoria	451
13.8	Funzioni non respiratorie dei polmoni	452
13.9	Funzione respiratoria e equilibrio acido-base	453
BOX 13-1	Ginnastica respiratoria	449

Capitolo 14	Sistema urinario	455
14.1	Omeostasi idrico-elettrolitica	455
14.1.1	Bilancio idrico	455
14.1.2	Bilancio salino	457
14.2	Organizzazione anatomica dei reni e del sistema urinario	458
14.2.1	Funzioni renali	458
14.2.2	Struttura anatomica del rene e del sistema urinario	459
14.2.3	Unità funzionale del rene: il nefrone	459
14.2.4	Sistema vascolare del rene	461
14.3	Fisiologia renale	461
14.3.1	Filtrazione, riassorbimento e secrezione: le tre principali attività del nefrone	461
14.3.2	Regolazione del volume e dell'osmolarità del filtrato	462
14.3.3	Filtrazione	463
14.3.4	Riassorbimento tubulare	469
14.3.5	Secrezione tubulare	478
14.3.6	Escrezione	479
14.3.7	Clearance renale	479
14.3.8	Minzione	481
14.3.9	Regolazione ormonale del riassorbimento del Na ⁺	482
14.3.10	Regolazione ormonale del riassorbimento di acqua	486
14.3.11	Regolazione dell'equilibrio acido-base	492
14.3.12	Altre regolazioni renali	497
BOX 14-1	Come eseguire un esame qualitativo e quantitativo degli elementi che compongono l'ultrafiltrato	464
BOX 14-2	Tecniche di indagine di riassorbimento tubulare	471
BOX 14-3	Meccanismi di moltiplicazione controcorrente	475
Capitolo 15	Sistema gastrointestinale	499
15.1	Descrizione anatomica	500
15.1.1	Struttura del canale digerente	502
15.1.2	Innervazione del tubo gastroenterico	504
15.1.3	Ormoni gastrointestinali	506
15.1.4	Circolo splanchnico	506
15.1.5	Circolo linfatico e sistema immunitario	507
15.1.6	Ghiandole accessorie	507
15.2	Funzioni generali del sistema gastrointestinale	510
15.2.1	Motilità	510
15.2.2	Secrezione	512
15.2.3	Digestione	515
15.2.4	Assorbimento	518

15.3	Controllo delle funzioni gastrointestinali	523
15.3.1	Controllo nervoso	523
15.3.2	Controllo ormonale	524
15.4	Sistema gastrointestinale e omeostasi del sistema immunitario	527
15.4.1	Induzione della risposta immunitaria e della tolleranza	528
15.4.2	Microbiota intestinale e modulazione delle funzioni del sistema gastrointestinale	529
BOX 15-1	Differenze tra i sessi nella fisiologia del sistema gastrointestinale	500
BOX 15-2	Intolleranza al lattosio	521
BOX 15-3	Celiachia	528

Capitolo 16 Metabolismo energetico e termoregolazione..... 531

16.1	Metabolismo e bilancio energetico	531
16.1.1	Fase di assorbimento	531
16.1.2	Fase di post-assorbimento	533
16.1.3	Controllo del metabolismo nelle fasi di assorbimento e post-assorbimento	534
16.1.4	Bilancio energetico	540
16.2	Termoregolazione	544
16.2.1	Meccanismi di perdita o guadagno di calore	545
16.2.2	Regolazione riflessa della temperatura corporea	545
BOX 16-1	Diabete mellito	538
BOX 16-2	Variazioni del "set point" ipotalamico	546

Capitolo 17 Sangue e immunità..... 550

17.1	Funzioni del sangue	550
17.2	Componenti del sangue	551
17.2.1	Plasma	551
17.2.2	Elementi corpuscolati del sangue	555
17.3	Emostasi	566
17.3.1	Vasocostrizione	567
17.3.2	Formazione del tappo piastrinico	567
17.3.3	Formazione del coagulo	568
17.3.4	Dissoluzione del coagulo	570
17.4	Anticoagulanti	571
17.5	Anomalie dell'emostasi	572

17.6 Immunità	573
17.6.1 Immunità innata.....	573
17.6.2 Immunità acquisita	576
17.6.3 Rigetto dei trapianti	584
BOX 17-1 Vaccini.....	581

Indice analitico	I-1
-------------------------------	-----

Capitolo 3

Trasduzione dei segnali chimici

Anche nel più semplice degli organismi, le cellule scambiano continuamente tra loro *segnali chimici*, costituiti da molecole che esercitano una profonda azione regolatrice di quasi tutte le funzioni, da quelle basilari quali la crescita, il metabolismo, la moltiplicazione e il differenziamento, fino a quelle specializzate che si manifestano nei vari apparati degli organismi più evoluti.

Ogni cellula infatti, almeno potenzialmente, è capace di elaborare e di liberare uno o più *messaggeri chimici*, che le permettono di comunicare con altre cellule. Queste molecole “messaggere”, dette genericamente *ligandi*, possono essere di natura chimica molto diversa (peptidica, lipidica, steroidea o persino inorganica), ma sono sempre particolarmente reattive perché debbono esplicare la loro azione a concentrazioni bassissime.

D'altra parte, per poter ricevere e interpretare i segnali chimici, ogni cellula è dotata di un caratteristico corredo di *recettori*: molecole capaci di rilevare con altissima specificità l'arrivo di un messaggero extracellulare e di innescare, in modo programmato e caratteristico, la risposta richiesta. Ogni ligando raggiunge un gran numero di tipi cellulari diversi, ma ottiene una risposta solo dalle proprie *cellule bersaglio*: quelle dotate di recettori chimici specifici per tale ligando.

Con il termine *trasduzione del segnale* si intende la successione di eventi che, a partire dall'interazione del messaggero con il proprio recettore, modificano una o più funzioni di una cellula bersaglio. Le vie di trasduzione del segnale sono certamente complesse, tuttavia il loro numero è largamente inferiore a quello dei ligandi (ormoni, neurotrasmettitori, fattori di crescita, ecc.) aventi carattere di messaggeri extracellulari.

3.1 Recettori cellulari

I recettori chimici sono per così dire i sensori dei messaggeri extracellulari. Essi sono sempre *molecole proteiche*, foggiate in modo da legare con *altissima affinità* quelle dei messaggeri, che infatti sono chiamati genericamente *ligandi*. Si tratta di legami relativamente *labili* (ponti idrogeno, legami idrofobici, forze di van der Waals), quindi facilmente *reversibili*: una condizione necessaria affinché la risposta delle cellule bersaglio possa seguire, senza ritardi, le fluttuazioni temporali dell'arrivo dei messaggeri.

Si distinguono perciò (**Figura 3-1**):

- 1) recettori *intracellulari*, ubicati nel citoplasma o nel nucleo, accessibili soltanto ai messaggeri extracellulari *liposolubili* che possono superare la membrana plasmatica. Agiscono regolando i processi di trascrizione genica che presiedono alla sintesi di nuove proteine (strutturali o enzimatiche), quindi modificano le funzioni delle cellule bersaglio sotto molteplici aspetti;
- 2) recettori *membranali*, detti anche *di superficie* perché ubicati nella membrana plasmatica; questi sono riservati ai ligandi *idrosolubili* i quali non possono superare la membrana della cellula bersaglio. Il gruppo dei recettori di superficie comprende la maggior parte dei recettori chimici. Questi si suddividono in tre classi:
 - a) recettori *ionotropici* i quali, attivati dal ligando, determinano un flusso ionico attraverso la membrana;
 - b) recettori *metabotropici*, cosiddetti perché la loro attivazione apre la strada al vasto mondo del biochimismo endocellulare;
 - c) *proteine adesive* della superficie cellulare (*CAM*, da *Cell Adhesion Molecules*).

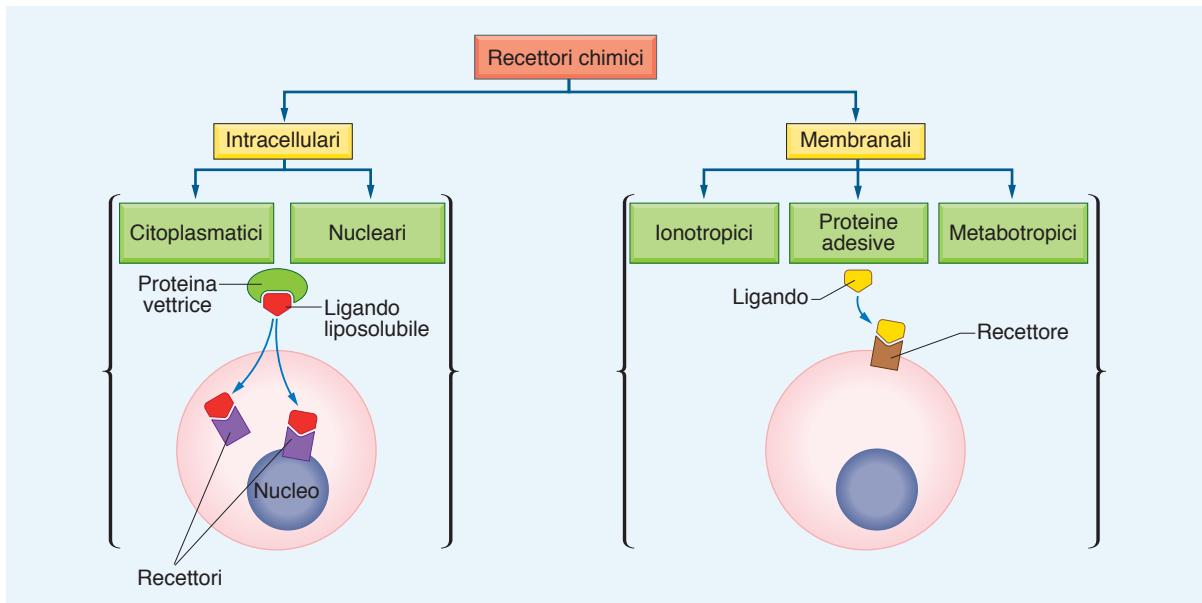


FIGURA 3-1 Classificazione dei recettori chimici. Si noti che i ligandi attivi sui recettori intracellulari non si trovano in forma libera nell'ambiente extracellulare, ma sono legati a *vettori* proteici da cui si dissociano prima di entrarvi.

3.1.1 Recettori intracellulari

I ligandi liposolubili sono veicolati fino alle cellule bersaglio dai liquidi circolanti (sangue, emolinfra), legati a speciali *proteine vetrice* per formare complessi idrofili. Per raggiungere i recettori intracellulari, le molecole liposolubili vengono separate dalla proteina vetrice e attraversano la membrana della cellula bersaglio in forma idrofobica.

Che si trovino nel citoplasma o nel nucleo, i recettori intracellulari, una volta che siano stati attivati dallo specifico ligando, *accedono al DNA nucleare*, sul quale operano come *fattori di trascrizione*. Esistono infatti facilitano o inibiscono, a seconda dei casi, la trascrizione di particolari geni bersaglio, quindi la *sintesi di nuove proteine*, sia strutturali che enzimatiche. Regolando l'espressione dell'informazione genica, essi possono modificare le funzioni vitali in tutti i loro aspetti e perfino cambiare profondamente (soprattutto nella vita fetale) il fenotipo della cellula bersaglio.

La classe dei *recettori intracellulari* comprende proteine che presentano forti analogie strutturali e funzionali, tanto da far ritenere che i geni che le codificano si siano evoluti da un gene ancestrale comune. Si distinguono:

- recettori citosolici (del tipo I)*, specifici per gli *ormoni della corteccia surrenale*, ad es. il *recettore CORT* per il *cortisol* e il *recettore ALDO* per l'*aldosterone*;
- recettori nucleari (del tipo II)*, che comprendono i recettori per gli *ormoni sessuali* (androgeni, estrogeni e progesterone), per gli *ormoni tiroidei*, per le vitamine D ed A (le vitamine liposolubili) e per l'*acido retinoico*, un derivato della vitamina A che interviene in vario modo nel differenziamento cellulare.

La molecola dei recettori intracellulari comprende tre domini fondamentali (**Figura 3-2/A**):

- 1) un *dominio recettoriale* (dominio di legame al ligando) lipofilo, situato al lato C-terminale della catena polipeptidica e predisposto per il legame con un particolare ligando;
- 2) un breve *dominio effettore* (dominio di legame al DNA, ricco di zinco), che occupa la parte centrale della catena polipeptidica. Esso è strutturato in modo da riconoscere la particolare sequenza di DNA nucleare la cui trascrizione dev'essere facilitata o inibita;
- 3) un *dominio regolatore* (idrofilo), tramite il quale può essere modificata l'affinità del recettore per il ligando e dove può agire, se richiesto, il segnale che i recettori si uniscono in dimeri.

Le molecole dei recettori intracellulari, in assenza del legame con l'ormone, restano inattive perché vincolate ad un *complesso inibitore*. Quando la molecola ormonale si combina con il dominio recettoriale (**Figura 3-2/B**), il complesso inibitore si distacca e ciò attiva il recettore, rendendo disponibili nel dominio effettore i siti di legame per il DNA o permettendo la traslocazione del recettore dal citoplasma al nucleo. Il complesso recettore-ormone si lega allora, a specifiche sequenze di DNA denominate

FIGURA 3-2 A:
Successione di domini nella catena polipeptidica dei recettori intracellulari.
B: Attivazione di un recettore intracellulare citoplasmatico dotato del complesso inibitore Hsp90.

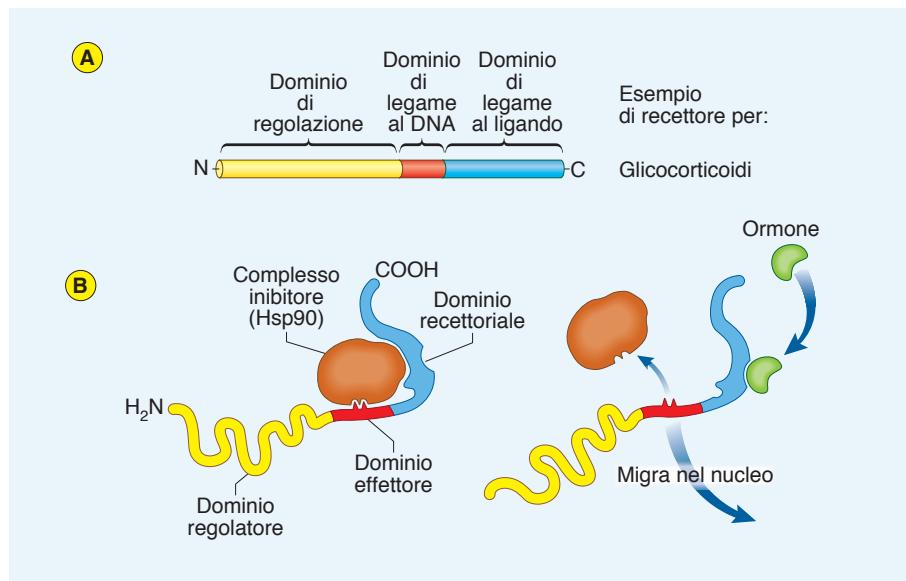
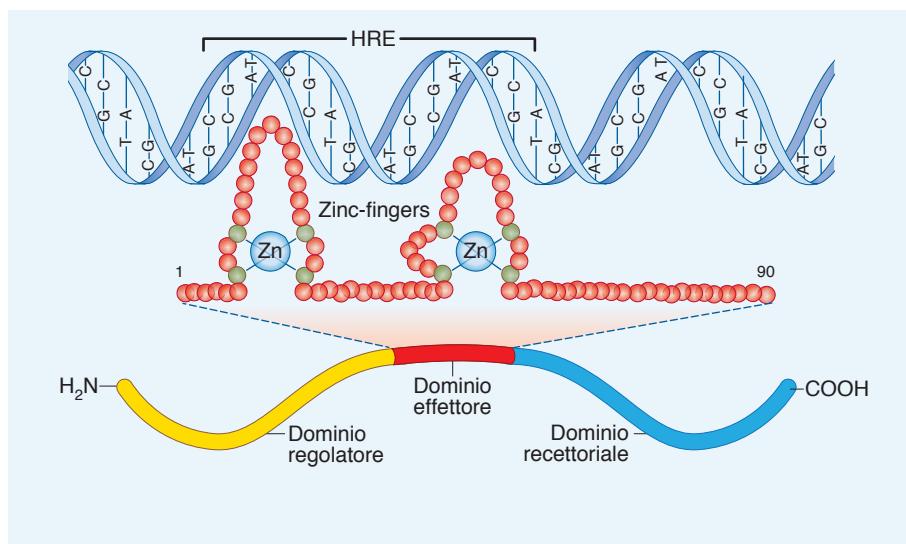


FIGURA 3-3 Le zinc-fingers sono formate, nel dominio effettore dei recettori intracellulari, dal legame tra un atomo di Zn e 4 cisteine (o 2 cisteine e 2 istidine). Le zinc-fingers riconoscono, nella doppia elica di DNA, l'elemento di risposta all'ormone (HRE).



elementi di risposta all'ormone (HRE: Hormone Responsive Elements). Sebbene esistano diversità tra i diversi ormoni, gli HRE risiedono sempre nella *regione promoter*, quindi *a monte* del gene che presiede alla sintesi della proteina richiesta dal messaggio ormonale.

Come mostra la **Figura 3-3**, l'esatto accoppiamento tra ogni recettore attivato dal suo ligando e l'elemento di risposta nel DNA è facilitato dalla presenza, nel suo dominio effettore, di almeno un "motivo" nel quale è presente una stretta ripiegatura, creata da un atomo di Zn legato a 4 residui di cisteina (o una coppia di cisteine e una coppia di istidine). Le ripiegature, per il loro aspetto, sono denominate *dita di zinco* (zinc-fingers) e possono insinuarsi nel solco della doppia elica di DNA in modo da raggiungere le basi nucleotidiche che costituiscono il bersaglio molecolare di ciascun tipo di recettore. Infatti, a ogni dito di zinco del recettore fa riscontro, nell'elemento di risposta, una particolare *sequenza di consenso* formata dalla successione di 6 basi caratteristiche; se il recettore ha molte "dita", le sequenze di consenso non verranno riconosciute solo per il loro *codice*, ma anche per la loro *distanza* e per il loro *orientamento* nella doppia elica.

La maggior parte dei recettori intracellulari, per poter agire sugli elementi di risposta, non solo deve essere attivata dal ligando, ma deve anche *accoppiarsi* per formare dei *dimeri*. Molto spesso si tratta di *omodimeri*, ma si conoscono anche *eterodimeri*, ad esempio tra un recettore per un ormone tiroideo ed un recettore per l'acido retinoico. È evidente che nel primo caso l'espressione dell'informazione genica sarà regolata *un solo ligando*; se invece gli elementi di risposta sono predisposti a legare i recettori nella forma di eterodimeri, l'azione di un ligando sarà condizionata dalla presenza dell'altro, il quale eserciterà su di esso un'*azione permissiva*.

Le risposte delle cellule bersaglio all'attivazione dei recettori intracellulari si sviluppano spesso in due fasi successive: una *risposta primaria*, che si manifesta nel giro di 20-30 minuti e consiste nella

trascrizione di un numero ristretto di geni, ed una *risposta secondaria o ritardata*, che consiste nell'induzione (o nella repressione) della trascrizione di molti (a volte moltissimi) geni da parte dei prodotti dalla risposta primaria. In tal modo, esplicando un'azione *moltiplicativa* della trascrizione, la piccola molecola dell'ormone intracellulare è in grado di modificare *molto profondamente* il quadro dell'espressione genica della cellula bersaglio.

3.1.2 Recettori di membrana

Sono moltissimi i ligandi (es. i neurotrasmettitori sinaptici, tutti gli ormoni proteici, molti fattori di crescita) che esplicano la loro azione legandosi a questi recettori costituiti da *glicoproteine intrinseche* della membrana plasmatica delle cellule bersaglio. Per poter svolgere la propria funzione recettoriale e promotrice della risposta cellulare, la molecola di un recettore membranale deve comprendere almeno due domini:

- un *dominio recettoriale*, che presenta uno o più siti di legame per la molecola-segnale;
- un *dominio effettore*, il quale, attivato dalla formazione del complesso ligando-recettore, innesca la risposta cellulare. Ciò comporta una modifica strutturale della molecola del recettore di tipo *allosterico*.

Come già indicato nello schema in Figura 3-1, esistono tre classi di recettori membranali i quali, oltre che per la struttura molecolare, differiscono per il modo con cui inducono la risposta cellulare:

- la classe dei *recettori ionotropici* o *recettori-canaletti* (**Figura 3-4/A**). Questi recettori, quando sono attivati dal ligando extracellulare, aprono nella loro molecola un condotto transmembranario che consente il transito di ioni, determinando una *pronta variazione del potenziale* di membrana; essi appartengono quindi alla classe dei *canali ionici chemio-dipendenti*. La risposta della cellula bersaglio all'attivazione di questi recettori può esaurirsi in un semplice *messaggio elettrico* oppure, quando è associata all'ingresso nella cellula di ioni Ca^{2+} , può consistere in uno o più dei numerosi *processi intracellulari* Ca^{2+} -dipendenti elencati in Tabella 3-2;
- la classe dei *recettori metabotropici* (**Figura 3-4/B**). Questi sono capaci di dare inizio, direttamente o indirettamente, a catene di attivazioni enzimatiche, che alla fine producono la risposta della cellula bersaglio; il ventaglio delle possibilità, ivi compresa la *regolazione della trascrizione genica*, è veramente ampiissimo. Come anticipato in Figura 3-4/B, i recettori metabotropici comprendono due famiglie principali: i *recettori a 7 domini transmembranari* e i *recettori operanti per via enzimatica*. Dal confronto tra recettori ionotropici e metabotropici appare subito evidente che i primi, per la semplicità del loro meccanismo, sono più *veloci e pronti* nell'evocare la risposta della cellula bersaglio, la quale però si diversifica solo quando mutano il ligando e il rispettivo recettore. Molto più ampia è invece la *versatilità operativa* dei recettori delle altre due classi, nelle quali la facoltà di dirigere la trasduzione del segnale verso un *ampio ventaglio di bersagli molecolari* fa sì che anche l'attivazione di un solo tipo di recettore possa evocare *risposte molto differenziate* e adeguate alle mutevoli richieste della vita cellulare;
- la classe delle *proteine adesive* (comunemente dette *CAM*). Si tratta di vari tipi di proteine presenti sulla superficie della cellula, frammiste al complesso molecolare del glicocalice, che hanno il compito di stabilire e regolare l'adesione delle cellule alla matrice extracellulare e delle cellule tra di loro. Le CAM sono tutte *glicoproteine*, dotate di un *singolo segmento transmembranario* interposto tra un dominio extracellulare più o meno sviluppato e un *dominio intracellulare deputato ad integrare con il citoscheletro*. Molto note sono le CAM che permettono l'adesione dei globuli bianchi

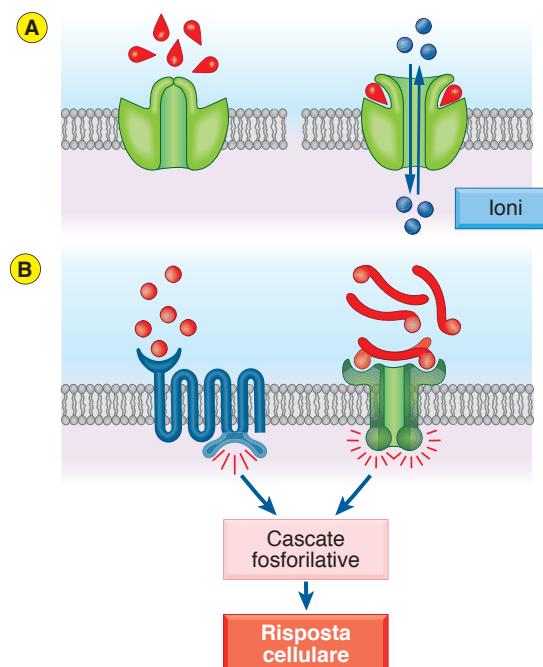


FIGURA 3-4 Rappresentazione schematica delle due principali classi di recettori membranali e del loro prevalente modo di operare. **A:** Recettori ionotropici. **B:** Recettori metabotropici, comprendenti recettori a 7 domini transmembranari (a sinistra) e recettori operanti per via enzimatica (a destra).

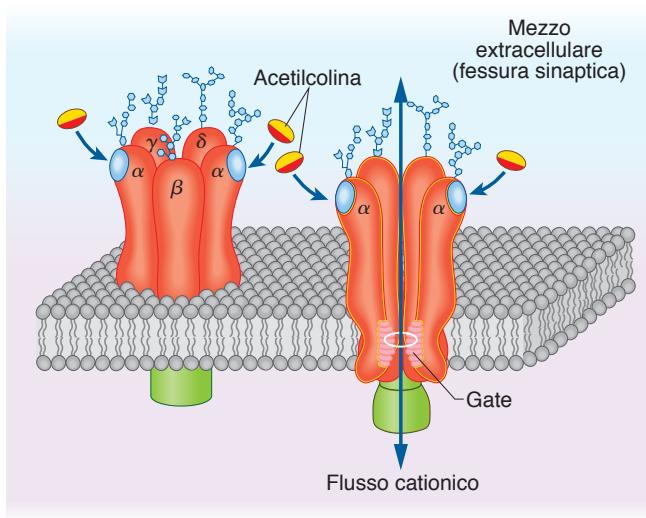


FIGURA 3-5 Organizzazione molecolare del recettore-canale nicotinico per l'acetilcolina.

determinando così una variazione del potenziale di membrana.

Tipici recettori-canale si ritrovano nelle *sinapsi chimiche* delle cellule nervose e muscolari, dove sono attivati dai rispettivi neurotrasmettitori. I tre tipi di recettori-canale meglio conosciuti sono:

- i *recettori per l'acetilcolina di tipo nicotinico* (**Figura 3-5**), alla cui attivazione è affidata la trasmissione sinaptica nei muscoli scheletrici, nelle sinapsi gangliari del sistema nervoso vegetativo nonché in alcune sinapsi interneuroniche del sistema nervoso centrale. Il canale ionico che essi costituiscono è relativamente poco selettivo, perché percorribile dalla maggior parte dei cationi (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) presenti nei liquidi fisiologici. Sono i recettori di cui è nota da maggior tempo la struttura molecolare;
- i *recettori per l'acido glutammico*, che pure mediano la trasmissione in numerosissime sinapsi interneuroniche eccitatorie dei centri encefalici e anche in molte sinapsi citoneurali degli organi di senso. La struttura molecolare di questi recettori, che si presentano in tipi diversi (NMDA, AMPA, kainato), è meno conosciuta;
- i *recettori per l'acido γ-aminobutirrico (GABA)*, che invece operano in sinapsi interneuroniche inhibitorie del sistema nervoso centrale e nelle sinapsi neuromuscolari di certi invertebrati. Anche i recettori del GABA si presentano in tipi diversi, di cui uno solo (il GABA_A) ha carattere di canale ionico selettivamente permeabile agli ioni Cl^- . L'elenco dei recettori-canale si completa ricordando, oltre al *recettore per la glicina*, il recettore ionotropico per la serotonina e per le purine.

Recettori a 7 domini transmembranari (GPCR: recettori accoppiati a proteine G trimeriche).

Si tratta di una grande classe di proteine intrinseche della membrana plasmatica, che comprende *molti centinaia* di membri. La loro larga diffusione nella membrana di tutte le cellule è in accordo con la capacità che essi hanno di attivare (o di inibire) una grande varietà di processi intracellulari.

La sequenza di eventi intracellulari che fa seguito all'attivazione di questi recettori inizia con la produzione di un *secondo messaggero* e prosegue con l'attivazione seriale di una catena di proteine enzimatiche denominate globalmente *proteine-segnale*, in quanto vetrifici di un segnale destinato alle proteine effettive della risposta cellulare, denominate a loro volta *proteine-bersaglio*.

La sequenza può essere così riassunta (**Figura 3-6**):

- il recettore (R), attivato dal ligando extracellulare, comunica il segnale ad una *proteina G trimerica* (G); questa, operando come una "navetta", trasferisce l'attivazione all'enzima (E) produttore del secondo messaggero. Nel più comune dei casi, l'enzima su cui agisce la proteina G trimerica è l'*adenilato ciclasi* e il secondo messaggero che viene prodotto è l'*adenosin-monofosfato ciclico (cAMP)*; spesso però l'enzima è una *fosfolipasi*, che porta alla formazione di due secondi messaggeri: l'*inositol trifosfato (IP₃)* e il *diacilglicerolo (DAG)*;
- in alcuni casi, i secondi messaggeri sono capaci di attivare *direttamente* canali ionici o di aumentare la concentrazione intracellulare degli ioni Ca^{2+} (non illustrato in Figura 3-6). Molto più frequentemente, tuttavia, essi attivano una *protein-chinasi*, che diviene capace di rendere operative (direttamente o indirettamente, ma sempre *per via fosforilativa*) le proteine-bersaglio attuatori della ri-

all'endotelio, prima fase indispensabile della extravasazione leucocitaria in risposta a stimoli infiammatori.

Recettori-canale (recettori ionotropici). La molecola di questi recettori presenta una *porzione recettrice*, esposta al lato extracellulare della membrana e dotata di uno o più *siti di legame* per la molecola del ligando, ed una *porzione effettrice*, costituita da un *canale ionico* che attraversa tutto lo spessore della membrana. Il canale possiede almeno una *gate*, che ne controlla lo stato di apertura o di chiusura, ed è provvisto di un *filtro di selettività*, che lo rende permeabile solo a determinate specie ioniche. Lo stato (aperto o chiuso) in cui viene portato il recettore-canale dal legame con il messaggero extracellulare ammette o preclude il transito degli ioni per esso specifici,

sposta cellulare. In alcuni casi l'evento di fosforilazione inibisce la proteina-bersaglio.

Le *protein-chinasi* costituiscono un'ampia famiglia di *proteine fosforilanti*, destinate primariamente a regolare l'attività delle proteine-bersaglio attuatorie delle varie risposte cellulari. Le più note protein-chinasi sono: la *protein-chinasi A* (PKA), la *protein-chinasi C* (PKC), la *protein-chinasi G* (PKG), nonché le protein-chinasi Ca^{2+} /*calmodulina*-dipendenti (CaM-chinasi). Della loro funzione si parlerà adeguatamente in successivi paragrafi.

Tra i ligandi che attivano recettori accoppiati a proteine G trimeriche figurano numerosi *ormoni* (es. l'adrenalina e l'ormone paratiroideo), vari *neurotrasmettitori* (es. la noradrenalina, la dopamina e la serotonina, oltre all'acetilcolina ed all'acido glutammico), molti *fattori locali* (es. l'istamina), i *cannabinoidi*, gli *oppioidi*, nonché, nell'ambito sensoriale, le *sostanze olfattive e gustative* e gli *stimoli luminosi*, tramite il recettore *rodopsina*.

Attivabili da uno stesso ligando, possono esistere numerosi sottotipi dello stesso recettore, distinguibili farmacologicamente. Sono noti, ad esempio, almeno 9 recettori per l'adrenalina e almeno 5 recettori muscarinici per l'acetilcolina.

Alla grande diversificazione funzionale dei recettori di questa classe fa riscontro una sorprendente *unitarietà strutturale* della loro molecola, che infatti è costituita da una sola catena polipeptidica a 7 segmenti transmembranari, da cui la denominazione alternativa di *recettori a 7 segmenti transmembranari* oppure, in modo più immaginifico, di *recettori serpentine* ("a serpentina").

Struttura molecolare dei recettori a 7 segmenti transmembranari. I 7 segmenti transmembranari dei recettori serpentine (ognuno di 22-28 aminoacidi) sono connessi da 6 ansa: 3 extracellulari e 3 intracellulari (**Figura 3-7**); la terza ansa intracellulare contiene il *dominio di interazione con la proteina G trimerica*.

L'estremità *N*-terminale della catena polipeptidica si sviluppa nell'ambiente extracellulare e contiene, oltre a diversi siti di possibile glicosilazione, il *dominio recettoriale* contenente i *siti di legame per il ligando*. L'estremità *C*-terminale si estende nel citosol e contiene diversi *siti regolatori*.

La struttura molecolare dei recettori a 7 segmenti transmembranari è largamente conservata in tutti i viventi e la si ritrova anche in molte proteine di membrana non destinate ad interagire con le proteine G trimeriche. Ne è un esempio la *batteriorodopsina*, una pompa protonica alimentata dalla luce, presente in alcune specie batteriche. Nei vertebrati, anche i *chemocettori gustativi e olfattivi* sono recettori a 7 segmenti transmembranari.

Recettori operanti per via enzimatica. Questi recettori metabotropici sono proteine membranali che presentano tutte un *dominio recettoriale*, che sporge al lato extracellulare come un'antenna, e un *dominio effettore*, che sporge al lato intracellulare; i due domini sono connessi da un singolo segmento transmembranario.

In questi recettori, a differenza di quanto accade nei recettori a 7 segmenti transmembranari, il dominio effettore ha già in sé la funzione di *enzima* e può attivare direttamente una proteina-bersaglio senza l'*intermediazione di proteine G trimeriche*. Nella maggior parte dei casi, il dominio effettore è una protein-chinasi, capace di fosforilare le proteine-bersaglio su residui di *tirosina* e i recettori vengono chiamati *recettori tirosin-chinasici* (RTK), questi sono nettamente più numerosi, tanto da essere considerati i prototipi dell'intera classe.

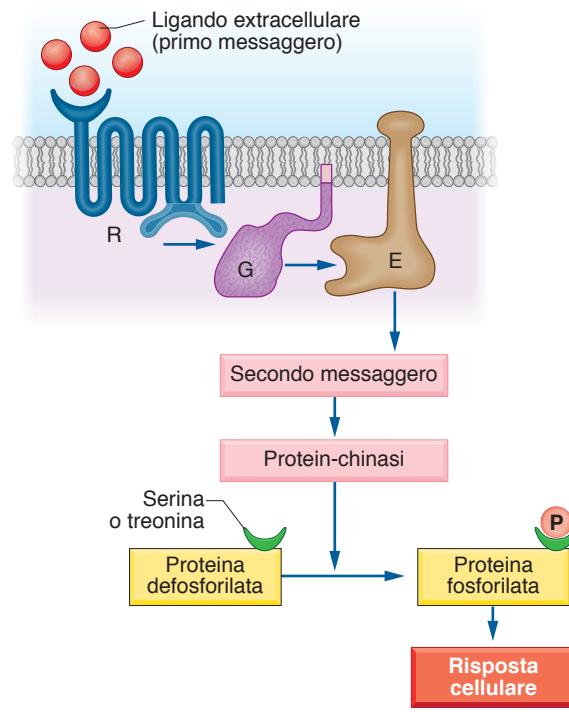


FIGURA 3-6 Schema della sequenza di eventi innescata dal legame di un ligando con un recettore (R) accoppiato a una proteina G trimerica (G). E: enzima che produce il secondo messaggero. Il secondo messaggero può entrare in vario modo nelle catene di trasduzione del segnale che portano alla risposta finale della cellula. Qui si immagina che la risposta sia sostenuta dall'attivazione di una protein-chinasi e dalla fosforilazione di una proteina-bersaglio. Si noti che il residuo aminoacidico oggetto di fosforilazione è solitamente una serina o una treonina.

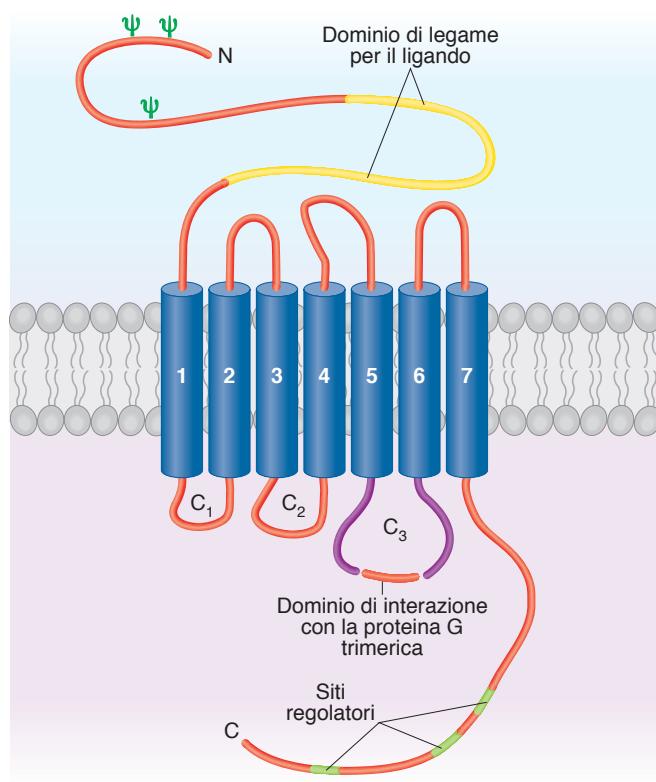
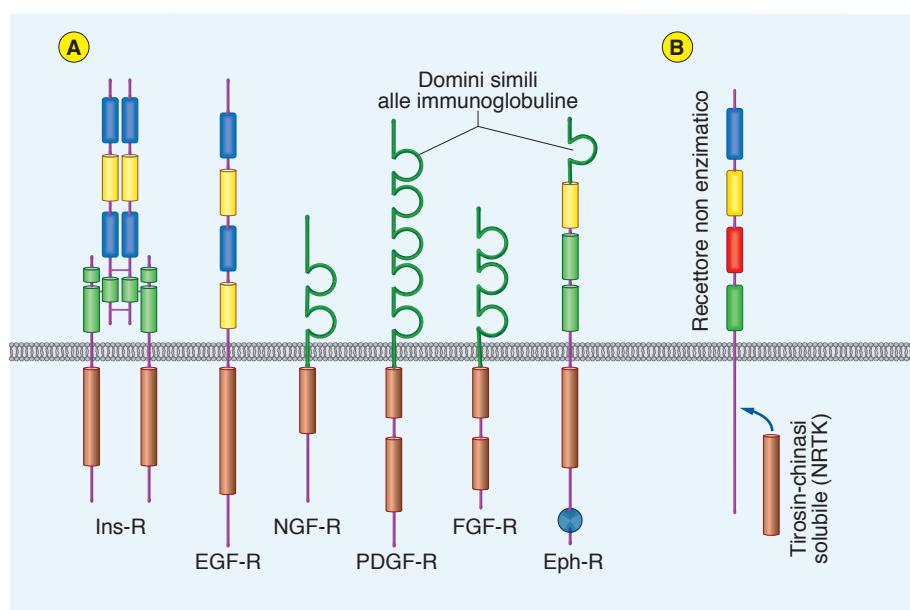


FIGURA 3-7 Rappresentazione planare di un generico recettore a 7 domini transmembranari (recettore “a serpentina”), operante attraverso una proteina G trimerica. ΨΨ: siti di possibile glicosilazione. La fosforilazione dei siti regolatori del terminale citosolico (in verde) può modificare la sensibilità del recettore.

Coerentemente con il carattere eterogeneo dei possibili ligandi, le risposte delle cellule bersaglio all’attivazione dei recettori tirosin-chinasici possono riguardare svariati aspetti delle funzioni di base della cellula, come il *metabolismo*, la *moltiplicazione*, la *crescita* e il *differenziamento*. Non deve quindi sorprendere se la mutazione di un gene codificante per un recettore tirosin-chinasico si trova spesso associata alla *trasformazione degenerativa* o anche *neoplastica* di un ceppo cellulare.

FIGURA 3-8 A: Le molecole dei recettori tirosin-chinasici sono proteine costituite da un migliaio di aminoacidi, la cui componente transmembranaria è una singola α -elica idrofobica. La struttura dei loro domini recettoriali è molto diversificata, ma i domini effettori (in marrone) hanno tutti attività tirosin-chinasica. *Ins-R*: recettore per l’insulina; *EGF-R*: recettore per il fattore di crescita dell’epidermide; *PDGF-R*: recettore per il fattore di crescita derivato dalle piastrine; *FGF-R*: recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti; *NGF-R*: recettore per il fattore di crescita nervoso; *Eph-R*: recettore per le efrine. **B:** Struttura molecolare di un generico *recettore non enzimatico*: un recettore non tirosin-chinasico, che si associa (quando è attivato) ad una tirosin-chinasina solubile.



Meno diffusi ma di grande importanza funzionale sono pure i recettori guanilato-ciclasici.

Recettori tirosin-chinasici (RTK). I recettori tirosin-chinasici costituiscono una famiglia di proteine transmembranarie suddivisa in diverse sottofamiglie, nelle quali la specificità per il rispettivo ligando è definita da vistose differenze strutturali del dominio recettoriale (**Figura 3-8/A**). La popolazione dei ligandi è molto eterogenea: vi è inclusa l’*insulina*, il notissimo ormone pancreatico, ma anche *fattori locali*, come il *fattore di crescita dell’epidermide* (EGF) o il *fattore di crescita del sistema nervoso* (NGF), e agenti dei processi infiammatori e immunitari noti con il generico nome di *citochine*.

La famiglia comprende anche non pochi *recettori non enzimatici* (o *recettori associati ad enzimi*, **Figura 3-8/B**), il cui dominio effettore non possiede di per sé un’attività tirosin-chinasica, ma può acquisirla associandosi ad una *tirosin-chinasina solubile* libera nel citosol, che dal canto suo viene detta *tirosin-chinasina non recettoriale* (NRTK). Legandosi alle code citosoliche dei recettori, queste tirosin-chinasine solubili (codificate da geni separati) ne completano la funzione, fornendo loro i siti tirosin-chinasici che li rendono funzionalmente identici ai recettori enzimatici.

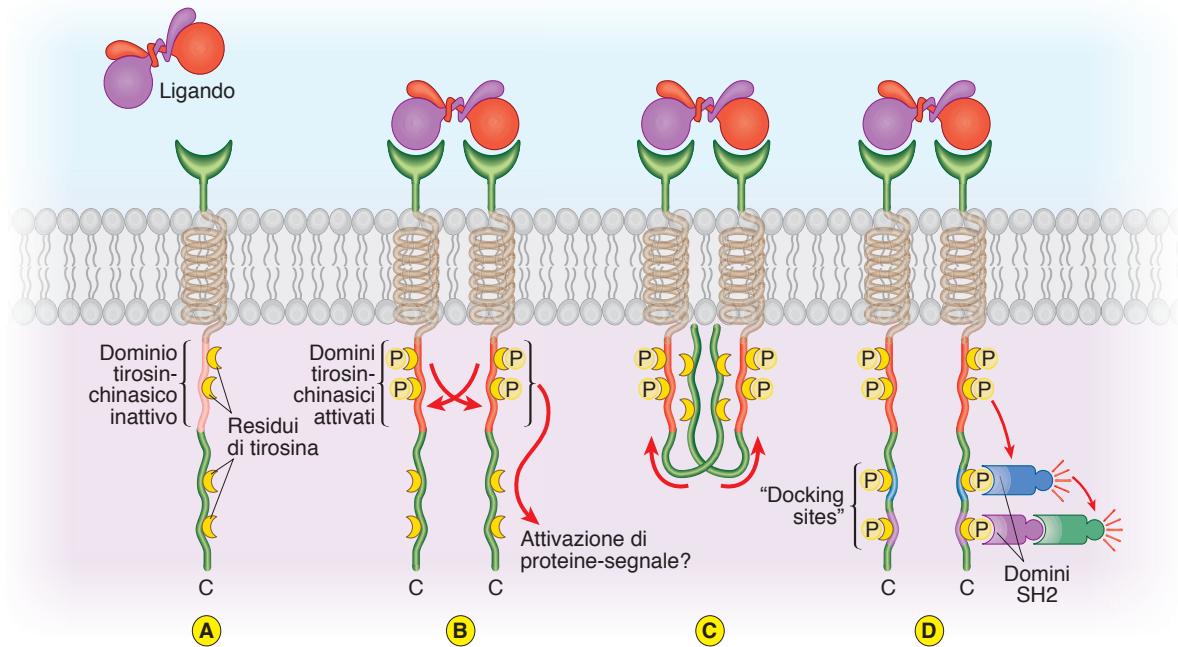


FIGURA 3-9 A: Recettore tirosin-chinasico rappresentato in forma monomerica (potrebbe essere un recettore per un fattore di crescita, ad esempio l'EGF). B: Il legame con il fattore di crescita determina la dimerizzazione e l'autofosforilazione crociata dei domini tirosin-chinasici. C: Fosforilazioni di residui tirosinici situati al di fuori dei domini tirosin-chinasici. D: Attracco ai *docking sites* di proteine-segnale dotate di un dominio SH2 e loro fosforilazione a cascata.

Caratteristica comune ai recettori tirosin-chinasici (come a tutti i recettori operanti per via enzimatica) è la necessità, per divenire operativi, di unirsi in forma di *dimeri* (*omodimeri*, **Figura 3-9**). In alcuni casi la struttura dimerica del recettore preesiste nella forma inattiva (ne è un tipico esempio il *recettore per l'insulina*), ma di regola la dimerizzazione è *indotta* dal legame del messaggero extracellulare, il quale molto spesso è esso stesso un dимерo.

La necessità della dimerizzazione si spiega perché la prima tappa dell'attivazione del dimerico consiste in una *autofosforilazione incrociata* (**Figura 3-9/B**) tra i suoi domini effettori, che si estende ben presto a residui tirosinici delle code situati al di fuori dei domini chinasici (**Figura 3-9/C**). Si creano così, su ogni coda citosolica degli RTK, 5-7 punti di attracco (*docking sites*) per altrettante proteine-segnale fosforilabili, caratterizzate dal possedere un particolare dominio di ancoraggio denominato *SH2* (*Src homology domain*). Molte di queste proteine sono anch'esse enzimi (fosfatasi, fosfolipasi o anche tirosin-chinasici), che dopo l'attracco vengono fosforilati, o dai domini chinasici degli RTK o da una tirosin-chinasici già legata ai *docking sites*. Altre non sono enzimi (**Figura 3-9/D**), ma *proteine adattatrici* (*adapters*) che consentono l'attracco ad enzimi destinati ad essere fosforilati dagli RTK pur non essendo dotati di un dominio SH2.

Volendo dare un'interpretazione finalistica alla complessità operativa dei recettori tirosin-chinasici, essa sembra tesa ad aumentare sia la velocità che la precisione in una catena di fosforilazioni multiple. Infatti, l'ordinamento lineare delle code citosoliche dei recettori permette di predisporre precise sequenze di proteine-segnale, che verranno attivate *tutte assieme in un colpo solo*, come se fossero già pronte e *disponibili in uno scaffale*.

Tra i numerosi ligandi che operano tramite recettori tirosin-chinasici, ricordiamo anzitutto l'insulina, la prolattina e l'ormone della crescita, ma anche i fattori di crescita (IGF1, IGF2, NGF, ecc.).

Recettori guanilato ciclassici (guanilato ciclasi particolate o pGC). Si tratta di una famiglia di recettori operanti per una via enzimatica del tutto particolare. Il loro dominio catalitico, infatti, anziché essere una protein-chinasici (o una protein-fosfatasi), è una *ciclassi* che produce il *guanosin-monofosfato circolico* (*cGMP*), l'unico secondo messaggero che non proviene dalla via delle proteine G. Anche nella forma inattiva, le molecole dei recettori guanilato ciclassici sono costituite da due unità molecolari identiche (si tratta quindi di *omodimeri*), affiancate nella membrana plasmatica e unite da un vincolo situato nella porzione citosolica della loro catena polipeptidica (**Figura 3-10/A**).

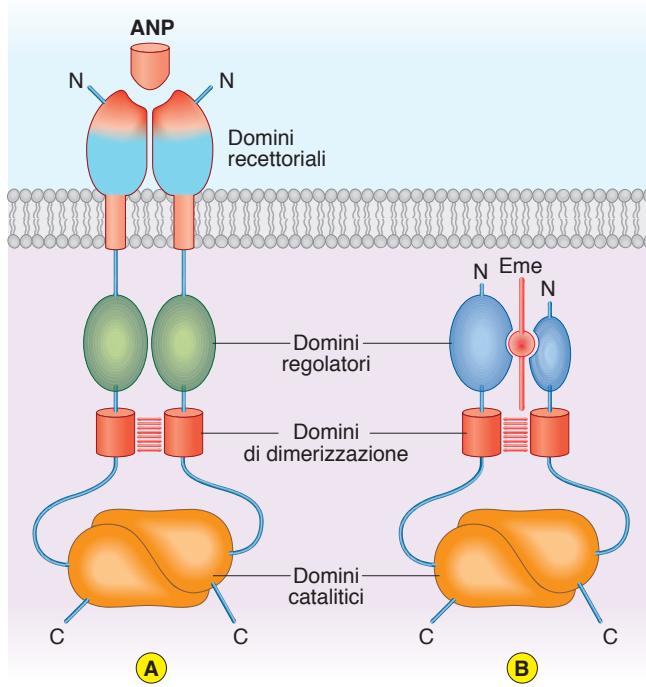


FIGURA 3-10 Organizzazione molecolare delle guanilato ciclasi membranari o particolari (**A**) e delle guanilato ciclasi citosoliche o solubili (**B**). ANP: peptide natriuretico atriale.

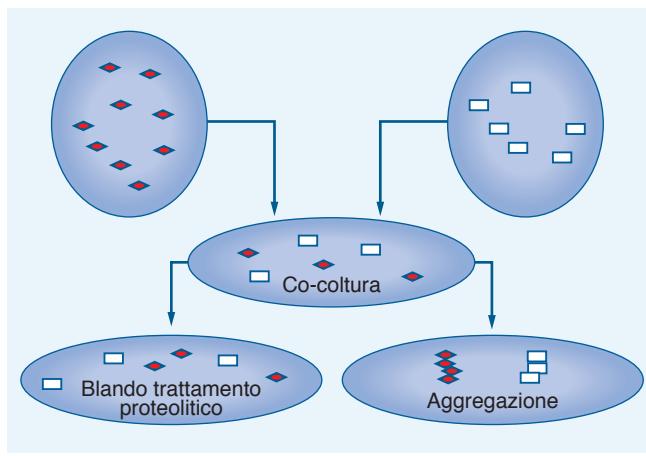


FIGURA 3-11 Un basso trattamento proteolitico impedisce alle cellule in coltura di riconoscere come appartenenti ad uno stesso tessuto.

resi conto che per garantire l'integrità dei tessuti, oltre ai legami cellula-cellula, sono anche necessarie interazioni sia con la *matrice extracellulare* che con il *citoscheletro*.

Si tratta di molecole proteiche costituite da tre domini (**Figura 3-12**): un dominio intracellulare, che interagisce con il citoscheletro, un dominio transmembranario e un dominio extracellulare.

Le CAM vengono classificate in cinque principali superfamiglie, suddivisibili in due classi:

- CAM le cui proprietà adesive sono *indipendenti dalla concentrazione del Ca²⁺*: le *immunoglobuline* e le meno note *addressine*;
- CAM *Ca²⁺-dipendenti*: *selettine*, *integrine* e *caderine*.

CAM della superfamiglia delle immunoglobuline (IgSF-CAM). Queste glicoproteine adesive (**Figura 3-12/A**) sono caratterizzate da un numero variabile di *anse*, stabilizzate da *ponti disolfuro*, omologhe ai *loops* delle immunoglobuline plasmatiche che vengono chiamate *anticorpi*. Nel mezzo extracellulare, formano raramente legami con altre immunoglobuline presenti sulla superficie di un'altra cellula

Guanilato ciclasi solubili (sGC). Oltre ai *recettori* guanilato ciclasici (detti anche *guanilato ciclasi particolari* o *pG* perché visibili al microscopio elettronico), molte cellule possono esprimere una seconda forma (*citosolica*) di enzimi guanilato ciclasici: le *guanilato ciclasi solubili*.

Le molecole delle guanilato ciclasi citosoliche o solubili (**Figura 3-10/B**) mancano dei domini recettoriali e dei segmenti transmembranari, per cui potrebbero essere definite *guanilato ciclasi non recettoriali*.

Le sGC hanno la caratteristica di contenere, legato nel loro dominio regolatore, un *emeferroso*; grazie a questo gruppo prostetico, esse possono venire attivate dal messaggero gassoso *monossido di azoto* (NO), il quale può raggiungere le sGC diffondendo attraverso la membrana cellulare. Nello stesso sito si può legare anche il *monossido di carbonio* (CO), che tuttavia attiva le sGC meno potentemente del NO.

Molecole di adesione (CAM: Cell Adhesion Molecules). Questi recettori di superficie, il cui numero va aumentando con il progredire delle conoscenze, entrano in gioco in molti e delicati processi: dal differenziamento cellulare al moto ameboide, dalla riparazione delle lesioni tissutali alle risposte immunitarie, fino a giungere al problema dell'impianto delle *metastasi tumorali*. Può essere utile ricordare che l'importanza delle CAM è risultata evidente fin dai primi esperimenti di *aggregazione cellulare*, che hanno evidenziato la straordinaria capacità delle cellule di un certo tessuto di *riconoscersi*, formando agglomerati cellulari specifici, una capacità che scompare se nel mezzo di coltura è presente un agente proteolitico (**Figura 3-11**). Questo risultato ha permesso di capire che il riconoscimento richiede l'interazione tra proteine e lo studio di tali proteine ha permesso di identificare i recettori che mediano l'adesione tra cellule. Ci si è poi

(legami *omofilici*), ma tendono piuttosto a stabilire legami *eterofilici*, cioè con CAM di tipo diverso, tipicamente con *integrine*.

La superfamiglia include numerosi gruppi, ad esempio le *PE-CAM* (molecole di adesione tra *piastrine* e cellule endoteliali) o le *I-CAM* (molecole di adesione intercellulare), che svolgono un ruolo importante durante l'*infiammazione* promuovendo la forte adesione di alcune forme leucocitarie alle cellule endoteliali attivate. Le CAM espresse dai *neuroni* (dette *N-CAM*) sono quelle studiate da maggior tempo e perciò più conosciute; ne esistono almeno 20 tipi diversi, ciascuno dei quali è codificato da un gene distinto.

Selettine. Costituiscono una famiglia di molecole adesive le quali, *in presenza di calcio*, sono capaci di stabilire un legame con i residui sialici del glicocalice di un'altra cellula. L'estremità extracellulare delle selettine, infatti, presenta un dominio simile alle *lectine*, cui fanno seguito un dominio omologo al fattore di crescita dell'epidermide (EGF) e un numero variabile di domini omologhi alle proteine regolatorie del complemento (CRP). Delle selettine è soprattutto nota l'importanza per l'*adesione dei leucociti* all'endoteli dei capillari sanguigni, preliminare alla loro fuoriuscita verso il sito di una reazione infiammatoria.

Integrine. Le integrine svolgono un ruolo fondamentale nelle interazioni fra membrana e matrice extracellulare; infatti, i loro domini esterni si legano al *collageno* o alla *fibronectina*. Tipici ligandi intracellulari delle integrine sono proteine del citoscheletro quali la *talina*, la *α-actinina*, la *vinculina* e altre.

Tutte le integrine funzionano da eterodimeri (**Figura 3-12/C**); infatti, le loro molecole constano di due subunità (α e β) associate tra loro con legame non covalente. Molte integrine sono espresse dalle cellule in modo costitutivo, ad esempio partecipano alla formazione degli *emidesmosomi*, i vincoli tra le cellule epiteliali e le lame basali. Altre invece, per poter agire da "velcro" intercellulare, devono essere attivate da fattori extracellulari.

Caderine. Sono abbondantemente presenti sulla superficie delle cellule dei vertebrati, in particolare quelle che partecipano alla costituzione dei tessuti solidi. L'effetto "Velcro" delle caderine è forte, Ca^{2+} -dipendente (da cui il nome *Ca-aderine*) e strettamente *omofilico*: una caderina, infatti, si lega *sempre* ad un'altra caderina.

La lunga porzione extracellulare di queste CAM (**Figura 3-12/D**) è data dalla successione di un numero variabile di domini, ognuno dei quali contiene vari siti di legame per il Ca^{2+} . Anche l'estremità *N*-terminale delle molecole comprende un esteso dominio (di circa 100 aminoacidi) provvisto di siti di legame per il Ca^{2+} . La porzione intracellulare delle caderine stabilisce saldi legami con il citoscheletro (filamenti di *cheratina*, di *desmina* o di *actina*, a seconda del tipo cellulare) tramite l'interposizione di proteine di connessione note come *catenine*.

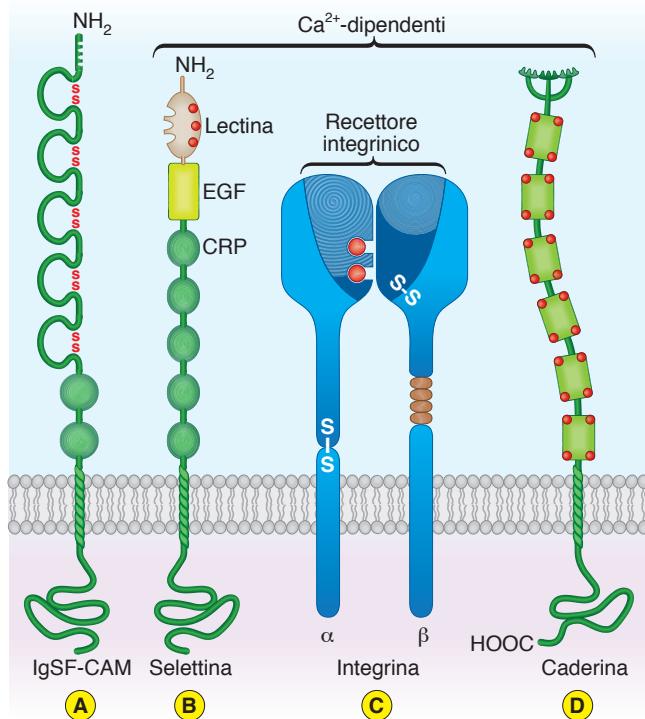


FIGURA 3-12 Rappresentazione schematica delle quattro principali classi di proteine adesive della superficie membranale (non sono illustrate le addressine). I cerchietti rossi indicano siti di legame per il Ca^{2+} extracellulare.

3.2 Vie dei secondi messaggeri

Al "capostipite" dei secondi messaggeri, l'*adenosin-monofosfato ciclico* (cAMP), si sono prima aggiunti l'*inositol trisfosfato* (IP₃) e il *diacilglicerolo* (DAG), poi il *guanosin-monofosfato ciclico* (cGMP). Alla famiglia si sono infine aggiunte (sorprendentemente) due molecole gassose: l'*ossido nitrico* (NO) e il *monos-*

Vanni Taglietti

Fondamenti di Fisiologia

generale e integrata

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali ➤ Espandi le tue risorse ➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



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

